

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.08.009
文章编号: 1005-8982(2020)08-0050-07

综述

循环肿瘤细胞与泌尿系肿瘤关系的研究进展*

熊波波, 张劲松, 李宁, 王海峰, 左毅刚, 王剑松

[昆明医科大学第二附属医院(云南省泌尿外科研究所)泌尿外科, 云南 昆明 650101]

摘要: 循环肿瘤细胞(CTC)在肿瘤传播和转移中起重要作用, 最终导致大多数癌症患者死亡。目前, 从癌症患者血液中鉴定和计数 CTC 的技术已经将 CTC 确立为癌症诊断和预后的重要临床生物标志物。CTC 具有巨大的潜力, 作为非侵入性连续的液体活检技术, 相比空间和时间限制的传统组织活检检测恶性肿瘤更精准。一旦 CTC 作为生物标志物用于泌尿系肿瘤患者的精确管理, CTC 的临床应用将更广泛, 广大癌症患者将明显受益。

关键词: 泌尿系肿瘤; 前列腺肿瘤; 肿瘤细胞, 循环; 活组织检查, 针吸; 综述

中图分类号: R737.1

文献标识码: A

Research progress on relationship between circulating tumor cells and urinary tumors*

Bo-bo Xiong, Jin-song Zhang, Ning Li, Hai-feng Wang, Yi-gang Zuo, Jian-song Wang
[Department of Urology, the 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University
(Yunnan Institute of Urology), Kunming, Yunnan 650101, China]

Abstract: Circulating tumor cells (CTC) play an important role in tumor spread and metastasis, which ultimately leads to the death of most cancers. Techniques for identifying and counting CTC from the blood of cancer patients have established CTC as important clinical biomarkers for cancer diagnosis and prognosis. CTC have great potential as non-invasive continuous liquid biopsy techniques that may be more representative of the accuracy of individual patient malignancies than traditional tissue biopsy with space and time constraints. Once CTC can be used as biomarkers for the precise management of patients with urinary tumors and for the discovery of new therapeutic agents, the clinical application of CTC will be fully realized and will benefit from a wide range of cancer patient.

Keywords: urinary bladder neoplasms; prostatic neoplasms; neoplastic cells, circulating; biopsy, needle; review

恶性肿瘤是全世界发病率和病死率最高的疾病之一^[1]。虽然目前的诊断和治疗使患者病死率降低, 但癌症转移后仍然无法治愈, 癌症转移患者的比例 $\geq 90\%$ ^[2]。循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)可能是癌症转移或复发的重要危险途径。越来越多的数据显示, 血液里存在的 CTC 与癌症转移和预后密切相关^[3]。泌尿系肿瘤诊断基本以影像学检测为准, 微

小病灶无法识别, 因此, CTC 有望成为泌尿系肿瘤早期诊断、治疗及预后预测等有价值的生物标志物。

1 CTC 生物学

CTC 是在 1 例乳腺癌死亡患者的血液中被发现的一种类似癌症细胞的细胞, 当时认为 CTC 可能来源于原发或转移灶的乳腺癌细胞, 并探索 CTC 与癌症转移

收稿日期: 2019-10-26

*基金项目: 云南省科技厅-昆明医科大学联合基础研究面上项目(No: 2017FE468-059)

[通信作者]张劲松, E-mail: zhangjinsongkm@163.com

的关系^[4]。尽管自 CTC 已发现约 150 年,但在 20 世纪 90 年代中期前,很少有研究关注 CTC,当时因技术落后,研究一直无进展。随着医学、肿瘤学、生物学、材料科学及化学等多学科研究的发展和研究者的不断努力,特别是在过去的 10 年,CTC 已成为研究领域热点^[5]。

