



소화기계 암에서의 순환종양세포 분석과 임상적 가치

우형중¹, 신현영², 김민석^{1,2}

¹뉴바이올로지학과, DGIST, ²(주)씨티셀즈

Utility and Clinical Value of Circulating Tumor Cells in Gastrointestinal Cancer

Hyeongjung Woo¹, Hyun Young Shin², Minseok S. Kim^{1,2}

¹Department of New Biology, DGIST, ²CTCELLS Inc., Daegu, Korea

Received July 30, 2024
Revised August 15, 2024
Accepted August 18, 2024

Corresponding author:
Minseok S. Kim
E-mail: kms@dgist.ac.kr
<https://orcid.org/0000-0002-4268-6886>

Circulating tumor cells (CTCs) are a valuable biomarker for the diagnosis, prognosis, and therapeutic management of gastrointestinal (GI) cancers. A major challenge in GI cancer treatment is the high rate of metastasis, which significantly contributes to cancer-related mortality. CTCs are crucial in the metastatic cascade, serving as indicators of tumor progression. Therefore, the detection and molecular characterization of CTCs have prognostic potential for identifying early-stage GI cancers and assessing metastatic probability, enabling timely treatment. Moreover, CTC analysis offers a minimally invasive method for real-time monitoring of tumors. Clinicians can adjust therapeutic strategies accordingly by tracking changes in CTC count and molecular profile. Despite this promising application, no standardized protocol for CTC isolation in GI tract cancers has been established, which poses a barrier to routine clinical use. This review explores the current CTC detection methodologies, their clinical relevance in GI cancer management, and the potential integration of CTC analysis into personalized medicine. We also discuss the challenges and future directions in CTC research, focusing on clinical validation and the development of standardized procedures to fully realize the utility of CTC count for improving patient care.

Key Words: Circulating tumor cell; Liquid biopsy; Rare cell isolation; Precision medicine

INTRODUCTION

소화기계 암은 전체 암 발병률의 26%를 차지하는 매우 흔한 암이며, 암 관련 사망률의 35%를 차지해 다른 암종에 비해 사망률이 높다[1]. 이러한 소화기계 암 환자의 대부분은 암 전이로 인해 사망하며, 특히 폐와 간, 뼈로의 전이가 흔하게 발생한다[2]. 국소암에 비해 원격 전이가 발생한 암의 경우 치료 선택의 폭이 크게 좁아지기 때문에, 전이 암세포의 특징을 잘 이해하고 이에 맞는 약물을 선정하는 것은 소화기계 암 환자의 생존율을 높이는데 매우

중요하다.

이런 원격 전이의 주요 인자로 잘 알려져 있는 것이 바로 순환종양세포(circulating tumor cell, CTC)이다. CTC는 고형 종양에서 유래하여 epithelial-mesenchymal transition 과정을 거쳐 순환계로 들어온 암 세포를 말한다. CTC는 일반적인 암 세포에 비해 줄기세포성이 크지만 증식 능력은 다소 감소된 경향을 보인다[3]. 대부분의 CTC는 원발암에서 떨어진 직후부터 주변 세포 외 기질과의 상호작용 상실로 일어나는 세포 사멸인 anoikis, 혈류의 전단 응력, 면역세포의 공격으로 인



해 대부분 사멸하고, 오직 극소수의 CTC만이 생존하여 mesenchymal-epithelial transition 과정 속에서 전이가 일어난다고 알려져 있다[4].

따라서 환자의 혈액에서 발견되는 CTC는 전이 가능성과 연관되며, CTC의 수를 통해 환자의 예후를 평가할 수 있으며 유전분석을 통해 원발암의 유전 변이에 대한 정보를 획득할 수 있다. 본 고에서는 CTC의 소화기계 암에서의 임상적 활용에 대해 논의하고자 한다.

MAIN SUBJECTS

순환종양세포의 분리

CTC는 1869년 Ashworth에 의해 최초로 발견된 이후 오랫동안 주목 받지 못하다[5], 최근 20년 동안 급격히 연구가 진행되면서 CTC를 분리하기 위한 다양한 방법들이 개발되었다[4]. 그중 가장 많은 임상 연구가 진행된 분리 장비는 CellSearch (Menarini Silicon Biosystems)이며, 이는 최초로 FDA 승인을 받은 제품이다. 해당 제품은 EpCAM 기반으로 2000년대 초반에 출시되어 소화기계 암뿐만 아니라 유방암 등의 여러 임상 연구에 사용되었다. 다른 장비로는 Parsortix (ANGLE plc)가 있으며 FDA 허가를 받은 크기 기반의 CTC 분리 기술이다. 이 외에도 매우 다양한 종류의 CTC 분리 기술이 개발되었으나, 여전히 CTC의 이질성 및 낮은 CTC 순도로 인해 분리하는 도전 과제로 남아 있으며 표준적인 CTC 분리 기술이 아직 개발되지 않았기 때문에, 소화기계 암에서 표준적인 CTC 분리 기술을 확립하는 것이 주요한 과제로 남아 있

