·诊断研究·

〔文章编号〕 1007-0893(2022)19-0055-03 DOI：10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.19.017

循环肿瘤细胞检测对结直肠癌术后患者预后的价值

何盛泉 赖家骏 李 康 李小文 张 涛

（粤北人民医院，广东 韶关 512025）

〔摘 要〕 **目的：**评估循环肿瘤细胞（CTC）检测对结直肠癌术后患者预后的价值。**方法：**收集粤北人民医院 2018 年 11 月至 2020 年 6 月间收治的 99 例 II ~ III 期结直肠癌患者作为研究对象，患者均行结直肠癌根治性切除手术，术后 1 ~ 2 周在进行任何术后辅助治疗前采集 7.5 mL 外周血行 CTC 检测，术后 6 个月再进行 1 次 CTC 检测。根据两次 CTC 检测结果分为 L 组 36 例（两次 CTC ＜ 3 个）、H 组 34 例（两次 CTC ≥ 3 个）和 LH 组 29 例（术后 CTC ＜ 3 个，6 个月后 CTC ≥ 3 个）。术后根据美国国立综合癌症网络（NCCN）指南进行相关辅助治疗及随访，比较三组患者的临床资料和预后。**结果：**L 组的复发转移率及死亡率低于 H 组和 LH 组，H 组和 LH 组患者的复发转移率及死亡率差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。L 组的中位无进展生存时间（PFS）为 32 个月，H 组为 22 个月，LH 组为 24 个月，差异具有统计学意义（$P < 0.001$）。L 组中位总生存时间（OS）为 32 个月，H 组为 28 个月，LH 组为 26 个月，差异具有统计学意义（$P = 0.018$）。但 H 组与 LH 组患者的 PFS 及 OS 的差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论：**CTC 检测可以作为评估结直肠癌术后患者预后的一个因子，术后 CTC 正常的患者 PFS 及 OS 高于术后 CTC 升高的患者。

〔关键词〕 结直肠癌；循环肿瘤细胞；液体活检；预后

〔中图分类号〕 R 735.3+4 〔文献标识码〕 B

Prognostic Value of Circulating Tumor Cell Detection in Postoperative Colorectal Cancer Patients

HE Sheng-quan, LAI Jia-jun, LI Kang, LI Xiao-wen, ZHANG Tao

(Yuebei People's Hospital, Guangdong Shaoguan 512025)

〔**Abstract**〕 Objective To evaluate the prognostic value of circulating tumor cell (CTC) detection in postoperative patients with colorectal cancer. Methods A total of 99 patients with stage II-III colorectal cancer who were admitted to Yuebei People's Hospital from November 2018 to June 2020 were collected as the research objects. All patients underwent radical resection of colorectal cancer. 7.5 mL peripheral blood was collected for CTC detection 1 to 2 weeks after surgery before any postoperative adjuvant therapy, and another CTC detection was performed 6 months after surgery. According to the two CTC detection results, the patients were divided into group L (CTC < 3) (36 cases), group H (CTC ≥ 3) (34 cases) and group LH (CTC < 3 after surgery, CTC ≥ 3 after 6 months) (29 cases). Postoperative adjuvant therapy and follow-up were performed according to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. The clinical data and prognosis of the three groups were compared. Results The recurrence, metastasis rate and mortality rate in the group L were lower than those in the group H and group LH, and there was no significant difference between the group H and group LH ($P > 0.05$). The median progression-free survival (PFS) was 32 months in the group L, 22 months in H group, and 24 months in the group LH, and the differences were statistically significant ($P < 0.001$). The median overall survival (OS) was 32 months in L group, 28 months in the group H, and 26 months in the group LH, and the differences were statistically significant ($P = 0.018$). However, there was no significant difference in PFS and OS between the group H and the group LH ($P > 0.05$). Conclusion CTC detection can be used as a prognostic factor in patients with colorectal cancer after surgery. Patients with normal CTC after surgery have higher PFS and OS than those with elevated CTC after surgery.