在通过循环血液转移到远处部位期间,癌细胞需进行一系列的血管内移位-外渗-定植;一旦进入循环,CTC 必须经受循环的剪切和免疫压力。为适应生存,CTC 需要通过一些保护机制来成功地并入新组织内^[6]。一种广泛使用的理论是 CTC 必须经历上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)才能侵入,这种表型转变伴随着分子变化,使上皮细胞变得更具有侵袭性、运动性,并且能够播种远距离位点。CTC 面临的一些物理障碍可以通过 EMT 来解决,例如 EMT 细胞下调 E-钙黏蛋白,使其能够从邻近的上皮细胞分离,并上调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)活性,其通过局部细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的导航而进入微血管系统^[7]。具有间充质特征的 CTC 能预测许多癌症的不良结果,表明这种表型转变在循环/远处转移中占有优势^[8]。

在癌症患者血液中发现 CTC 簇,其由 2~50 个细胞组成,较循环中的单个细胞少。通过各种技术在几种癌症组织中检测到更大的簇,也称为肿瘤微栓子,并且循环中存在这些微栓子通常与肺癌和乳腺癌预后非常差相关^[9]。簇中的细胞显示细胞凋亡缺乏,这有助于避免其失巢凋亡;在外渗时,群集内的自分泌信号传导可促进其对远端器官新环境的快速适应^[10]。CTC 簇还可能含有来自原发部位的正常细胞,例如基质细胞,这对种子和土壤假说具有重要意义,带来自身的土壤应该只能增强种子在远处发芽的能力。另外血小板还以多种方式维持血液中的 CTC 簇^[11]。

炎症特别是慢性炎症起促进 CTC 转移的作用,白细胞介素-37(Interleukin-37, IL-37)是抗炎因子,能抑制多个促炎因子的表达。B16F1 细胞可诱导体内的炎症,用 B16F1 接种肺癌的小鼠体内 IL-37 表达导致 B16F1 小鼠肺转移下降,并伴有 B16F1 诱导的炎症抑制,说明炎症是癌症转移所必需的,并且 IL-37 可以通过抑制癌症相关的炎症反应来有效地抑制癌症转移^[12]。

CTC 的富集与分离有利于其分子和功能特征的探

索,为确定 CTC 存在的全部信息,实验室进行 DNA、RNA 蛋白分析^[9]。使用荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)和阵列比较基因组杂交技术来研究染色体重排或 CTC 基因拷贝数的变化,下一代 DNA 测序可以研究 CTC 中的全基因组突变谱、CTC 和转移瘤之间的突变谱,不仅揭示转移的驱动突变,而且发现 CTC 特异性突变,这些 CTC 特异性突变实际上也存在原发性肿瘤和转移瘤的亚克隆中^[6]。通过个性化的 CTC 分析,可以复制来自原发或转移部位的 CTC 分子发育的进化,从而可以检测不常见的耐药克隆^[7]。CTC 的生物学研究可以有助于癌症管理,从癌症或癌症治疗过程中分离 CTC 获得的信息可为患者提供个体化的治疗方法,也是癌症精准治疗的思路之一。

2 CTC 的检测

1959 最早报道过滤和沉淀检测 CTCs 的方法^[13],1964 年报道二维微滤系统微观过滤 CTC 分离方法^[14],1998 年报道的免疫磁性分离方法是最常用的检测技术^[15],2004 报道的 CellSearch 系统是美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准上市、用于检测 CTC 的第一产品,其尚未被医学界广泛接受,其原因^[16]:① CellSearch 系统(设备)相当昂贵;②每个样品的检测成本很高,因为需要抗体来捕获血液中的 CTC;③检测过程需要复杂的浓缩步骤;④每个样品的检测时间长;⑤捕获的 CTC 纯度非常低;⑥不能分离出 CTC 用于表型鉴定和分子分析;⑦敏感性和特异性低。由于这些问题,CellSearch 可能在不久的将来过时^[17]。迄今为止,已经开发 40 多种用于 CTC 检测的技术^[18]。

CTC 的检测过程包括捕获、富集、检测及释放 4 个阶段^[19]:①捕获主要是指 CTC 细胞表面表达的特异性生物标志物,例如 EpCAM 和 CD45 来捕获细胞;②富集是指 CTC 的分离,目前方法包括逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)、荧光显微镜、荧光 Spectrophotometry、光学显微镜、表面增强拉曼散射、流式细胞仪、正负浓缩技术、四氯化碳浓缩技术、三维微滤技术、惯性聚焦、直接成像及电化学方法;③检测包括 Pt@Ag 纳米花(Pt@AgNFs)和 AuNP/乙炔黑纳米材料、微流体技术、量子点及金纳米颗粒作为信号探针的检测方法;④释放富集的 CTC 用于进一步表型鉴定和分子分析^[18]。目前,CTC 检测的理想方法是

