

 Springer 中文翻译版

循环肿瘤细胞

基础研究与临床应用进展

Circulating Tumor Cells

Advances in Basic Science and Clinical Applications

Richard J. Cote 主编
Ram H. Datar 译
刘 毅 译



科学出版社

中文翻译版

循环肿瘤细胞

基础研究与临床应用进展

Circulating Tumor Cells

Advances in Basic Science and Clinical Applications

Richard J. Cote
Ram H. Datar

主编

刘毅译

科学出版社

北京

图字: 01-2018-4307 号

内 容 简 介

循环肿瘤细胞(CTC)是远处转移发生发展过程中的关键步骤,其计数、分子分型及功能分型对肿瘤患者的预后判断、疗效预测和转移进展机制研究都有非常重要的价值,近年来已经成为肿瘤基础和临床研究的热点。本书的英文原著汇集了全球几十位 CTC 研究领域先行者的工作,从检测技术、基础研究、下游分析及潜在临床应用四个方面对 CTC 做了全面系统的介绍,充分展现了 CTC 的临床价值、目前存在的问题及今后发展的方向,对于整个领域的良性发展有很好的推动作用。

本书可以作为肿瘤相关科室临床医生和病理医生的推荐读物,也可以供肿瘤分子诊断领域的科研和技术人员参考,同时也适合从事肿瘤相关药物及诊断试剂研发、生产及销售等工作的企业人员阅读。

图书在版编目(CIP)数据

循环肿瘤细胞:基础研究与临床应用进展/(美)科特(Richard J. Cote), (美)达塔(Ram H. Datar)主编;刘毅译.—北京:科学出版社,2018.9

书名原文: Circulating Tumor Cells: Advances in Basic Science and Clinical Applications

ISBN 978-7-03-058712-1

I. ①循… II. ①科… ②达… ③刘… III. ①肿瘤-细胞-病理学 IV. ①R730.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 205858 号

责任编辑:丁慧颖/责任校对:张小霞

责任印制:赵 博/封面设计:吴朝洪

First published in English under the title

Circulating Tumor Cells

Edited by Richard J. Cote and Ram H. Datar

Copyright © 2016 Springer Science+Business Media, LLC

This edition has been translated and published under licence from Springer Science+Business Media, LLC.

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

河北鹏润印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018 年 9 月第 一 版 开本: 720×1000 1/16

2018 年 9 月第一次印刷 印张: 21 插页: 4

字数: 375 000

定价: 128.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

转移是界定癌症的一个进程。一直以来，认识了解 CTC 的研究都处于相关努力的最前沿，以期能够积极地影响由癌症转移扩散所引起的发病和死亡。世界一流研究者的努力使得本书的出版成为可能，在此，我们需要铭记并且感谢那些志在治疗的患者，这一点非常重要。谨以此书献给全世界无数的癌症患者，希望这些知识的分享能够进一步减轻这一“众病之王”对患者造成的痛苦。

本书还要献给很多导师和同事。我在这个领域所做的任何贡献，全部归功于 Lloyd J. Old 博士、Edward J. Beattie 博士及 A. Munro Neville 博士。在学术界大多数人认为微转移和 CTC 并不重要的时候，是 Clive R. Taylor 博士允许我从事这项研究。Ram H. Datar 博士一直是我的长期合作伙伴和朋友。我还要深深地感谢我的家人——Annie, Nick, Juliet 和 Gracie，在本书编写及很多方面他们自始至终都在支持我。

Richard J. Cote, MD, FRCPath, FCAP

感谢 Richard Cote 博士将我引入了癌症转移这个极具吸引力的领域！多年来我们共同合作解决疑难的临床问题，与这一领域的很多先行者建立了持久联系，在此过程中 Cote 博士一直在指导我，而很多先行者也积极地为本书出版做出了贡献。我还要借此机会感谢我的父母与岳父母，妻子 Bharati，我们的儿子和儿媳 Nakul 和 Aditi，还有我们的孙女 Mallika，一直以来，他们都在执着而且坚定地支持着我。

