

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.10.011  
文章编号: 1005-8982 (2021) 10-0054-06

综述

## 循环肿瘤DNA的研究进展与应用前景\*

雷容, 刘杨文易, 张克, 颜汝平

(昆明医科大学第二附属医院 泌尿外科, 云南 昆明 650101)

**摘要:** 随着医学的发展, 对肿瘤的认识越来越深入, 并在肿瘤诊疗中取得了不错的成绩。随着科技的进步, 肿瘤精准诊疗成为了未来的趋势。目前常用的组织穿刺活检存在穿刺偏倚、创伤等问题, 因此寻找一种高效的方法就成为研究的重点。循环肿瘤DNA (ctDNA) 来源于肿瘤, 能很好的反映肿瘤的基因信息, 并且会随着肿瘤的进展发生相应的改变。近年来ctDNA其独特的能力备受人们关注并被广泛研究, 该文就其研究进展与应用前景做一综述。

**关键词:** 肿瘤细胞, 循环; DNA; 诊断; 预后

**中图分类号:** R73

**文献标识码:** A

## Research progress and application prospect of circulating tumor DNA\*

Rong Lei, Yang-wen-yi Liu, Ke Zhang, Ru-ping Yan

(Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China)

**Abstract:** We have been getting a deeper and deeper understanding of tumor, and have made great progress in cancer diagnosis and treatment. With the advancement of technology, precise diagnosis and treatment of cancer will become a trend in the future. At present, tissue biopsy is widely used but there are still some problems such as sampling bias and that it is an invasive procedure. Thus, developing an efficient approach to detecting tumors has become the focus of relevant researches. It is found that circulating tumor DNA (ctDNA) is derived from tumors, reflects the genetic information of tumors well, and changes dynamically with the progression of tumor. In recent years, the distinctive role of ctDNA has attracted much attention and has been extensively studied. This article will review the research progress and application prospect of ctDNA.

**Keywords:** circulating tumor DNA (ctDNA); diagnosis; treatment; prognosis

2015年肿瘤患者的病死率较1991年下降了26%, 这与对肿瘤的认识日益加深密不可分<sup>[1]</sup>。肿瘤的精确诊疗能挑选出从治疗方案中获益的患者, 避免过度诊疗。目前组织穿刺活检是了解患者肿瘤的金标准, 但穿刺的损伤、偏倚、不连续性却限制着其发展。循环肿瘤DNA (ctDNA) 来源于肿

瘤细胞携带信息, 且ctDNA分析结果与组织穿刺结果具有很高的一致率, 因此ctDNA被作为了解肿瘤的新方法而广为研究。

### 1 ctDNA

ctDNA是游离于细胞外的肿瘤DNA片段, 最早

收稿日期: 2020-11-26

\* 基金项目: 2018云南省科技厅重大项目 (No: 2018ZF009); 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项 (No: 2017FE467); 2019年研究生创新基金 (No: 2019S041)

[通信作者] 颜汝平, E-mail: yanruping2002@126.com

在循环 DNA (cfDNA) 中发现。cfDNA 广泛存在于各种体液中,包括血液、尿液、脑脊液、唾液等,平均长度 120 ~ 160 bp,其来源与细胞的凋亡及坏死紧密相关,细胞的活动性分泌也参与其中<sup>[2]</sup>。在健康个体中,血清 cfDNA 常维持在较低水平,为 1 ~ 10 ng/ml<sup>[3]</sup>,但在急性损伤、脑梗死、器官移植、感染等生理状况和疾病过程中 cfDNA 会出现明显升高。有研究发现肿瘤患者体内 cfDNA 常常出现升高,其中有部分 cfDNA 经证实其来源于肿瘤细胞,故被称为 ctDNA<sup>[4]</sup>。进一步的研究还发现,ctDNA 的浓度与肿瘤的分期<sup>[5]</sup>、大小<sup>[6]</sup>密切相关,并且 ctDNA 能很好的反映肿瘤的异质性以及肿瘤的动态变化。在临床的诊断、治疗、预后都具有实际意义,因此作为液体活检的热点被广泛研究。