根据细胞大小进行分离和捕获；另外就是通过体外培养来区分恶性和良性细胞^[7]。

CTC 面临的 2 个主要挑战：①外周血中 CTC 含量低。估计每 1 ml 全血含有约 1×10^9 个无核红细胞、 1×10^7 个有核血细胞及 1×10^8 个血小板，每 7.5 ml 全血仅有 1 ~ 10 个 CTC，在如此庞大的血细胞中检测 CTC 是一项重大挑战；②白细胞污染。CTC 与白细胞间的大小和生物特征重叠可能导致白细胞污染，从而降低纯度^[6]。为解决第 1 个问题，目前可设计新结构或颗粒以同时捕获 CTC 以放大检测信号，以及使微芯片能够同时捕获和检测单个 CTC 和 CTC 簇。为解决白细胞污染问题，主要有无标签和基于标签的方法：一种方法是基于细胞特征扩大 CTC 的大小；另一种方法是基于亲和力结合将 CTCs 与某些颗粒组合来扩大尺寸^[20]。

3 前列腺癌

前列腺癌是男性第 2 常见的癌症，并且是全球癌症相关死亡的第 5 大原因^[21]。目前选择最合适的前列腺癌治疗方法是基于 Gleason 评分和血清前列腺特异性抗原（prostate-specific antigen, PSA）的治疗，PSA 的低特异性众所周知，其在良性前列腺增生、感染等多种情况下也会出现 PSA 升高，对疗效判定的准确性较低，不适合用于治疗监测^[22]。另外，主动监测的患者需要重复前列腺活检以确定疾病进展，然而经直肠或经会阴途径的前列腺活检是一种侵入性手术，血尿、便血、急性尿潴留、尿路感染及菌血症等并发症多发^[23]。因此，为选择合适的主动监测指标，需要更精确和侵入性更小的监测前列腺癌生物标志物。最近的一项荟萃分析表明，CTC 阳性表明预后不良，CTC 计数是抵抗性前列腺癌患者存活率的潜在独立预后因素^[24]。因此，使用 CTC 早期检测药物对特定治疗的反应，能有效避免复发。

目前，普遍认为 CTC 在前列腺癌中具有早期肿瘤诊断、疾病复发及转移扩散监测，以及生物肿瘤表征的运用前景，是代表前列腺癌的可靠实时生物标志物^[25]。因此，CTC 可用作前列腺癌患者预后、预测及临床管理的理想生物标志物。相关研究评估基线 CTC 水平的预后价值，在接受化学疗法和雄激素受体信号抑制剂治疗的患者，基线 CTC 水平与转移性患者的临床结果存在关联，治疗后患者血液中的 CTC 水平降低与较长的总生存期相关。通过观察 PSA 水平和影像

学的改变^[26-27]表明 CTC 的变化早于 PSA 的变化，体现 CTC 监测前列腺癌疗效的有效性和准确性。

升高的外周血液 CTC 水平（ ≥ 5 个细胞 /7.5 ml）在转移性去势抵抗性前列腺癌（metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC）中传递阴性预后。VOGELZANG 等^[28]在 MAINSAIL 实验中评估 208 例患者对 CTC 计数（基线或治疗后）、总生存期与多西紫杉醇治疗后的反应有关联，结果在 87 例（42%）患者中基线 CTC < 5 个细胞 /7.5 ml 血液，在 121 例（58%）患者中 ≥ 5 个细胞 /7.5 ml，CTC 计数 ≥ 5 个细胞 /7.5 ml 与较低的总生存期相关。3 个周期后，CTC 从 < 5 个细胞 /7.5 ml 增加到 ≥ 5 个细胞 /7.5 ml，缩短总生存期。而 CTC 从 ≥ 5 个细胞 /7.5 ml 减少到 < 5 个细胞 /7.5 ml 与最佳预后相关。

