

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.17.029

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210420.1052.004.html\(2021-04-20\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210420.1052.004.html(2021-04-20))

循环肿瘤细胞状态监测食管癌患者疗效的 meta 分析*

焦学功¹, 范玉宏², 郝雁冰^{3△}, 容宇³, 王剑锋¹

(1. 河北北方学院, 河北张家口 075000; 2. 河北北方学院附属第一医院病理教研室, 河北张家口 075000;

3. 河北北方学院附属第一医院胸外科, 河北张家口 075000)

[摘要] **目的** 探讨循环肿瘤细胞(CTCs)作为食管癌患者疗效监测指标的应用价值。**方法** 通过 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方及中国生物医学文献数据库等检索建库至 2020 年 6 月所有关于食管癌患者治疗前后 CTCs 变化与疗效关系的研究。根据已制订的纳入和排除标准筛选文献并提取数据。以 MINORS 评价条目为标准对每个纳入的研究进行质量评价,采用 Review Manager5.3 软件行数据分析。**结果** 共纳入符合标准的文献 12 篇,包含 961 例食管癌患者。总体分析显示,治疗后 CTCs 阳性率明显下降($RR=0.77, 95\%CI:0.63\sim 0.95, I^2=68\%, P=0.010$)。亚组分析显示,手术治疗不能降低 CTCs 阳性率,而同步放化疗、其他治疗均可降低 CTCs 阳性率。治疗后 CTCs 降低的患者疾病缓解率明显升高($OR=3.40, 95\%CI:1.50\sim 7.70, I^2=0\%, P=0.003$)。**结论** CTCs 状态可以作为监测治疗效果的指标,并指导食管癌的后续治疗。

[关键词] 食管癌;循环肿瘤细胞;疗效;meta 分析

[中图分类号] R735.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)17-3010-05

Meta-analysis of circulating tumor cell status monitoring efficacy in patients with esophageal cancer*

JIAO Xuegong¹, FAN Yuhong², HAO Yanbing^{3△}, RONG Yu³, WANG Jianfeng¹

(1. Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 2. Department of Pathology, the First

Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 3. Department

of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Hebei North University,

Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the application value of circulating tumor cells (CTCs) as an indicator of therapeutic efficacy in patients with esophageal cancer. **Methods** Through PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, WanFang Data and Chinese Biomedical Literature Database, all studies on the relationship between CTCs before and after treatment and curative effect in patients with esophageal cancer were retrieved until June 2020. According to the established inclusion and exclusion criteria, the literature was screened and data were extracted. The quality of each included study was evaluated based on the MINORS evaluation item, and the data analysis was performed using Review Manager5.3 software. **Results** A total of 12 articles meeting the criteria were included, including 961 patients with esophageal cancer. The overall analysis showed that the positive rate of CTCs decreased significantly after treatment ($RR=0.77, 95\%CI:0.63-0.95, I^2=68\%, P=0.010$). Subgroup analysis showed that surgical treatment cannot reduce the positive rate of CTCs, while concurrent chemoradiation and other treatments can reduce the positive rate of CTCs. After treatment, patients with reduced CTCs had a significantly higher disease remission rate ($OR=3.40, 95\%CI:1.50-7.70, I^2=0\%, P=0.003$). **Conclusion** CTCs status can be used as an indicator to monitor the treatment effect and guide the follow-up treatment of esophageal cancer.

[Key words] esophageal cancer; circulating tumor cells; efficacy; meta-analysis

* 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划(20191718);河北省张家口市科技局指导性计划(2021084D)。 作者简介:焦学功(1993-),在读硕士研究生,主要从事胸外科疾病诊治研究。 △ 通信作者, E-mail:40186401@qq.com。

