

循环肿瘤 DNA 在结直肠癌临床管理中的研究进展

姜照宇 付卫

北京大学第三医院普通外科 北京大学第三医院肿瘤中心, 北京 100191

通信作者: 付卫, Email: fuwei@bjmu.edu.cn

【摘要】 近年来, 结直肠癌(CRC)在诊疗方面取得长足进步, 但目前标准治疗方案仍存在诸多不足, 因此亟需更有效的生物标志物, 用于患者的个性化治疗。循环肿瘤DNA(ctDNA)检测作为一种动态、非侵入性的液体活检方法, 克服了组织活检在检测肿瘤异质性和分子演变中的不足。多项研究证据表明, ctDNA在复发风险分层、指导治疗决策和早期复发监测等方面展现出巨大前景。此外, ctDNA的应用还可提高临床研究的效率和药物开发。然而, ctDNA检测前变量和分析过程的标准化尚未统一, 其技术成本也较高昂, 这些均限制了其推广应用。本文总结了关于ctDNA在CRC临床管理中的现有证据, 并提出了其局限性和改进策略。

【关键词】 结直肠肿瘤; 循环肿瘤DNA; 风险分层; 复发监测

基金项目: 国家自然科学基金(81972702)

Progress of circulating tumor DNA in the clinical management of colorectal cancer

Jiang Zhaoyu, Fu Wei

Department of General Surgery, Peking University Third Hospital, Peking University Third Hospital Cancer Center, Beijing 100191, China

【Abstract】 Despite the great progress in the treatment of colorectal cancer (CRC), the current standard treatment protocols still have many limitations, and there is an urgent need for more effective biomarkers for personalized patient treatment. Circulating tumor DNA (ctDNA), as a dynamic, non-invasive liquid biopsy approach, overcomes the limitations of tissue biopsy in detecting tumor heterogeneity and molecular evolution. Current evidence from several studies suggests that ctDNA shows great promise in stratifying recurrence risk, guiding treatment decisions, and monitoring early recurrence. In addition, ctDNA can improve the efficiency of clinical research and drug development. However, the lack of standardisation of pre-ctDNA test variables and analysis procedures and the high technical costs limit its promotion and development. In this review, we summarize the available evidence on ctDNA in the clinical management of CRC and present its limitations and strategies for improvement.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Circulating tumor DNA; Risk stratification; Recurrence monitoring

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81972702)

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见恶性肿瘤, 受人口老龄化、社会发展和人口增长等影响, 预计2040年全球新发CRC将超过320万^[1-2]。可切除CRC的治疗手段主要包括手术治疗和特定患者的术后辅助化疗。II期CRC多数可仅靠手术治愈, 因此, 在目前临床实践中大部分的II期患者未接受术后辅助化疗, 但其中10%~15%的患者发现术

后存在微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)^[3-5]。如可以准确识别这一群体并给予相应强化治疗, 可能会降低其复发风险。另一方面, 超过50%的II期CRC患者可以通过手术治愈却接受了辅助化疗, 存在额外的不良事件风险^[6-7]。

目前, 治疗方案和临床决策都是基于侵入性的组织活

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230203-00025

收稿日期 2023-02-03 本文编辑 朱雯洁

引用本文: 姜照宇, 付卫. 循环肿瘤DNA在结直肠癌临床管理中的研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(3): 287-294. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230203-00025.



检,无法避免受到肿瘤间和肿瘤内异质性影响,且单次取样存档也不便得知肿瘤动态的基因变化。因此,在临床上需要一种更好的生物标志物来帮助医生对患者风险分层,指导治疗决策,并监测早期复发。循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)检测作为一种非侵入性的方法,可以动态多次评估患者肿瘤的分子变化情况,并根据结果给予相应干预措施^[8]。CRC 作为 ctDNA 在血液中脱落数量最多的肿瘤之一,其临床的应用前景广阔^[9]。本文对 ctDNA 在 CRC 临床应用中的研究进展作一综述。

一、细胞游离 DNA 与循环肿瘤 DNA

细胞游离 DNA(cell-free DNA, cfDNA)为长度 150~200 个碱基对的 DNA,主要通过细胞凋亡、坏死和吞噬作用被动释放于血液中,也有部分通过外泌体或蛋白质复合物的主动分泌释放。在正常人中,大多数 cfDNA 来源于红细胞、白细胞和内皮细胞,同时组织在遭受缺血、创伤、感染或炎性损伤时也会释放 cfDNA^[10-12]。

ctDNA 则是由肿瘤坏死、凋亡而脱落到血液及其他体液(尿液、胸腔积液、腹水、唾液、脑脊液)中的 DNA,是 cfDNA 的组成部分^[13]。不同条件下,ctDNA 在 cfDNA 中占比差异较大,主要取决于肿瘤类型、分期、肿瘤负担以及解剖部位等因素^[9,14-16]。例如,II~III 期结肠癌血浆 ctDNA 浓度显著高于 I 期^[17]。血液中 ctDNA 的半衰期较短,一般以小时计,这对我们实时获知肿瘤负荷具有重要意义^[15,18]。Diehl 等^[15]研究发现,II~IV 期 CRC 患者术后中位 ctDNA 在 1 d 内下降了 97%,10 d 内下降了 99%;而对于未达到根治性切除的患者,ctDNA 下降速度则会显著减缓,并在肿瘤复发时显著上升。多项研究也证实了这一发现^[16,19]。

