doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240383
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240383
China Journal of General Surgery, 2025, 34(11):2480-2487.

·文献综述·

循环肿瘤DNA检测在恶性肿瘤临床诊疗中的应用进展

张炜炜，李光耀，刘留，姚远，王彦东，葛国朝，黄伟，朱伟伟，朱江鹏，张正君

（安徽省芜湖市第二人民医院 胃肠外科，安徽 芜湖 241000）

摘　要　恶性肿瘤发病率和病死率居高不下，已成为全球范围内严重威胁人类健康的重大公共卫生问题。检测技术是肿瘤精准诊疗的基础与前提。尽管组织活检仍为肿瘤诊断的金标准，但其侵入性强、重复性差，在疾病动态监测及部分临床场景中存在明显局限。近年来，基于液体活检的循环肿瘤DNA（ctDNA）检测技术迅速发展，凭借微创、可重复及能够实时反映肿瘤分子特征等优势，在肿瘤早期监测、辅助诊断、预后评估、微小残余病灶与复发监测、新辅助治疗反应预测、转移性疾病评估、治疗决策制定以及疗效与耐药性监测等方面展现出广阔的应用前景。本文对ctDNA的生物学特征及其在恶性肿瘤临床诊疗全流程中的应用进展进行综述，并对当前面临的技术挑战与未来发展方向进行总结与展望，以期为ctDNA在临床中的规范化应用提供参考。

关键词　肿瘤/诊断；液体活组织检查；循环肿瘤DNA；综述
中图分类号：R73

Advances in the clinical application of circulating tumor DNA testing in malignant tumors

ZHANG Weiwei, LI Guangyao, LIU Liu, YAO Yuan, WANG Yandong, GE Guochao, HUANG Wei, ZHU Weiwei, ZHU Jiangpeng, ZHANG Zhengjun

(Department of Gastrointestinal Surgery, Wuhu Second People's Hospital, Wuhu, Anhui 241000, China)

Abstract　Malignant tumors remain a major global public health challenge owing to their high incidence and mortality. Detection technologies constitute the foundation of precision oncology. Although tissue biopsy is regarded as the gold standard for tumor diagnosis, its invasiveness and limited feasibility for longitudinal monitoring restrict its clinical utility in certain scenarios. In recent years, circulating tumor DNA (ctDNA) - based liquid biopsy has rapidly emerged as a promising analytical approach, offering advantages such as minimal invasiveness, repeatability, and real-time reflection of tumor molecular characteristics. Accumulating evidence indicates that ctDNA plays an important role in early tumor monitoring, auxiliary diagnosis, prognostic evaluation, detection of minimal residual disease and recurrence, prediction of neoadjuvant therapy response, assessment of metastatic disease, therapeutic

基金项目：安徽省芜湖市卫生健康委科研基金资助项目（WHWJ2023Z011）；安徽省卫生健康科研项目财政支持/青年基金资助项目（AHWJ2023A30159）。
收稿日期：2024-07-21；**修订日期**：2025-02-25。
作者简介：张炜炜，安徽省芜湖市第二人民医院硕士研究生，主要从事胃肠外科方面的研究。
通信作者：张正君，Email: zhangzhengjun8599@163.com

decision-making, and monitoring of treatment efficacy and drug resistance. This review systematically summarizes the biological characteristics of ctDNA and its current clinical applications throughout the entire continuum of cancer management, and discusses existing challenges and future perspectives, aiming to provide insights for the standardized clinical implementation of ctDNA testing.

Key words　Neoplasms/diag; Liquid Biopsy; Circulating Tumor DNA; Review

CLC number: R73

根据世界卫生组织的统计，2022 年全球约有 2 000 万新发肿瘤病例和 970 万死亡病例[1]。我国国家癌症中心 2024 年报告[2]显示，2022 年我国癌症新发病例约 482.4 万，死亡病例约 257.4 万。近年来随着我国老龄化程度的不断加深，恶性肿瘤的发病率更是不断升高，恶性肿瘤已严重危害我国人民的健康。检测技术是恶性肿瘤诊疗的前提和基础。目前临床上仍是以组织活检作为首选的诊断方法，但大多数晚期癌症或者复发患者难以承受侵入性检查的损伤，临床上很难获取足够的组织进行活检。与传统方法相比，基于循环肿瘤 DNA（circulating tumor DNA，ctDNA）的液体活检创伤较小、取样简单且具有较高的安全性和准确率。此外，这种检测方式还能反映肿瘤组织的实时状态。目前，基于 ctDNA 的液体活检已经成为肿瘤活检重要的辅助方法，甚至在某些情况下能够代替组织活检。因此，ctDNA 研究对肿瘤诊治具有重要的价值（图 1）。