〔**Keywords**〕 Colorectal cancer; Circulating tumor cell; Liquid biopsy; Prognosis

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤，全球结直肠癌发病率在恶性肿瘤中排名第 3 位，死亡率排名第 2 位 [1]。对于 II、III 期结直肠癌患者，根治性切除仍是首要治疗手段，但是仍有 30 % ~ 50 % 的患者在术后会出现复发和转移 [2]。

结直肠癌术后早期复发转移的患者往往发病隐匿，随访检查不易察觉，因此可能错过最佳治疗时机。若能寻找一种安全、高效、灵敏的检查手段，对结直肠癌术

〔收稿日期〕 2022 - 08 - 20

〔作者简介〕 何盛泉，男，副主任医师，主要从事胃肠外科工作。

后复发转移的患者做出早期、准确的诊断，将为患者的随访策略、治疗方案提供依据，达到改善预后的目的[3]。有研究表明，循环肿瘤细胞（circulating tumor cell，CTC）是结直肠癌患者的独立预后因子，它不仅能够在治疗前评估患者的预后，而且能在治疗过程中评估治疗效果[4]。基于此，本研究以II、III期结直肠癌患者为对象，评估CTC检测对患者术后的预后价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集粤北人民医院2018年11月至2020年6月间收治的99例II～III期结直肠癌患者为研究对象，所有患者均经病理学证实为结直肠腺癌，未行其他治疗，Karnofsky评分≥90分，知情同意本研究。

1.2 方法

所有患者行根治性切除手术，然后根据美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network，NCCN）指南进行治疗和随访，需要化疗的患者进行术后辅助治疗，不需化疗的患者定期复查。所有患者术后1～2周在进行任何辅助治疗前检测CTC，术后6个月再进行1次CTC检测。

CTC检测方法：采集患者7.5 mL外周血放入乙二胺四乙酸（ethylenediaminetetraacetic acid，EDTA）试管，采用阴性富集法免疫荧光原位杂交（immuno fluorescence in situ hybridization，imFISH）CTC鉴别技术，分离并收集CTC。每7.5 mL外周血中，CTC＜3个定义为正常，CTC≥3个定义为升高。根据两次CTC检测结果将患者分为三组：L组36例（两次CTC＜3个）、H组34例（两次CTC≥3个）和LH组29例（术后CTC＜3个，6个月后CTC≥3个）。

1.3 观察指标

比较三组患者年龄、性别、肿瘤分化程度、肿瘤分期、复发转移率及死亡率，以及三组患者肿瘤无进展生存时间（progression–free survival，PFS）及总生存时间（overall survival，OS）。

1.4 统计学方法

所收集的资料应用统计学软件SPSS 22.0进行分析，临床资料的比较采用χ^2检验或*Fisher*精确检验，患者PFS和OS的比较采用*Kaplan–Meier*曲线表示，采用*log–rank*检验进行统计学分析，P＜0.05表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组患者的临床资料比较

患者死亡为观察终点，截至2022年6月，99例患者共随访7～43个月，中位随访时间30个月。在随访期内，25例患者术后出现复发转移，10例患者死亡。多重比较显示，三组患者年龄、性别、肿瘤分化程度、肿瘤分期的差异均无统计学意义（P＞0.05），而三组患者复发转移率及死亡率的差异具有统计学意义（P＜0.05）。进一步比较，L组的复发转移率及死亡率低于H组和LH组，H组和LH组患者的复发转移率及死亡率差异均无统计学意义（P＞0.05），见表1。