## 2 ctDNA 检测方法

ctDNA 的检测是一个不断发展与探索的过程,伴随着基础科学的发展 ctDNA 检测从定性发展到了定量,从最早的凝胶电泳到现如今的全基因测序。目前 ctDNA 检测按内容可分为特异性位点检测、靶向序列测序、全基因检测;按原理则可分为靶向检测和非靶向检测。各种检测方法各有优势与不足,可用于不同的检测背景与要求。特异性位点检测主要针对于热点突变,常采用等位特异性 PCR 及微流体技术,可以实现特定基因位点的定量与定性检测,现已应用于肿瘤的热点基因诊断和复发监测<sup>[7-9]</sup>。特异性位点检测的范围有限,为了弥补这一不足,靶向序列测序应运而生。靶向序列测序的范围 10 ~ 50 Mb,可以覆盖单个外显子到整个外显子区域。通过 PCR 扩增子<sup>[10]</sup>及基因杂交<sup>[11]</sup>技术实现对外显子基因的横断面分析、新的抗性基因的发现、肿瘤化疗后的基因改变及肿瘤负荷的监测。全基因检测其范围更广,包含全部的基因组,还可以发现结构上的变异和染色体异常<sup>[12]</sup>。虽然 ctDNA 的检测已经取得不错的进展,但复杂的操作步骤、较长的周转时间、高昂的价格任然阻碍着其临床应用的脚步。令人欣慰的是材料科学、电化学及高通量测序等的发展又给 ctDNA 的检测带来新的灵感,例如 CHU 等<sup>[13]</sup>利用水热法和超声法将 DNA 探针与二硫化钼及石墨烯组合成电化学传感器,该电化学传感器可以更加经济、快速、

灵敏的检测 ctDNA。

## 3 ctDNA 应用现状及前景

ctDNA 来源于肿瘤细胞,其包含的遗传学信息能充分反映肿瘤的异质性,甚至能发现一些组织活检遗漏的基因突变<sup>[14]</sup>。此外 ctDNA 会随肿瘤的进展发生相应的变化,能动态反映病情的变化,对解释肿瘤的发生、发展、遗传进化及药物耐药具有重要作用。而且 ctDNA 与传统的穿刺活检相比,还具有微侵入、样本获取简单、可连续观察等诸多优势,是肿瘤诊治中的新帮手。ctDNA 研究火热,目前主要集中在肿瘤诊断、治疗方案挑选与评估及预后评估与复发监测。

### 3.1 肿瘤诊断

肿瘤的诊断目前主要采用影像学联合组织活检以及肿瘤标志物的方法,这些方法在肿瘤诊断中的确取得不错的成就,但辐射暴露、穿刺并发症以及低诊断效力仍是困扰医务人员与患者的难题。此外随着人类对肿瘤的认识日益深刻,肿瘤精确诊断成为未来的趋势,精确的肿瘤诊断能为后续的肿瘤管理提供重要的依据。在这一趋势下,ctDNA 优秀的精确诊断能力、微侵入性、实时性、连续性等特点展现出巨大的优势。

自 1994 年 SORENSON 等<sup>[15]</sup>从胰腺癌患者的血液中检测到 *KRAS* 基因突变,并且血液中检测到的突变与肿瘤组织中的突变相一致,证实血液中的突变基因为肿瘤来源。自此之后 ctDNA 就被作为肿瘤诊断指标广为研究,SACHER 等<sup>[16]</sup>采用液滴数字 PCR 技术对 180 例高级别非小细胞肺癌的 *EGFR*、*KRAS* 基因进行检测,结果表明其检测时间明显短于组织穿刺活检,且此方法对 *EGFR* 19 缺失检测的敏感性为 82% (95% CI: 0.69, 0.91),对 T790M 的敏感性为 77% (95% CI: 0.60, 0.90)。除却对肿瘤热点基因的检测,ctDNA 甲基化状态以及微卫星状态的分析也可以反映肿瘤的信息。XU 等<sup>[17]</sup>构建了一个包含 10 个甲基化标志物的诊断预测模型 (AUC 为 0.969),该模型可以很好的区分肝癌和正常对照,与传统的甲胎蛋白 (AUC 为 0.816) 相比拥有更高的检测效力。相似的 NESVET 等<sup>[18]</sup>结合甲基化特异性 PCR 与熔点曲线分析对黑色素瘤细胞的甲基化进行分析,能检测低至 0.1% 的甲基化 DNA,但此研究