来自 mCRPC 患者的 CTC 中雄激素受体剪接变体 -7（androgen receptor splice variant-7, AR-V7）与对阿比特龙和恩杂鲁胺的抗性相关，然而卡巴他赛可能对 AR-V7 阳性患者有效。ONSTENK 等^[29]研究卡巴他赛对 mCRPC 患者的药效学影响，并使用 CellSearch 系统计算 CTC。29 例患者中 16 例（55%）检测到 AR-V7，其中基线 7.5 ml 血液中 ≥ 10 个 CTC 的患者占 100%，发现 CTC 中 AR-V7 的存在与无进展生存期无关，所以对卡巴他赛的反应似乎与 mCRPC 患者 CTCs 的 AR-V7 状态无关。因此卡巴他赛可能是 AR-V7 阳性 CTC 患者的有效治疗选择。

在一项 III 期临床研究中，mCRPC 患者用多西紫杉醇与来那度胺化疗 3 个周期后的 CTC 水平升高，预测存活率较低^[28]。SCHER 等^[27]的 III 期实验报道，全血中乳酸脱氢酶水平和 CTC 数量是醋酸阿比特龙和多西紫杉醇治疗 mCRPC 患者总生存期的预测因子，CTC ≥ 5 个细胞 /7.5 ml 患者的 2 年生存率为 2%，而 CTC < 5 个细胞 /7.5 ml 患者 2 年生存率为 46%（CTC 在 12 周时计数）。LORENTE 等^[30]研究表明，在初始计数 CTC ≥ 5 个细胞 /7.5 ml 治疗后，CTC 计数下降 30% 与化疗和阿比特龙治疗后 mCRPC 患者的总生存期相关。THALGOTT 等^[31]提出，CTC 计数似乎是生存和治疗反应的早期且更敏感的预测因子，并且可以为个体化治疗策略提供补充信息。

一些研究表明，根治性前列腺切除术后 CTC 与生化复发有关。在 250 例前列腺癌高危患者的研究中，外周血中前列腺干细胞抗原（prostate stem cell antigen, PSCA）mRNA 的表达是根治性前列腺切除术后生化

复发的重要预测指标^[32]。JEFFERS 等^[33]报道, 外周血前列腺特异性膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) mRNA 是根治性前列腺切除术后生化复发的预测因子, 检测外周血中含有 PSMA mRNA 细胞的方式是通过 RT-PCR 检测 CTC。

总体而言, CTC 的计数和表征已显示出对转移性和晚期前列腺癌患者预后和预测的强大潜力; 同时 CTC 检测和表征已显示出监测癌症治疗和指导精确癌症治疗的优势。然而 CTC 分子谱需要进一步的研究和探索, 需要更大型临床实验来证实其临床效用。

4 膀胱癌

膀胱癌是最常见的癌症之一, 分为非肌肉侵入性膀胱癌 (non-muscle invasive carcinoma of bladder, NMIBC) 和肌肉浸润膀胱癌 (muscle invasive carcinoma of bladder, MIBC)。NMIBC 经常复发并进展为 MIBC, 存活率降低且远处转移频繁。通过膀胱镜检查 and 活体组织标本病理检查诊断膀胱癌, 这通常伴不良反应, 因此迫切需要开发用于 MIBC 和 NMIBC 的初始检测和监测的新型诊断方法。美国 FDA 批准用于膀胱癌检测的尿液监测是可行的, 但是尿液测定的敏感性、特异性及准确性仍然不理想^[2]。为寻求新的分子标志物和多种测定法, 使用微创液体活检来识别膀胱癌中的生物标志物效果佳。血液中基于 CTC 的标志物在预后、预测及监测膀胱癌方面是有希望的潜在标志物^[34]。