다. 최근 DGIST 연구팀은 밀도 기반 음성 CTC 분리 원천기술을 개발하여 ㈜씨티셀즈에서 상용화되었는데, 이는 높은 이질성을 가진 CTC를 완전 자동화로 분리할 수 있다. 특히 본 기술은 CTC의 크기나 단백질 발현 여부와 상관없이 모든 종류의 CTC를 분리할 수 있음을 암 환자 혈액을 통해 증명하였다[6]. 이는 이질성이 높은 소화기계 암에서 효과적인 CTC 분리 기술로 활용될 수 있을 것으로 예상된다.

CTC 분리는 단순히 암세포 검출 유무를 넘어서서, 환자의 현재 암세포의 특성을 실시간으로 분석 최신 유전변이 검출, 최적 약물 선택, 약물 반응 모니터링 및 환자 예후 파악에 다양하게 활용 가능하다(Fig. 1). CTC 기반 암진단의 대중화를 위해서는 민감도를 높이고 분석 완전 자동화와 더불어 가격 경쟁력을 확보하는 것이 중요한 과제가 될 것으로 판단된다.

암종별 CTC의 이용

식도암

식도암은 생존율이 불량한 암으로, 국소암의 경우 5년 생존율이 49%에 달하지만, 원격 전이의 경우 생존율이 6%에 불과한 난치암이다[7]. 식도암은 크게 편평세포암(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)과 선암(esophageal adenocarcinoma, EAC)으로 구분되는데 한국을 포함한 아시아권의 경우 90% 이상의 환자가 ESCC이며 최신 연구에서는 ESCC와 EAC 사이에 생존율에 있어 큰 차이가 없다는 보고들이 있다[8,9]. 따라서 식도암의 예후는 식도암의 종류보다 조기 발견이 더 중요하다.

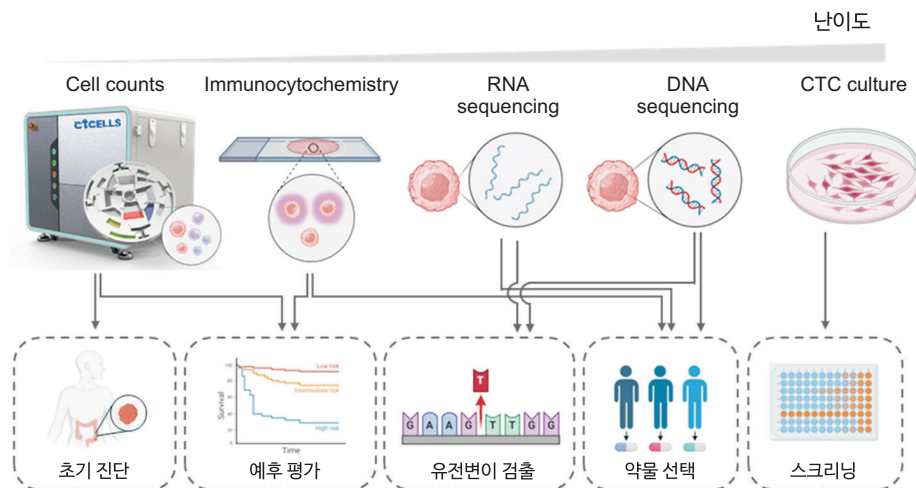


Fig. 1. Methods for the analysis of CTCs and their clinical applications. CTC, circulating tumor cell.

다. 그러나 초기 증상이 늦게 나타나는 경우가 많아 진단이 지연되기 쉽고, 침윤 및 재발 전이의 가능성이 높다. 이에 따라 암의 전이를 모니터링하고 조기 발견하는 것이 매우 중요하다.

