

卵巢癌循环肿瘤细胞的生物学特性及其临床应用进展

孙昱 符达 刘兴党

200040 上海, 复旦大学附属华山医院核医学科

通信作者: 刘兴党, Email: xingdliu@yahoo.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.01.012

【摘要】 卵巢癌病死率在妇科生殖系统恶性肿瘤中位居第一位, 卵巢癌早期无特异性症状, 就诊时多数已为晚期, 卵巢癌患者高病死率的主要原因是复发和转移。外周血循环肿瘤细胞在肿瘤的复发和转移过程中起重要作用。近年来, 循环肿瘤细胞已广泛应用于多种恶性肿瘤的诊断和预后评估。笔者就卵巢癌患者外周血循环肿瘤细胞的生物学特性和应用进展作一综述。

【关键词】 卵巢肿瘤; 肿瘤循环细胞; 生物学特性; 诊断; 预后评估

Progress in biological characteristics and clinical application of circulating tumor cells in ovarian cancer

Sun Yu, Fu Da, Liu Xingdang

Department of Nuclear Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Liu Xingdang, Email: xingdliu@yahoo.com

【Abstract】 Ovarian cancer ranks first among gynecologic malignancy-related mortalities. Early stage of ovarian cancer does not show specific symptoms, and most cases are diagnosed in advanced stages. The major causes of death are relapse and metastasis, and circulating tumor cells play fundamental roles in these processes. These tumor cells have been widely used recently in detection and prognostic evaluation of many types of malignant tumors. This work reviews the progress in biological characteristics of circulating tumor cells and their clinical application in ovarian cancer.

【Key words】 Ovarian neoplasms; Neoplasm circulating cells; Biological characteristics; Diagnosis; Prognostic evaluation

卵巢癌是妇科生殖系统的恶性肿瘤之一, 发病率仅次于宫颈癌和子宫内膜癌, 位居第三位, 但其病死率在妇科生殖系统疾病中占第一位。卵巢位于盆腔深处, 早期无特异性症状, 就诊时多数患者已为晚期。晚期患者的5年生存率仅为20%~30%^[1], 其高病死率的主要原因是复发和转移。外周血循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)在转移和复发过程中起着重要作用。早在1869年, Ashworth在1例癌症死亡患者的外周血中发现了类似肿瘤细胞的细胞, 并首次提出了CTCs的概念^[2]。由于外周血中CTCs的数量稀少, 每 $10^6\sim 10^7$ 个单核细胞中才发现1个CTCs, 因此对检测CTCs的特异度和灵敏度有极高的要求。近年来, 检测技术蓬勃发展, 检测的灵敏度和特异度也逐渐提高, 检测方法主要是基于CTCs的生物学特性, 目前CTCs已广泛应用于临床, 许多学者在不同的癌症疾病中做了关于CTCs的研究^[3-5]。有学者发现, CTCs对卵

巢癌的早期诊断、预后评估等有重要价值^[6-8]。本文就卵巢癌CTCs的生物学特性及其应用进展作一综述。

1 CTCs的生物学特性

1.1 CTCs的形态特征

CTCs是原发肿瘤细胞脱落, 直接或经淋巴系统间接进入外周血, 因此其具有原发肿瘤的形态特性, 例如核质比高、直径较白细胞大、胞核呈颗粒状或斑点状等^[9]。Vona等^[10]对多种癌细胞系和外周血单核细胞进行细胞面积比较发现, 癌细胞系的面积范围为 $396\sim 796\ \mu\text{m}^2$, 均大于外周血单核细胞系。Choi等^[11]对卵巢癌细胞系OVCAR-3进行研究发现, 癌细胞的体积大于白细胞, 其直径为 $16\sim 25\ \mu\text{m}$, 而白细胞的直径为 $7.3\sim 11.2\ \mu\text{m}$, 该研究利用癌细胞直径大于白细胞的特性对外周血中CTCs进行检测, 其有效率可达88%。