CTC 可作为 NMIBC 患者危险分层的预后标志物, 可预测复发和进展。BUSETTO 等^[35]研究 155 例经病理证实诊断为高风险 NMIBC 的患者, 进行 CTC 评估后接受经尿道膀胱肿瘤切除术, 101 例患者 (A 组) 用 CellSearch 自动化系统分析, 54 例患者 (B 组) 用 CELlection Dynabeads 手动系统分析, 结果随访 28 个月, 共 65 例 (41.9%) 复发, 27 例 (17.4%) 疾病进展, 9 例 (5.8%) 淋巴结或骨转移。笔者的 CTC 分析中, A 组 20 例 (19.8%) 阳性, B 组 24 例 (44.4%), 发现 CTC 与首次复发时间有相关性。笔者观察到 75% CTC 阳性患者 (A 组) 和 83% CTC 阳性患者 (B 组) 复发率、进展时间也与 CTC 密切相关, A、B 组 CTC 患者进展率分别为 65% 和 29%。ZHANG 等^[36]一项荟萃分析也提出, 外周血中 CTC 的存在是尿路上皮癌患者预后不良的独立预测指标, 其还可以用作确认癌症诊断的非侵入性方法。

CTC 是根治性膀胱切除术 (radical cystectomy, RC) 治疗尿路上皮癌患者预后的独立危险因素, 术后复发风险更高。SOAVE 等^[37]的一项非随机前瞻性研究中, 226 例尿路上皮癌患者行 RC 治疗, 术前获得所有患者血液样本, 并使用 CellSearch 系统分析 CTC, 50 例患者 (27%) 给予铂类辅助化疗, 185 例患者可用于分析, 其中 41 例患者 (22.2%) 出现 CTC, 结果在 31 个月的中位随访期间, CTC 的存在与无辅助化疗给药患者的疾病复发和总体死亡率相关。在接受辅助化疗的患者中, 有或无 CTC 的患者比较无差异。在未化疗患者的多变量分析中, CTC 的存在是疾病复发的独立预测因子; 同时另外有研究指出, CTC 决定 RC 术后是否需要辅助化疗, 认为临床非转移性尿路上皮癌患者接受 RC 治疗时存在 CTC 是不良预后的有力预测指标, 可能对辅助化疗决策和监测有用, 但是目前证据有限, 因此强烈建议将 CTC 整合到未来的 UCB 临床实验中^[38]。

程序性死亡受体 -1 (programmed death-1, PD-1) 和程序性死亡配体 -1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 检查点抑制剂在一部分晚期膀胱癌患者中具有活性。ANANTHARAMAN 等^[39]从 MIBC 和 25 例转移性膀胱癌患者中分离 CTC 的 PD-L1 蛋白, 发现在 MIBC 和转移性膀胱癌患者中均可检测到 CTC, 在 mBCa 患者中, CK⁺ 和 CK⁻ 的 CTC 均有 PD-L1 表达。该研究结果表明通过微创过程识别晚期膀胱癌患者 CTCs 的 PD-L1 表达, 可能具有指导检查点抑制剂免疫疗法的潜力。

5 肾癌

EpCAM 是一种表达于肾癌 CTC 的上皮细胞表面蛋白, 作为特异性标志物, 可用于检测肾癌的 CTC, 但只有少数肾肿瘤表达 EpCAM, 故关于肾癌的 CTC 研究报道较少。然而, 目前不断探索其他的肾癌特异性标志物来替代 EpCAM, 以提高对肾癌 CTC 的检测^[40]。见表 1。研究发现, 晚期肾癌患者的血 CTC 水平升高, 并且与更具攻击性的表型相关^[41]。循环肾癌细胞能够预测当前和未来的转移, 还发现外周血中 CTC 的水平与肾癌中的淋巴结转移存在相关。除 CTC 波形蛋白表达状态外, 还发现外周血中 CTC 的计数与肾癌进展相关^[42]。BAI 等^[43]对肾癌患者外周血进行 CellSearch 系统和上皮肿瘤细胞大小的分离, 以研究 CTC 的临床意义, 发现肾癌患者中 CTC 的存在与较高

的临床分期相关,表明 CTC 的存在可能是肾癌患者的预后标志物。目前关于 CTC 在肾癌预后及检测方面研究较少,但通过以上的研究发现 CTC 仍可以作为肾癌患者预后的有效标志物,但需更多的临床研究分析。