Ram H. Datar, MPhil, PHD

译者介绍

刘毅，解放军三〇七医院全军肿瘤中心肿瘤学研究室副研究员，博士，硕士研究生导师，负责科室的肿瘤分子诊断项目。目前担任 CSCO 中国肿瘤驱动基因分析联盟（CAGC）执行委员会常委，中国医药教育协会乳腺癌专业委员会常委，北京医学奖励基金会肺癌医学青年专家委员会常委兼病理学组副组长，北京医学会乳腺疾病委员会青年常委，中华医学会病理学分会分子病理学组委员，中国抗癌协会肿瘤标志物委员会青年委员。

主要从事肿瘤分子诊断的转化医学研究，尤其是外周血中肿瘤个体化治疗相关标志物的探索，包括 CTC、ctDNA、外泌体及肿瘤相关蛋白等。2010 年参加 CellSearch 系统的中国注册临床试验，是我国较早一批参与 CTC 临床检测的研究人员，完成了注册实验一半以上的检测量。目前共计发表 SCI 论文 10 余篇，累计影响因子 60 余分，其中第一作者或通讯作者论文 10 篇，累计影响因子近 40 分；主译著作 2 部，参编专著 3 部，参译著作 2 部；获国家科技发明专利 1 项，实用新型专利（审批中）1 项。作为负责人承担国家自然科学基金和北京市自然科学基金面上项目各 1 项，首都临床特色应用研究 1 项，同时参与了多项临床及基础课题的研究。

作者介绍

Richard J. Cote (M. D. , F. R. C. Path. , F. C. A. P.) 是病理和实验室医学系教授, 以及 Joseph R. Coulter Jr. 主席。他同时也是生物化学和分子生物学系教授, 以及 Jackson 纪念医院病理学主任。此外, 他是迈阿密大学 Miller 医学院 Dr. John T. Macdonald 基金会生物医学纳米技术研究所负责人。他是一位经过专业认证的病理学家, 在顶尖的大学、医院及健康企业中, 他以高级学术研究、咨询、主任/临床的角色工作了 20 余年, 他的工作多数是在癌症治疗领域。

Cote 博士在加州大学 Irvine 分校获得了化学和生物学学位, 在芝加哥大学的 Pritzker 医学院获得了医学学位。他在康奈尔大学医学院的纽约医院完成了住院医师培训。他接受了包括纪念 Sloan-Kettering 癌症中心(病理学方面的医学奖学金)、纪念 Sloan-Kettering 癌症中心(人类肿瘤免疫学方面的奖学金)、纽约大学医学院(分子病理方面的奖学金)的培训。2009 年加入迈阿密大学之前, 他在南加州大学(USC)的 Keck 医学院及洛杉矶的 Norris 癌症中心工作, 是病理科教授; 泌尿科教授; 泌尿生殖肿瘤项目主任; 免疫学和分子病理学实验室主任; USC 生物医学纳米科学计划的主任。

Cote 博士的研究集中在阐明肿瘤进展及对治疗反应的细胞和分子通路。他特别关注微转移的检测和分型, 以及乳腺和泌尿生殖肿瘤的病理。他的实验室也聚焦于技术研发, 他和他的同事已经研发了多项免疫组化和分子方法, 如抗原修复。最近, Cote 博士和他在南加州大学、加州理工及加州大学伯克利分校的同事研发了多项纳米水平的技术用于癌症的诊断, 包括用于检测血清肿瘤标志物的生物纳米传感器, 对循环肿瘤细胞进行捕获和分型的技术等。作为这些努力的结果, 他在 USC 建立了生物医学纳米科学计划项目, 在迈阿密大学建立了 Dr. John T. Macdonald 生物医学纳米技术研究所(近期从 Dr. John T. Macdonald 基金会获得了 750 万美元的资助), 以进行创新性的诊断平台和靶向疗法的研发。他接受了 4300 万美元同行评议基金的资助, 还拥有多项癌症相关和纳米技术方面的专利。他牵头了在乳腺癌、肺癌和膀胱癌中最大的三项临床试验, 这些试验都是基于他的研究发现而开展的。Cote 博士是超过 300 部出版物的作者, 他担任了很多学术和工业相关机构的科学咨询委员。他经常讲学, 是标准教科书《免疫显微镜: 外科病理学家的诊断工具》(目前已是第 3 版) 及《现代外科病理学》(目前已是第 2 版)