还需进一步的临床标本验证。肿瘤发生过程中由于 DNA 错配修复的缺陷, 可导致微卫星重复数的异常增多或减少, 因此肿瘤患者常常出现微卫星不稳定性的发生。MONTAGUT 等<sup>[19]</sup>检测了 5 930 个肿瘤样本中的微卫星状态, 14 种肿瘤中均发现微卫星不稳定状态。结合 ctDNA 微卫星的分析, 也能了解肿瘤的情况。

其实 ctDNA 在肿瘤中的诊断已从临床研究走向了临床应用, 2016 年美国食品药品监督管理局就批准了一项针对非小细胞肺癌 EGFR 突变的检测应用<sup>[20]</sup>。此外还有更令人兴奋的发现, GORMALLY 等<sup>[21]</sup>的一项健康人群中的前瞻性研究, 发现被诊断出肿瘤的测试者在 2 年之前就从血液样本中发现 KRAS2 和 TP53 基因的突变, 提示了 ctDNA 具有肿瘤早期诊断的潜能。肿瘤的早期诊断在肿瘤管理中极具现实意义, 如果能够早期诊断进而实施早期干预, 将大大提高患者的生存率。但在一项针对几种癌症的研究中, 82% 的 IV 期患者检测到 ctDNA, 而 I 期患者检出率只有 47%<sup>[5]</sup>。其原因除了与技术限制之外, 还可能是由于早期的肿瘤体积小, 入血的 ctDNA 有限, 所以检出率低。因此 ctDNA 运用于早期诊断还需要进一步的探索和论证, 不过最近有研究发现 ctDNA 用于肿瘤的筛查倒是有很好的表现<sup>[22]</sup>。

### 3.2 治疗方案挑选与评估

虽然人类对肿瘤的认识越来越深入, 甚至已研制出针对宫颈癌的疫苗, 但肿瘤的治疗仍是一个棘手的难题。近年来免疫治疗、靶向治疗给肿瘤的治疗带来了新的思路, 但这些方法都需要基于肿瘤基因信息的支持<sup>[23]</sup>。传统的组织穿刺活检对患者损伤大, 并且由于穿刺偏倚可能使穿刺出现假阴性。ctDNA 由肿瘤细胞释放, 因此可以弥补由穿刺不准导致的偏倚, 同时 ctDNA 相比于传统的穿刺活检拥有更短的周转时间<sup>[24]</sup>。通过 ctDNA 去了解肿瘤, 根据基因信息去制定精确有效的治疗方案将使患者从中获益。

KIM 等<sup>[25]</sup>对 61 例转移性胃癌患者进行肿瘤组织分子表征分析与 ctDNA 检测, 分析了微卫星不稳定高含量与 EB 病毒阳性的患者对派姆单抗的总缓解率 (overall response rate, ORR), 发现微卫星不稳定高含量与 EB 病毒阳性患者对派姆单抗的 ORR 分

别为 85.7% 和 100%。KIM 等<sup>[25]</sup>还进一步证实使用 ctDNA 检测可以有效的识别出对派姆单抗有效的患者, 因此认为 ctDNA 检测用于治疗方案挑选可行。一项利用新一代测序技术 (NGS) 在多种肿瘤患者进行的 ctDNA 分析, 发现有 71.4% 的患者包含  $\geq 1$  个药物靶点, 更加证实了 ctDNA 的临床应用潜能<sup>[26]</sup>。我国亦有通过 ctDNA 的检测指导临床治疗的报道, 张萍等<sup>[27]</sup>在 1 例肺癌脑转移患者的脑脊液 ctDNA 检测中发现 TPM3-ROS1 基因融合, 患者据此使用色瑞替尼治疗后获益。WANG 等<sup>[28]</sup>的多中心临床研究也表明 ctDNA 分析能有效识别出能从吉非替尼治疗中获益的晚期肺腺癌患者, 进一步的动态监测还可以提前发现药物的耐药。