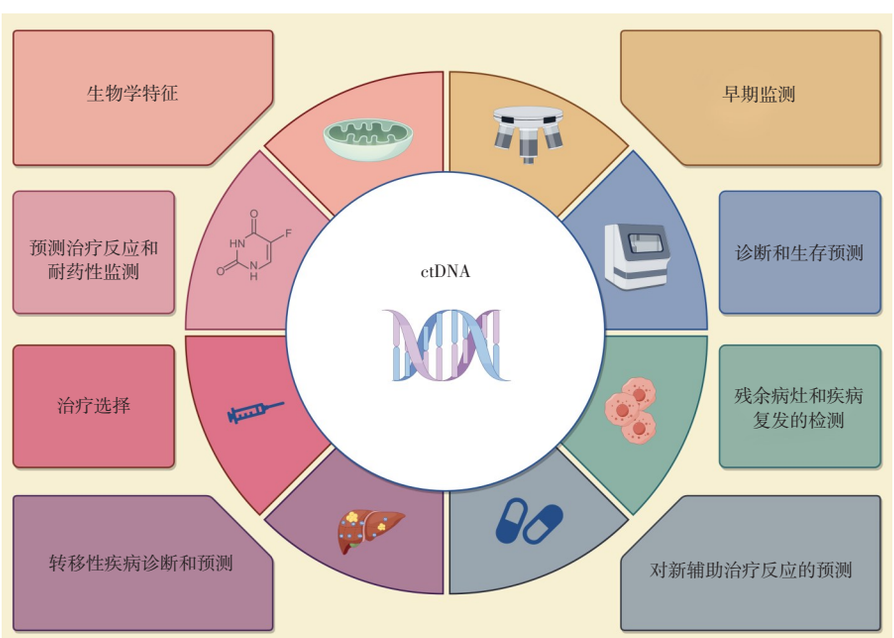

图 1　ctDNA 检测在恶性肿瘤患者临床诊疗中应用

Figure 1　Application of ctDNA testing in the clinical diagnosis and treatment of patients with malignant tumors

1　ctDNA 的生物学特征

循环游离 DNA（circulating free DNA，cfDNA）广泛存在于正常人群和肿瘤患者的血浆中。1948 年，有学者在人血液中检测出 cfDNA[3]，随后，Leon 等[4]发现了肿瘤患者的 cfDNA 明显高于正常人群。cfDNA 主要在肝脏中清除，半衰期短为 2.5 h 甚至更短。有证据[5]表明，部分 cfDNA 来源于肿瘤，这部分 cfDNA 被称为 ctDNA。ctDNA 具有与患者肿瘤相同的体细胞基因组改变[6]。目前越来越多的研究表明，ctDNA 可以作为生物标志物来指导疾病诊断、评估治疗效果和监测复发等临床工作。在不同的肿瘤类型中，ctDNA 所占比例从 0.1%~50% 不等。并且与 cfDNA 相比，ctDNA 片段的长度相对较

短，大约143~145 bp。因此，通过基因组改变、表观遗传标记和片段大小能够检测血液循环中ctDNA的存在并推断其组织来源。

2 肿瘤的早期监测

因为ctDNA在早期肿瘤患者体液中的水平较低，所以其检测和定性比较困难。目前，通过ctDNA的全基因组扩增、二代测序（next-generation sequencing，NGS）技术和肿瘤细胞特有的基因改变能够鉴别不同的肿瘤类型、评估新辅助化疗的反应和监测术后微小残余病灶。这种方法上的革命催生了一些NGS程序和生物信息学管道，它们使用不同的方法来检测超低浓度的ctDNA。例如，ctDNA的靶向甲基化分析与机器学习相结合在多种肿瘤类型的不同分期中表现出了较高的特异度和准确率[7-8]。莫佳航等[9]发现ctDNA在非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）的早期监测中有着重要意义，ctDNA监测可大大提高早期肺癌的检测率，为患者赢得更大的生存空间。一项针对中低收入国家多癌早期检测的前瞻性研究[10]发现，在9 024例符合条件的参与者中，43例参与者检测出ctDNA阳性。其中，17例通过临床诊断标准的影像或活检证实有不同原发器官的恶性肿瘤，阳性预测准确率为39.53%。在检测为阴性的8 981例参与者中，8 974例在检测后的12个月内随访检查中确认未患有癌症，阴性预测准确率99.92%。该研究的ctDNA预测癌症的敏感度为70.83%，特异度为99.71%。这项研究提示，ctDNA的检测能够提高早期肿瘤的诊断率，从而改善患者的预后，降低肿瘤患者的病死率。然而，在一些肿瘤类型中如肺癌、胃癌及食管癌等，其早期阶段ctDNA检测敏感度仍然较低[7-8]。