6 CTC 作为预后和临床管理的理想标志物

个性化癌症医学需要开发肿瘤特异性生物标志物以优化靶向疗法的选择,同时更好地评估对治疗的反应。CTC 异质性作为生物标志物开发是一项令人期待的研究,相当于提供肿瘤的认识指纹。尽管 CTC 在血液中稀有,但表型多样性和异质性;同时获得方式

为无创简单,让 CTC 可以作为泌尿系肿瘤诊断、预后及评估治疗效果的理想生物标志物。为提高 CTC 生物标志物的精准度,可结合蛋白质组学、基因组学及转录组学的不同分子表型,结合临床相关信息,以指导基于个体患者疾病的分子特征的治疗选择。目前正在进行的临床研究,前瞻性地阐明基于 CTC 的分子标志物在预测患者反应和促进精准医学时代方面的作用。然而,基于液体活检的预测评估临床效用仍然需要通过临床试验来解决。总之,CTC 分析可以提供关于肿瘤生物学的重要信息,有可能提高治疗的质量和功效,最终目标是提高患者的生存率。见表 1。

表 1 泌尿系肿瘤相关 CTC 相关生物标志物

肿瘤类型	CTCs 相关生物标志物	作用
前列腺癌	雄激素受体 (AR)	评估 AR 靶向药物反应的生物标志物
	AR-V7	内分泌药物产生耐药机制
	CK ⁺ /VIM ⁺ /CD45 ⁻	对前列腺癌具有潜在预后价值
	FOXA1/HOXB13/CLK2/CLK3/GRHL2	转移的前列腺癌诊断价值
	EGFR	预测用多西紫杉醇化学治疗的骨转移性去势抵抗性前列腺癌患者的存活率
	ERG	反映前列腺癌进展和预后恶化
	波形蛋白和 Ki-67	为转移性去势抵抗性前列腺癌提供预后信息
	端粒酶活性	可能是转移性去势抵抗性前列腺癌总生存期的预后因素
	CD133 和 E-钙黏蛋白	预测局限前列腺癌生化复发
	CK ⁺ /CK ⁻	检测膀胱癌转移
膀胱癌	PD-L1	预测晚期膀胱癌患者总体生存率
	EGFR/KRT19、20/UPKII/TNC	膀胱癌微转移,疗效评价和预后的预测
	COXEN	预测局部肌肉浸润性膀胱癌新辅助化疗反应
	Survivin	膀胱癌患者肿瘤大小、病理分期及分级相关
肾癌	N-钙黏蛋白/CK ⁺ /CK ⁻ /CD133	转移性肾癌的无进展期相关
	HIF1A/VEGFA/VEGFR/FGFR	肾癌浸润及远处转移的存在相关
	CK19	对早期无创性诊断肾癌、预测其生物学行为有一定的参考价值

7 总结与展望

随着新的靶向和免疫疗法的出现,癌症治疗的进展将继续扩大,同时强调精确和个性化治疗。伴随微创的液体活检技术的出现,可能取代传统活体组织检查或切除标本。CTC 提供获得关于癌症的重要分子和细胞信息,提供实时预后和预测信息,有可能指导治疗决策。CTC 还具有基于细胞和功能的研究的独特优势,可以提供关于癌症转移过程的有价值的信息,包括 CTC 的产生,他们在血液中的存活,以及与血液成

分的相互作用,这些研究将继续增加人们对转移过程的了解。研究人员希望通过连续血液抽取对泌尿系肿瘤的 CTC 分析运用到临床:①确定患者预后;②实时监测肿瘤复发和治疗反应来改变癌症治疗的当前状况;③识别新的治疗靶点;④阐明耐药机制;⑤改善笔者目前对肿瘤进展和转移性疾病的理解。

参考文献:

- [1] PAOLETTI C, HAYES D F. Circulating tumor cells[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 882: 235-258.