1.2 CTCs 与上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)

肿瘤细胞从原发肿瘤脱落进入外周血需要经过 EMT。EMT 是上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的过程,它是 CTCs 形成的关键步骤。EMT 后的 CTCs 迁移和侵袭能力增强,在 EMT 过程中,上皮细胞失去极性,与周围细胞接触减少,细胞间连接破坏,细胞内肌动蛋白骨架重组,表现为细胞角蛋白(cytokeratins, CK)下调和波形蛋白上调。EMT 过程中还分泌大量的基质金属蛋白酶,作用于细胞外间质,使肿瘤细胞更容易离开所在部位和移走,进而向邻近组织侵袭或者进入血管并向远处转移^[12]。CKs 是上皮细胞中间纤维的主要组成蛋白,其对上皮细胞及组织的稳定性和完整性具有重要功能。角蛋白可分为 I 型酸性角蛋白和 II 型中性角蛋白, I 型包括 K9、K10、K12-K20、K31、K32 等; II 型包括 K1-K5、K7、K8、K71-K80 等。角蛋白在不同肿瘤组织中存在特异性表达,多数腺癌表达单层上皮角蛋白 K8、K18 和 K19,而 K7、K20 的表达是不相同的,在卵巢癌、乳腺癌、肺癌等中, K20 的表达较低,而大部分大肠腺癌中, K7 表达相对较低^[13]。孙凯旋等^[14]对 54 例卵巢上皮性癌和 24 例卵巢良性肿瘤患者手术切除病灶,并进行 CK7 的免疫组化分析发现, 85.19% 卵巢癌表达 CK7,而良性肿瘤仅有 16.67% 表达 CK7。孙红敏等^[15]对原发卵巢癌、结肠转移性卵巢癌及原发结肠性腺癌组织中 CK7 和 CK20 进行分析发现, 3 种癌组织表达 CK7 的阳性率分别为 95.6%、13.3% 和 20.0%, 表达 CK20 的阳性率分别为 33.3%、86.7% 和 90%。Juson 等^[16]应用 CK7 及 CK20 检测卵巢癌患者血液中的 CTCs。因此,研究提示 CK7 和 CK20 可以用来检测卵巢癌患者外周血中的 CTCs。

1.3 卵巢癌患者 CTCs 分子特性

1.3.1 上皮细胞黏附分子(epithelial cellular adhesion molecule, EpCAM)

EpCAM 是上皮细胞跨膜糖蛋白,可在人上皮性肿瘤中表达,如结肠、乳腺、前列腺、肝脏、卵巢等肿瘤,但在血细胞中不表达。因此, EpCAM 可以作为检测外周血中 CTCs 的分子标志物。目前,唯一被美国食品药品监督管理局认证的用于检测 CTCs 的 CellSearch 系统正是基于该原理运行的。Poveda 等^[9]用该检测方法对 672 例经药物治疗的卵

巢癌患者进行研究发现,外周血 CTCs ≥ 2 个/ml 的患者比 CTCs < 2 个/ml 的患者的无进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)要短。其他研究也有用 EpCAM 来检测 CTCs^[8,17-18]。但是,最近有研究发现,某些侵袭性肿瘤细胞在进行 EMT 过程中会丢失 EpCAM,这就导致了检测 CTCs 的不准确性^[11]。

1.3.2 切除修复交叉互补蛋白 1(excision repair cross-complement group 1, ERCC1)

铂类药物通过与 DNA 形成加合物而杀伤肿瘤细胞,细胞内的核酸切除修复系统负责修复铂类药物所造成的损伤,该系统至少涉及 16 个基因,其中最关键的是 ERCC1 基因。ERCC1 负责识别加合物并将其切除,进而启动 DNA 修复机制以修复 DNA 损伤^[19]。蒋胜等^[19]对 63 例卵巢癌患者的癌组织总 RNA 进行分析发现, ERCC1 mRNA 表达水平能够预测上皮性卵巢癌患者的化疗反应性及术后生存期, ERCC1 表达水平高意味着患者更有可能对化疗耐药,并且生存时间要明显短于低水平表达组。基于这一点, Kuhlmann 等^[20]研究分析 CTCs 上 ERCC1 的表达是否可以作为铂耐药的血液标志,结果发现, ERCC1 阳性的 CTCs 不仅是铂耐药的独立预测因子,而且还是 OS 和 PFS 的独立预测因子。

1.3.3 亲环素 C(cyclophilin C, PPIC)