식도암의 치료에는 치료 효과 평가 및 종양 상태 추적에 중요하지만, 내시경, 초음파, CT, MRI 등과 같은 전통적인 임상 평가 방법은 단독으로 치료 효과를 평가하는데 한계가 있다. 여러 연구에서 치료 전후 CTC 수의 변화가 종양 상태와 연관이 있는 것으로 나타났으며, CTC가 영상 기반 추적보다 더 효과적일 수 있음을 시사한다[10]. 예를 들어, ESCC에서 CTC가 검출된 환자의 경우 방사선 치료의 효과가 낮다는 것이 밝혀졌다. 또한, 치료 전후의 CTC 검출 여부에 따라 치료 효과를 평가할 수 있음이 확인되었다[11]. CTC의 검출 여부는 전이성 ESCC에 대한 삼중 치료(방사선 요법, 화학 요법 및 수술의 조합) 결과의 예후와 연관이 있으며[12], 1-3기 국소 식도암 환자에서 CTC를 3개월 동안 추적 관찰하여 치료 반응을 모니터링한 결과, CTC 수가 ESCC 환자 예후에 대한 독립적인 인자임이 보고된 바 있다[13]. EAC에서도 이와 유사하게 CTC가 많을 경우 예후가 좋지 않았다[14]. 따라서, 앞으로 더 많은 연구를 통해 CTC의 활용 가능성을 높이는 것이 중요하다. 이를 통해 정밀 의학을 기반으로 한 치료 접근법이 식도암 환자의 생존율을 향상시키는 데 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

위암

위암은 전 세계적으로 다섯 번째로 흔한 암이며, 이에 따라 여러 액체 생검이 개발되었다. 대표적으로 carcinoembryonic antigen (CEA), cancer antigen 19-9 (CA19-9), 그리고 cancer antigen 72-4 등이 있으나, 이들의 민감도와 특이도는 크게 높지 않다[15]. 이에 따라 CTC는 기존 액체 생검보다 더 나은 마커가 될 수 있다는 기대를 받으며 크게 주목받고 있다. 최근 몇 년간 위암에서 CTC에 대한 연구가 매우 활발하게 이루어졌으며, 위암에서 CTC가 조기 진단에 사용될 수 있음을 확인하였다[16]. 또한 일정 수 이상의 CTC가 전이성 위암 환자에서 화학 치료 후 나쁜 예후와 연관이 있다는 것이 확인되었다[17]. 환자 1,110명을 대상으로 한 메타분석에서는 높은 CTC 수가 림프절 전이 및 원격 전이와 연관이 있으며, 화학요법 시 전체 생존율(overall survival) 및 무진행 생존율(progression free survival)과 연관이 있음을 확인

했다[18].

위암에서 CTC는 단순히 존재나 수 분석을 통한 생존율 예측뿐만 아니라 치료 방법 선택에도 사용될 수 있다. 대표적으로 HER2에 대한 조사를 그 예로 들 수 있다. 1차 조직검사서 HER2-인 환자에서 HER2+ CTC가 검출되었으며, 이는 이러한 환자들이 trastuzumab 기반 치료에 이점을 받을 수 있음을 의미한다[19]. 치료 과정 동안 CTC에서 검출할 수 있는 HER2+ 유전 변이의 변화를 통해, trastuzumab 및 화학요법에 대한 저항성 발생과 관련이 있음을 확인했다. 또한, 실제 조직에서는 HER2-이나 CTC에서는 HER2+인 환자에게 trastuzumab을 투여하였을 때 CTC 수가 감소함을 확인했다[20]. CTC에서 PD-L1 발현을 확인한 결과, 평균보다 높은 PD-L1 발현 CTC를 가진 환자는 면역항암제에 더 잘 반응할 수 있을 것이라고 보고했다[21].

이러한 연구들은 CTC가 위암의 진단과 치료 방법 선택, 예후 평가에 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다. 더욱이, CTC 분석은 환자의 실시간 모니터링과 치료 전략 조정에도 중요한 도구가 될 수 있다. 이를 통해 위암 환자의 생존율을 높이고, 맞춤형 치료를 적용하여 치료 효과를 극대화할 수 있는 가능성을 열어준다. 앞으로 CTC 연구는 보다 정밀하고 개인화된 암 치료의 발전에 크게 기여할 것으로 기대된다.

췌장암

췌장암은 치료가 극히 어려운 난치암 중 하나로, 5년 생존율이 12.8%에 불과하다. 이러한 낮은 생존율에는 여러 원인이 있다. 췌장암은 초기 증상이 미미하여 조기 발견이 어렵고, 현재 주로 사용되는 치료법인 FOLFIRINOX 또는 gemcitabine과 nab-paclitaxel을 선택할 명확한 기준이 없다는 점이 주요 원인 중 하나이다[22]. 따라서 췌장암에서 CTC의 사용은 조기 발견과 치료법에 대한 빠른 모니터링을 목표로 하는 연구가 주로 진행되고 있다.

