

循环肿瘤细胞对非小细胞肺癌患者预后评估的Meta分析



李明珍¹, 何韶华¹, 靳英辉^{1, 2}, 陈成¹, 阎思宇², 王永博², 刘欢¹, 周治清³, 肖涵⁴, 杨瑞瑞³, 谭力铭⁵

1. 怀化市第二人民医院精准医学中心 (湖南怀化 418000)
2. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心 (武汉 430071)
3. 怀化市第二人民医院胸部肿瘤内科 (湖南怀化 418000)
4. 怀化市第二人民医院消化肿瘤内科 (湖南怀化 418000)
5. 怀化市第二人民医院临床药学部 (湖南怀化 418000)

【摘要】目的 系统评价循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs) 在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者中的预后价值。**方法** 计算机检索中国知网、万方、中国生物医学文献服务系统、维普、PubMed、Web of Science、The Cochrane Library、Embase 数据库, 收集检测 NSCLC 患者基线 CTCs 水平的相关研究, 检索时间为建库至 2021 年 9 月 28 日。按照纳排标准筛选文献、提取资料和质量评价后, 采用 RevMan 5.3 软件和 Stata 15.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 19 项研究, 包括 1 853 例 NSCLC 患者。Meta 分析结果显示, 与低水平 CTCs 的 NSCLC 患者相比, CTCs 高水平患者在无进展生存期方面预后更差 [HR=2.49, 95%CI (1.50, 4.13), $P=0.0004$], 但对总生存期无显著预测作用 [HR=1.18, 95%CI (0.70, 1.99), $P=0.54$]。**结论** 基线 CTCs 水平对 NSCLC 患者的无进展生存期有较显著的预测作用, 但对总生存期无显著预测能力, 未来仍需进一步研究。

【关键词】 循环肿瘤细胞; 非小细胞肺癌; 预后; Meta 分析

Prognostic value of circulating tumor cells in patients with non-small cell lung cancer: a Meta-analysis

Ming-Zhen LI¹, Shao-Hua HE¹, Ying-Hui JIN^{1,2}, Cheng CHEN¹, Si-Yu YAN², Yong-Bo WANG², Huan LIU¹, Zhi-Qing ZHOU³, Han XIAO⁴, Rui-Rui YANG³, Li-Ming TAN⁵

1. Precision Medicine Centre, the Second People's Hospital of Huaihua, Huaihua 418000, Hunan Province, China
2. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
3. Department of Thoracic Oncology, the Second People's Hospital of Huaihua, Huaihua 418000, Hunan Province, China
4. Department of Gastrointestinal Oncology, the Second People's Hospital of Huaihua, Huaihua 418000, Hunan Province, China

DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202203006](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202203006)

基金项目: 怀化市科技创新计划项目 (2021R3112)

通信作者: 谭力铭, 博士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: tanliming1973@126.com

5. Department of Clinical Pharmacy, the Second People's Hospital of Huaihua, Huaihua 418000 Hunan Province, China

Corresponding author: Li-Ming TAN, Email: tanliming1973@126.com

【Abstract】Objective To systematically evaluate the prognostic value of circulating tumor cells (CTCs) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** We electronically searched CNIK, WanFang Data, CBM, VIP, PubMed, Web of Science, The Cochrane Library, and Embase database for literature regarding detection of baseline levels of CTCs and survival in NSCLC patients from inception to 28 September 2021. After screening for inclusion criteria, data extraction and quality assessment were performed followed by Meta-analysis using the RevMan 5.3 and Stata 15.0 software. **Results** 19 studies were included in this Meta-analysis with a total of 1,853 NSCLC patients. Meta-analysis revealed that NSCLC patients with high levels of CTCs had poorer progression-free survival (PFS) than those with low levels of CTCs [HR=2.49, 95% CI(1.50, 4.13), $P=0.0004$], but levels of CTCs had no significant predictive effect on overall survival (OS) [HR=1.18, 95%CI(0.70, 1.99), $P=0.54$]. **Conclusions** Baseline CTCs levels have a significant predictive effect on PFS in NSCLC patients, but have no significant predictive ability on OS. This is an area which requires further study in the future.

【Keywords】 Circulating tumor cell; Non-small cell lung cancer; Prognosis; Meta-analysis

肺癌是全球发病率及死亡率最高的恶性肿瘤之一^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 占有肺癌的 75%~80%，治疗后复发转移是患者死亡的主要原因^[2]。尽管肺癌治疗方法取得了长足进步，NSCLC 患者根治性手术后复发率仍高达 30%~70%，5 年总体生存率低于 20%^[3-4]。目前尚未发现更好的临床生物标志物能预测 NSCLC 复发高危人群^[5]。循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs) 是原发肿瘤或转移灶脱落后释放入外周血液循环的肿瘤细胞^[6]。CTCs 检测属于液体活检技术，具有非侵入性的优点，可识别术后疾病进展的高风险患者，纵向监测疾病进展和治疗反应^[7]。目前认为肿瘤复发或转移可能与进入外周血的 CTCs 有关^[8]，多项研究显示 CTCs 检测可评估直肠癌、乳腺癌及食管癌等肿瘤的预后^[9-11]，但其在监测肺癌发生发展及预后评估方面的效果尚存争议。本研究旨在对 CTCs 在 NSCLC 患者中的预后价值进行系统评价与 Meta 分析，以期对相关临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准：①研究类型为队列研究；②研究对象为病理确诊的 NSCLC 患者，肿瘤分期不限；

③暴露的测量时间为初始治疗前一周内检测其外周血基线 CTCs 水平；④结局指标包括无进展生存期(progression-free survival, PFS) 和(或) 总生存期(overall survival, OS)；⑤统计分析方法采用多变量 Cox 回归分析，基线 CTCs 水平作为其中的协变量，且报告其风险比(HR) 值及 95%CI，或有充足数据可以计算 HR 值及 95%CI。