二、ctDNA 与微小残留病灶

在规范化治疗背景下,仍有约 30% 的 III 期 CRC 患者在辅助治疗后出现复发^[20]。高风险的 III 期患者的 5 年生存率只有 53%^[21]。这些复发可能都是由未发现的 MRD 所致,上述患者也是强化治疗的候选群体。MRD 是在原发恶性肿瘤治疗后持续存在的微转移性疾病,也被认为是肿瘤复发的根源。由于肿瘤细胞数目较少,这种微小病灶很难通过传统影像学 and 实验室方法检测到。ctDNA 的半衰期短、检测灵敏度高,可作为肿瘤负荷的敏感实时标记物,它的存在可能反映了影像学上未发现的微转移^[22-23]。由于血液系统疾病的特点,基于血液 ctDNA 的 MRD 检测最早在血液病中应用并已写入临床指南^[24]。而近年来,随着二代测序(next generation sequencing, NGS)和微滴式数字 PCR(digital droplet PCR, ddPCR)等技术的蓬勃发展,检测技术的灵敏度已经达到变异等位基因频率(variant allele frequency, VAF)≤0.001% 的水平,使得实体肿瘤基于 ctDNA 的 MRD 检测变得可行^[25-27]。

目前主要有两种基于 ctDNA 的 MRD 检测策略,即肿瘤先验和肿瘤未知策略。(1)肿瘤先验策略:即首先通过靶向测序或全外显子组测序,确定患者肿瘤组织中的体细胞突变,然后针对这些突变进行个性化定制,对其 ctDNA 进行靶

向测序。肿瘤先验策略获得信息量多、灵敏度较高,但检测周期较长。(2)肿瘤未知策略:指在不知患者肿瘤突变的情况下进行,通常基于固定的 panel 及多组学检测。其使用包含热点突变的 panel,适用于难以取得组织样本的患者,代价是灵敏度可能相对较低,但最近基于肿瘤未知策略的甲基化检测也获得了较好的效果^[26,28]。

三、ctDNA 在术后监测中的应用

无论患者是否接受辅助治疗,在术后随访中均发现,早期发现复发与 CRC 患者的生存率改善有关^[29-30]。然而,传统血清学检测方法(如癌胚抗原)的灵敏度和特异度有限,常规影像学监测则存在灵敏度低、辐射暴露、经验依赖和假阳性等问题,发现复发时可能为时已晚^[16,31-32]。多项研究表明,术后监测期间的 ctDNA 阳性与肿瘤复发显著相关,且 ctDNA 监测阳性出现时间比影像学复发显著提前,中位时间为 3~11.5 个月^[27-28,33-36]。

一项采用肿瘤先验策略及 Safe-SeqS 技术的、针对 230 例 II 期结肠癌患者的研究发现,在 178 例未接受辅助化疗的患者中,术后 4~10 周 ctDNA 阳性预示着极高的复发风险(HR=18, $P<0.001$);更关键的是,85% 的患者在影像学复发前或复发时就已呈现 ctDNA 阳性,而相应时期的 CEA 仅为 41% ($P=0.002$),从 ctDNA 检测阳性到影像学复发,其中位时间提前可超过 5 个月,可能足以改变患者的治疗策略^[16]。Reinert 等^[27]对 125 例 I~III 期 CRC 患者术前及术后 ctDNA 进行量化检测发现,与 ctDNA 阴性的患者相比,术后第 30 天 ctDNA 阳性患者复发的风险是前者的 7 倍(HR=7.2, 95% CI: 2.7~19.0, $P<0.001$);连续的 ctDNA 监测显示,复发患者 ctDNA 阳性的时间比常规影像学检查提前了 8.7(0.8~16.5)个月($P<0.001$)。ctDNA 对术后复发的预测灵敏度为 88%,特异度为 98%,均高于 CEA(分别是 69% 和 64%)。近期日本 Galaxy 研究也显示,在 1 039 例 II~IV 期 CRC 患者中,有 18.0% (187 例)在术后 4 周呈 ctDNA 阳性,其中 61.4% (115/187)出现复发,而术后 4 周 ctDNA 阴性者仅 9.5% 出现复发(HR=10, 95% CI: 7.7~14.0, $P<0.000 1$),其 18 个月无病生存率(disease-free survival, DFS)分别为 38.4% (95% CI: 31.4%~45.5%)和 90.5% (95% CI: 88.3%~92.3%)^[37]。值得注意的是,对于 II、III 期患者,术后 4 周 ctDNA 阳性是与高复发风险相关性最显著的危险因素,而常用于分期和预后的传统临床病理学因素与复发风险的相关性均不明显^[37]。

四、ctDNA 在辅助化疗中的应用

对于 II、III 期 CRC 患者,目前因为缺乏准确可靠的预测标志物,术后辅助化疗更常用于具有高危病理特征的患者,但其总生存期(overall survival, OS)获益仍待证实,同时还存在不良事件的风险^[3,5,38-39]。ctDNA 能否筛选出术后出现 MRD 高风险的患者予以辅助化疗,同时使通过手术已治愈的患者免于术后辅助化疗这一问题,成为近年研究热点。