3 诊断和生存预测

尽管病理活检是诊断肿瘤的金标准，但这种诊断方式是侵入性的，成本较高，并且对患者而言某些获取病理标本的操作具有一定的风险。为了解决组织活检的局限性，液体活检技术正在快速发展。现有研究[11]表明，ctDNA浓度的增加与患者的肿瘤大小、疾病分期和转移性风险大小有关。有研究[12]表明，ctDNA检测有助于结直肠癌的早期诊断。余幼林等[13]基于ctDNA和甲状腺结节超声特征性改变建立评分模型，发现评分系统对甲状腺癌的诊断具有较高的预测价值，为甲状腺良恶性结节鉴别诊断提供参考。大型临床队列研究[14]证实，ctDNA甲基化标记物在肝细胞癌的诊断和预后评估中具有较高的特异度和敏感度。一项纳入85例食管癌患者、10例良性食管疾病患者和125名健康人群的研究[15]表明ctDNA甲基化能以76.2%的敏感度和94.1%的特异度区分食管癌患者与良性疾病患者和健康人群。Botta等[16]发现I~III期胰腺导管腺癌患者术后ctDNA阳性的患者无病生存期明显低于ctDNA阴性的患者。多项研究[17-22]表明，ctDNA水平与多种恶性肿瘤的预后有关，并且ctDNA的水平和总生存（overall survival，OS）率呈负相关。并且，ctDNA与常规检测相比，具有高敏感度和特异度，有研究[23]表明通过ctDNA甲基化单倍体检测对I期结直肠癌的检出率可达85.1%，明显高于癌胚抗原（12.9%）和粪便免疫化学检测（72.1%）。在临床上，ctDNA在许多肿瘤中已成为一种有用的诊断和预后生物标志物。未来临床诊疗工作中，可以通过ctDNA检测对肿瘤患者的预后进行预测，还可以根据ctDNA的水平对患者进行分组，进而对高危患者进行指导干预来改善预后。

4 残余病灶和疾病复发的检测

残余病灶的检测在识别具有高复发转移风险的患者方面具有巨大的潜力，并且液体活检可用于多种肿瘤类型的检测。有研究[24]表明，在II期结直肠癌中，ctDNA甲基化与肿瘤进展密切相关，有助于临床上肿瘤残余病灶的检测。Chen等[25]发现术后连续ctDNA检测能够预测高复发风险的II~III期结直肠癌患者，总体准确率为92%，并且与影像学检查相比能平均提前5.01个月发现疾病复发。美国一项关于吉西他滨联合白蛋白结合紫杉醇治疗12~30岁复发性骨肉瘤患者的前瞻性试验[26]结果显示，18例患者均检测到了循环肿瘤细胞，其中10例患者能够检测到ctDNA。这项研究表明，循环肿瘤细胞和ctDNA能够为肿瘤复发提供初步的证据。Xia等[27]通过对330例I~III期NSCLC患者的术前、术后3 d和术后1个月三个围手术期时间点的研究，发现围手术期ctDNA分析对早期发现残余病灶和NSCLC复发危险分层有一定的作用，这对

NSCLC 患者的治疗有一定的参考价值。Hultsch 等[28]发现血浆中 ctDNA 升高能够预测临床乳腺癌治疗后的复发和转移情况，其监控的敏感度有 93%，特异度为 100%，具有一定评估价值。在早期三阴性乳腺癌女性患者中，新辅助化疗期间或是完成后的 ctDNA 检测数量与其术中残余肿瘤[29]、疾病复发[30]、更差的无进展生存期（progression free survival，PFS）和 OS 有关[29]。Yang 等[31]进行了一项前瞻性队列研究，其结果表明任何时间点的 ctDNA 阳性均与接受胃切除与辅助化疗的I~III期胃癌患者复发风险增加相关，同时也提示较差的无病生存期和 OS，与影像学复发相比其中位时间提前 6 个月。一项评估 5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂和伊立替康联合是否能早期控制胰腺导管癌微转移并提高 OS 率的试验[32]表明，术后 4 周 ctDNA 阳性患者 PFS 更差，术后 ctDNA 阳性与肿瘤复发密切相关。未来需要更多的大队列多中心的临床研究来支持 ctDNA 作为一种复发工具在临床应用，以便于对复发高风险人群进行提前干预。