的共同作者。

他同时还是很多国家和国际研究团体、癌症项目及学会的成员和顾问，包括美国国家癌症研究所。他是几个技术公司的创始人，名列“美国新闻和世界报道的前1%的医生”“美国最佳医生”“美国顶尖医生”“南佛罗里达优秀医生”的榜单之中，是皇家病理学会会员。

Ram H. Datar (M. Phil. , Ph. D.) 是病理和实验室医学系以及生物化学和分子生物学系的副教授。他同时也是迈阿密大学 Miller 医学院 Dr. John T. Macdonald 基金会生物医学纳米技术研究所的共同负责人。他分别于 1979 年、1981 年和 1984 年在印度 Pune 大学的分子生物学专业获得了理学学士、理学硕士和哲学硕士学位。Datar 在 Bombay 大学的应用生物学专业获得了理学博士 (1996 年)，方向是口腔肿瘤的基因调控。在其理学博士学位的研究之后，Datar 博士作为印度政府原子能部的一名科学家工作了 14 年。1998 年，他成了南加州大学病理系的教职人员。2007 年，作为一名资深科学家，Datar 博士加入了 Oak Ridge 国家实验室的生命科学部门，直到他于 2009 年初调动到迈阿密。

Datar 博士集中研究的领域包括癌症分子病理学和生物医学纳米技术。尤其是他参与了针对癌症隐秘转移的各方面的检测和分子分型工作。多年来，他还参与了很多微型和纳米级装置的研发并将其应用于生物医学诊断。Datar 博士在如下研发过程中都发挥了极其重要的作用：对循环肿瘤细胞 (CTC) 进行捕获和分子分型的微滤膜装置及检测临床生物标志物的各种纳米技术传感器平台，这些技术获得了多项专利或正在申请专利，Datar 博士是发明者之一。

他撰写了 70 多篇原创论文，他的论文已经有超过 2200 次的引用。他是很多国际生物医学杂志的审稿人，也是 *Current Issues in Molecular Biology* (Caister 学术出版社，英国) 的编辑。他同时还供职于很多科学顾问委员会、美国国立卫生研究院 (NIH) 的研究部及美国国家科学基金会 (NSF) 的专家组。

撰 稿 人

Chris Albanese, Ph. D. Departments of Oncology, Pathology and Preclinical Imaging Research Laboratory, Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Washington, DC, USA

Alison L. Allan, Ph. D. Departments of Oncology & Pathology, London Regional Cancer Program, University of Western Ontario, London, ON, Canada

Zheng Ao, Ph. D. Sheila and David Fuente Graduate Program in Cancer Biology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA

Ebrahim Azizi, Pharm. D. , Ph. D. Cancer Stem Cells Research, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

Marija Balic, M. D. , Ph. D. Division of Oncology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria

Dalit Barkan, Ph. D. Laboratory of Tumor Dormancy and Metastasis, Department of Biology and Human Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Haifa, Mount Carmel, Haifa, Israel

Ann F. Chambers, Ph. D. Departments of Oncology, Medical Biophysics and Pathology & Laboratory Medicine, London Regional Cancer Program, London Health Sciences Centre/University of Western Ontario, London, Ontario, London, ON, Canada

Richard J. Cote, M. D. , F. R. C. Path. , F. C. A. P. Department of Pathology & Laboratory Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA

Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA

Department of Pathology, Jackson Memorial Hospital, Miami, FL, USA

The Dr. John T. Macdonald Foundation Biomedical Nanotechnology Institute, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA

Massimo Cristofanilli, M. D. , F. A. C. P. Department of Medicine and Translational Research & Precision Medicine, Robert Lurie Cancer Center-Northwestern University,

Chicago, IL, USA

Nadia Dandachi, Ph. D. Division of Oncology, Department of Internal Medicine,
Medical University of Graz, Graz, Austria

Ram H. Datar, M. Phil. , Ph. D. Department of Pathology & Laboratory Medicine,
University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA

Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Miami Miller
School of Medicine, Miami, FL, USA

The Dr. John T. Macdonald Foundation Biomedical Nanotechnology Institute,
University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA

Ramdane Harouaka, Ph. D. Department of Internal Medicine, Comprehensive
Cancer Center, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

Shih-Min A. Huang, Ph. D. Department of Oncology Biomarker Development,
Genentech Inc. , San Francisco, CA, USA

Stefanie S. Jeffrey, M. D. Department of Surgery and Surgical Oncology Research,
Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

Bee Luan Khoo, M. Sc. Mechanobiology Institute, National University of Singapore,
Singapore

Christoph A. Klein, M. D. Experimental Medicine and Therapy Research, University
of Regensburg, Regensburg, Germany

Fraunhofer Project Group “Personalized Tumor Therapy” ITEM Regensburg,
Regensburg, Germany

Molly Kozminsky, M. S. E. Department of Chemical Engineering, Biointerfaces
Institute, Translational Oncology Program, University of Michigan, Ann Arbor,
MI, USA

Prashant Kumar, Ph. D. Institute of Molecular and Cell Biology, A*STAR (Agency
for Science, Technology and Research), Singapore

Rajan P. Kulkarni, M. D. , Ph. D. Department of Medicine, David Geffen School of
Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA

Mark R. Lackner, Ph. D. Department of Oncology Biomarker Development,
Genentech Inc. , San Francisco, CA, USA

Evi S. Lianidou, Ph. D. Analysis of Circulating Tumor Cells Lab, Laboratory of
Analytical Chemistry, Department of Chemistry, University of Athens, Athens, Greece

Chwee Teck Lim, Ph. D. Mechanobiology Institute, National University of
Singapore, Singapore

BioSystems and Micromechanics (BioSyM) IRG, Singapore-MIT Alliance for

Research and Technology (SMART) Centre, Singapore
 Department of Mechanical Engineering, National University of Singapore, Singapore
 Department of Bioengineering, National University of Singapore, Singapore
Mark Jesus M. Magbanua, M. S. , Ph. D. Division of Hematology/Oncology,
 Department of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco,
 CA, USA
 Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California San
 Francisco, San Francisco, CA, USA
Athina Markou, Ph. D. Analysis of Circulating Tumor Cells Lab, Laboratory of
 Analytical Chemistry, Department of Chemistry, University of Athens, Athens,
 Greece
Kamran Moradi, Ph. D. Department of Pathology & Laboratory Medicine, University
 of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA
Sunitha Nagrath, Ph. D. Department of Chemical Engineering & Biomedical
 Engineering, Biointerfaces Institute, Translational Oncology Program, University
 of Michigan, Ann Arbor, MI, USA
Klaus Pantel Department of Tumor Biology , University Medical Center
 Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
John W. Park, M. D. Division of Hematology/Oncology, Helen Diller Family
 Comprehensive Cancer Center, University of California San Francisco, San
 Francisco, CA, USA
Bernhard Polzer, M. D. Experimental Medicine and Therapy Research, University of
 Regensburg, Regensburg, Germany
Richard Schlegel, M. D. , Ph. D. Departments of Oncology and Pathology, Lombardi
 Comprehensive Cancer Center , Georgetown University Medical Center ,
 Washington, DC, USA
Jeffrey B. Smerage, M. D. , Ph. D. Division of Hematology and Oncology, Breast
 Oncology Program of the Comprehensive Cancer Center, University of Michigan
 Health and Hospital System, Ann Arbor, MI, USA
Areti Strati, Ph. D. Analysis of Circulating Tumor Cells Lab, Laboratory of Analytical
 Chemistry, Department of Chemistry, University of Athens, Athens, Greece
Yu-Chong Tai, Ph. D. Department of Electrical & Mechanical Engineering, California
 Institute of Technology (CalTech), Pasadena, CA, USA
Jean Paul Thiery, Ph. D. Department of Biochemistry, Yong Loo Lin School of
 Medicine, National University of Singapore, Singapore, Singapore

Senior Principal Investigator, Cancer Science Institute (CSI), National University of Singapore, Singapore, Singapore