作为世界第七大恶性肿瘤,食管癌在亚洲地区有着更高的发病率和病死率,其中超过 90% 为鳞状细胞癌^[1]。据统计,我国食管癌位居癌症发病谱第 6 位,而病死率高居第 4 位^[2]。虽然近些年食管癌诊疗水平的提高和多种治疗方式的联合应用使食管癌患者明显获益,且过去十年我国食管癌的生存率从 20.9% 升高至 30.3%,但总体生存率仍不理想^[3]。循环血中的循环肿瘤细胞(circulating tumor cells,CTCs)被认为是全身肿瘤扩散的手段,随着血液循环附着在新的组织中,具有在远处器官建立转移的能力^[4]。大量研究已表明 CTCs 与食管癌患者的临床病理及预后明显相关^[5],也有越来越多研究表明外周血 CTCs 数量的动态变化可以很大程度上反映病情变化和治疗效果^[6]。本文将研究不同治疗方式治疗食管癌前后 CTCs 的变化,探讨 CTCs 的动态变化与临床疗效的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略

在没有语言限制的情况下,检索建库至 2020 年 6 月 PubMed、EMBASE 和 Cochrane Library、中国知网、万方及中国生物医学文献数据库的文献。为避免检索词过多限制检索范围导致的检索不全面,中文检索词为“循环肿瘤细胞”“食管癌”“食管肿瘤”“食管鳞癌”“食管腺癌”“CTCs”,英文检索词为“Esophageal Neoplasms”“Esophageal Cancer”“Circulating Tumor Cells”。采用主题词+自由词的检索策略对目标数据库进行全面检索。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经病理诊断明确的食管癌患者;(2)通过任何方法检测 CTCs,如 CellSearch[®]、ISET 系统、逆转录 PCR 法、免疫磁珠富集和免疫荧光染色等;(3)报告患者治疗前和治疗后的 CTCs 状况;(4)检测 CTCs 的标本来源于外周血;(5)当同一患者的信息在不同的研究中报道时,只包括最新和最具信息量的信息。排除标准:(1)细胞系实验或动物模型;(2)研究的样本量小于 30;(3)同一研究对象的重复文献;(4)仅报告治疗前或治疗后的 CTCs 状态;(5)在不同的患者队列中报告治疗前和治疗后的 CTCs 状态;(6)仅以连续数据报告 CTCs 的研究,因为其结果不能与大多数以二分类数据(阳性与阴性)报告结果的研究相结合。

1.3 数据提取

由两名医学专业人员进行数据的提取。纳入研究的主要资料如下:一般信息(即第一作者、发表年份、国籍)、样本量、患者特征(即性别、年龄、肿瘤分期、肿瘤亚型)、CTCs 检测方法、治疗方式、CTCs 变

化(治疗前后 CTC 阳性率)和治疗后疾病进展情况。如果在某项研究中报告了多个随访阶段的 CTCs,则选择治疗完毕 1 周后的最早阶段。同时提取预后资料(无进展生存期、总生存期)。

1.4 文献质量评价

由两名评价员使用 MINORS 条目^[7]对每个纳入的非随机对照研究的质量进行评估,当质量评价结果意见不一致时讨论解决。评价指标共 12 条,每 1 条为 0~2 分。总分为 0~8 分文献属于低质量文献,9~16 分为中等质量,17~24 分为高质量,MINORS 质量评价表认为评分小于 12 分的文献不应纳入 meta 分析。

1.5 统计学处理

使用 Review Manager5.3 软件进行数据分析,采用 Cochran's Q 检验和 I^2 指数来评估研究间的异质性,当 $P < 0.10$ 或 $I^2 > 50\%$ 则认为研究间有明显异质性,选择固定效应模型或随机效应模型分析。以风险比(RR)和合并优势比(OR)分析差异。采用漏斗图及 Egger's 线性回归检验和 Begg's 检验对纳入研究发表偏倚进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果

通过数据库检索文献 636 篇,剔除重复文献 210 篇,排除系统评价、综述、会议、评论、病案报道、勘误等 150 篇,再通过阅读摘要或全文排除研究内容不吻合、研究不严谨或无法获取全面数据的文献 264 篇。最后纳入 12 项研究符合 meta 分析,文献筛选流程图见图 1。