基于 EpCAM 的检测在 CTCs 方面有局限性, Obermayr 等^[21]通过对比卵巢癌患者的癌组织、外周血样本和健康者的外周血样本,发现 11 个 CTCs 标记候选基因,其中 PPIC 表达量最高,在 49 例基础治疗前和 19 例化疗后的 CTCs 阳性患者中,发现 PPIC 过表达的比例分别为 69% 和 68%,而 EpCAM 的阳性率仅为 8% 和 4%。化疗后,铂耐药的患者比铂敏感的患者更能检测到 PPIC 阳性的 CTCs。因此,化疗后 6 个月检测到 PPIC 阳性的 CTCs 是短期无病生存(disease free survival, DFS)和 OS 的独立预测因子,而治疗前 PPIC 阳性的 CTCs 与生存期无关。PPIC 阳性的 CTCs 可以作为铂耐药及治疗后 DFS 和 OS 的预测因子。

1.3.4 叶酸受体

最近的免疫组化分析表明, 90% 的卵巢癌和子宫内膜癌患者的癌组织过表达维生素叶酸受体,而大部分正常组织中缺乏叶酸受体或者表达不能进入

循环系统的叶酸受体。1个卵巢癌细胞平均有100~300万个叶酸受体,而1个正常细胞叶酸受体的数量<50 000个。在血液样本中检测 CTCs 更为重要的原因是除了一些激活的单核细胞的亚型会表达功能性叶酸受体外,没有其他的非恶性肿瘤细胞会表达功能性叶酸受体。这种差异可以用来区分 CTCs 和外周血单核细胞^[22]。He 等^[22]正是通过此差异对 20 例卵巢癌患者和 16 名健康对照者进行 CTCs 的检测,发现在 18 例卵巢癌患者中检测出了 CTCs,平均值为 222 个/ml,中位数为 15 个/ml,最大值为 3118 个/ml,而 16 名健康对照者外周血中的 CTCs 数量微乎其微,平均为 0.4 个/ml,中位数为 0.3 个/ml,最大值为 1.5 个/ml。

1.3.5 黏蛋白 1(mucin 1, MUC1)

MUC1 是一种高度糖基化的 1 型转膜糖蛋白,这种糖蛋白以变异形式在恶性肿瘤的细胞表面过度表达,肿瘤相关性 MUC1 蛋白结构不同于正常组织的 MUC1 蛋白结构。MUC1 在正常上皮组织中起重要作用,在肿瘤中可抑制细胞与细胞间的黏附,可使肿瘤细胞从肿瘤细胞巢中逃逸而形成继发转移灶^[23]。MUC1 蛋白在正常的卵巢上皮中很少表达,而当卵巢肿瘤从良性转为恶性时,MUC1 表达上调^[24]。Wang 等^[25]对 42 个原发性上皮卵巢癌手术病灶和 30 个相对应的腹腔转移病灶、60 例石蜡包埋卵巢癌病灶、20 例宫颈癌患者的正常卵巢组织进行 MUC1 的免疫组化分析发现,92%原发性卵巢癌病灶、90%相关的转移病灶、95%的石蜡包埋卵巢癌病灶有 MUC1 表达,而正常卵巢组织中仅 5%有 MUC1 表达,说明 MUC1 在卵巢癌原发和转移部位高表达。该研究还发现 MUC1 与肿瘤分期、分级、残留病变和腹水有关。Feng 等^[23]对 23 例良性卵巢肿瘤和 45 例卵巢癌患者进行研究发现,90%的浆液性卵巢癌患者表达 MUC1,并且 MUC1 的表达水平与组织分级和分期有关,MUC1 表达越高,预后越不好。CTCs 为原发肿瘤脱落而成,在卵巢癌患者外周血的 CTCs 中也表达 MUC1。Aktas 等^[18]通过联合检测 EpCAM、MUC1、人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)和糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)对 122 例卵巢癌患者外周血中 CTCs 进行分析发现,治疗前 19%的患者检测出 CTCs,EpCAM、MUC1、HER2 和 CA125 的表达率分别是

31%、50%、31%及 50%;化疗后 27%的患者检测出 CTCs,而 EpCAM、MUC1、HER2 和 CA125 的表达率分别为 68%、47%、21%及 37%。治疗前 MUC1 的表达率高于 EpCAM,化疗后 MUC1 高于 CA125,因此可以用 MUC1 来检测卵巢癌外周血中的 CTCs。另有报道,MUC16 也可作为检测上皮性卵巢癌患者 CTCs 的标志物^[26]。

综上所述,通过检测外周血 CTCs 表面的上皮细胞黏附分子、ERCC1、PPIC、叶酸受体和 MUC1 等检测卵巢癌患者 CTCs,但在临床上使用 ERCC1 并不多,仍需要更多的研究进行验证。