다만, 췌장암에서의 CTC 연구는 종종 상반되는 결과를 나타내는데, 이는 가장 널리 사용되는 CTC 분리 방식인 CellSearch가 사용하는 마커인 EpCAM이 췌장암에서는 잘 발현하지 않기 때문이다[23]. 그럼에도 불구하고, 대부분의 연구는 CTC의 검출이 재발과 짧은 생존율과 연관이 있음을 보고하고 있다[24-28]. 예를 들어, 200명 이상의 대규모 환자 코호트를 사용한 연구에서는 수술 전 CTC 수를 통해 수술 후 12개월 이내의 재발을 조기에 예측할

수 있는 것으로 밝혀졌으며, 생존율 또한 CTC 수와 밀접한 연관이 있는 것으로 나타났다[29]. 또한, 화학요법 후 3개월 동안 CTC가 검출되지 않을 경우 생존율이 향상된다는 결과도 확인되었다[30]. CTC가 췌장암에서도 조기 진단이 가능함을 보여준 사례도 있는데, 이는 특히 췌장암과 같이 증상이 늦게 나타나고 조기 진단이 어려운 암종에서 CTC가 중요한 진단 도구가 될 수 있는 가능성을 보여준다[31].

이와 같이 췌장암에서 CTC 분석은 환자의 예후를 예측하고, 치료 전략을 조정하는 데 중요한 도구가 될 수 있다. 더 나아가, 새로운 마커와 기술을 사용하여 CTC의 검출률과 정확성을 높이는 연구가 지속적으로 필요하다. 이를 통해 췌장암 환자의 생존율을 높이고, 치료 효과를 극대화할 수 있을 것이다. 앞으로의 연구는 CTC 분석을 통해 췌장암 환자의 맞춤형 치료를 구현하는 데 기여할 것으로 기대된다.

대장암

대장암은 세 번째로 흔하게 진단되는 암이며, 특히 한국의 대장암 발병률은 인구 10만 명당 45명으로 세계에서 가장 높은 것으로 알려져 있다[32]. 비록 최근 수술 기술과 대장암 관리 방법이 발전했음에도 불구하고, 3기 암 환자의 경우 20-30%에서 재발이 발생한다[33]. 따라서 재발을 빠르게 확인하는 것은 환자의 치료에 큰 도움이 되며, CTC는 이러한 목적으로 자주 사용된다.

2, 3기 대장암 환자 130명을 대상으로 한 연구에서 수술 후 CTC 수가 높을 경우 재발 가능성이 더 크다는 것이 확인되었다[34]. 또한, 전이성 대장암의 경우 일반적인 영상 기반 검사보다 CTC 검사로 전이 징후를 더 빨리 포착할 수 있다[35]. CTC는 치료 전략 선택에도 사용될 수 있는데, 일정 수 이상의 CTC가 검출된 환자의 경우 irinotecan, oxaliplatin, 그리고 tegafur-uracil with leucovorin and cetuximab을 사용한 집중적인 약물 치료가 간독성에도 불구하고 환자의 생존율을 높일 수 있음을 확인했다[36]. 또한, 대장에서 나온 혈액이 간문맥으로 이동한 후 간에서 처리되는 특성상, 간문맥에서 혈액을 채취하여 CTC를 검사하는 것이 더 높은 민감도를 달성할 수 있다[37]. 이는 대장암에서 CTC를 채취하는 위치가 중요하다는 것을 의미한다.

CTC 사용은 종양 세포의 존재를 확인하는 것뿐만 아니라, 종양의 특성과 전이 가능성을 조기에 파악할 수 있다.

이를 통해 맞춤형 치료 전략을 세우고, 치료 반응을 실시간으로 모니터링할 수 있다. 다만 CTC는 단독으로 사용되기보다는 CEA, CA19-9 등의 여러 종류의 바이오마커를 함께 활용할 경우 더 높은 정밀도를 달성할 수 있기에, 임상 환경에서는 CTC의 단독 사용보다 다양한 바이오마커를 함께 사용하는 것을 권장한다[38].