肿瘤的耐药是肿瘤治疗中的另一个棘手的问题, 及时的发现耐药可以尽早调整后续治疗。穿刺活检可以了解肿瘤的耐药遗传信息, 但反复的穿刺在临床上是不可行的, 而此时连续的 ctDNA 检测则是一个不错的选择。ctDNA 可以动态的反映患者对药物的反应, 便于及时的评估与调整治疗方案。抗 EGFR 药物 (西妥昔单抗和帕尼单抗) 作为转移性结直肠癌经典治疗方案, 在用药后期大多数都会进展成药物耐药, 且大约 50% 的耐药与 RAS 突变的出现相关<sup>[29]</sup>。VIDAL 等<sup>[30]</sup>的一项转移性结直肠癌抗 EGFR 药物应用研究, 对患者进行 ctDNA 进行纵向连续监测和组织基线突变水平检测, ctDNA 与组织分析结果一致率高达 93%, 此外连续的 ctDNA 检测能发现 RAS 突变的出现以及评估药物的疗效。同样 CREMOLINI 等<sup>[31]</sup>的一项转移性结直肠癌抗 EGFR 耐药后的二期单臂临床试验, 通过 ctDNA 去评估患者用药后的情况, 表明 ctDNA 可以在影像学发现之前预测对吉非替尼的耐药。

### 3.3 预后评估与复发监测

目前对肿瘤患者的预后评估与复发监测大多采用影像学联合生化标志物的方法, ctDNA 与传统方法相比既避免了辐射暴露又有优秀的检测能力。并且有研究证明 ctDNA 比传统的方法更具预见性, 能提前数月发现肿瘤的进展<sup>[32]</sup>。ctDNA 在评估患者预后展现出强大的能力, TIE 等<sup>[33]</sup>在 230 例结直肠癌患者肿瘤切除术后第 1 次随访时进行 ctDNA 评估, 结果显示 ctDNA 阳性组 3 年无复发生存率为 0%, 而 ctDNA 阴性组为 90%。相似的一项对膀胱

癌和肺癌患者运用免疫疗法后的前瞻性研究发现, 早期出现 ctDNA 含量下降的患者较晚期出现 ctDNA 下降的患者拥有更大的肿瘤体积缩小比例以及更长的无进展生存和总生存<sup>[34]</sup>。同样 CHEN 等<sup>[35]</sup>的一项纳入 18 项研究包含 1 243 例胰腺癌患者的 Meta 分析, 指出高 ctDNA 浓度预示着较差的预后。

手术后肿瘤微小残留病是引起肿瘤复发的主要原因, 多项研究表明术后即刻或连续 ctDNA 检测能很好的预测肿瘤复发, 对微小残留病具有提示作用<sup>[36]</sup>。CHAUDHURI 等<sup>[37]</sup>通过深度测序技术对接受过有效治疗的肺癌患者 ctDNA 进行分析, ctDNA 与影像学检查相比能提前 5.2 个月发现复发, 同时还在 53% 的患者中发现对酪氨酸激酶抑制剂或免疫检查点抑制剂敏感的治疗靶点。CHRISTENSEN 等<sup>[38]</sup>检测了膀胱癌术后的 FGFR3 和 PIK3CA 热点突变, 结果 ctDNA 阳性患者中 89% 出现复发而阴性患者仅有 33% 出现复发。ctDNA 同时还能提供肿瘤是否转移的信息, IKEDA 等<sup>[39]</sup>对多种肿瘤患者的 ctDNA 分析, 发现 *MET* 基因突变与骨转移强烈相关并伴随着较差的预后。同样的 OLSSON 等<sup>[40]</sup>对 20 例原位乳腺癌患者进行长期连续 ctDNA 检测, ctDNA 的方法能提前 11 个月发现肿瘤转移。