排除标准：①病例总数低于 20 例；②无法获取或无法转换数据的研究；③非中英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网、万方、中国生物医学文献服务系统、维普、PubMed、Web of Science、The Cochrane Library、Embase 数据库，收集检测 NSCLC 患者基线 CTCs 水平的相关研究，检索时限为建库至 2021 年 9 月 28 日。中文检索词为循环肿瘤细胞、非小细胞肺癌、预后等；英文检索词为 circulating tumor cell、NSCLC、prognosis 等。采用主题词与自由词结合的方式进行检索，同时辅以手工检索和文献追溯法收集相关文献。以 PubMed 为例，具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选、资料提取与文献质量评价

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料，并交叉核对，如遇分歧，则通过讨论或由第三方解决。文献筛选时首先阅读文题和摘要，在排除明

```

#1 "lung neoplasms" [Mesh]
#2 "lung neoplasms" [Title/Abstract] OR "pulmonary neoplasms" [Title/Abstract] OR "lung cancer" [Title/Abstract] OR "lung cancers" [Title/Abstract] OR "pulmonary cancer" [Title/Abstract] OR "pulmonary cancers" [Title/Abstract] OR "cancer of the lung" [Title/Abstract] OR "cancer of lung" [Title/Abstract]
#3 "carcinoma, non-small-cell lung" [Mesh]
#4 "carcinoma, non-small-cell lung" [Title/Abstract] OR "non-small-cell lung carcinomas" [Title/Abstract] OR "non-small-cell lung carcinoma" [Title/Abstract] OR "carcinoma, non-small cell lung" [Title/Abstract] OR "non-small cell lung cancer" [Title/Abstract] OR NSCLC [Title/Abstract]
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6 "neoplastic cells, circulating" [Mesh]
#7 "neoplasm circulating cells" [Title/Abstract] OR "circulating neoplastic cells" [Title/Abstract] OR "circulating neoplastic cell" [Title/Abstract] OR "circulating tumor cells" [Title/Abstract] OR "circulating tumor cell" [Title/Abstract] OR "circulating cells, neoplasm" [Title/Abstract] OR "tumor embolisms" [Title/Abstract] OR CTC [Title/Abstract] OR CTCs [Title/Abstract] OR "CTC cluster" [Title/Abstract]
#8 #6 OR #7
#9 prognosis [Mesh]
#10 prognoses [Title/Abstract] OR "prognostic factors" [Title/Abstract] OR "prognostic factor" [Title/Abstract]
#11 #9 OR #10
#12 #5 AND #8 AND #11

```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

显不相关的文献后,进一步阅读全文,以确定最终是否纳入。资料提取内容包括:①纳入研究的基本信息,包括第一作者、样本量、CTCs检测方法、CTCs截断值等,以研究中设定的截断值定义CTCs水平,截断值及以上为高水平,反之为低水平;②文献质量评价的相关要素;③结局指标和多因素分析结果。文献质量评价采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)评分,总分为9分,分数越高,文献质量越高^[12]。

1.4 统计学分析

采用RevMan 5.3和Stata 15.0软件进行统计分析。采用倒方差法对多因素Cox模型中OS及PFS的HR值及95%CI进行数据处理,对于只提供HR值,未提供置信区间或标准差,并且通过其他途径也无法获取数据的文献,则不进行定量合成;对于未提供HR值,但有充足数据可以计算的,则通过公式换算得到近似估计HR值及置信区间;对于只提供生存曲线的研究,则参考其

他方法获取估算的HR值及置信区间^[13]。如在同一研究中有多个多因素Cox模型,则选取调整因素最多的模型纳入研究。通过Q检验和 I^2 检验进行异质性检验,若 $I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.1$,采用固定效应模型合并HR值,反之,则采用随机效应模型。对异质性来源进行分析,按CTCs检测方法、肿瘤分期及CTCs截断值进行亚组分析。对纳入研究绘制漏斗图及进行Egger检验评估发表偏倚, $P < 0.05$ 表示存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检获得相关文献2 267篇,经逐层筛选,最终纳入19项研究,其中中文5篇,英文14篇。文献筛选流程及结果见图1。

2.2 纳入文献基本特征

19项研究共包括1 853例患者。其中10项研究采用CellSearch法检测CTCs,13项研究仅纳入了肿瘤分期为III/IV期的患者,18项研究NOS质量评价 ≥ 7 分,纳入研究的基本特征和文献质量评价见表1。