간암

간암은 증상이 뚜렷하지 않고 매우 약해 조기 발견이 어려운 암 중 하나이다. 현재 간암의 치료로는 국소 절제술, 간이식 등이 있으나, 이들은 초기 암에만 가능하며 재발률이 높다[39]. 또한, 간의 위치 특성상 내시경을 통한 검체 확보가 다른 소화기계 암보다 어렵다. 따라서 조기 진단이 중요한데, 기존에 널리 사용되는 액체 생검 마커인 알파태아단백질은 약 1/3의 간암 환자에서 큰 변화를 보이지 않는다[40]. 이를 대체하기 위한 액체 생검 마커로 CTC가 주목받고 있다.

CTC는 간암의 조기 발견에 유용할 수 있다. 초기 간암 환자 112명을 대상으로 한 연구에서 90.18%의 환자에서 CTC가 검출되었으며, 이는 CTC가 조기 진단에 사용될 수 있음을 시사한다[41]. 또한, 암 발병 이전에 CTC를 통해 암의 발생을 예측할 수 있었는데, 12명의 B형 간염 환자 중 CTC가 발견된 2명은 5개월 내에 암이 발견되었다[41]. 여러 연구에서 CTC 수가 많을수록 종양 재발이 빈번하게 발생한다는 보고가 있으며[42-45]. 이는 환자의 생존율 예측 및 예후 평가에 중요한 정보를 제공한다.

CTC는 동반 진단에서도 중요한 역할이 기대되고 있다. 특히 CTC의 PD-L1 발현은 면역관문억제제의 혜택을 받을 수 있는 환자를 식별하는 데 유용하다[46]. 추가적으로, CTC의 유전적 및 표현형적 분석은 치료 반응을 모니터링하고 치료 전략을 조정하는 데 중요한 역할을 할 수 있다. 예를 들어, 특정 유전적 변이를 가진 CTC가 발견된 환자에게는 맞춤형 치료법을 적용할 수 있다[47]. 이는 치료의 효율성을 높이고 환자의 생존율을 개선하는 데 기여할 수 있다.

이와 같이, CTC의 분석은 간암의 조기 진단, 예후 예측, 치료 전략 수립 등에 중요한 도구로 사용될 수 있으며, 앞으로의 연구는 이러한 활용 가능성을 더욱 확대하고 정밀 의학 발전에 기여할 것으로 기대된다.

CONCLUSION

CTC는 소화기계 암의 진단, 예후 관찰 및 치료 전략 선택에 사용할 수 있으며 그 잠재력은 더욱 커지고 있다 (Table 1). 특히 CTC의 분석은 다양한 소화기계 암에서 조기 진단을 가능하게 하여 환자의 빠른 치료를 촉진하고, 화학 요법, 수술 요법 및 방사선 치료 등의 여러 치료법에 대한 치료 효과 평가를 가능하게 하여 암 치료 전략 수립에 큰 도움을 줄 수 있다.

앞으로의 연구는 CTC의 검출률과 정확성을 높이는 기술 개발에 집중될 필요가 있으며, 대규모 환자 그룹을 이

용한 임상적 유효성 검증이 뒤따라야 한다. 이를 통해 CTC의 임상적 사용 범위를 확대하고, 개인 맞춤형 정밀 의학의 발전에 기여할 수 있을 것이다. 또한 다양한 바이오마커와 결합하여 CTC를 활용하면 암 진단 및 치료에서 더욱 높은 정밀도를 달성할 수 있다. 특히 소화기계 암에서는 혈액을 채취하는 위치에 따라 CTC의 수에 큰 차이를 보일 수 있기 때문에, CTC를 획득하기 위한 최적의 혈액 채취 위치에 대한 연구도 필요하다. 현재 CTC 연구는 주로 CTC 수를 세고 이것이 환자의 상태와 어떻게 연관되는지를 확인하는 데 그쳤다. 하지만 앞으로는 CTC의 수뿐만 아니라 CTC가 발현하는 단백질, 유전자 발현 패