- [2] FERREIRA M M, RAMANI V C, JEFFREY S S. Circulating tumor cell technologies[J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(3): 374-394.
- [3] CHINEN L, ABDALLAH E A, BRAUN A C, et al. Circulating tumor cells as cancer biomarkers in the clinic[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 994: 1-41.
- [4] DASGUPTA A, LIM A R, GHAJAR C M. Circulating and disseminated tumor cells: harbingers or initiators of metastasis[J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(1): 40-61.
- [5] MASUDA T, HAYASHI N, IGUCHI T, et al. Clinical and biological significance of circulating tumor cells in cancer[J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(3): 408-417.
- [6] CHEN L, BODE A M, DONG Z. Circulating tumor cells: moving biological insights into detection[J]. *Theranostics*, 2017, 7(10): 2606-2619.
- [7] CEGAN M, KOBIERZYCKI C, KOLOSTOVA K, et al. Circulating tumor cells in urological cancers[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2017, 55(3): 107-113.
- [8] LOWES L E, ALLAN A L. Circulating tumor cells and implications of the epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Adv Clin Chem*, 2018, 83: 121-181.
- [9] HWANG W L, HWANG K L, MIYAMOTO D T. The promise of circulating tumor cells for precision cancer therapy[J]. *Biomark Med*, 2016, 10(12): 1269-1285.
- [10] LI J H, AI Y W, WANG L H, et al. Targeted drug delivery to circulating tumor cells via platelet membrane-functionalized particles[J]. *Biomaterials*, 2016, 76: 52-65.
- [11] LU Y S, LIAN S, YE Y Y, et al. S-Nitrosocaptopril prevents cancer metastasis in vivo by creating the hostile bloodstream microenvironment against circulating tumor cells[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139: 535-549.
- [12] LI Y C, ZOU J M, LUO C, et al. Circulating tumor cells promote the metastatic colonization of disseminated carcinoma cells by inducing systemic inflammation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 28418-28430.
- [13] SALGADO I, HOPKIRK J F, LONG R C, et al. Tumour cells in the blood[J]. *Can Med Assoc J*, 1959, 81: 619-622.
- [14] SEAL S H. A sieve for the isolation of cancer cells and other large cells from the blood[J]. *Cancer*, 1964, 17: 637-642.
- [15] RACILA E, EUHUS D, WEISS A J, et al. Detection and characterization of carcinoma cells in the blood[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(8): 4589-4594.
- [16] LARA O, TONG X, ZBOROWSKI M, et al. Enrichment of rare cancer cells through depletion of normal cells using density and flow-through, immunomagnetic cell separation[J]. *Exp Hematol*, 2004, 32(10): 891-904.
- [17] ZOU D, CUI D X. Advances in isolation and detection of circulating tumor cells based on microfluidics[J]. *Cancer Biol Med*, 2018, 15(4): 335-353.
- [18] SHEN Z Y, WU A G, CHEN X Y. Current detection technologies for circulating tumor cells[J]. *Chem Soc Rev*, 2017, 46(8): 2038-2056.
- [19] JOOSSE S A, GORGES T M, PANTEL K. Biology, detection, and clinical implications of circulating tumor cells[J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(1): 1-11.
- [20] ZHU Z Y, QIU S, SHAO K, et al. Progress and challenges of sequencing and analyzing circulating tumor cells[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2018, 34(5): 405-415.
- [21] LIU W W, YIN B B, WANG X C, et al. Circulating tumor cells in prostate cancer: precision diagnosis and therapy[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(2): 1223-1232.
- [22] MADER S, PANTEL K. Liquid biopsy: current status and future perspectives[J]. *Oncol Res Treat*, 2017, 40(7/8): 404-408.
- [23] DI MEO A, BARTLETT J, CHENG Y, et al. Liquid biopsy: a step forward towards precision medicine in urologic malignancies[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 80.
- [24] ZHENG Y, ZHANG C, WU J, et al. Prognostic value of circulating tumor cells in castration resistant prostate cancer: a Meta-analysis[J]. *Urol J*, 2016, 13(6): 2881-2888.
- [25] CICCARESE C, MONTIRONI R, FIORENTINO M, et al. Circulating tumor cells: a reliable biomarker for prostate cancer treatment assessment[J]. *Curr Drug Metab*, 2017, 18(8): 692-699.
- [26] ROMERO D. Prostate cancer: CTCs enable early prediction of response[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(3): 134.
- [27] SCHER H I, HELLER G, MOLINA A, et al. Circulating tumor cell biomarker panel as an individual-level surrogate for survival in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(12): 1348-1355.
- [28] VOGELZANG N J, FIZAZI K, BURKE J M, et al. Circulating tumor cells in a phase 3 study of docetaxel and prednisone with or without lenalidomide in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(2): 168-171.
- [29] ONSTENK W, SIEUWERTS A M, KRAAN J, et al. Efficacy of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer is independent of the presence of AR-V7 in circulating tumor cells[J]. *Eur Urol*, 2015, 68(6): 939-945.
- [30] LORENTE D, OLMOS D, MATEO J, et al. Decline in circulating tumor cell count and treatment outcome in advanced prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(6): 985-992.
- [31] THALGOTT M, HECK M M, EIBER M, et al. Circulating tumor cells versus objective response assessment predicting survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with docetaxel chemotherapy[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(8): 1457-1464.
- [32] JOUNG J Y, CHO K S, KIM J E, et al. Prostate stem cell antigen mRNA in peripheral blood as a potential predictor of biochemical recurrence in high-risk prostate cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2010, 101(2): 145-148.
- [33] JEFFERS A, SOCHAT V, KATTAN M W, et al. Predicting prostate cancer recurrence after radical prostatectomy[J]. *Prostate*, 2017, 77(3): 291-298.
- [34] RINK M, SCHWARZENBACH H, VETTERLEIN M W, et al. The current role of circulating biomarkers in non-muscle invasive bladder cancer[J]. *Transl Androl Urol*, 2019, 8(1): 61-75.
- [35] BUSETTO G M, FERRO M, DELGIUDICE F, et al. The