Research Director, Institute of Molecular and Cell Biology (IMCB), A*STAR, Proteos, Singapore

Verena Tiran, B. Sc. , M. Sc. Division of Oncology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria

Max S. Wicha, M. D. Department of Internal Medicine, University of Michigan Comprehensive Cancer Center, Ann Arbor, MI, USA

Anthony Williams, Ph. D. Section of Urology, Department of Surgery, University of Chicago-Pritzker School of Medicine, Chicago, IL, USA

Department of Pathology & Laboratory Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, MiaMI FL, USA

Siyang Zheng , Ph. D. Departments of Biomedical Engineering , Electrical Engineering, Materials Research Institute and Micro & Nano Integrated Biosystem (MINIBio) Laboratory, Pennsylvania State University, University Park, PA, USA

中译本序一

肿瘤扩散是恶性肿瘤最重要的生物学特征，肿瘤的血道转移更是肿瘤不良预后的重要原因。提出循环肿瘤细胞的概念有一百余年的历史了，但我们能够在血液中捕获和分析循环中的肿瘤细胞并应用于临床则在近十余年才逐步受到重视。目前循环肿瘤细胞已成为肿瘤基础研究和临床应用的热点，有大量的研究报道和综述文章发表，但像该书这样系统和深入的专著仍然相当缺乏。刘毅副研究员是我国较早从事循环肿瘤细胞研究的科研工作者之一，对该领域有较为深刻的认识 and 了解，我相信由他主译的这本专著会对循环肿瘤细胞的基础研究和临床应用发挥十分积极的作用。

循环肿瘤细胞基础研究和临床应用的进展拓宽了肿瘤病理学诊断的视野和应用领域，“液体活检”正成为病理学科的重要任务，为此我们病理学会已专门建立了循环肿瘤细胞基础研究和临床应用的专家协作组，《中华病理学杂志》等主要病理学学术期刊也正推出循环肿瘤细胞的专刊和重点号，各种病理学术会议上更是频繁见到循环肿瘤细胞的研究报告和讲座。我相信这部译著的出版对我国病理学，尤其是肿瘤病理精准诊断会有很好的促进作用。

大家应该也不会忽略 2018 年初在《美国临床肿瘤学杂志》上发布的 ASCO/CAP 的多学科专家建议给我们带来的迷茫和困惑，循环肿瘤细胞的基础研究和临床应用到底还有没有价值和前途。我们只有通过更深入的研究才能更好地回答这个问题，更科学、严谨和规范的临床应用研究是摆在我们面前的任务和前途，相信该书也有助于我们理清循环肿瘤细胞目前存在的一些基本概念混乱和应用中缺乏统一和规范标准的现状。

希望更多的病理工作者能读到该书。再次祝贺这部译著的出版。

四川大学华西医院病理学教授
中华医学会病理学分会主任委员 步 宏
CSCO 肿瘤病理专委会主任委员

2018 年 6 月

中译本序二

当今肿瘤诊疗已经进入精准诊断指导下的个体化治疗时代,“液体活检”基于微创、动态的特点成为精准诊断的重要平台,循环肿瘤细胞(CTC)检测作为“液体活检”中的重要组成部分,目前已经在包括乳腺癌、肝癌、肺癌、胃癌等各种恶性肿瘤中发挥了重要作用。国内外研究证明,循环肿瘤细胞检测不仅能够反映肿瘤组织情况,以微创方式替代组织样本进行病理诊断,同时还可发挥疾病监测、分子测序等重要作用。在新版 AJCC 分期中,更是将循环肿瘤细胞作为重要的预后提示因子纳入到 TNM 分期中,推动了临床肿瘤学综合预后评价体系从量变到质变的升华。