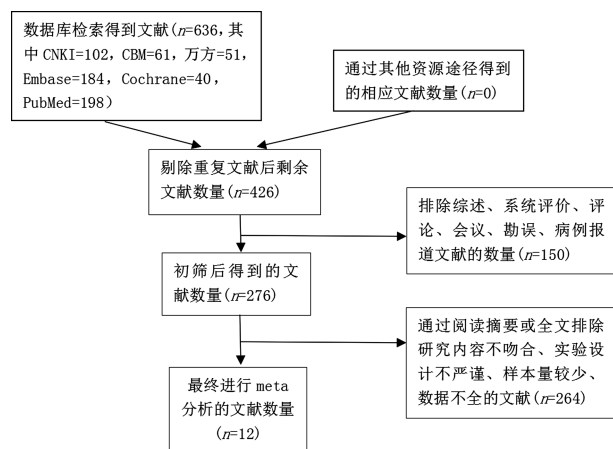


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献的基本信息及质量评价

符合条件的研究共包含 961 例食管癌患者,研究中进行的治疗包括手术、新辅助治疗、同步放化疗、单纯放疗、化疗等,见表 1。

2.3 meta 分析结果

2.3.1 治疗后 CTCs 阳性率明显降低

用随机效应模型对 12 项研究中的 961 例患者进行总体分析,结果发现治疗后 CTCs 阳性率较治疗前明显降低($RR = 0.77, 95\% CI: 0.63 \sim 0.95, I^2 = 68\%, P = 0.010$),见表 2。

2.3.2 亚组分析 CTCs 阳性率在不同食管癌治疗方式后的变化

有 5 项研究^[11,13,15-16,19]探讨手术治疗前后的 CTCs 变化差异,与治疗前比较,治疗后 CTCs 阳性率无明显差异($RR = 1.01, 95\% CI: 0.86 \sim 1.20, I^2 = 49\%, P = 0.87$),不同研究之前的异质性在可接受范围内($P = 0.10, I^2 = 49\%$)。有 3 项研究^[8-10]探讨同步放化疗前后的 CTCs 变化差异,发现与治疗前比

较,治疗后 CTCs 阳性率明显下降($RR = 0.38, 95\% CI: 0.27 \sim 0.52, I^2 = 0\%, P < 0.001$),不同研究间的异质性不明显($P = 0.71, I^2 = 0\%$)。其余 4 项研究^[12,14,17-18]采用单纯化疗或放疗的方式,治疗后 CTCs 阳性率较治疗前也有所下降($RR = 0.73, 95\% CI: 0.61 \sim 0.87, I^2 = 0\%, P < 0.001$),不同研究间的异质性差异不明显($P = 0.82, I^2 = 0\%$),见表 3。

2.3.3 治疗前后 CTCs 的状态变化与疗效的关系

在 3 项研究^[14,17-18]中,患者在治疗后的治疗效果是可获得的。CTCs 降低的患者疾病缓解率明显升高($OR = 3.40, 95\% CI: 1.50 \sim 7.70, I^2 = 0\%, P = 0.003$),不同研究间的异质性差异不明显($P = 0.68, I^2 = 0\%$),见表 4。

表 1 纳入研究的基本信息

| 项目 | 发表年份 | n(男/女) | 检测方法 | 治疗方式 | 疗效/结局指标 | MINORS 评分(分) |
|------------------------------|------|-------------|-------------------------|--------|---------|--------------|
| 李彦等 ^[8] | 2020 | 38(28/10) | 免疫富集+FISH | 同步放化疗 | 生存率 | 14 |
| 刘珂等 ^[9] | 2018 | 120(72/48) | 免疫富集+荧光染色 | 同步放化疗 | 病死率 | 22 |
| 许刚等 ^[10] | 2016 | 48(31/17) | 免疫富集+荧光染色 | 同步放化疗 | 生存率 | 14 |
| 李军 ^[11] | 2012 | 48(41/7) | 免疫富集+荧光染色 | 手术 | PFS | 14 |
| 明星等 ^[12] | 2017 | 96(59/37) | 免疫富集+荧光染色 | 新辅助放化疗 | MST | 14 |
| LIU 等 ^[13] | 2007 | 53(38/15) | 逆转录 PCR | 手术 | NR | 17 |
| MATSUSHITA 等 ^[14] | 2015 | 90(78/12) | CellSearch [®] | 放化疗/化疗 | 疗效/OS | 17 |
| QIAO 等 ^[15] | 2017 | 59(51/8) | 免疫富集+荧光染色 | 手术 | OS/PFS | 17 |
| TANAKA 等 ^[16] | 2010 | 244(212/32) | 逆转录 PCR | 手术 | OS/PFS | 17 |
| TANAKA 等 ^[17] | 2015 | 38(30/8) | CellSearch [®] | 放化疗/化疗 | 疗效/OS | 18 |
| YIN 等 ^[18] | 2012 | 72(54/18) | 逆转录 PCR | 放疗 | 疗效/PFS | 14 |
| ZHAO 等 ^[19] | 2019 | 55(46/9) | ISET+荧光染色 | 手术 | NR | 18 |