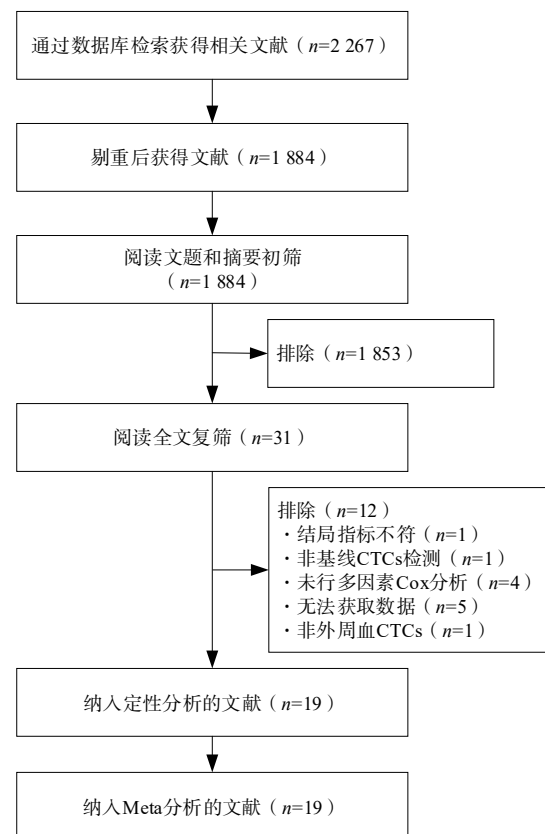


图1 文献筛选流程

Figure 1. The literature screening processes

表1 纳入文献的一般特征
Table 1. Basic characteristics of the included studies

纳入研究	检测方法	样本量 (例)	平均年龄 (岁)	肿瘤分期	病理类型	CTCs截断值 (个/mL)	高水平CTCs患者 (例)	随访时间 (月)	结局指标	多因素Cox回归模型协变量	NOS得分
Hofman 2011 ^[14]	膜过滤技术+MCG染色	208	63	I/II/III/IV	鳞癌、大细胞癌、肉瘤样癌、腺癌	≥50/10.0	64	24	PFS, OS	③⑤⑧⑨	8
Dandachi 2017 ^[15]	膜过滤技术+免疫荧光	40	67	I/II/III	腺癌	≥1/7.5	15	16	PFS	④⑧⑨	7
Coco 2017 ^[16]	膜过滤技术+苏木精伊红染色	73	67	III/IV	腺癌、鳞癌	>6/3.0	34	18	PFS, OS	①②⑤⑨⑩⑬	7
Sun 2017 ^[17]	微流控芯片+免疫荧光	143	-	I/II/III/IV	腺癌	≥1/1.0	37	-	OS	①②③⑥⑧⑨⑩⑮⑯	8
Lindsay 2017 ^[18]	CellSearch	125	-	III/IV	腺癌、鳞癌、其他	≥5/7.5	24	47	PFS, OS	-	7
Yang 2017 ^[19]	CellSearch	107	65	III/IV	NSCLC	≥5/7.5	17	-	PFS	⑥⑧⑨⑩⑪⑬	7
Zhou 2017 ^[20]	CellSearch	59	60	III/IV	腺癌、鳞癌、其他	≥2/7.5	24	-	PFS, OS	PFS分析模型: ⑧⑨⑩ OS分析模型: ⑨⑩⑪	7
Qi 2017 ^[21]	CellSearch	100	62	III/IV	鳞癌	≥5/7.5	9	4.9	PFS, OS	④⑥⑧⑨⑩⑭	7
Zhang 2016 ^[22]	免疫磁珠+免疫荧光(imFISH)	46	-	III/IV	腺癌、鳞癌	≥8/3.2	7	-	PFS, OS	②⑧⑨⑬	8
Krebs 2011 ^[23]	CellSearch	101	67	III/IV	腺癌、鳞癌、低分化癌、其他	≥5/7.5	9	5.4 ± 4.1	PFS, OS	⑧⑨⑭	7
Zhang 2021 ^[24]	LT-PCR	309	61	I/II/III/IV	腺癌、鳞癌	>8.7/3.0*	234	16 ± 9	PFS, OS	⑦⑨⑩⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒	7
Tong 2017 ^[25]	免疫磁珠+免疫荧光(imFISH)	127	59	III/IV	腺癌、鳞癌	≥8/3.2	35	10.3	PFS, OS	⑥⑨	8
Yang 2018 ^[26]	CellSearch	68	-	III/IV	NSCLC	≥5/7.5	17	-	PFS	⑧⑨⑩⑪⑬	7
Tammaing 2019 ^[27]	CellSearch	86	62	III/IV	腺癌、鳞癌、其他	≥1/7.5	29	42	PFS, OS	⑧⑨⑬	8
李慧 2019 ^[28]	CellSearch	68	60.3	I/II/III/IV	腺癌、鳞癌	≥1/7.5	18	1~48	OS	⑤⑧⑨⑫	8
李昂 2020 ^[29]	微流控芯片+免疫荧光	41	-	III/IV	腺癌、鳞癌	>6/2.0	-	-	OS	⑨⑩	6
刘秋阁 2020 ^[30]	CellSearch	54	-	III/IV	腺癌、鳞癌、其他	≥1/7.5	22	16	OS	①⑥⑨⑫	7
杜静怡 2021 ^[31]	免疫磁珠+免疫荧光(SE-iFISH)	39	-	III/IV	鳞癌	≥5/6.0	25	10~26	PFS	③⑨⑫⑰	7
陈治国 2017 ^[2]	CellSearch	59	59.7	I/II/III/IV	腺癌、鳞癌、其他	≥2/7.5	18	39.3 ± 16.8	OS	⑧⑨⑩	8

注: - : 未获得或未报告; *: 单位为FU/mL; LT-PCR: 配体靶向PCR法 (ligand-targeted PCR method); PFS: 无进展生存期 (progression-free survival); OS: 总生存期 (overall survival); NOS: 纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale); NSCLC: 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer); CTCs: 循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells); 多因素Cox回归模型协变量: ①年龄; ②性别; ③肿瘤大小; ④肿瘤分级; ⑤病理类型; ⑥吸烟史; ⑦病灶的最大标准摄取量; ⑧肿瘤分期; ⑨基线CTCs水平; ⑩转移情况; ⑪治疗后CTCs水平; ⑫治疗方式; ⑬美国东部肿瘤协作组评分; ⑭WHO体力状态评分; ⑮基质金属蛋白酶-7; ⑯基质金属蛋白酶-9; ⑰神经元特异性烯醇化酶; ⑱细胞角蛋白19片段; ⑲原发灶肿瘤代谢体积; ⑳原发灶肿瘤糖酵解总量; ㉑合并的肿瘤代谢体积; ㉒合并的病灶糖酵解总量