- prognostic role of circulating tumor cells (CTC) in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer[J]. Clin Genitourin Cancer, 2017, DOI: 10.1016/j.clgc.2017.01.011.
- [36] ZHANG Z, FAN W, DENG Q, et al. The prognostic and diagnostic value of circulating tumor cells in bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis of 30 published studies[J]. Oncotarget, 2017, 8(35): 59527-59538.
- [37] SOAVE A, RIETHDORF S, DAHLEM R, et al. A nonrandomized, prospective, clinical study on the impact of circulating tumor cells on outcomes of urothelial carcinoma of the bladder patients treated with radical cystectomy with or without adjuvant chemotherapy[J]. Int J Cancer, 2017, 140(2): 381-389.
- [38] SOAVE A, RIETHDORF S, PANTEL K, et al. Do circulating tumor cells have a role in deciding on adjuvant chemotherapy after radical cystectomy[J]. Curr Urol Rep, 2015, 16(7): 46.
- [39] ANANTHARAMAN A, FRIEDLANDER T, LU D, et al. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) characterization of circulating tumor cells (CTCs) in muscle invasive and metastatic bladder cancer patients[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 744.
- [40] GORIN M A, VERDONE J E, van der TOOM E, et al. Circulating tumour cells as biomarkers of prostate, bladder, and kidney cancer[J]. Nat Rev Urol, 2017, 14(2): 90-97.
- [41] BLÜMKE K, BILKENROTH U, SCHMIDT U, et al. Detection of circulating tumor cells from renal carcinoma patients: experiences of a two-center study[J]. Oncol Rep, 2005, 14(4): 895-899.
- [42] LIU S J, TIAN Z H, ZHANG L, et al. Combined cell surface carbonic anhydrase 9 and CD147 antigens enable high-efficiency capture of circulating tumor cells in clear cell renal cell carcinoma patients[J]. Oncotarget, 2016, 7(37): 59877-59891.
- [43] BAI M, ZOU B, WANG Z, et al. Comparison of two detection systems for circulating tumor cells among patients with renal cell carcinoma[J]. Int Urol Nephrol. 2018. 50(10): 1801-1809.

(唐勇 编辑)

本文引用格式：熊波波，张劲松，李宁，等．循环肿瘤细胞与泌尿系肿瘤关系的研究进展 [J]．中国现代医学杂志，2020，30(8)：50-56．