2009 年开始我们就和刘兵研究员团队合作,在国内最早开展循环肿瘤细胞领域的相关研究。以 CellSearch 国内注册研究为契机,探索循环肿瘤细胞数目对复发转移性乳腺癌患者预后的影响,明确了细胞数目及其数目改变对临床患者的真实作用。同时,探索了循环肿瘤细胞表面的分子分型与患者预后之间的关联。随后组织召开了“中国 CTC 研究进展高峰论坛”。近年来,我们相继组织完成了新型循环肿瘤细胞捕获技术的临床注册研究,利用新型捕获技术,提高了循环肿瘤细胞的捕获效能,并且进行了循环肿瘤细胞的测序研究。这些工作对于循环肿瘤细胞检测在国内的开展都起到了积极的推动作用。

随着技术的进步,循环肿瘤细胞已经从简单的计数走向了分子分型和基因分型时代。由于循环肿瘤细胞携带的肿瘤相关信息能够弥补穿刺困难或无法动态监测的困境,因此其检测可以用于预测药物疗效、判断患者预后,乃至探索患者的耐药机制等,具有广阔的临床应用前景。但将循环肿瘤细胞充分利用到临床中来,我们仍需要系统了解循环肿瘤细胞的产生机制、研究进展及其临床价值。

该书的出版恰逢其时,专著系统地从鉴定技术、研究基础、CTC 分析、潜在临床应用四个部分,很好地阐述了循环肿瘤细胞的研发历程及未来应用方向,专著的出版将有助于加深大家对循环肿瘤细胞检测技术理论和实践的理解,相信会为我们临床肿瘤精准诊疗助一臂之力。

感谢刘毅副研究员和团队的辛勤工作,希望他们本着对科学探索的强烈兴

趣、认真严谨的态度所完成的专著，会得到各位同仁的认可，祝贺该书顺利出版！

解放军三〇七医院乳腺肿瘤科主任
中国临床肿瘤学会（CSCO）秘书长
北京医学会乳腺疾病分会主任委员
中国临床肿瘤学会乳腺癌专委会主任委员
江泽飞
2018年7月于北京

译者前言

正如本书各个章节所反复强调的，远处转移是导致癌症患者死亡的主要原因，而循环肿瘤细胞（circulating tumor cell, CTC）则是这个过程的关键。CTC 的出现及数量，一方面代表了原发肿瘤浸润进入血管的能力，另一方面代表了在远端器官形成转移灶的可能性。因此，在患者中检测并计数 CTC 具有重要的预后价值，这一点已经在很多临床试验中得到了反复的印证。此外，CTC 还是“液体活检”的重要组成部分，能够弥补难以动态获取肿瘤组织的不足，通过对其进行分子分型和功能分型，不仅可以提供指导患者精准治疗的实时信息，还将有助于深入了解肿瘤转移的内在机制，为未来特异性的药物研发或者预防/抑制策略的制订提供重要依据。正因如此，CTC 已经成为肿瘤基础和临床研究的热点。

尽管 CTC 的相关研究已经取得了很多有意义的发现，但是还应该清醒地认识到，如何能够获得数量和质量都能满足下游分析要求的 CTC，这在目前及今后相当长的一段时间内都是影响整个领域发展的瓶颈。因此，敏感、可靠、规范、标准的 CTC 检测体系成为很多科研机构和商业公司的研究重点，国内和国外的相关技术已经不下几十种。此外，还应认识到，CTC 领域还很不成熟，难免会有一些相互矛盾的观点、含混不清的概念及言过其实的宣传，因此亟须对 CTC 的生物学意义和临床价值做一个系统、客观的阐述，以便统一认识，促进该领域在未来的良性发展。

本书的英文原著很好地满足了上述需求，来自该领域的几十位全球先行者从检测技术、基础研究、下游分析及潜在临床应用四个方面对 CTC 做了全面的介绍。作为一个从事 CTC 研究近十年的转化医学工作者，我个人深感自己有责任有义务将其译成中文，希望由此能让更多的人认识 CTC 的真正价值，愿意从事 CTC 的研究，也真诚地希望这个领域的发展最终能让广大癌症患者从中获益。不过，译者虽然几经推敲和校对，力求译稿忠实地反映原著的本意，但译著仍难免存在缺陷和不足，还望读者多提宝贵意见，以便加以修订。