2.3 Meta分析结果

2.3.1 CTCs与PFS的相关性

14项研究报道了CTCs与NSCLC患者PFS的相关性^[14-16, 18-27, 31]。Meta分析结果显示,与低水平CTCs患者相比,高水平患者在PFS方面预后更差[HR=2.49, 95%CI (1.50, 4.13), $P=0.0004$],同时纳入研究的异质性较高($P < 0.001$, $I^2=86%$) (图2-A)。按CTCs检测方法、肿瘤分期、CTCs截断值进行亚组分析,结果尚未发现异质性来源,详见图2。按CTCs检测方法进行亚组分析,结果显示,采用CellSearch检测方法的高水平CTCs患者较低水平患者在PFS方面预后更差[HR=3.51, 95%CI (1.55, 7.95), $P < 0.05$] (图2-B)。按肿瘤分期、CTCs截断值的亚组分析结果显示,除截断值 ≥ 8 个/3.2 mL组外,其他各亚组均显示高水平CTCs组较低水平患者在

PFS方面预后更差(图2-C、图2-D)。

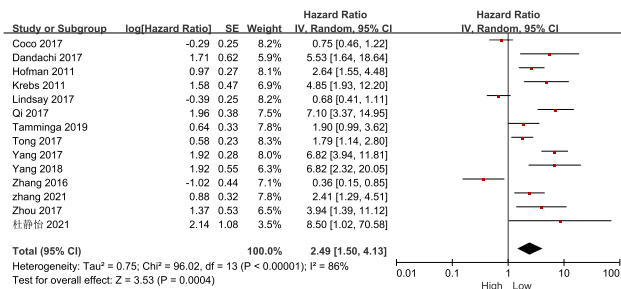
2.3.2 CTCs与OS的相关性

15项研究报道了CTCs与NSCLC患者OS的相关性^[2, 14, 16-18, 20-25, 27-30]。Meta分析结果显示,NSCLC患者的CTCs水平与其OS无显著相关性[HR=1.18, 95%CI (0.70, 1.99), $P=0.54$],同时纳入研究的异质性较高($P < 0.001$, $I^2=89%$),见图3-A。按CTCs检测方法、肿瘤分期、CTCs截断值进行亚组分析,结果尚未发现异质性来源,各亚组均显示高水平CTCs对OS并没有显著的预测能力(图3-B、图3-C、图3-D)。

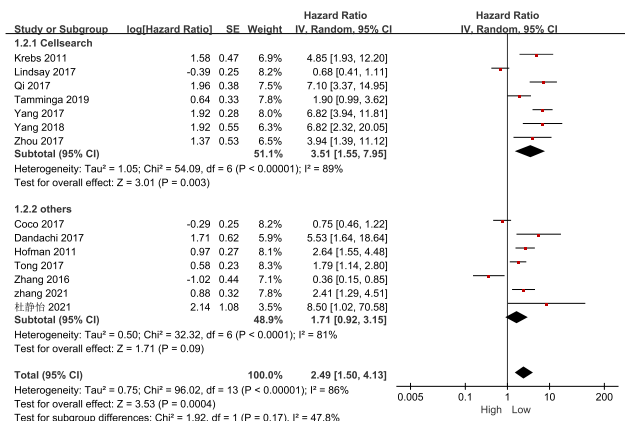
2.4 发表偏倚

针对PFS和OS研究的漏斗图显示,散点分布大体对称,且Egger检验 P 值分别为0.163、0.775,提示存在发表偏倚的可能性较小。详见图4。

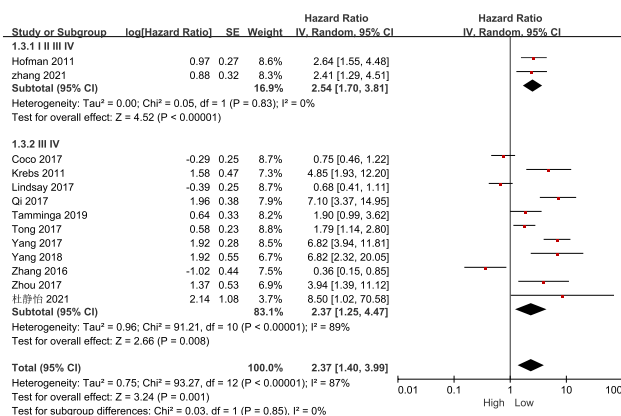
A



B



C



D

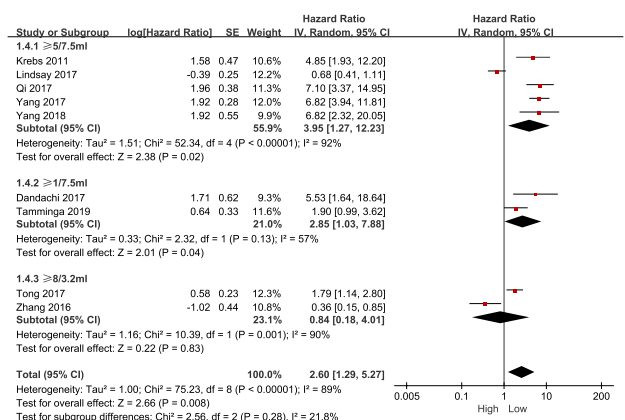
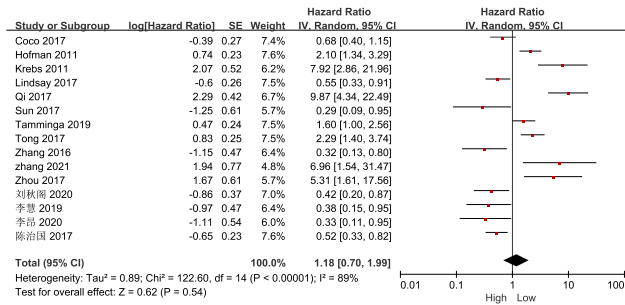