FISH:免疫荧光原位杂交;PFS:无进展生存期;OS:总生存期;MST:中位生存期;ISET:肿瘤细胞尺寸分离;NR:未报道。

表 2 整体分析治疗前后食管癌患者 CTCs 阳性率变化

| 项目 | 治疗前(n) | | 治疗后(n) | | 权重 | RR 随机模型(95%CI) |
|------------------------------|--------|------|--------|------|--------|-------------------|
| | 问题样本量 | 总样本量 | 问题样本量 | 总样本量 | | |
| 李彦 2020 ^[8] | 7 | 38 | 4 | 38 | 2.60% | 0.57(0.18,1.79) |
| 刘珂等 ^[9] | 66 | 120 | 23 | 120 | 8.90% | 0.35(0.23,0.52) |
| 许刚等 ^[10] | 23 | 48 | 10 | 48 | 6.00% | 0.43(0.23,0.81) |
| 李军 ^[11] | 31 | 48 | 31 | 48 | 10.50% | 1.00(0.74,1.34) |
| 明星等 ^[12] | 61 | 96 | 40 | 96 | 10.80% | 0.66(0.50,0.87) |
| LIU 等 ^[13] | 15 | 53 | 21 | 49 | 7.00% | 1.51(0.89,2.59) |
| MATSUSHITA 等 ^[14] | 25 | 90 | 15 | 71 | 6.80% | 0.76(0.43,1.33) |
| QIAO 等 ^[15] | 47 | 59 | 26 | 44 | 10.80% | 0.74(0.56,0.98) |
| TANAKA 等 ^[16] | 34 | 244 | 41 | 244 | 8.70% | 1.21(0.79,1.83) |
| TANAKA 等 ^[17] | 19 | 38 | 15 | 38 | 7.40% | 0.79(0.48,1.31) |
| YIN 等 ^[18] | 50 | 72 | 39 | 72 | 11.10% | 0.78(0.60,1.01) |
| ZHAO 等 ^[19] | 29 | 55 | 27 | 55 | 9.40% | 0.93(0.64,1.34) |