2016 年, Tie 等^[16]证实,在未接受辅助化疗的 II 期 CRC 患者中,术后 ctDNA 阳性预示了极高的复发风险(HR=18,

95%CI:7.9~40, $P<0.001$),预计3年无复发生存率(recurrence-free survival, RFS)为0;对于完成辅助化疗的患者,ctDNA阳性预示着极高的影像学复发风险和较差的RFS($HR=11$, 95%CI:1.8~68; $P=0.001$)。2019年,该团队又报道了一项接受辅助化疗的Ⅲ期CRC患者的观察队列,96例患者中有20例在术后4~10周呈ctDNA阳性,与RFS显著降低相关($HR=3.8$,95%CI:2.4~21.0, $P<0.001$),且其预后影响独立于临床病理分期^[23]。

Reinert 等^[27]发现,术后辅助化疗完成后第一次检测ctDNA阳性患者,其复发风险是阴性的17.5倍(95%CI:5.4~56.5, $P<0.001$)。在确定性治疗后的监测期间,ctDNA阳性患者疾病复发风险是阴性的40倍以上($HR=43.5$,95%CI:9.8~193.5, $P<0.001$)^[27]。Tie 等^[40]对其团队的3项研究^[16,23,33]的荟萃分析也显示,术后ctDNA阳性的非转移性CRC患者与较差的5年RFS(38.6%比85.5%, $P<0.001$)和OS(64.6%比89.4%, $P<0.001$)有关,术后4~10周的ctDNA监测是优于其他临床病理学风险因素的可靠预后指标。

2022年,Tie 等^[41]公布了已进行7年的DYNAMIC-Ⅱ研究结果。该研究共入组455例Ⅱ期结肠癌患者,其中302例被分配至ctDNA指导组,153例被分配至标准治疗组,中位随访37个月。ctDNA指导组的患者在术后第4、7周进行ctDNA检测,并根据这两次检测的结果来决定是否给予辅助化疗。结果显示,ctDNA指导组的术后辅助化疗率从28%降低至15%($HR=1.82$),而且复发率及RFS与标准治疗组相比,差异无统计学意义。ctDNA指导组和标准治疗组2年RFS分别为93.5%和92.4%(绝对值差异=1.1%,95%CI:-4.1~6.2,非劣效性检验界值=-8.5%),3年RFS分别为91.7%和92.4%($HR=0.96$,95%CI:0.51~1.82)。此外,接受辅助化疗的ctDNA阳性患者的3年RFS为86.4%,而未接受辅助化疗的ctDNA阴性患者RFS为92.5%。此研究证明,ctDNA指导下的Ⅱ期结肠癌治疗,在未降低RFS的前提下可减少辅助化疗的使用,且ctDNA阳性患者能从辅助化疗中获得更大的临床收益^[41]。

几乎同一时间发表的Galaxy研究也表明,Ⅱ、Ⅲ期具有高危病理特征且术后4周ctDNA阳性患者,可从辅助治疗中显著获益(校正 $HR=6.59$,95%CI:3.53~112.3, $P<0.001$),且所有分期的患者都观察到这一趋势^[37]。值得注意的是,有75%术后4周ctDNA阳性且未接受辅助化疗的Ⅰ期和低危Ⅱ期的患者出现了复发;相反,术后4周ctDNA阴性但接受辅助化疗的高危Ⅱ、Ⅲ期的患者,辅助化疗的收益未有统计学意义(校正 $HR=1.71$,95%CI:0.80~3.70, $P=0.167$)^[37]。

至此,已有诸多研究显示了ctDNA作为CRC预后预测和指导辅助治疗的标志物的有效性,还有几十项临床试验正在进行中,见表1。可以预见,未来我们会获得ctDNA在CRC临床应用中更加充足的证据。

五、ctDNA在局部进展期直肠癌中的应用

腹膜反折以下局部进展期直肠癌(locally advanced

rectal cancer, LARC)的治疗包括新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)在内的多模式治疗^[42]。多中心研究表明,短程放疗后强化化疗即全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT),相比传统nCRT的病理学完全缓解(pathological complete response, pCR)率有明显优势(25%比12%)^[43-44]。笔者认为,TNT疗法可能使更多的LARC患者避免手术,但目前迫切需要一种能准确评估临床完全缓解(clinical complete response, cCR)与pCR一致性的工具,从而使“等待观察”非手术策略成为临床实践的主流。而基于ctDNA的指导方法,可能比包括免疫评分在内的任何其他生物标记物更能满足这一临床需求^[26,45]。

Tie 等^[33]在包含159例LARC患者研究中发现,术前nCRT后ctDNA阳性者为13例,术后ctDNA阳性者为19例,与ctDNA阴性者相比,阳性患者RFS降低($HR=6.6$, $HR=13$,均 $P<0.001$)。Vidal 等^[46]在GEMCAD 1402研究中发现,在接受TNT治疗后的72例LARC患者中,有15%的患者术前呈ctDNA阳性,其与更差的DFS($HR=4$, $P=0.033$)和OS($HR=23$, $P<0.0001$)显著相关。还有研究发现,LARC患者在任何时间点(nCRT前、中或后)ctDNA阳性均与较短的无转移生存期有关;值得注意的是,该研究发现术前接受nCRT后的ctDNA状态与磁共振肿瘤退缩分级(magnetic resonance tumor regression grade, mrTRG)评估的肿瘤反应有关($P=0.03$),证明ctDNA可能用于评估LARC患者nCRT期间治疗反应及早期预后^[47]。其他研究同样也获得了相似的结论,在预测pCR时,ctDNA模型(AUC:0.886,95%CI:0.810~0.962)优于传统mrTRG模型(AUC:0.729,95%CI:0.641~0.816),且两者联合效果更好(AUC:0.886,95%CI:0.810~0.962)^[48]。此外,一项目前正在进行的、评估ctDNA是否能够指导TNT后治疗方式的前瞻性试验(NCT04842006)提示,对于近cCR的患者,ctDNA在其是否需要接受根治性手术或非手术治疗的评估中,可能发挥关键作用。