图2 CTCs与PFS的相关性

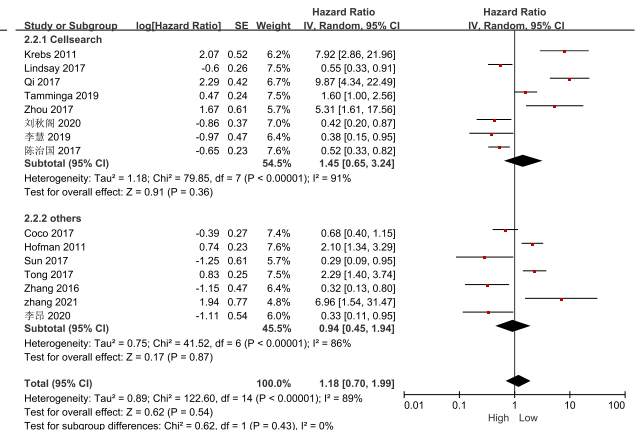
Figure 2. Correlation between CTCs and PFS

注: A.CTCs与PFS的相关性; B.按CTCs检测方法进行亚组分析; C.按肿瘤分期进行亚组分析; D.按CTCs截断值进行亚组分析

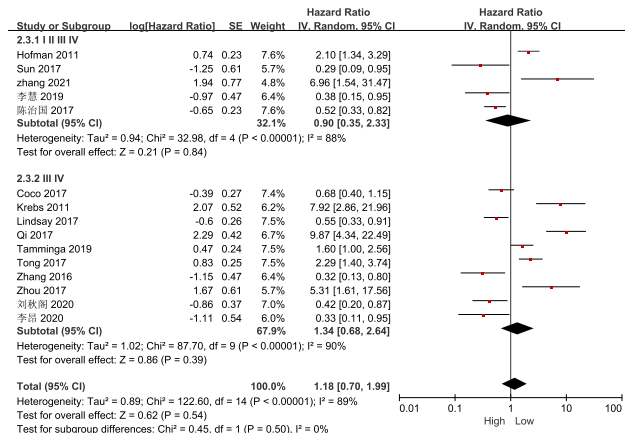
A



B



C



D

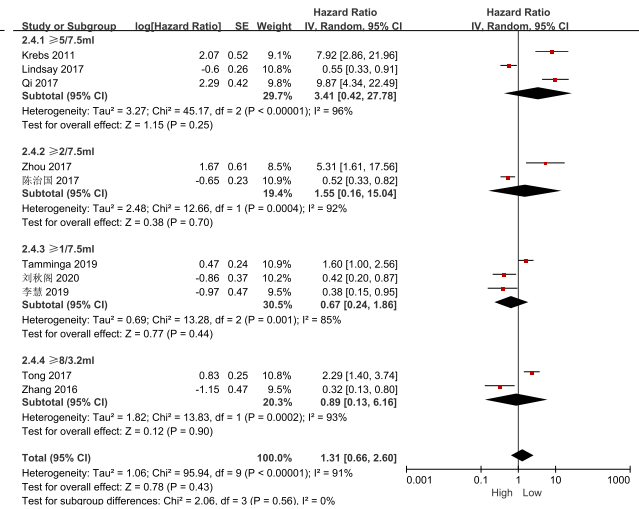
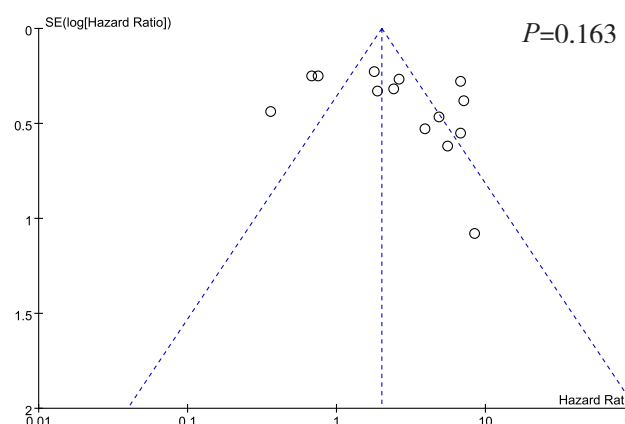


图3 CTCs与OS的相关性

Figure 3. Correlation between CTCs and OS

注: A.CTCs与OS的相关性; B.按CTCs检测方法进行亚组分析; C.按肿瘤分期进行亚组分析; D.按CTCs截断值进行亚组分析

A



B

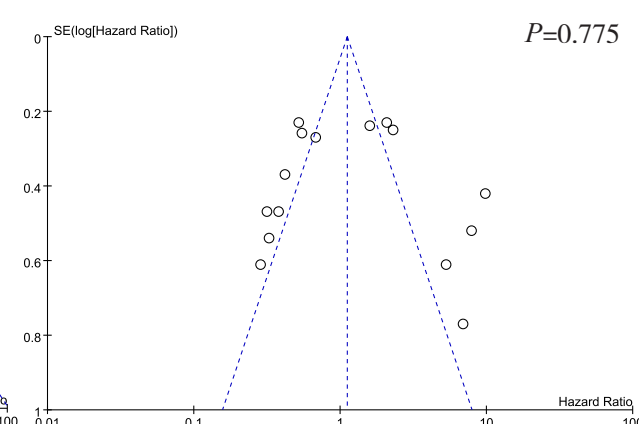


图4 发表偏倚漏斗图

Figure 4. Funnel plot verifies publication bias of studies

注: A.关于PFS研究的发表偏倚漏斗图; B.关于OS研究的发表偏倚漏斗图

3 讨论

NSCLC患者行根治性手术后5年复发率高达25%~50%，其复发以全身转移为主，局部复发并不多见^[32]。目前对于肺癌疗效的评价指标普遍采用依赖CT检测的RECIST评价标准，但对疗效判定存在一定的滞后性^[31]。近年来，随着分子诊断及靶向治疗的发展，肿瘤特异性的基因组和表观遗传学改变通常通过手术或活检来识别^[4]。由于时间和空间的异质性，基于组织的分子信息检测也存在不及时、不便利的局限性^[33]。与传统的组织活检相比，液体活检具有微创性、全面性及动态监测等优点^[33]，且更能反映患者远处转移的真实情况。CTCs检测作为液体活检的重要分支，对肿瘤患者的疗效、预后以及个体化治疗等有重要的指导作用。