在本书得以顺利出版之际，还要特别感谢两位引导我进入 CTC 领域的学者。其中，一位是我的科室领导，也是造血发育研究的知名专家——刘兵教授，是他最初给予我从事 CTC 研究的建议；另一位是我所在医院的乳腺肿瘤科主任，著名的乳腺癌专家——江泽飞教授，正是在他牵头的中国注册临床试验中，我有幸成

为 CellSearch 系统在国内的首批使用者，并且通过相关的实践，对 CTC 领域有了深刻的认识 and 了解。我也要感谢这些年来在肿瘤分子诊断和 CTC 领域与我并肩战斗的来自临床一线、科研院所及公司企业的合作伙伴，每当想到这些努力有可能会让患者获益就会倍感欣慰。此外，还要感谢我的团队成员：赵亚娟、胡海旭、徐春红、贺霞霞和徐蕾。他们每个人各司其职，保障了各项任务的顺利开展，尤其是胡海旭在很多新技术的开展过程中做了大量卓有成效的工作，而徐蕾则在本书的翻译过程中做了很多辅助性的文字处理。

，最后，感谢我的父母、妻子和儿女这么多年以来在我背后的默默支持！他们是我所有工作的终极动力！

刘 毅

2018 年 4 月于北京

序

癌症的转移扩散是导致癌症相关发病率和死亡率的主因，而循环肿瘤细胞 (CTC) 构成了这个过程的根本基础^[1]。本书直接解决了在该领域浮现出的一项需求，即从先行者们那里收集关于 CTC 的信息并将其形成一本权威的汇编。

在过去的十年，各种超敏感的方法被开发出来，在单细胞水平上对癌症患者外周血中的 CTC 及发现于骨髓中的散播肿瘤细胞 (disseminated tumor cell, DTC) 进行检测。通过物理特性 (如密度和大小) 或生物学特性 (如 EpCAM 或细胞角蛋白等上皮蛋白的表达)，可以将 CTC 从其周围的白细胞中区分出来并富集。CTC/DTC 通常是通过免疫染色或 RT-PCR 方法来进行检测，而近期则可以通过 EPISPOT 方法来检测，该方法检测的是释放/分泌肿瘤相关标识蛋白的细胞数目。本书的第 1~4 章可以作为这些检测技术的综合概述。上皮-间质转换 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是 CTC 研究领域新出现的重要问题。例如，在目前，大多数检测方法是依赖上皮标志物，这些方法有可能会错失正在进行 EMT 的 CTC。一些新的标志物 (如肌动蛋白结合蛋白 *plactin-3*，它在 EMT 的过程中并不下调而且在正常血细胞中也不表达) 有可能会解决这一重要的局限，从而提高 CTC 检测方法的敏感性。关于这个重要的新兴领域，第 8 章会提供一个概述。

有意思的是，骨髓似乎是各种上皮肿瘤 (包括乳腺癌和前列腺癌) 来源细胞共有的一个归巢器官。然而，相当一部分 DTC 历经多年都会保持在一种“休眠”的状态，是继续维持这种休眠状态还是脱离这种休眠阶段从而进入转移形成的活跃阶段，关于这方面的环境要求目前还知之甚少。这方面的观点在本书的第 5~7 章会做综述。近期的一些研究发现提示，从乳腺癌患者外周血中所获得的 $\text{EpCAM}^{\text{low}}$ 、 $\text{CD44}^{\text{high}}$ 、 CD47^+ 、 c-Met^+ 的一个 CTC 亚群在免疫缺陷小鼠骨髓中定植的能力可能会所有增强。然而，还不清楚这些 CTC 是不是诱导转移的细胞，因为它们是从晚期转移性疾病且具有极高 CTC 计数的患者中所获得的。而进一步深入的 CTC 分子分析将有望回答这样的问题，关于 CTC 表型和基因型认识的现状，本书的第 9 章和第 10 章做了很好的综述，而第 11 章解决的是 CTC 功能分型的需求。

虽然骨髓是一个信息丰富的研究部位，但是相比于骨髓样本的收集，外周血的采集更加方便而且侵袭性更小，很多研究团队目前正在评估 CTC 在判断预后和监测全身性治疗方面的临床价值。尤其是在全身性的辅助治疗 (如化学治疗、内