六、ctDNA在晚期结直肠癌中的应用

对于可切除结直肠癌肝转移(colorectal liver metastases, CRLM),美国MD安德森癌症中心的研究显示,新辅助治疗后可切除CRLM患者术前的ctDNA状态与RFS或OS无关,而术后的ctDNA状态与RFS($HR=0.24$,95%CI:0.10~0.58)及OS($HR=0.24$,95%CI:0.08~0.74)有关^[49]。Tie 等^[50]对54例可切除的CRLM患者进行研究发现,患者行新辅助治疗后,ctDNA突变大幅下降($P<0.001$),但是新辅助治疗期间ctDNA的清除与更好的RFS无关。24%的患者在术后立即检测到ctDNA阳性,其中83%发生复发;而术后检测ctDNA阴性患者只有31%,术后ctDNA阳性且在辅助化疗后仍为阳性者,均出现复发。

对于可切除CRLM患者,术后辅助化疗的收益还存在争议,特别是对于已接受新辅助治疗的患者^[51-52]。最新Galaxy研究表明,对于术前接受新辅助治疗且术后ctDNA

表 1 结直肠癌(CRC)基于循环肿瘤 DNA(ctDNA)检测的主要临床试验

试验名称/ 编号	阶段	肿瘤/ 分期	入组 数目	检测方法	试验干预	试验目的
COBRA NCT04068103	II	结肠癌 II A	1 408	GuardantReveal 试剂盒(NGS)	术后 ctDNA(+)患者:FOLFOX 术后 ctDNA(-)患者:随访	比较术后接受化疗/随访患者的 ctDNA清除率(II)、RFS(III)
PEGASUS NCT04259944	III	CRC II (高危)/III	140	GuardantReveal 试剂盒(NGS) 肿瘤未知	术后 ctDNA(+)患者:XELOX,持续 (+)升级至FOLFIRI+5-FU 术后 ctDNA(-)患者:卡培他滨,若 变(+)则 XELOX	探究基于 ctDNA 治疗策略的可行性, 比较影像学复发率
CIRCULATE AIO-KRK-0217 NCT04089631	III	CRC II	4 812	NGS 肿瘤先验	术后 ctDNA(+)患者:随机分配至卡 培他滨或 XELOX 组/随访组	比较术后 ctDNA(+)患者接受化疗/ 随访的 DFS
CALAXY UMIN00039205	前瞻性 观察	CRC II-IV 或复 发(M1)	2 500	Signatera(NGS) 肿瘤先验	患者术后接受连续 ctDNA 随访,根 据 ctDNA 状态将患者纳入 VEGA 或 ALTATIR 试验	DFS
VEGA jRCT1031200006	III	CRC II-IV 或复 发(M1)	1 240	Signatera(NGS) 肿瘤先验	GALAXY 试验中 ctDNA(-)患者: 随机分配至 XELOX/随访组	比较术后 ctDNA(-)患者接受化疗/ 随访的 DFS
ALTAIR NCT04457297	III	CRC II-IV 或复 发(M1)	240	Signatera(NGS) 肿瘤先验	GALAXY 试验中 ctDNA(+)患者化 疗后:随机分配至 TAS-102/随访 组	比较术后 ctDNA(+)患者接受 TAS-102/ 随访的 DFS
BESPOKE NCT04264702	II	CRC I-IV	2 000	Signatera(NGS) 肿瘤先验	术后和辅助治疗后连续监测 ctDNA, 医生决定是否给予干预治疗	比较术后 ctDNA 指导组和常规治疗 组的患者复发率、化疗率
DYNAMIC II ACTRN12615000 381583	III	CRC II	459	Safe-Seqs(NGS) 肿瘤先验	患者术后被随机分配至 ctDNA 指导 组或常规治疗组:ctDNA 指导组 中(+)患者给予化疗(定制), (-)随访	比较术后 ctDNA 指导组和常规治疗 组的患者 RFS 及化疗率
DYNAMIC III ACTRN12617001 566325	II/III	CRC III	1 000	Safe-Seqs(NGS) 肿瘤先验	患者术后被随机分配至 ctDNA 指导 组或常规治疗组:ctDNA 指导组 中(+)患者升级化疗方案,(-)给 予降级化疗方案	评估术后 ctDNA 指导组使用降级/升 级治疗策略的影响
IMPROVE-IT NCT03748680	II	CRC I/II	64	NGS-ddPCR 肿瘤先验	术后 ctDNA(+)患者:随机分配至 XELOX 或 FOLFOX 组/随访组	比较术后 ctDNA(+)的 I/II 期患者 接受标准化疗/随访的 DFS
IMPROVE-IT2 NCT04084249	-	CRC II (高危)/III	254	NGS-ddPCR 肿瘤先验	术后 ctDNA(+)患者:PET/CT 术后 ctDNA(-)患者:随访	确定 ctDNA 和影像学的最佳组合, 以更早地监测疾病复发
MEDOCC-CrEAT E NL6281/ NTR6455	队列内 随机 试验	结直肠癌 II (非高危)	1 320	PGDx elio(NGS) 肿瘤先验	患者术后被随机分配至 ctDNA 指导 组或常规治疗组:ctDNA 指导组 中(+)患者给予 XELOX,(-)及常 规治疗组随访	评估术后 ctDNA 指导的患者接受化疗 的意愿及 ctDNA 指导下的复发率
GEMCAD 1402 2014-002063-14	II	LARC	180	GuardantReveal 试剂盒(NGS)	患者随机分至不同化疗方案组,然 后进行 TNT 及手术,在治疗前和 TNT 后(术前 4-8 h 内)进行 ctDNA 检测	评估 ctDNA 在预测 LARC 患者接受 TNT 后临床结果的效能
SYNCOPE NCT04842006	前瞻性 观察	LARC	93	-	患者随机分至 TNT 组/mCRT 组:TNT 组使用 ctDNA 及类器官指导治疗	术后 MRD 的评估及与预后的相关性
CHRONOS NCT03227926	II	mCRC	129	ddPCR	mCRC 患者的 RAS, BRAF 和 EGFR 胞外域野生型接受帕尼单抗单药 治疗,直至疾病进展或毒性,患者 定期前瞻性监测 ctDNA	评估 ctDNA 指导的抗 EGFR 药物的 再挑战治疗