目前，CTCs的检测技术包括CellSearch系统、膜过滤技术、AdnaTest系统、配体靶向PCR法（ligand-targeted PCR method, LT-PCR）等方法。其中LT-PCR是中国唯一获批的肺癌CTCs检测技术，CellSearch系统则在美国获批用于临床CTCs的检测^[34]。尽管有研究证实NSCLC患者术后CTCs的检出率约为49%^[14]，但不同检测方法的局限性依然对CTCs检测造成了较大的困难。因此可能需要更多的研究进行联合检测来提高CTCs的特异性及敏感性。此外，美国食品药品监督管理局批准了CellSearch法用于乳腺癌的推荐截断值，但未推荐用于肺癌的截断值^[8]。目前，国际上对肺癌CTCs阳性判断标准并不统一，尚需大样本、多中心的研究予以证实^[34]。

肿瘤细胞的血行播散是肿瘤出现远处转移的主要原因^[35]。原发灶肿瘤细胞在合适的微环境下发生上皮-间质转化，导致细胞间黏附能力减弱、迁移和侵袭能力增强，脱离原发灶后进入外周血循环形成CTCs^[36]。有研究发现上皮-间质转化和肿瘤播散入血早于肿瘤转移病灶形成，因此在影像学可检测的实体病灶形成之前进行高危人群CTCs检测对早期肺癌的筛查具有重要的预测作用^[37]。CTCs水平可以反映肿瘤负荷和生物侵袭性^[38]。CTCs检测在恶性肿瘤预后中的潜力已在多项研究中得到证实^[9-11]。Ried等研究发现，I期肿瘤患者外周血中CTCs数量小于3个/mL，II~III期患者CTCs计数为3~20个/mL，IV期患

者CTCs计数大于20个/mL^[39]，提示CTCs水平与肿瘤分期可能存在相关性。患者经过放化疗、靶向治疗或根治性手术后监测血液中的CTCs水平也可以在一定程度上反映手术和药物治疗的疗效，CTCs计数减少时意味着患者对该治疗方案反应良好，反之则可能出现了耐药性或肿瘤进展^[36]。本研究显示CTCs检测对NSCLC患者的PFS具有较显著的预测作用，这与Jiang等Meta分析结果一致^[8]。杜静怡等研究也证实了患者基线CTCs计数与PFS相关，且在多因素Cox分析中基线CTCs计数是影响患者PFS的独立因素^[31]。在亚组分析中，仅其他CTCs检测方法及其截断值 ≥ 8 个/3.2mL组的结果显示基线CTCs水平对PFS无显著预测作用，这可能是由于不同CTCs检测方法的特异性及敏感性存在差异。此外，虽然纳入研究的数据显示CTCs计数越多，NSCLC患者的OS越短，但本研究中的结果显示基线CTCs水平对OS无显著预测能力，这可能是由于人口学特征及临床混杂因素对患者的OS影响较大，如年龄、身体状况及治疗依从性等。

本研究尚存一定的局限性：①不同CTCs检测方法的特异性及敏感性可能会导致偏倚，且CTCs阳性判断标准（截断值）也尚未统一，未来需进一步规范；②受限于纳入研究数量，无法对病理分型、随访时长等对结果的影响展开分析，且各研究多因素Cox回归模型也存在不一致性，不同研究之间可能存在潜在偏倚；③当前纳入研究缺乏长期随访数据，CTCs对长期结局的预后作用仍需未来研究的证据支持。