表1 三组患者的临床资料比较 〔n(%)〕

项 目	n	L组	H组	LH组	χ^2	P
年龄					2.951	0.229
≤60岁	45	15(33.33)	13(28.89)	17(37.78)		
＞60岁	54	21(38.89)	21(38.89)	12(22.22)		
性别					4.674	0.097
男	60	26(43.33)	16(26.67)	18(30.00)		
女	39	10(25.64)	18(46.15)	11(28.21)		
肿瘤分化程度					–	1.000
低分化	8	3(37.50)	3(37.50)	2(25.00)		
中高分化	91	33(36.26)	31(34.07)	27(29.67)		
肿瘤分期					1.125	0.570
II期	36	14(38.89)	10(27.78)	12(33.33)		
III期	63	22(34.92)	24(38.10)	17(26.98)		
复发转移					–	＜0.001
有	25	1(4.00)[a]	15(60.00)	9(36.00)		
无	74	35(47.30)[a]	19(25.67)	20(27.03)		
死亡					–	0.008
是	10	0(0.00)[a]	7(70.00)	3(30.00)		
否	89	36(40.45)[a]	27(30.34)	26(29.21)		

注："–"为*Fisher*精确检验。L组—两次CTC＜3个；H组—两次CTC≥3个；LH组—术后CTC＜3个，6个月后CTC≥3个；CTC—循环肿瘤细胞。

与H组、LH组同项目比较，[a]P＜0.05。

2.2 三组患者的PFS及OS比较

L组的中位PFS为32个月，H组为22个月，LH组为24个月，差异具有统计学意义（P＜0.001）。L组中位OS为32个月，H组为28个月，LH组为26个月，差异具有统计学意义（P＝0.018）。但H组与LH组患者的PFS及OS的差异均无统计学意义（P＞0.05），见封三图1。

3 讨 论

肿瘤标志物在肿瘤的诊断及治疗中发挥着重要作用，癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）是目前公认的结直肠癌比较敏感的指标，是患者术后早期复发转移的独立危险因素[5]。但是CEA检测有一定的假阳性率及假阴性率，仅能作为一种筛查的手段[6]。而对于早期的、直径小于1 cm的微小病灶，影像学检查又很难做出明确的诊断，使得部分患者在诊断为复发转移时往往已经错失了最佳的治疗机会。根据肿瘤血行转移途径的理论，肿瘤细胞有可能从原发灶脱落进入外周血，定植在特定的靶器官并增殖，从而形成远处转移。这类进入外周血的

肿瘤细胞被称为CTC，能够从患者的血液中检测出来[7]。CTC 已经在多种实体瘤中成为关注的焦点，在判断预后、评价肿瘤疗效等方面有极大的潜力[8]。研究表明，CTC 计数是结直肠癌患者的一项独立预后因素，它不仅能在系统治疗前对患者的预后进行预测，还能在治疗过程中评估患者的反应及疗效[4]。

作为液体活检，CTC 检测具有相对无创、易于采集、取样少、标本方便保存及转运、可重复性强等特点[9]。但是快速并准确地在亿万正常细胞中鉴别并分离单个或数个 CTC 并不容易，曾一度限制了此项技术的广泛应用[10]。富集血液中 CTC 的方法有很多种，包括阴性富集法、阳性富集法、物理捕获、声波分选等，本研究采用阴性富集法免疫荧光原位杂交 CTC 鉴别技术，可获取任意大小、形状、表型变化的 CTC，适用于所有血液；同时该技术在核染色体水平鉴定 CTC，更具精准性、客观性，有较高的灵敏性及特异性[11-13]。

本研究中所有患者术后均按照结直肠癌 NCCN 指南进行治疗及随访，即 III 期、高危 II 期患者术后进行辅助化疗，是否加入本研究并不影响患者原有的治疗方案，不影响患者的预后。本研究结果表明，结直肠癌术后患者的预后与其 CTC 计数相关。术后 CTC 计数正常的患者 PFS 及 OS 均高于术后 CTC 计数升高的患者，无论是术后就已经升高，还是术后正常，但随访过程中升高。对于术后 CTC 升高的患者，复发及转移的风险升高，即使相关检查如肿瘤标志物、超声、计算机断层扫描（computer tomography，CT）等结果正常，返院复查的频率可能要在目前指南的基础上有所增加，有利于术后复发转移的早期诊断。