注:LARC为局部进展期直肠癌;mCRC为转移性结直肠癌;NGS为二代测序;ddPCR为微滴式数字PCR;TNT为全程新辅助治疗;EGFR为表皮生长因子受体;MRD为微小残留病灶;RFS为无复发生存期;DFS为无病生存期;“-”示无数据

阳性的可切除 CRLM 患者,术后辅助化疗并未带来 DFS 的显著改善(校正 HR=2.5, 95%CI:0.67~9.2; $P=0.17$)。相反,对未行新辅助治疗且术后 ctDNA 阳性的患者,辅助化疗后 DFS 改善明显(校正 HR=5.4, 95%CI:1.5~18.9; $P=0.008$)^[37]。综上,这些研究强调了 ctDNA 检测在可切除的 CRLM 患者中的预后预测及指导术后辅助化疗的潜在作用。

肿瘤基因分型在决定晚期 CRC 患者治疗和监测耐药方面起重要作用。在晚期 CRC 监测中,ctDNA 可以多次、动态地监测肿瘤多个关键分子[如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、ERBB2、磷酸肌醇-3-激酶催化亚基 α (phosphatidylinositol-3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA)、双特异性丝裂原活化蛋白激酶激酶 1

(mitogen-activated protein kinase kinase 1, MAP2K1) 等的变化,有助于揭示新的潜在治疗靶点以及靶向治疗[如抗 EGFR、抗 BRAF 和抗人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 药物]的耐药机制^[53-55]。研究证实,在 mCRC 中,ctDNA 检测结果与组织活检结果高度一致,且由于不受取材位置的限制,ctDNA 更容易捕获肿瘤内及肿瘤间的分子异质性^[53,56-58]。2012 年的两项独立研究皆通过检测 ctDNA 发现, KRAS 突变是 mCRC 抗 EGFR 治疗的耐药机制,与影像学检查相比,ctDNA 可提前 10 个月发现肿瘤 KRAS 耐药亚克隆的出现^[59,60]。两项回顾性及一项前瞻性研究均发现,ctDNA 中携带 RAS 突变的 mCRC 患者,在接受抗 EGFR 药物再挑战治疗时获得的缓解率及无进展生存期明显差于 RAS 野生型患者,提示了在决定是否给予患者抗 EGFR 药物再挑战治疗时,基于 ctDNA 的 RAS 检测具有潜在的参考价值^[61-63]。在 CHRONOS 试验中,研究者使用 ctDNA 检测接受三线或更晚期治疗的 mCRC 患者的 RAS、BRAF 和 EGFR 胞外域状态,并对突变阴性状态的患者进行抗 EGFR 再挑战治疗。基于此策略,研究者发现与根据经验选择患者相比,抗 EGFR 再挑战治疗的反应率和疾病控制率更好(分别为 30% 和 59%)^[63]。多项前瞻性研究表明,基于 ctDNA 的基因分型可用于指导晚期 CRC 患者治疗,并可有效纳入晚期 CRC 患者的管理^[55,62,64-65]。

七、ctDNA 在结直肠癌中应用的局限性

虽然在 ctDNA 的临床转化方面已经取得了重大进展,但也必须认识到其局限性,在其广泛进入临床实践之前,仍有很多困难需要解决。

首先,受限于生物学特征,CRC 患者肿瘤不同分期和部位的 ctDNA 检测灵敏度不同,范围在 64.2%~100% 之间^[9,36,66]。例如 Galaxy 研究中,治疗前总体 ctDNA 检出率为 91.3% (934/1 023)^[37]。在复发预测方面,多项研究预测准确度从 60%~98%^[27,36-37,41] 不等。此外治疗后也会降低 ctDNA 的检出率,在 15% 接受新辅助治疗的 mCRC 患者中检测不到足够的 ctDNA^[50,67]。DNA 脱落不仅与肿瘤负荷相关,也与肿瘤转移的定位相关,与肝转移患者相比,肺、腹膜、淋巴结局限性 mCRC 患者检测到的 VAF 和突变数量显著较低^[68-70]。受限于片段长度,ctDNA 难以检测基因融合,拷贝数变异检测也仅限于肿瘤含量高或拷贝数极端扩增的患者。非肿瘤来源的遗传变异限制了 ctDNA 分析的特异性和敏感性,使用患者自身外周血细胞或正常组织进行配对检测可以降低其影响,但也同时增加了成本^[71-72]。