表 3 亚组分析不同治疗方式前后食管癌患者 CTCs 阳性率变化

| 项目 | 治疗前(n) | | 治疗后(n) | | RR | 总体 RR (95%CI) | P | I ² |
|------------------------------|--------|------|--------|------|-----------------|------------------|-------|----------------|
| | 问题样本量 | 总样本量 | 问题样本量 | 总样本量 | 固定模型(95%CI) | | | |
| 手术治疗 | | | | | | 1.01(0.86,1.20) | 0.87 | 49% |
| 李军 ^[11] | 31 | 48 | 31 | 48 | 1.00(0.74,1.34) | | | |
| LIU 等 ^[13] | 15 | 53 | 21 | 49 | 1.51(0.89,2.59) | | | |
| QIAO 等 ^[15] | 47 | 59 | 26 | 44 | 0.74(0.56,0.98) | | | |
| TANAKA 等 ^[16] | 34 | 244 | 41 | 244 | 1.21(0.79,1.83) | | | |
| ZHAO 等 ^[19] | 29 | 55 | 27 | 55 | 0.93(0.64,1.34) | | | |
| 同步放化疗 | | | | | | 0.38(0.27,0.52) | <0.01 | 0% |
| 李彦等 ^[8] | 7 | 38 | 4 | 38 | 0.57(0.18,1.79) | | | |
| 刘珂等 ^[9] | 66 | 120 | 23 | 120 | 0.35(0.23,0.52) | | | |
| 许刚等 ^[10] | 25 | 48 | 10 | 48 | 0.40(0.22,0.74) | | | |
| 其他治疗 | | | | | | 0.73(0.61,0.87) | <0.01 | 0% |
| 明星等 ^[12] | 61 | 96 | 40 | 96 | 0.66(0.50,0.87) | | | |
| MATSUSHITA 等 ^[14] | 25 | 90 | 15 | 71 | 0.76(0.43,1.33) | | | |
| TANAKA 等 ^[17] | 19 | 38 | 15 | 38 | 0.79(0.48,1.31) | | | |
| YIN 等 ^[18] | 50 | 72 | 39 | 72 | 0.78(0.60,1.01) | | | |

表 4 治疗前后 CTCs 的状态变化与疗效关系的 meta 分析

| 项目 | 治疗前(n) | | 治疗后(n) | | 权重 | OR |
|------------------------------|--------|------|--------|------|--------|------------------|
| | 问题样本量 | 总样本量 | 问题样本量 | 总样本量 | | 固定模型(95%CI) |
| MATSUSHITA 等 ^[14] | 24 | 58 | 8 | 13 | 50.10% | 2.27(0.66,7.78) |
| TANAKA 等 ^[17] | 9 | 27 | 8 | 11 | 21.10% | 5.33(1.13,25.11) |
| YIN 等 ^[18] | 35 | 58 | 12 | 14 | 28.80% | 3.94(0.81,19.27) |

2.3.4 发表偏倚检验

漏斗图显示左右基本对称,行 Begg's 检验和 Egger's 线性回归分析,结果显示 Begg's 检验 P = 0.837, Egger's 检验 P = 0.863,提示纳入研究的发表偏倚可能性较小,见图 5。

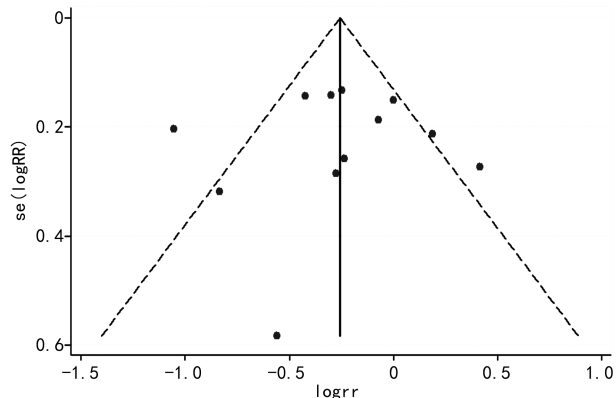


图 5 纳入文献发表偏倚漏斗图

3 讨论

CTCs 与肿瘤的微转移有关,即使是临床上没有明显转移的局部肿瘤患者也会存在 CTCs。虽然大多数脱落的肿瘤细胞可能由于物理和解剖条件而在循

环系统内死亡,但一些 CTCs 似乎表现出特别恶性的潜能,获得干细胞特性,并最终演变为转移^[20]。CTCs 作为一种无创的血液生物标志物在预测预后和治疗反应方面具有广阔的应用前景。虽然 CTCs 的实际应用在很大程度上仍然是学术上的,但许多研究报道了 CTCs 的检测有助于复发或转移的早期诊断和改善治疗决策。关于 CTCs 与食管癌患者的病理分期、临床预后等明显相关性已获得大量试验证实^[21],进而引起学者们对于 CTCs 能否评估临床疗效等问题的热议。有研究通过监测 CTCs 发现同步放化疗较单纯放疗 CTCs 水平下降明显^[22]。本文分析了 12 项研究 961 例食管癌患者治疗后 CTCs 状态与治疗前比较的变化,以及状态变化与疗效的关系,证明 CTCs 状态是监测治疗反应的有用指标。