综上所述，本研究显示CTCs高水平组NSCLC患者相较于低水平组患者的PFS更差，差异达到统计学意义，亚组分析结果表明无论肿瘤分期早晚，CTCs高水平组相较于低水平组患者的PFS更差，但CTCs水平与OS的相关性并不显著。外周血CTCs监测已被证明可早于影像学检查检测出肿瘤发生发展，但基于CTCs结果的早期干预能否让患者真正获益尚不明确。CTCs可作为早期识别患者潜在转移灶的辅助指标，有助于评估NSCLC患者疗效及预后。然而，更重要的是标准化的液体活检技术需要在未来得到证实，以及需要更多的前瞻性研究来验证CTCs技术预测肿瘤复发的适用性及经济性，从而增加CTCs的临床效用。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7–33. DOI: [10.3322/caac.21654](https://doi.org/10.3322/caac.21654).
- 2 陈治国, 胡红玲, 陈宝钧. 外周血循环肿瘤细胞与非小细胞肺癌临床病理因素及预后的关系 [J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(23): 3894–3898. [Chen ZG, Hu HL, Chen BJ. The prognostic value of peripheral circulating tumor cells in non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Practical Medicine*, 2017, 33(23): 3894–3898.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-5725.2017.23.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5725.2017.23.011).
- 3 Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 893: 1–19. DOI: [10.1007/978-3-319-24223-1_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1).
- 4 Liang H, Huang J, Wang B, et al. The role of liquid biopsy in predicting post-operative recurrence of non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 7): S838–S845. DOI: [10.21037/jtd.2018.04.08](https://doi.org/10.21037/jtd.2018.04.08).
- 5 刘少博, 黄波. 基于生物信息学方法识别肺腺癌预后相关基因及预后风险模型的构建 [J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(23): 2880–2892. [Liu SB, Huang B. Identification of prognostic genes and construction of prognostic risk model of lung adenocarcinoma based on bioinformatics[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2021, 37(23): 2880–2892.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-484X.2021.23.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-484X.2021.23.013).
- 6 茆春国, 邓波. 肺癌循环肿瘤细胞侵袭转移机制的研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(3): 189–195. [Mao CG, Deng B. Research advances in the mechanism of invasion and metastasis of circulating tumor cells in lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2020, 23(3): 189–195.] DOI: [10.3779/j.issn.1009-3419.2020.03.09](https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2020.03.09).
- 7 Heidrich I, Abdalla TSA, Reeh M, et al. Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as a liquid biopsy marker in colorectal cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(18): 4500. DOI: [10.3390/cancers13184500](https://doi.org/10.3390/cancers13184500).
- 8 Jiang SS, Deng B, Feng YG, et al. Circulating tumor cells prior to initial treatment is an important prognostic factor of survival in non-small cell lung cancer: a meta-analysis and system review[J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1): 262. DOI: [10.1186/s12890-019-1029-x](https://doi.org/10.1186/s12890-019-1029-x).
- 9 Yan WT, Cui X, Chen Q, et al. Circulating tumor cell status monitors the treatment responses in breast cancer patients: a meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43464. DOI: [10.1038/srep43464](https://doi.org/10.1038/srep43464).
- 10 石晓欣, 安建虹, 黄业恩, 等. 循环肿瘤细胞和播散肿瘤细胞对食管癌患者预后的 meta 分析 [J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(2): 266–273. [Shi XX, An JH, Huang YE, et al. Prognostic value of circulating tumor cells and disseminated tumor cells in patients with esophageal cancer: a meta-analysis[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2017, 37(2): 266–273.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-4254.2017.02.21](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-4254.2017.02.21).
- 11 Salvianti F, Gelmini S, Mancini I, et al. Circulating tumour cells and cell-free DNA as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer: the OMITERC prospective study[J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(1): 94–100. DOI: [10.1038/s41416-021-01399-6](https://doi.org/10.1038/s41416-021-01399-6).
- 12 Stang A. Critical evaluation of the Newcastle–Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603–605. DOI: [10.1007/s10654-010-9491-z](https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z).
- 13 Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis[J]. *Trials*, 2007, 8, 16. DOI: [10.1186/1745-6215-8-16](https://doi.org/10.1186/1745-6215-8-16).
- 14 Hofman V, Bonnetaud C, Ilie MI, et al. Preoperative circulating tumor cell detection using the isolation by size of epithelial tumor cell method for patients with lung cancer is a new prognostic biomarker[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(4): 827–835. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-10-0445](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0445).
- 15 Dandachi N, Tiran V, Lindenmann J, et al. Frequency and clinical impact of preoperative circulating tumor cells in resectable non-metastatic lung adenocarcinomas[J]. *Lung Cancer*, 2017, 113: 152–157. DOI: [10.1016/j.lungcan.2017.10.003](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.10.003).
- 16 Coco S, Alama A, Vanni I, et al. Circulating cell-free DNA and circulating tumor cells as prognostic and predictive biomarkers in advanced non-small cell lung cancer patients treated with first-line chemotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5): 1035. DOI: [10.3390/ijms18051035](https://doi.org/10.3390/ijms18051035).
- 17 Sun Y, Chen Y, Li S, et al. NanoVelcro-captured CTC number concomitant with enhanced serum levels of MMP7 and MMP9 enables accurate prediction of metastasis and poor prognosis in patients with lung adenocarcinoma[J].