2 CTCs 在卵巢癌中的临床应用

2.1 CTCs 在卵巢癌诊断中的应用

CTCs 为原发肿瘤脱落进入外周血循环系统,在外周血中检测到 CTCs 有助于原发肿瘤的诊断。He 等^[27]报道了 1 例卵巢癌锁骨下淋巴结转移的病例,该患者主诉右侧颈部摸到逐渐增大的肿块,无其他不适症状,对该患者进行了 CTCs 的检测,在 7.5 ml 血液中发现 3 个 CTCs,CTCs 表达 EpCAM 和角蛋白 8、18 和 19,由此判断原发肿瘤为低分化转移性腺瘤,并结合其他检测从而确诊,研究表明 CTCs 在诊断原发肿瘤方面具有重要作用。Ning 等^[7]对 16 例浆液性卵巢癌、5 例非浆液性卵巢癌和 21 例卵巢子宫内膜异位患者进行研究发现,81.3%的浆液性卵巢癌患者 CTCs 为阳性,数量为 3~40 个/3.75 ml,60%非浆液性卵巢癌患者外周血中含有 2 个/ml,而良性卵巢疾病的患者外周血中没有发现 CTCs。在 Fan 等^[28]研究中同样发现,60.6%的卵巢癌患者外周血中检测出 CTCs,而在良性疾病的患者中并没有检测到 CTCs。该研究还发现卵巢癌 III 和(或)IV 期患者比 I 和(或)II 期患者外周血中平均 CTCs 数量多(41.3 vs. 6.0 个/ml),III 和(或)IV 期和 I 和(或)II 期患者 CTCs 的阳性率分别是 73.1% 和 10.0%。其他研究也发现 CTCs 与肿瘤分期有关,晚期患者要比早期患者的 CTCs 阳性率高^[8],但在 Liu 等^[29]和 Judson 等^[16]研究中并没有发现 CTCs 与肿瘤分期、组织学类型等有关。

2.2 CTCs 在卵巢癌患者预后评估中的作用

卵巢癌患者的预后和铂类抗肿瘤药物的疗效与许多因素有关。目前众多的研究提示,CTCs 可以判断预后,评价铂类抗肿瘤药物的疗效。Poveda

等^[6]对 216 例 I 期含铂化疗失败的患者进行研究发
现, CTCs \geq 2 个/ml 的患者比 CTCs $<$ 2 个/ml 的患
者的 PFS 和 OS 短。Pearl 等^[8]发现侵入性循环肿瘤细胞
比 CA125 能更好地预测卵巢癌患者的 PFS 和 OS。
在辅助治疗卵巢癌 6 个月后 CTCs 可以作为 DFS
和 OS 的独立预测因子^[21]。但也有研究者报道,
CTCs 与 OS、PFS 无关^[16,29-30]。Fan 等^[28]研究发
现,虽然 CTCs 与 OS 没有关系,但是却与 DFS 有关,
外周血中 CTCs 数量越多,DFS 越短。因此,CTCs
在卵巢癌患者预后评估中的应用还不是非常确定,
仍需要进一步研究。在 Obermayr 等^[21]研究中发
现, PPIC 阳性的 CTCs 在铂耐药的患者中比铂敏
感的患者更常见。另一项研究发现, ERCCI 阳性
的 CTCs 是铂耐药的独立预测因子。因此,用某些
特定分子检测 CTCs 可以评价铂类抗肿瘤药物的
疗效^[20]。

3 结语

外周血 CTCs 的检测已经应用于诊断卵巢癌和
预后评估,目前用于富集和检测 CTCs 的方法有很
多,主要是通过 CTCs 的生物学特性进行富集检
测,虽然文章中报道了许多用于检测 CTCs 的分子
标志物,但是没有被广泛认可,仍需要更多的研究
验证这些分子的作用,并需要研究者发现更多有效
的分子标志物。多数文献报道 CTCs 与肿瘤分期、
OS、PFS、DFS 等有关,但仍有部分文献报道是无
关的,因此需更进一步研究。