#### 4 未来与挑战

ctDNA 能很好的反映肿瘤的信息, 虽然目前无法取代组织活检这一金标准, 但可作为了解肿瘤的补充手段。尽管 ctDNA 与现有的肿瘤标志物相比拥有更高的敏感性和特异性, 然而 ctDNA 并不能提供全部的肿瘤信息, 一些研究发现 ctDNA 与组织活检结果存在不一致, 在一些健康个体中也有 ctDNA 的检出<sup>[41-42]</sup>。联合多方法、多指标可以互相取长补短, 便于更全面的认识肿瘤, GIROTTI 等<sup>[43]</sup>就结合全基因测序、ctDNA 分析、患者肿瘤来源的动物模型以及循环肿瘤细胞移植的动物模型等多种方法, 构建了一个黑色素瘤临床管理平台用于肿瘤精确治疗。此外 ctDNA 检测方法多样, 尚缺乏统一标准。再者 ctDNA 花费较高, 靶向 ctDNA 分析单人累计花费高达 1 750 美元, 但新技术的研发必将大大减少花费加速 ctDNA 走向临床运用<sup>[44-45]</sup>。在肿瘤早期 ctDNA 含量有限, 参考循环肿瘤细胞的富集方法利用能和 ctDNA 结合的材料制成可植入设备, 在不

需要抽血的基础上就能实现 ctDNA 的富集。ctDNA 检测流程繁复耗时, KIM 等<sup>[46]</sup>构建一个快速检测系统, 30 min 就能从全血中提取 ctDNA。ctDNA 还可以促进新药的研发, ctDNA 能发新的药物靶点, 对新靶点的研究将促进新药的开发。近年来研究还发现 cfDNA、ctRNA、外泌体相关 ctDNA 在了解肿瘤中同样具有积极意义, 这些研究将进一步推动肿瘤精准医疗的发展。

近年来 ctDNA 被国内外广为研究, 众多研究都表明 ctDNA 具有临床运用的潜能。ctDNA 来源于肿瘤细胞, 能详细反映肿瘤的基因信息, 协助医生做出精确诊断; 较短的半衰期及随治疗措施动态改变的特性, 能指导医生更好的进行精准治疗和个体化治疗; 其与肿瘤预后相关的特性, 能帮助医生预测肿瘤患者预后以及进行复发、转移监测。但相对高昂的花费、较长的检测时间、复杂的流程等仍限制着 ctDNA 的运用, 相信随着这些难题的解决肿瘤患者必将从中获益, 肿瘤的精准治疗时代正迎面而来。

#### 参 考 文 献 :

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] THIERRY A R, EL MESSAOUDI S, GAHAN P B, et al. Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology[J]. Cancer Metastasis Rev, 2016, 35(3): 347-376.
- [3] MOULIERE F, EL MESSAOUDI S, PANG D, et al. Multi-marker analysis of circulating cell-free DNA toward personalized medicine for colorectal cancer[J]. Mol Oncol, 2014, 8(5): 927-941.
- [4] SNYDER M W, KIRCHER M, HILL A J, et al. Cell-free DNA comprises an in vivo nucleosome footprint that informs its tissues-of-origin[J]. Cell, 2016, 164(1-2): 57-68.
- [5] BETTEGOWDA C, SAUSEN M, LEARY R J, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies[J]. Sci Transl Med, 2014, 6(224): DOI: 10.1126/scitranslmed.3007094.
- [6] THIERRY A R, MOULIERE F, GONGORA C, et al. Origin and quantification of circulating DNA in mice with human colorectal cancer xenografts[J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38(18): 6159-6175.
- [7] VOLIK S, ALCAIDE M, MORIN R D, et al. Cell-free DNA (cfDNA): clinical significance and utility in cancer shaped by emerging technologies[J]. Mol Cancer Res, 2016, 14(10): 898-908.
- [8] BIRKENKAMP-DEMTRODER K, NORDENTOFT I, CHRISTENSEN E, et al. Genomic alterations in liquid biopsies from patients with bladder cancer[J]. Eur Urol, 2016, 70(1): 75-82.
- [9] BIRKENKAMP-DEMTRODER K, CHRISTENSEN E,