Table 1. Clinical Use of CTC in Gastrointestinal Cancer

	CTC number	Detection rate (%)	Patient number	Clinical significance	Ref.
Esophageal carcinoma	-	69.4	72	CTC (+) in pre- or post-radiotherapy correlated with poor PFS and lymph metastasis	[10]
	-	27.8	90	CTC (+) associated with poor OS	[11]
	6.5 Mean	36.5	72	CTC (+) associated with poor OS and PFS	[12]
	-	85.2	61		[14]
	2.0 Med	69.6	86	CTC (≥ 2) associated with poor OS and PFS	[13]
Gastric carcinoma	19.5 Med	90.5	116	CTC (≥ 2) correlated with cancer malignancy	[16]
	54 Med	28.4	95	CTC (≥ 5) associated with poor clinical outcome of chemotherapy	[17]
	-	-	1,110	CTC (+) associated with poor OS, PFS and metastasis	[18]
	-	88.3	86	HER2+ CTC (+) associated trastuzumab response	[19]
	-	38.3	115	HER2+ CTC (+) correlated with therapeutic resistance	[20]
Pancreatic cancer	7 Med	97.1	35	PD-L1+ CTC (< 20%) associated with poor PFS in ICI therapy	[21]
	0-33	7.1	98	CTC (+) associated with poor OS and PFS	[24]
	4.9 Med	32.3	65		[25]
	0-13	20.0	35		[26]
	11 Med	96.3	136	CTC (+) associated with 1 year recurrence	[29]
Colorectal cancer	3 Med	65.0	100	Vimentin+ CTC (≥ 2) associated with RFS	[30]
	4	49.2	130	CTC (+) associated with RFS	[34]
	2 Med	37.5	480	CTC (≥ 3) associated with poor OS and PFS	[35]
	0-90	64.3	42		[36]
	2.77 Med	45.7	35	CTC number is higher in portal blood	[37]
Hepatocellular carcinoma	14.29 Mean	90.2	112	Increased CTC number associated with poor PFS	[41]
	1-34	66.7	123	CTC (≥ 2) associated with poor OS and PFS	[42]
	2 Med	26.9	26		[47]
	0-86	95.4	195	Higher number of CTC associated with metastasis	[43]
	-	44.9	49		[45]
	6 Med	95.7	47	PD-L1+ CTC (≥ 2) associated with poor PFS and OS in PD-1 inhibitors	[46]

CTC, circulating tumor cell; OS, overall survival; PFS, progression free survival; RFS, relapse free survival; Med, median.

턴 등 CTC에 대한 심층적인 연구가 필요하며, 이는 암의 전이와 진행에 대한 더 깊은 이해를 제공할 것이다.

결론적으로, CTC의 분석은 암 환자의 생존율을 향상시키고, 치료 효과를 극대화하는 데 중요한 역할을 할 것으로 기대된다. CTC의 지속적인 연구와 기술 개발을 통해, 소화기계 암 환자들에게 보다 효과적이고 맞춤형 치료를 제공할 수 있을 것이다.

FUNDING

This study was supported by National Research Foundation funded by the Ministry of Science, ICT (NRF-2022R1A2C2091870).

CONFLICTS OF INTEREST

Hyun Young Shin and Minseok S. Kim have financial interests in CTCCELLS, Inc. Another author declares no conflicts of interest.

AUTHOR'S CONTRIBUTIONS

Funding acquisition: Minseok S. Kim. Project administration: Minseok S. Kim. Supervision: Minseok S. Kim. Visualization: Hyeongjung Woo, Hyun Young Shin. Writing – original draft: Hyeongjung Woo. Writing – review & editing: Hyun Young Shin, Minseok S. Kim.

ORCID

Hyeongjung Woo, <https://orcid.org/0000-0002-0704-4124>

Hyun Young Shin, <https://orcid.org/0000-0002-0329-066X>

Minseok S. Kim, <https://orcid.org/0000-0002-4268-6886>

REFERENCES

1. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2020;159:335-349.e15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.068>
2. Li W, Ng JM, Wong CC, Ng EKW, Yu J. Molecular alterations of cancer cell and tumour microenvironment in metastatic gastric cancer. *Oncogene* 2018;37:4903-4920. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0341-x>
3. Menyailo ME, Tretyakova MS, Denisov EV. Heterogeneity of circulating tumor cells in breast cancer: identifying metastatic seeds. *Int J Mol Sci* 2020;21:1696. <https://doi.org/10.3390/ijms21051696>
4. Lin D, Shen L, Luo M, et al. Circulating tumor cells: biology and clinical significance. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6:404. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00817-8>
5. Ashworth TR. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death. *Med J Aust* 1869;14:146-147.
6. Woo HJ, Kim SH, Kang HJ, et al. Continuous centrifugal microfluidics (CCM) isolates heterogeneous circulating tumor cells via full automation. *Theranostics* 2022;12:3676-3689. <https://doi.org/10.7150/thno.72511>
7. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2024. 2024. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/2024-cancer-facts-figures.html> (accessed July 30, 2024)
8. Kauppila JH, Mattsson F, Brusselsaers N, Lagergren J. Prognosis of oesophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma following surgery and no surgery in a nationwide Swedish cohort study. *BMJ Open* 2018;8:e021495. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021495>
9. Tustumi F, Kimura CM, Takeda FR, et al. Prognostic factors and survival analysis in esophageal carcinoma. *Arq Bras Cir Dig* 2016;29:138-141. <https://doi.org/10.1590/0102-6720201600030003>
10. Yin XD, Yuan X, Xue JJ, Wang R, Zhang ZR, Tong JD. 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. *Dis Esophagus* 2012;25:750-756. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2012.01326.x>
11. Matsushita D, Uenosono Y, Arigami T, et al. Clinical significance of circulating tumor cells in peripheral blood of

- patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3674-3680. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4392-8>
12. Yu E, Allan AL, Sanatani M, et al. Circulating tumor cells detected in follow-up predict survival outcomes in trimodality management of advanced non-metastatic esophageal cancer: a secondary analysis of the QUINTETT randomized trial. *BMC Cancer* 2022;22:746. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09846-0>
13. Ko JMY, Lam KO, Kwong DLW, et al. Circulating tumor cell enumeration for serial monitoring of treatment outcomes for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel)* 2023;15:832. <https://doi.org/10.3390/cancers15030832>
14. Kubisch I, De Albuquerque A, Schuppan D, Kaul S, Schaich M, Stölzel U. Prognostic role of a multimarker analysis of circulating tumor cells in advanced gastric and gastroesophageal adenocarcinomas. *Oncology* 2015;89:294-303. <https://doi.org/10.1159/000437373>
15. Li Y, Yang Y, Lu M, Shen L. Predictive value of serum CEA, CA19-9 and CA72.4 in early diagnosis of recurrence after radical resection of gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2011;58:2166-2170. <https://doi.org/10.5754/hge11753>
16. Kang HM, Kim GH, Jeon HK, et al. Circulating tumor cells detected by lab-on-a-disc: role in early diagnosis of gastric cancer. *PLoS One* 2017;12:e0180251. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180251>
17. Lee SJ, Lee J, Kim ST, et al. Circulating tumor cells are predictive of poor response to chemotherapy in metastatic gastric cancer. *Int J Biol Markers* 2015;30:e382-e386. <https://doi.org/10.5301/ijbm.5000151>
18. Zou K, Yang S, Zheng L, Wang S, Xiong B. Prognostic role of the circulating tumor cells detected by cytological methods in gastric cancer: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2016;2016:2765464. <https://doi.org/10.1155/2016/2765464>
19. Mishima Y, Matsusaka S, Chin K, et al. Detection of HER2 amplification in circulating tumor cells of HER2-negative gastric cancer patients. *Target Oncol* 2017;12:341-351. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0493-6>
20. Li Y, Zhang X, Liu D, et al. Evolutionary expression of HER2 conferred by chromosome aneuploidy on circulating gastric cancer cells contributes to developing targeted and chemotherapeutic resistance. *Clin Cancer Res* 2018;24:5261-5271. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-18-1205>
21. Yue C, Jiang Y, Li P, et al. Dynamic change of PD-L1 expression on circulating tumor cells in advanced solid tumor patients undergoing PD-1 blockade therapy. *Oncoimmunology* 2018;7:e1438111. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2018.1438111>
22. Pusceddu S, Ghidini M, Torchio M, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus nab-paclitaxel and FOLFIRINOX in the first-line setting of metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2019;11:484. <https://doi.org/10.3390/cancers11040484>
23. Gao Y, Zhu Y, Zhang Z, Zhang C, Huang X, Yuan Z. Clinical significance of pancreatic circulating tumor cells using combined negative enrichment and immunostaining-fluorescence in situ hybridization. *J Exp Clin Cancer Res* 2016;35:66. <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0340-0>
24. Hugenschmidt H, Labori KJ, Borgen E, et al. Preoperative CTC-detection by CellSearch® is associated with early distant metastasis and impaired survival in resected pancreatic cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13:485. <https://doi.org/10.3390/cancers13030485>
25. Okubo K, Uenosono Y, Arigami T, et al. Clinical impact of circulating tumor cells and therapy response in pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:1050-1055. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.01.241>
26. Earl J, Garcia-Nieto S, Martinez-Avila JC, et al. Circulating tumor cells (Ctc) and kras mutant circulating free Dna (cfDNA) detection in peripheral blood as biomarkers in patients diagnosed with exocrine pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2015;15:797. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1779-7>
27. Buscail E, Alix-Panabières C, Quincy P, et al. High clinical value of liquid biopsy to detect circulating tumor cells and tumor exosomes in pancreatic ductal adenocarcinoma patients eligible for up-front surgery. *Cancers (Basel)*