此外,ctDNA 检测的技术难度较大,多数医疗机构缺乏必要设备和检测技术,研究仍然集中于大型医疗中心。众多的商用 ctDNA 检测产品在灵敏度、特异性和靶标方面差异较大,且缺乏相同情景下的不同技术的直接比较和普遍接受的临界值来定义 ctDNA 阳性^[73]。相较于常规检查,其高昂费用也限制了其应用,如 Signatera 及 Guardant Reveal 两款产品在美国定价为 1 750~3 500 美元。因此,虽然目前

ctDNA 在 CRC 患者临床管理中展现出极大前景,但还存在诸多局限和不足,应在其他的标准分期和诊断方法基础上合理运用、谨慎判读。

八、总结和展望

毫无疑问,ctDNA 在 CRC 中的临床转化研究已经取得了重大进展,为患者个性化医疗提供了重要机会。研究表明,在各期 CRC 患者中,术后 ctDNA 可能是强大的预后标志物,用于早期复发监测时可能比传统影像学更为灵敏。ctDNA 还可对患者风险分层,协助指导治疗决策,实现精准治疗。此外,ctDNA 的应用还可提高临床研究的效率和药物开发。虽然临床医生和科研工作者正在各方向进行平行努力,以证明 ctDNA 的临床效用,并提高其检测的可靠性,但亟须强调检测前变量和分析过程的标准化,包括样本采集、处理方法和检测靶标等。总之,ctDNA 检测在复发风险分层、指导治疗决策和早期复发监测等方面展现出了巨大潜力,但也存在一定局限性,目前仍需要前瞻性、多中心、大样本的临床试验来证实其在 CRC 临床管理中的应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J, 2022, 135(5): 584-590. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002108.
- [2] Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN[J]. Gut, 2023, 72(2): 338-344. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327736.
- [3] Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2017, 28(suppl_4): iv22-iv40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
- [4] 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)专家组. 国家卫生健康委员会中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(6): 521-540. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200520-00289.
- [5] Yoshino T, Argilés G, Oki E, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis treatment and follow-up of patients with localised colon cancer[J]. Ann Oncol, 2021, 32(12): 1496-1510. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1752.
- [6] Böckelman C, Engelmann BE, Kaprio T, et al. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and meta-analysis of recent literature [J]. Acta Oncol, 2015, 54(1): 5-16. DOI: 10.3109/0284186X.2014.975839.
- [7] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(3): 329-359. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0012.
- [8] Nong J, Gong Y, Guan Y, et al. Circulating tumor DNA analysis depicts subclonal architecture and genomic evolution of small cell lung cancer[J]. Nat Commun, 2018,