CTCs 是预测食管癌预后的有效指标这一观点获得大多数学者的认可,因此,降低患者外周血的 CTCs 应该能改善患者预后,这一想法也得到了不少研究的支持^[8]。本文首先通过 meta 分析证实治疗后患者的 CTCs 确实有所下降,然后分别亚组比较各种不同的治疗方式是否均能让患者外周血 CTCs 下降,结果发

现除手术治疗外,同步放化疗、化疗、放疗等临床常用治疗方式均可以起到降低 CTCs 的效果。最后通过比较发现治疗后 CTCs 降低的患者比治疗后 CTCs 不变或增高的患者有更好的疾病缓解率,进而说明 CTCs 可以在一定程度上反映治疗效果。

本研究仍有局限性:(1)这项 meta 分析中纳入的大多数研究是由单独接受特定治疗的患者组成,没有适当的阴性对照。(2)由于患者特征、治疗细节(药物、剂量、治疗周期等)的复杂性,一些研究具有较大的异质性或其他因素,都被排除在本文之外。(3)本领域研究较少,使得一些亚组的纳入文献较少或样本量相对较小,这可能会对结论的可靠性造成影响。(4)关于食管癌治疗前后 CTCs 的变化与预后关系的可获取数据较少,因此,未能进行这类数据的分析。

综上所述,CTCs 的状态是判断食管癌治疗效果的有用指标,有助于临床医生及时调整治疗策略实现个体化治疗,进而改善患者预后。然而,由于 CTCs 在检测的阳性率、临床有效性和实用性方面仍存在挑战,其在临床上的应用仍处于起步阶段。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 陈茹, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015 年中国食管癌发病和死亡情况分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 67(11): 1094-1097.
- [3] ZENG H, CHEN W, ZHENG R, et al. Changing cancer survival in China during 2003—2015: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555-567.
- [4] FABISIEWICZ A, GRZYBOWSKA E. CTC clusters in cancer progression and metastasis[J]. *Med Oncol*, 2017, 34(1): 12.
- [5] HOU J, ZOU K, YANG C, et al. Clinicopathological and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with esophageal cancer: a meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 8053-8061.
- [6] QIAO Y Y, LIN K X, ZHANG Z, et al. Monitoring disease progression and treatment efficacy with circulating tumor cells in esophageal squamous cell carcinoma: a case report[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(25): 7921-7928.
- [7] 曾宪涛, 庄丽萍, 杨宗国, 等. meta 分析系列之七: 非随机实验性研究、诊断性试验及动物实验的质量评价工具[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(6): 496-499.
- [8] 李彦, 胡正宇, 李祥华, 等. 循环肿瘤细胞在晚期食管鳞癌患者疗效评估中的临床价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(3): 53-58.
- [9] 刘珂, 徐成胜, 张余飞. 晚期食管癌放化疗中循环肿瘤细胞的临床意义[J]. *热带医学杂志*, 2018, 18(12): 1585-1589.
- [10] 许刚, 王燕, 王承伟, 等. 食管癌放化疗中循环肿瘤细胞的变化及其临床意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(9): 381-384.
- [11] 李军. 食管鳞癌外周血循环肿瘤细胞检测及临床意义[D]. 广州: 南方医科大学, 2012.
- [12] 明星, 胡菽, 谢多双, 等. 食管鳞癌循环肿瘤细胞在新辅助放化疗中动态变化及预后意义[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(8): 561-565.
- [13] LIU Z, JIANG M, ZHAO J, et al. Circulating tumor cells in perioperative esophageal cancer patients: quantitative assay system and potential clinical utility[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(10): 2992-2997.
- [14] MATSUSHITA D, UENOSONO Y, ARIGAMI T, et al. Clinical significance of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(11): 3674-3680.
- [15] QIAO Y, LI J, SHI C, et al. Prognostic value of circulating tumor cells in the peripheral blood of patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 1363-1373.
- [16] TANAKA K, YANO M, MOTOORI M, et al. CEA-antigen and SCC-antigen mRNA expression in peripheral blood predict hematogenous recurrence after resection in patients with esophageal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(10): 2779-2786.
- [17] TANAKA M, TAKEUCHI H, OSAKI Y, et al. Prognostic significance of circulating tumor cells in patients with advanced esophageal cancer[J]. *Esophagus*, 2015, 12(4): 352-359. (下转第 3019 页)