- NORDENTOFT I, et al. Monitoring treatment response and metastatic relapse in advanced bladder cancer by liquid biopsy analysis[J]. *Eur Urol*, 2018, 73(4): 535-540.
- [10] FORSHEW T, MURTAZA M, PARKINSON C, et al. Noninvasive identification and monitoring of cancer mutations by targeted deep sequencing of plasma DNA[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(136): DOI: 10.1126/scitranslmed.3003726.
- [11] MURTAZA M, DAWSON S J, TSUI D W, et al. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA[J]. *Nature*, 2013, 497(7447): 108-112.
- [12] LEARY R J, SAUSEN M, KINDE I, et al. Detection of chromosomal alterations in the circulation of cancer patients with whole-genome sequencing[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(162): DOI: 10.1126/scitranslmed.3004742.
- [13] CHU Y, CAI B, MA Y, et al. Highly sensitive electrochemical detection of circulating tumor DNA based on thin-layer MoS<sub>2</sub>/graphene composites[J]. *RSC Advances*, 2016, 6(27): 22673-22678.
- [14] OXNARD G R, THRESS K S, ALDEN R S, et al. Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (azd9291) in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(28): 3375-3382.
- [15] SORENSON G D, PRIBISH D M, VALONE F H, et al. Soluble normal and mutated DNA sequences from single-copy genes in human blood[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1994, 3(1): 67-71.
- [16] SACHER A G, PAWELETZ C, DAHLBERG S E, et al. Prospective validation of rapid plasma genotyping for the detection of egfr and kras mutations in advanced lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(8): 1014-1022.
- [17] XU R H, WEI W, KRAWCZYK M, et al. Circulating tumour DNA methylation markers for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Mater*, 2017, 16(11): 1155-1161.
- [18] NESVET J, RIZZI G, WANG S X. Highly sensitive detection of DNA hypermethylation in melanoma cancer cells[J]. *Biosens Bioelectron*, 2019, 24(125): 136-142.
- [19] MONTAGUT C, BARDELLI A, HAUSE R J, et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types[J]. *Nat Commun*, 2016, 22(11): 1342-1350.
- [20] KWAPISZ D. The first liquid biopsy test approved. Is it a new era of mutation testing for non-small cell lung cancer[J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(3): 46.
- [21] GORMALLY E, VINEIS P, MATULLO G, et al. TP53 and KRAS2 mutations in plasma DNA of healthy subjects and subsequent cancer occurrence: a prospective study[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(13): 6871-6876.
- [22] LAM W K J, JIANG P, CHAN K C A, et al. Sequencing-based counting and size profiling of plasma Epstein-Barr virus DNA enhance population screening of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(22): E5115-E5124.
- [23] BLUMENTHAL G M, PAZDUR R. Approvals in 2018: a histology-agnostic new molecular entity, novel end points and real-time review[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(3): 139-141.
- [24] PAWELETZ C P, SACHER A G, RAYMOND C K, et al. Bias-corrected targeted next-generation sequencing for rapid, multiplexed detection of actionable alterations in cell-free dna from advanced lung cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(4): 915-922.
- [25] KIM S T, CRISTESCU R. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer[J]. *Nat Med*, 2018, 24(9): 1449-1458.
- [26] SCHWAEDERLE M, HUSAIN H, FANTA P T, et al. Use of liquid biopsies in clinical oncology: pilot experience in 168 patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(22): 5497-5505.
- [27] 张萍, 聂鑫, 李旭, 等. 脑脊液 ctDNA 检测结果指导治疗肺癌脑转移 1 例[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(6): 320.
- [28] WANG Z J, CHENG Y, AN T, et al. Detection of EGFR mutations in plasma circulating tumour DNA as a selection criterion for first-line gefitinib treatment in patients with advanced lung adenocarcinoma (BENEFIT): a phase 2, single-arm, multicentre clinical trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(9): 681-690.
- [29] van EMBURGH B O, ARENA S, SIRAVEGNA G, et al. Acquired RAS or EGFR mutations and duration of response to EGFR blockade in colorectal cancer[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: DOI: 10.1038/ncomms13665.
- [30] VIDAL J, MUINELO L, DALMASES A, et al. Plasma ctDNA RAS mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6): 1325-1332.
- [31] CREMOLINI C, ROSSINI D, DELL'AQUILA E, et al. Rechallenge for patients with ras and braf wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line cetuximab and irinotecan: a phase 2 single-arm clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 5(3): 343-350.
- [32] REINERT T, SCHOLER L V, THOMSEN R, et al. Analysis of circulating tumour DNA to monitor disease burden following colorectal cancer surgery[J]. *Gut*, 2016, 65(4): 625-634.
- [33] TIE J, WANG Y, TOMASETTI C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(346): DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6219.
- [34] RAJA R, KUZIORA M, BROHAWN P Z, et al. Early reduction in ctDNA predicts survival in patients with lung and bladder cancer treated with durvalumab[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(24): 6212-6222.
- [35] CHEN L, ZHANG Y, CHENG Y, et al. Prognostic value of circulating cell-free DNA in patients with pancreatic cancer: a systemic review and meta-analysis[J]. *Gene*, 2018, 679: 328-334.
- [36] CHAE Y K, OH M S. Detection of minimal residual disease using ctDNA in lung cancer: current evidence and future directions[J].