- 2019;11:1656. <https://doi.org/10.3390/cancers11111656>
28. Wang Y, Yu X, Hartmann D, Zhou J. Circulating tumor cells in peripheral blood of pancreatic cancer patients and their prognostic role: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2020;22:660-669. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.11.003>
 29. Gemenetzi G, Groot VP, Yu J, et al. Circulating tumor cells dynamics in pancreatic adenocarcinoma correlate with disease status: results of the prospective CLUSTER study. *Ann Surg* 2018;268:408-420. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002925>
 30. Wei T, Zhang X, Zhang Q, et al. Vimentin-positive circulating tumor cells as a biomarker for diagnosis and treatment monitoring in patients with pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2019;452:237-243. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.03.009>
 31. Ankeny JS, Court CM, Hou S, et al. Circulating tumour cells as a biomarker for diagnosis and staging in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2016;114:1367-1375. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.121>
 32. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al.; Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2017;3:524-548. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>
 33. Nors J, Iversen LH, Erichsen R, Gotschalck KA, Andersen CL. Incidence of recurrence and time to recurrence in stage I to III colorectal cancer: a nationwide Danish cohort study. *JAMA Oncol* 2024;10:54-62. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.5098>
 34. Wang D, Yang Y, Jin L, et al. Prognostic models based on postoperative circulating tumor cells can predict poor tumor recurrence-free survival in patients with stage II-III colorectal cancer. *J Cancer* 2019;10:4552-4563. <https://doi.org/10.7150/jca.30512>
 35. Sastre J, Maestro ML, Gómez-España A, et al. Circulating tumor cell count is a prognostic factor in metastatic colorectal cancer patients receiving first-line chemotherapy plus bevacizumab: a Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors study. *Oncologist* 2012;17:947-955. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0048>
 36. Krebs MG, Renehan AG, Backen A, et al. Circulating tumor cell enumeration in a phase II trial of a four-drug regimen in advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14:115-122.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2014.12.006>
 37. Zhao JX, Liu LR, Yang XY, Liu F, Zhang ZG. Serum CA19-9 as a marker of circulating tumor cells in first reflux blood of colorectal cancer patients. *Oncotarget* 2017;8:67918-67932. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18912>
 38. Yu H, Ma L, Zhu Y, Li W, Ding L, Gao H. Significant diagnostic value of circulating tumour cells in colorectal cancer. *Oncol Lett* 2020;20:317-325. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11537>
 39. Balogh J, Victor D 3rd, Asham EH, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma* 2016;3:41-53. <https://doi.org/10.2147/jhc.S61146>
 40. Seo SI, Kim HS, Kim WJ, et al. Diagnostic value of PIVKA-II and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015;21:3928-3935. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i13.3928>
 41. Qi LN, Xiang BD, Wu FX, et al. Circulating tumor cells undergoing EMT provide a metric for diagnosis and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2018;78:4731-4744. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-17-2459>
 42. Sun YF, Xu Y, Yang XR, et al. Circulating stem cell-like epithelial cell adhesion molecule-positive tumor cells indicate poor prognosis of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Hepatology* 2013;57:1458-1468. <https://doi.org/10.1002/hep.26151>
 43. Chen J, Cao SW, Cai Z, Zheng L, Wang Q. Epithelial-mesenchymal transition phenotypes of circulating tumor cells correlate with the clinical stages and cancer metastasis in hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Biomark* 2017;20:487-498. <https://doi.org/10.3233/cbm-170315>

44. Yin LC, Luo ZC, Gao YX, Li Y, Peng Q, Gao Y. Twist expression in circulating hepatocellular carcinoma cells predicts metastasis and prognoses. *Biomed Res Int* 2018;2018:3789613. <https://doi.org/10.1155/2018/3789613>
45. Zhou Y, Wang B, Wu J, et al. Association of preoperative EpCAM circulating tumor cells and peripheral Treg cell levels with early recurrence of hepatocellular carcinoma following radical hepatic resection. *BMC Cancer* 2016;16:506. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2526-4>
46. Su K, Guo L, He K, et al. PD-L1 expression on circulating tumor cells can be a predictive biomarker to PD-1 inhibitors combined with radiotherapy and antiangiogenic therapy in advanced hepatocellular carcinoma. *Front Oncol* 2022;12:873830. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.873830>
47. Ge Z, Helmijr JCA, Jansen M, et al. Detection of oncogenic mutations in paired circulating tumor DNA and circulating tumor cells in patients with hepatocellular carcinoma. *Transl Oncol* 2021;14:101073. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101073>