- 9(1):3114. DOI: 10.1038/s41467-018-05327-w.
- [9] Bettgowda C, Sausen M, Leary RJ, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(224): 224ra24. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007094.
- [10] Friedrich MJ. Going with the flow: the promise and challenge of liquid biopsies[J]. *JAMA*, 2017, 318(12): 1095-1097. DOI: 10.1001/jama.2017.10203.
- [11] Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(6):426-437. DOI: 10.1038/nrc3066.
- [12] Volik S, Alcaide M, Morin RD, 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. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0044.
- [13] Jahr S, Hentze H, Englisch S, et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(4):1659-1665.
- [14] Diaz LA, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(6): 579-586. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2011.
- [15] Diehl F, Schmidt K, Choti MA, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics[J]. *Nat Med*, 2008, 14(9): 985-990. DOI: 10.1038/nm.1789.
- [16] 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): 346ra92. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6219.
- [17] Tarazona N, Gimeno-Valiente F, Gambardella V, et al. Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(11):1804-1812. DOI: 10.1093/annonc/mdz390.
- [18] Yao W, Mei C, Nan X, et al. Evaluation and comparison of in vitro degradation kinetics of DNA in serum, urine and saliva: a qualitative study[J]. *Gene*, 2016, 590(1):142-148. DOI: 10.1016/j.gene.2016.06.033.
- [19] Reinert T, Schøler LV, Thomsen R, et al. Analysis of circulating tumour DNA to monitor disease burden following colorectal cancer surgery[J]. *Gut*, 2016, 65(4): 625-634. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308859.
- [20] Osterman E, Glimelius B. Recurrence risk after up-to-date colon cancer staging, surgery, and pathology: analysis of the entire Swedish population[J]. *Dis Colon Rectum*, 2018, 61(9):1016-1025. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001158.
- [21] Benson AB, Venook AP, Cederquist L, et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(3): 370-398. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0036.
- [22] Wan J, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(4): 223-238. DOI: 10.1038/nrc.2017.7.
- [23] Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Circulating tumor dna analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(12): 1710-1717. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.3616.
- [24] Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(suppl 5): v69-v82. DOI: 10.1093/annonc/mdw025.
- [25] Gorgannezhad L, Umer M, Islam MN, et al. Circulating tumor DNA and liquid biopsy: opportunities, challenges, and recent advances in detection technologies[J]. *Lab Chip*, 2018, 18(8):1174-1196. DOI: 10.1039/C8LC00100F.
- [26] Dasari A, Morris VK, Allegra CJ, et al. ctDNA applications and integration in colorectal cancer: an NCI Colon and Rectal-Anal Task Forces whitepaper[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(12):757-770. DOI: 10.1038/s41571-020-0392-0.
- [27] Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. Analysis of plasma cell-free DNA by ultradeep sequencing in patients with stages I to III colorectal cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(8): 1124-1131. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.0528.
- [28] Mo S, Ye L, Wang D, et al. Early detection of molecular residual disease and risk stratification for stage I to III colorectal cancer via circulating tumor DNA methylation [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(6): 770-778. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.0425
- [29] Pita-Fernández S, Alhayek-Aí M, González-Martín C, et al. Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(4): 644-656. DOI: 10.1093/annonc/mdu543.
- [30] Mokhles S, Macbeth F, Farewell V, et al. Meta-analysis of colorectal cancer follow-up after potentially curative resection[J]. *Br J Surg*, 2016, 103(10):1259-1268. DOI: 10.1002/bjs.10233.
- [31] Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer[J]. *Cancer Invest*, 2005, 23(4): 338-351. DOI: 10.1081/cnv-58878.
- [32] Nicholson BD, Shinkins B, Pathiraja I, et al. Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(12):CD011134. DOI: 10.1002/14651858.CD011134.pub2.
- [33] Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Serial circulating tumour DNA analysis during multimodality treatment of locally advanced rectal cancer: a prospective biomarker study [J]. *Gut*, 2019, 68(4):663-671. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315852.
- [34] Schøler LV, Reinert T, Ørntoft MW, et al. Clinical implications of monitoring circulating tumor DNA in patients with colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(18): 5437-5445. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0510.
- [35] Wang Y, Li L, Cohen JD, et al. Prognostic potential of circulating tumor DNA measurement in postoperative surveillance of nonmetastatic colorectal cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(8): 1118-1123. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0512.
- [36] Chen G, Peng J, Xiao Q, et al. Postoperative circulating tumor DNA as markers of recurrence risk in stages II to III colorectal cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):80. DOI: 10.1186/s13045-021-01089-z.
- [37] Kotani D, Oki E, Nakamura Y, et al. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients

- with colorectal cancer[J]. *Nat Med*, 2023, 29(1):127-134. DOI: 10.1038/s41591-022-02115-4.
- [38] Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24 Suppl 6:vi64-72. DOI: 10.1093/annonc/mdt354.
- [39] Babaei M, Balavarca Y, Jansen L, et al. Administration of adjuvant chemotherapy for stage II-III colon cancer patients: an European population-based study[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(7):1480-1489. DOI: 10.1002/ijc.31168.
- [40] Tie J, Cohen JD, Lo SN, et al. Prognostic significance of postsurgery circulating tumor DNA in nonmetastatic colorectal cancer: Individual patient pooled analysis of three cohort studies[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(4):1014-1026. DOI: 10.1002/ijc.33312.
- [41] Tie J, Cohen JD, Lahouel K, et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(24): 2261-2272. DOI: 10.1056/NEJMoa2200075.
- [42] Rao S, Guren MG, Khan K, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ☆ [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(9):1087-1100. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.06.015.
- [43] Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(1): 29-42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6.
- [44] Giunta EF, Bregni G, Pretta A, et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: making sense of the results from the RAPIDO and PRODIGE 23 trials[J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 96:102177. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102177.
- [45] Bruni D, Angell HK, Galon J. The immune contexture and immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(11): 662-680. DOI: 10.1038/s41568-020-0285-7.
- [46] Vidal J, Casadevall D, Bellosillo B, et al. Clinical impact of presurgery circulating tumor DNA after total neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer: a biomarker study from the GEMCAD 1402 trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(10):2890-2898. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4769.
- [47] Khakoo S, Carter PD, Brown G, et al. MRI tumor regression grade and circulating tumor DNA as complementary tools to assess response and guide therapy adaptation in rectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(1): 183-192. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1996.
- [48] Wang Y, Yang L, Bao H, et al. Utility of ctDNA in predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy and prognosis assessment in locally advanced rectal cancer: a prospective cohort study[J]. *PLoS Med*, 2021, 18(8): e1003741. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003741.
- [49] Newhook TE, Overman MJ, Chun YS, et al. Prospective study of perioperative circulating tumor DNA dynamics in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases[J]. *Ann Surg*, 2022, In press. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005461.
- [50] Tie J, Wang Y, Cohen J, et al. Circulating tumor DNA dynamics and recurrence risk in patients undergoing curative intent resection of colorectal cancer liver metastases: a prospective cohort study[J]. *PLoS Med*, 2021, 18(5):e1003620. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003620.
- [51] Brandi G, De Lorenzo S, Nannini M, et al. Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(2): 519-533. DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.519.
- [52] Khoo E, O'Neill S, Brown E, et al. Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases [J]. *HPB (Oxford)*, 2016, 18(6): 485-493. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.03.001.
- [53] Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients[J]. *Nat Med*, 2015, 21(7): 795-801. DOI: 10.1038/nm.3870.
- [54] Parikh AR, Leshchiner I, Elagina L, et al. Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers[J]. *Nat Med*, 2019, 25(9):1415-1421. DOI: 10.1038/s41591-019-0561-9.
- [55] Mauri G, Vitiello PP, Sogari A, et al. Liquid biopsies to monitor and direct cancer treatment in colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(3): 394-407. DOI: 10.1038/s41416-022-01769-8.
- [56] Nakamura Y, Taniguchi H, Ikeda M, et al. Clinical utility of circulating tumor DNA sequencing in advanced gastrointestinal cancer: SCRUM-Japan GI-SCREEN and GOZILA studies[J]. *Nat Med*, 2020, 26(12): 1859-1864. DOI: 10.1038/s41591-020-1063-5.
- [57] Thierry AR, Mouliere F, El Messaoudi S, et al. Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA[J]. *Nat Med*, 2014, 20(4): 430-435. DOI: 10.1038/nm.3511.
- [58] Strickler JH, Loree JM, Ahronian LG, et al. Genomic landscape of cell-free DNA in patients with colorectal cancer[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(2): 164-173. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1009.
- [59] Diaz LA, Williams RT, Wu J, et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers[J]. *Nature*, 2012, 486(7404):537-540. DOI: 10.1038/nature11219.
- [60] Misale S, Yaeger R, Hobor S, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer[J]. *Nature*, 2012, 486(7404):532-536. DOI: 10.1038/nature11156.
- [61] 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*, 2019, 5(3):343-350. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5080.
- [62] Martinelli E, Martini G, Famiglietti V, et al. Cetuximab rechallenge plus avelumab in pretreated patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the phase 2 single-arm clinical CAVE trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(10): 1529-1535. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.2915.
- [63] Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S, et al. Phase II