本研究中 H 组的复发转移率为 44.12 %，死亡率为 20.59 %，高于 LH 组的复发转移率 31.03 %，死亡 10.34 %，但两者的差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。在今后的研究中，笔者将延长随访时间并继续关注三组患者的状态，特别是 H 组与 LH 组患者的结果是否仍然一致。此外，对于复发转移的患者，还应比较 CTC 与肿瘤标志物升高的时间，如果证实 CTC 的升高早于肿瘤标志物，那么通过 CTC 检测，能够对术后复发转移的患者做出早期诊断，早期治疗，从而改善这部分患者的预后。

综上所述，CTC 检测可以作为评估结直肠癌术后患者预后的一个因子，术后 CTC 正常的患者 PFS 及 OS 高于术后 CTC 升高的患者。

〔参考文献〕

〔1〕 Sung H，Ferlay J，Siegel RL，et al．Global cancer statistics 2020：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries〔J〕．CA Cancer J Clin，2021，71(3)：209-249．

〔2〕 Gunawardene A，Desmond B，Shekouh A，et al．Disease recurrence following surgery for colorectal cancer：five year follow up〔J〕．The New Zealand Medical Journal，2018，131(1469)：51-58．

〔3〕 Cheng HY，Huang KW，Liang JT，et al．Multielectrode Radiofrequency Ablation for Resectable Metachronous Liver Metastasis from Colorectal Cancer〔J〕．J Clin Med，2021，10(16)：3712-3727．

〔4〕 Liu Y，Qian J，Feng JG，et al．Detection of circulating tumor cells in peripheral blood of colorectal cancer patients without distant organ metastases〔J〕．Cell Oncol(Dordr)，2013，36(1)：43-53．

〔5〕 Tsai HL，Huang CW，Chen CW，et al．Survival in resected stageIIcolorectal cancer is dependent on tumor depth，vascular invasion，postoperative CEA level，and the number of examined lymph nodes〔J〕．World J Surg，2016，40(4)：1002-1009．

〔6〕 Lin JK，Lin CC，Yang SH，et al．Early postoperative CEA level is a better prognostic indicator than preoperative CEA level in predicting prognosis of patients with curable colorectal cancer〔J〕．Int J Colorectal Dis，2011，26(9)：1135-1141．

〔7〕 Gogoi P，Sepehri S，Zhou Y，et al．Development of an Automated and Sensitive Microfluidic Device for Capturing and Characterizing Circulating Tumor Cells(CTCs)from Clinical Blood Samples〔J〕．PLoS One，2016，11(1)：e0147400．

〔8〕 Jeong KY，Kim EK，Park MH，et al．Perspective on cancer therapeutics utilizing analysis of circulating tumor cells〔J〕．Diagnostics(Basel)，2018，8(2)：23-32．

〔9〕 Praharaj PP，Bhutia SK，Nagrath S，et al．Circulating Tumor Cell-Derived Organoids：Current Challenges and Promises in Medical Research and Precision Medicine〔J〕．Biochim Biophys Acta(BBA)-Rev Cancer，2018，1869(2)：117-127．

〔10〕 Kamal M，Saremi S，Klotz R，et al．PIC&RUN：an integrated assay for the detection and retrieval of single viable circulating tumor cells〔J〕．Sci Rep，2019，9(1)：17470-17482．

〔11〕 Brinkmann F，Hirtz M，Haller A，et al．A versatile microarray platform for capturing rare cells〔J〕．Sci Rep，2015，5(8)：15342-15353．

〔12〕 Ozkumur E，Shah AM，Ciciliano JC，et al．Inertial focusing for tumor antigen-dependent and independent sorting of rare circulating tumor cells〔J〕．Sci Transl Med，2013，5(179)：47-67．

〔13〕 Tamminga M，Groen HH，Hiltermann TJ．Investigating CTCs in NSCLC-a Reaction to the Study of Jia-Wei Wan：A Preliminary Study on the Relationship Between Circulating Tumor Cells Count and Clinical Features in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer〔J〕．J Thorac Dis，2016，8(6)：1032-1036．