利益冲突 本综述由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及
任何利益冲突。

作者贡献声明 孙昱负责研究实施,论文撰写;符达负责文章修
改;刘兴党负责研究命题的提出及最终版本修订。

参 考 文 献

- [1] 张旭,史小荣.联合检测肿瘤标志物在卵巢癌诊断中的应用进
展[J].中国当代医药,2013,20(10):23-24,31. DOI: 10.3969/j.
issn.1674-4721.2013.10.009.
Zhang X, Shi XR. Application of combined measurement of tumor
markers in the diagnosis of ovarian cancer[J]. Chin Mod Med, 2013,
20(10): 23-24, 31.
- [2] Ashworth T. A case of cancer in which cells similar to those in the
tumors were seen in the blood after death[J]. Aust Med J, 1986, 14:
146-149.
- [3] 刘志勇,李宝江.乳腺癌新辅助化疗中循环肿瘤细胞的动态变
化及疗效观察[J].中国肿瘤临床,2013,40(23):1431-1435.
DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2013.1252.
Liu ZY, Li BJ. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy on breast
cancer and dynamic changes of circulating tumor cells[J]. Chin J
Clin Oncol, 2013, 40(23): 1431-1435.
- [4] Alva A, Friedlander T, Clark M, et al. Circulating tumor cells as
potential biomarkers in bladder cancer[J]. J Urol, 2015, 194(3):
790-798. DOI: 10.1016/j.juro.2015.02.2951.
- [5] Kolostova K, Broul M, Schraml J, et al. Circulating tumor cells in
localized prostate cancer: isolation, cultivation in vitro and rela-
tionship to T-stage and Gleason score[J]. Anticancer Res, 2014, 34
(7): 3641-3646.
- [6] Poveda A, Kaye SB, McCormack R, et al. Circulating tumor cells
predict progression free survival and overall survival in patients
with relapsed/recurrent advanced ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol,
2011, 122(3): 567-572. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.05.028.
- [7] Ning N, Zhan T, Zhang Y, et al. Improvement of specific detection
of circulating tumor cells using combined CD45 staining and fluo-
rescence in situ hybridization[J]. Clin Chim Acta, 2014, 433: 69-
75. DOI: 10.1016/j.cca.2014.02.019.
- [8] Pearl ML, Zhao Q, Yang J, et al. Prognostic analysis of invasive cir-
culating tumor cells (iCTCs) in epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol
Oncol, 2014, 134(3): 581-590. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.
06.013.
- [9] 李世超,姜军.乳腺癌循环肿瘤细胞生物学特性的研究进展[J].
中华肿瘤防治杂志,2012,19(16):1272-1275. DOI: 10.16073/j.
cnki.cjcp.2012.16.004.
Li SC, Jiang J. Progress in biological characteristics of circulating
breast-tumor cells[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2012, 19(16):
1272-1275.
- [10] Vona G, Sabile A, Louha M, et al. Isolation by size of epithelial tu-
mor cells: a new method for the immunomorphological and molec-
ular characterization of circulating tumor cells[J]. Am J Pathol, 2000,
156(1): 57-63. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64706-2.
- [11] Choi H, Kim KB, Jeon CS, et al. A label-free DC impedance-based
microcytometer for circulating rare cancer cell counting[J]. Lab
Chip, 2013, 13(5): 970-977. DOI: 10.1039/c2lc41376k.
- [12] 刘慧颖,殷正丰.上皮间质转化与循环肿瘤细胞[J].肿瘤,2013,
33(9):837-840. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2013.09.
015.
Liu HY, Yin ZF. Epithelial-mesenchymal transition and circulating
tumor cells[J]. Tumor, 2013, 33(9): 837-840.
- [13] 曾晶,陈东妮,徐进.角蛋白与肿瘤[J].中国细胞生物学学报,
2012,34(5):485-492.
Zeng J, Chen DN, Xu J. Keratins and Tumors[J]. Chin J Cell Biol,
2012, 34(5): 485-492.
- [14] 孙凯旋,陈曦,陈说,等.CK7 和 CA125 在人卵巢癌的表达及意
义[J].解剖科学进展,2014,20(3):237-239,245.
Sun KX, Chen X, Chen S, et al. The expression and significance of
CK7 and CA125 in human ovarian cancer[J]. Prog Anat Sci, 2014,