- Int J Nanomedicine, 2017, 12: 6399–6412. DOI: [10.2147/IJN.S144033](https://doi.org/10.2147/IJN.S144033).
- 18 Lindsay CR, Faugeron V, Michiels S, et al. A prospective examination of circulating tumor cell profiles in non-small-cell lung cancer molecular subgroups[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(7): 1523–1531. DOI: [10.1093/annonc/mdx156](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx156).
- 19 Yang B, Qin A, Zhang K, et al. Circulating tumor cells predict prognosis following tyrosine kinase inhibitor treatment in EGFR-mutant non-small cell lung cancer patients[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(9): 1601–1606. DOI: [10.3727/096504017X14928634401178](https://doi.org/10.3727/096504017X14928634401178).
- 20 Zhou J, Dong F, Cui F, et al. The role of circulating tumor cells in evaluation of prognosis and treatment response in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(4): 825–833. DOI: [10.1007/s00280-017-3269-x](https://doi.org/10.1007/s00280-017-3269-x).
- 21 Qi Y, Wang W. Clinical significance of circulating tumor cells in squamous cell lung cancer patients[J]. *Cancer Biomark*, 2017, 18(2): 161–167. DOI: [10.3233/CBM-160090](https://doi.org/10.3233/CBM-160090).
- 22 Zhang Z, Xiao Y, Zhao J, et al. Relationship between circulating tumour cell count and prognosis following chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Respirology*, 2016, 21(3): 519–525. DOI: [10.1111/resp.12696](https://doi.org/10.1111/resp.12696).
- 23 Krebs MG, Sloane R, Priest L, et al. Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(12): 1556–1563. DOI: [10.1200/JCO.2010.28.7045](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.7045).
- 24 Zhang F, Wu X, Zhu J, et al. 18F-FDG PET/CT and circulating tumor cells in treatment-naïve patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(10): 3250–3259. DOI: [10.1007/s00259-021-05260-z](https://doi.org/10.1007/s00259-021-05260-z).
- 25 Tong B, Xu Y, Zhao J, et al. Prognostic significance of circulating tumor cells in non-small cell lung cancer patients undergoing chemotherapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49): 86615–86624. DOI: [10.18632/oncotarget.21255](https://doi.org/10.18632/oncotarget.21255).
- 26 Yang B, Zheng D, Zeng Y, et al. Circulating tumor cells predict prognosis following secondline AZD 9291 treatment in EGFR-T790M mutant non-small cell lung cancer patients[J]. *J BUON*, 2018, 23(4): 1077–1081. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30358214/>.
- 27 Tamminga M, de Wit S, Schuurin E, et al. Circulating tumor cells in lung cancer are prognostic and predictive for worse tumor response in both targeted- and chemotherapy[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(6): 854–861. DOI: [10.21037/tlcr.2019.11.06](https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.11.06).
- 28 李慧, 赵丹丹, 钟睿, 等. CellSearch 技术检测非小细胞肺癌患者外周血中循环肿瘤细胞数并分析其与预后的相关性[J]. *肿瘤*, 2019, 39(10): 804–812. [Li H, Zhao DD, Zhong R, et al. Number of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with non-small cell lung cancer detected by CellSearch and its correlation with prognosis[J]. *Tumor*, 2019, 39(10): 804–812.] DOI: [10.3781/j.issn.1000-7431.2019.33.834](https://doi.org/10.3781/j.issn.1000-7431.2019.33.834).
- 29 李昂, 何晓东, 沈佐君. 晚期非小细胞肺癌患者化疗前后的外周血循环肿瘤细胞计数与预后的关系[J]. *当代医学*, 2020, 26(25): 126–127. [Li A, He XD, Shen ZJ. Relationship between circulating tumor cell count and prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer before and after chemotherapy[J]. *Contemporary Medicine*, 2020, 26(25): 126–127.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-4393.2020.25.051](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-4393.2020.25.051).
- 30 刘秋阁, 刘亚楠, 王刚, 等. 循环肿瘤细胞监测在晚期非小细胞肺癌疗效评价和预后评估中的作用[J]. *中国医科大学学报*, 2020, 49(9): 812–817, 823. [Liu QG, Liu YN, Wang G, et al. Role of circulating tumor cell monitoring in the therapy efficacy evaluation and prognosis assessment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Journal of China Medical University*, 2020, 49(9): 812–817, 823.] DOI: [10.12007/j.issn.0258-4646.2020.09.009](https://doi.org/10.12007/j.issn.0258-4646.2020.09.009).
- 31 杜静怡, 徐兴祥, 卞家蓉. 外周血循环肿瘤细胞在晚期肺鳞癌患者免疫联合化疗疗效及预后中的价值初探[J]. *中国现代医药杂志*, 2021, 23(3): 9–14. [Du JY, Xu XX, Bian JR. Preliminary study on the value of peripheral blood circulating tumor cells in the efficacy and prognosis of immunotherapy combined with chemotherapy in patients with advanced lung squamous cell carcinoma[J]. *Modern Medicine Journal of China*, 2021, 23(3): 9–14.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-9463.2021.03.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-9463.2021.03.003).
- 32 陈罗军, 李娜, 宋启斌. 循环肿瘤细胞预测非小细胞肺癌患者预后价值的 Meta 分析[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2017, 24(10): 1162–1167. [Chen LJ, Li N, Song QB. Predictive value of circulating tumor cells for prognosis in NSCLC patients: a Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of*

- Clinical Oncology and Rehabilitation, 2017, 24(10): 1162–1167.] DOI: [10.13455/j.cnki.cjcor.2017.10.03](https://doi.org/10.13455/j.cnki.cjcor.2017.10.03).
- 33 Zhang YC, Zhou Q, Wu YL. The emerging roles of NGS-based liquid biopsy in non-small cell lung cancer[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 167. DOI: [10.1186/s13045-017-0536-6](https://doi.org/10.1186/s13045-017-0536-6).
- 34 吴方, 焦娟, 杨家树, 等. 循环肿瘤细胞检测在肺癌中的研究进展 [J]. 临床检验杂志, 2019, 37(8): 593–595. [Wu F, Jiao J, Yang JS, et al. Research progress of circulating tumor cell detection in lung cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2019, 37(8): 593–595.] DOI: [10.13602/j.cnki.jcls.2019.08.08](https://doi.org/10.13602/j.cnki.jcls.2019.08.08).
- 35 Lozar T, Gersak K, Cemazar M, et al. The biology and clinical potential of circulating tumor cells[J]. Radiol Oncol, 2019, 53(2): 131–147. DOI: [10.2478/raon-2019-0024](https://doi.org/10.2478/raon-2019-0024).
- 36 闵梦云, 尹宜发, 赵新程, 等. 循环肿瘤细胞在肺癌中的临床研究进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(1): 6–10. [Min MY, Yin YF, Zhao XC, et al. Clinical research progress on circulating tumor cells in lung cancer[J]. Journal of Chinese Oncology, 2018, 24(1): 6–10.] DOI: [10.11735/j.issn.1671-170X.2018.01.B002](https://doi.org/10.11735/j.issn.1671-170X.2018.01.B002).
- 37 Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM, et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation[J]. Cell, 2012, 148(1–2): 349–361. DOI: [10.1016/j.cell.2011.11.025](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.025).
- 38 Alix-Panabières C, Pantel K. Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as liquid biopsy[J]. Cancer Discov, 2016, 6(5): 479–491. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-15-1483](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-1483).
- 39 Ried K, Eng P, Sali A. Screening for circulating tumour cells allows early detection of cancer and monitoring of treatment effectiveness: an observational study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2017, 18(8): 2275–2285. DOI: [10.22034/APJCP.2017.18.8.2275](https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.8.2275).

收稿日期: 2022 年 03 月 02 日 修回日期: 2022 年 03 月 17 日
本文编辑: 桂裕亮 黄 笛

引用本文: 李明珍, 何韶华, 靳英辉, 等. 循环肿瘤细胞对非小细胞肺癌患者预后评估的 Meta 分析 [J]. 医学新知, 2022, 32(4): 250–259. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202203006](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202203006)
Li MZ, He SH, Jin YH, et al. Prognostic value of circulating tumor cells in patients with non-small cell lung cancer: a Meta-analysis[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2022, 32(4): 250–259. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202203006](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202203006)