- [10] FONAGER R F, ZACHO H D, LANGKILDE N C, et al. Diagnostic test accuracy study of (18)F-sodium fluoride PET/CT, (99m)Tc-labelled diphosphonate SPECT/CT, and planar bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in newly diagnosed, high-risk prostate cancer[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 7(5):218-227.
- [11] MOSAVI F, JOHANSSON S, SANDBERG D T, et al. Whole-body diffusion-weighted MRI compared with (18)F-NaF PET/CT for detection of bone metastases in patients with high-risk prostate carcinoma[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 199(5):1114-1120.
- [12] DYRBERG E, HENDEL H W, HUYNH T H, et al. (68)Ga-PSMA-PET/CT in comparison with (18)F-fluoride-PET/CT and whole-body MRI for the detection of bone metastases in patients with prostate cancer: a prospective diagnostic accuracy study[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(3):1221-1230.
- [13] 郑文璐. ¹⁸F-NaF PET/CT 对前列腺癌骨转移的诊断价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(5): 82-84.
- [14] HARMON S A, PERK T, LIN C, et al. Quantitative assessment of early [¹⁸F]sodium fluoride positron emission tomography/computed tomography response to treatment in men with metastatic prostate cancer to bone[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(24):2829-2837.
- [15] BEHESHTI M, MOTTAGHY F M, PAYCHE F, et al. ¹⁸F-NaF PET/CT: EANM procedure guidelines for bone imaging[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(11):1767-1777.
- [16] DYRBERG E, LARSEN E L, HENDEL H W, et al. Diagnostic bone imaging in patients with prostate cancer: patient experience and acceptance of NaF-PET/CT, choline-PET/CT, whole-body MRI, and bone SPECT/CT[J]. *Acta Radiol*, 2018, 59(9):1119-1125.
- [17] IAGARU A, MITTRA E, DICK D W, et al. Prospective evaluation of (99m)Tc MDP scintigraphy, (18)F NaF PET/CT, and (18)F FDG PET/CT for detection of skeletal metastases[J]. *Mol Imaging Biol*, 2012, 14(2):252-259.
- [18] APOLO A B, LINDENBERG L, SHIH J H, et al. Prospective study evaluating Na¹⁸F PET/CT in predicting clinical outcomes and survival in advanced prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(6):886-892.
- [19] JAMBOR I, KUISMA A, RAMADAN S, et al. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, ¹⁸F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial[J]. *Acta Oncol*, 2016, 55(1):59-67.

(收稿日期:2020-12-23 修回日期:2021-03-27)

(上接第 3014 页)

- [18] YIN X D, YUAN X, XUE J J, et al. Clinical significance of carcinoembryonic antigen-, cytokeratin 19-, or survivin-positive circulating tumor cells in the peripheral blood of esophageal squamous cell carcinoma patients treated with radiotherapy[J]. *Dis Esophagus*, 2012, 25(8): 750-756.
- [19] ZHAO Y, ZHAO S, CHEN Y, et al. Isolation of circulating tumor cells in patients undergoing surgery for esophageal cancer and a specific confirmation method[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(4):3817-3825.
- [20] REEH M, EFFENBERGER K E, KOENIG A M, et al. Circulating tumor cells as a biomarker for preoperative prognostic staging in patients with esophageal cancer[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(6):1124-1130.
- [21] 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.
- [22] 吴瑾, 周莉华, 齐立伟. 多西他赛与奈达铂联合放疗对老年食管癌患者血清指标及肿瘤循环细胞的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(24): 5949-5952.

(收稿日期:2020-12-18 修回日期:2021-03-08)