- study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab driven by circulating tumor DNA molecular selection in metastatic colorectal cancer: the CHRONOS trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15): 3506-3506.
- [64] Mauri G, Pizzutilo EG, Amatu A, et al. Retreatment with anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: systematic review of different strategies[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 73: 41-53. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.12.006.
- [65] Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9863): 303-312. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
- [66] Massihnia D, Pizzutilo EG, Amatu A, et al. Liquid biopsy for rectal cancer: a systematic review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 79: 101893. DOI: 10.1016/j.ctrv.2019.101893.
- [67] Ma M, Zhu H, Zhang C, et al. "Liquid biopsy" -ctDNA detection with great potential and challenges[J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(16): 235. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.09.29.
- [68] Bando H, Nakamura Y, Taniguchi H, et al. Impact of a metastatic site on circulating tumor DNA (ctDNA) analysis in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15): 3554-3554.
- [69] Bachet JB, Bouché O, Taieb J, et al. RAS mutation analysis in circulating tumor DNA from patients with metastatic colorectal cancer: the AGE0 RASANC prospective multicenter study[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(5): 1211-1219. DOI: 10.1093/annonc/mdy061.
- [70] 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. DOI: 10.1093/annonc/mdx125.
- [71] Severson EA, Riedlinger GM, Connelly CF, et al. Detection of clonal hematopoiesis of indeterminate potential in clinical sequencing of solid tumor specimens[J]. *Blood*, 2018, 131(22): 2501-2505. DOI: 10.1182/blood-2018-03-840629.
- [72] Chan HT, Chin YM, Nakamura Y, et al. Clonal hematopoiesis in liquid biopsy: from biological noise to valuable clinical implications[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8): 2277. DOI: 10.3390/cancers12082277.
- [73] Vacante M, Ciuni R, Basile F, et al. The liquid biopsy in the management of colorectal cancer: an overview[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(9): 308. DOI: 10.3390/biomedicines8090308.

2024 年第 3 期继续教育题目 (单项选择题)

(授予 II 类学分, 答题二维码见插页)

1. 血液中细胞游离 DNA(cfDNA)可能来源于哪些途径?()
 - A. 正常细胞的代谢、凋亡及坏死
 - B. 肿瘤细胞
 - C. 胎儿细胞
 - D. 上述所有途径
2. 关于微小残留病灶(MRD)的以下描述,哪项是错误的?()
 - A. MRD 是原发恶性肿瘤治疗后持续存在的微转移性疾病
 - B. 结直肠癌术后 MRD 的检测阈值已被明确界定
 - C. 其通常难以通过传统临床和影像学检查发现
 - D. 其持续存在可能代表患者预后不良
3. 影响血液中 ctDNA 检出的因素包括?()
 - A. 肿瘤分期和负荷
 - B. 肿瘤的解剖部位
 - C. 针对肿瘤的治疗
 - D. 上述所有因素
4. 下列关于两种 MRD 检测策略,哪项是错误的?()
 - A. 肿瘤先验策略依赖于获取原始肿瘤组织突变
 - B. 肿瘤未知策略无需进行对患者正常细胞或组织进行检测
 - C. 肿瘤未知策略通常采用固定的标志物
 - D. 肿瘤未知策略可用于无法取得组织样本的患者
5. 关于结直肠癌 ctDNA 研究的以下证据,错误的是?()
 - A. 术后 ctDNA 阳性患者可以从辅助化疗中获得更大收益
 - B. 术后 ctDNA 阳性预示更高的复发风险
 - C. ctDNA 检测可替代传统影像学评估
 - D. ctDNA 指导下的辅助化疗策略可减少无效化疗