- 20(3): 237-239, 245.
- [15] 孙红敏,苑中甫. 原发及转移性卵巢癌组织中绒毛蛋白、细胞角蛋白7及20的表达[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2007, 42(2): 345-347. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6825.2007.02.053. Sun HM, Yuan ZF. Expression of villin, CK7, and CK20 in primary and metastatic ovarian carcinoma tissue[J]. J Zhengzhou Univ(Med Sci), 2007, 42(2): 345-347.
- [16] Judson PL, Geller MA, Bliss RL, et al. Preoperative detection of peripherally circulating cancer cells and its prognostic significance in ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2003, 91(2): 389-394. DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.08.004.
- [17] Ntouroupi TG, Ashraf SQ, McGregor SB, et al. Detection of circulating tumour cells in peripheral blood with an automated scanning fluorescence microscope[J]. Br J Cancer, 2008, 99(5): 789-795. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604545.
- [18] Aktas B, Kasimir-Bauer S, Heubner M, et al. Molecular profiling and prognostic relevance of circulating tumor cells in the blood of ovarian cancer patients at primary diagnosis and after platinum-based chemotherapy[J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21(5): 822-830. DOI: 10.1097/IGC.0b013e318216cb91.
- [19] 蒋胜,李力,张玮,等. ERCC1 基因 mRNA 表达水平在卵巢上皮性癌组织中的意义[J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25(11): 661-663. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6946.2009.11.011. Jiang S, Li L, Zhang W, et al. ERCC1 mRNA expression level as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer[J]. J Pract Obstet Gynecol, 2009, 25(11): 661-663.
- [20] Kuhlmann JD, Wimberger P, Bankfalvi A, et al. ERCC1-positive circulating tumor cells in the blood of ovarian cancer patients as a predictive biomarker for Platinum resistance[J]. Clin Chem, 2014, 60(10): 1282-1289. DOI: 10.1373/clinchem.2014.224808.
- [21] Obermayr E, Castillo-Tong DC, Pils D, et al. Molecular characterization of circulating tumor cells in patients with ovarian cancer improves their prognostic significance -- a study of the OVCAD consortium[J]. Gynecol Oncol, 2013, 128(1): 15-21. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.09.021.
- [22] He W, Kularatne SA, Kalli KR, et al. Quantitation of circulating tumor cells in blood samples from ovarian and prostate cancer patients using tumor-specific fluorescent ligands[J]. Int J Cancer, 2008, 123(8): 1968-1973. DOI: 10.1002/ijc.23717.
- [23] Feng H, Ghazizadeh M, Konishi H, et al. Expression of MUC1 and MUC2 mucin gene products in human ovarian carcinomas[J]. Jpn J Clin Oncol, 2002, 32(12): 525-529. DOI: 10.1093/jjco/hyf111.
- [24] 曾新红. 卵巢癌组织中 GST- π 和 muc1 基因的表达及临床意义[D]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2004. Zeng XH. GST- π and muc1 gene expression in ovarian carcinoma tissue and their clinical significance[D]. Beijing: Chin PLA Post-graduate Med School, 2004.
- [25] Wang L, Ma J, Liu F, et al. Expression of MUC1 in primary and metastatic human epithelial ovarian cancer and its therapeutic significance[J]. Gynecol Oncol, 2007, 105(3): 695-702. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.02.004.
- [26] 陆松梅,周琦,张娜,等. EPCAM、MUC16 免疫磁珠制备及循环肿瘤细胞检测[J]. 免疫学杂志, 2015, 31(6): 517-522 DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20150110 Lu SM, Zhou Q, Zhang N, et al. EPCAM and MUC16 immunomagnetic beads preparation and circulating tumor cells detection[J]. J Immunol, 2015, 31(6): 517-522.
- [27] He S, Li P, Chen X, et al. Fluid biopsy for circulating tumor cells in an occult ovarian cancer patient exhibiting bilateral supraclavicular lymph node metastases: A case report[J]. Oncol Lett, 2013, 6(2): 448-452. DOI: 10.3892/ol.2013.1364.
- [28] Fan T, Zhao Q, Chen JJ, et al. Clinical significance of circulating tumor cells detected by an invasion assay in peripheral blood of patients with ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(1): 185-191. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.09.021.
- [29] Liu JF, Kindelberger D, Doyle C, et al. Predictive value of circulating tumor cells (CTCs) in newly-diagnosed and recurrent ovarian cancer patients[J]. Gynecol Oncol, 2013, 131(2): 352-356. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.08.006.
- [30] Marth C, Kiscic J, Kaern J, et al. Circulating tumor cells in the peripheral blood and bone marrow of patients with ovarian carcinoma do not predict prognosis[J]. Cancer, 2002, 94(3): 707-712. DOI: 10.1002/cncr.10250.

(收稿日期: 2015-07-15)