- J Thorac Oncol, 2019, 14(1): 16-24.
- [37] CHAUDHURI A A, CHABON J J, LOVEJOY A F, et al. Early detection of molecular residual disease in localized lung cancer by circulating tumor dna profiling[J]. Cancer Discov, 2017, 7(12): 1394-1403.
- [38] CHRISTENSEN E, BIRKENKAMP-DEMTRÖDER K, NORDENTOFT I, et al. Liquid biopsy analysis of FGFR3 and PIK3CA hotspot mutations for disease surveillance in bladder cancer[J]. Eur Urol, 2017, 71(6): 961-969.
- [39] IKEDA S, SCHWAEDERLE M, MOHINDRA M, et al. MET alterations detected in blood-derived circulating tumor DNA correlate with bone metastases and poor prognosis[J]. Adv Mater, 2018, 11(1): 76.
- [40] OLSSON E, WINTER C, GEORGE A, et al. Serial monitoring of circulating tumor DNA in patients with primary breast cancer for detection of occult metastatic disease[J]. EMBO Mol Med, 2015, 7(8): 1034-1047.
- [41] ALLENSON K, CASTILLO J, SAN LUCAS F A, et al. High prevalence of mutant KRAS in circulating exosome-derived DNA from early-stage pancreatic cancer patients[J]. Ann Oncol, 2017, 28(4): 741-747.
- [42] BARATA P C, KOSHKIN V S, FUNCHAIN P, et al. Next-generation sequencing (NGS) of cell-free circulating tumor DNA and tumor tissue in patients with advanced urothelial cancer: a pilot assessment of concordance[J]. Ann Oncol, 2017, 28(10): 2458-2463.
- [43] GIROTTI M R, GREMEL G, LEE R, et al. Application of sequencing, liquid biopsies, and patient-derived xenografts for personalized medicine in melanoma[J]. Cancer Discov, 2016, 6(3): 286-299.
- [44] ABBOSH C, BIRKBAK N J, WILSON G A, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution[J]. Nature, 2017, 545(7655): 446-451.
- [45] KANG W K, HU P, ZHANG S, et al. Fe-au nanoparticle-coupling for ultrasensitive detections of circulating tumor DNA[J]. Nat Med, 2018, 30(31): DOI: 10.1002/adma.201801690.
- [46] KIM C J, PARK J, SUNKARA V, et al. Fully automated, on-site isolation of cfDNA from whole blood for cancer therapy monitoring[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 18(9): 1320-1329.
- (李科 编辑)
- 本文引用格式:** 雷容, 刘杨文易, 张克, 等. 循环肿瘤DNA的研究进展与应用前景[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(10): 54-59.
- Cite this article as:** LEI R, LIU YANG W Y, ZHANG K, et al. Research progress and application prospect of circulating tumor DNA[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(10): 54-59.