5　对新辅助治疗反应的预测

有研究[22]表明在早期乳腺癌患者新辅助治疗期间，ctDNA 预测新辅助治疗的效果要优于影像学表现。Zhang 等[33]对 79 例接受新辅助治疗的胃癌患者进行 ctDNA 分析，发现 ctDNA 是II~III期胃癌患者预测预后和监测新辅助治疗反应的潜在生物标志物。与 ctDNA 检测不出的患者相比，基线、新辅助治疗后或术后 ctDNA 检测出的患者的 OS 更差；对于新辅助治疗后部分缓解的患者，最大等位基因频率和基因组改变数量明显下降，但对于病情进展的患者，最大等位基因频率和基因组改变数量增加。Zhou 等[34]对 104 例接受新辅助放化疗治疗的局部晚期直肠癌患者研究发现任意时间点 ctDNA 阳性均与较短的无转移生存期相关，且基线 ctDNA 突变中位变异等位基因频率是无转移生存期的独立预测因子。一项关于三阴性乳腺癌的 Meta 分析[35]提示，新辅助治疗早期的 ctDNA 状态可以预测患者的治疗反应，为调整个性化治疗策略和提高患者 OS 率提供依据。Azaïs 等[36]在一项上皮性卵巢癌患者的试验中发现晚期上皮性卵巢癌患者在 1 个周期的新辅助治疗后 ctDNA 的早期减少与较好的 PFS 和 OS 相关，这表明 ctDNA 的早期降低可为患者的早期管理提供预后信息，有利于临床医生获得患者更准确的信息从而为患者的预康复作早期准备。尽管 ctDNA 已在新辅助治疗反应的预测方面展现出了巨大的潜力，但是临床上仍需要大型前瞻性实验来证明 ctDNA 识别高风险或新辅助治疗潜在获益患者的能力，从而为临床中肿瘤的新辅助治疗选择提供参考。

6　转移性疾病诊断和预测

转移性肿瘤患者的 ctDNA 水平通常比早期肿瘤患者水平要高，并且 ctDNA 水平可以反映疾病的全身负担情况。然而，可检测到 ctDNA 的患者比例因肿瘤类型而异，大多数III期卵巢癌、肝癌、胰腺癌、膀胱癌、结肠癌、胃癌、乳腺癌、肝癌、食道癌、头颈部转移癌、神经母细胞瘤和黑色素瘤患者都含有可检测的 ctDNA 水平；相比之下，不到 50% 的髓母细胞瘤、肾癌、前列腺癌、甲状腺转移癌以及不到 10% 的神经胶质瘤患者携带可检测到的 ctDNA[37]。Christensen 等[38]发现膀胱癌患者膀胱切除术后，ctDNA 检测能够准确识别转移或复发的患者（敏感度 100%，特异度 98%），并且与观察到的影像学表现相比，中位时间可提前 96 d。有研究[37]发现 ctDNA 水平相对较低的转移性结直肠癌患者的 OS 明显长于 ctDNA 水平较高的患者，并且 ctDNA 浓度与 OS 率之间存在显著相关性。Liu 等[39]对 114 例结直肠癌肝转移的患者术前化疗前后进行 ctDNA 检测发现，化疗前 108 例患者检测到 ctDNA，化疗后 56 例患者检测到 ctDNA，且结直肠癌肝转移术前化疗后 ctDNA 由阳性转为阴性患者的无复发生存期更长，表明 ctDNA 动态监测可用于预测肝切除术后的复发风险及评估术前化疗疗效。一项纳入 776 例转移性去势抵抗性前列腺癌患者的试验[40]表明，59% 的患者 ctDNA 阳性，并且 ctDNA 阳性患者的中位 OS 明显低于 ctDNA 阴性患者。ctDNA 检测对转移性复发的早期检测具有高度的敏感度和特异度，ctDNA 生物标志物在预测治疗效果方面优于肿瘤标志物。

7　治疗选择

基因组分析有助于识别晚期转移性肿瘤潜在的药物靶点。现有研究表明，ctDNA 分析可用于所

有指南推荐和可治疗致癌驱动因子靶点的检测，进而在组织样本无法获取时，指导初诊和初治肺癌患者靶向治疗的选择。国际肺癌研究协会发布了使用液体活检（主要是ctDNA）作为治疗进展期NSCLC患者的指南，将ctDNA作为在组织样本难以获取时的首选检测方法，或作为与组织活检序贯或补充方法的一部分[41]。ctDNA测序可能会提高单药治疗效果的预测准确率[42]。据报道[43]，组织的肿瘤突变负荷（tumor mutation burden，TMB）情况和免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）治疗反应存在显著的正相关。因此，液体活检可以通过TMB来识别可能对ICI有反应的患者。临床试验结果提示在TMB超过阈值（每兆碱基变异>16）的患者中，使用阿替珠单抗治疗的患者与使用多西他赛治疗的患者相比，前者的中位OS明显更高[44]。一项评估恩杂鲁胺联合或不联合阿替利珠单抗治疗使用阿比特龙后的转移性去势抵抗性前列腺癌患者的试验[45]表明，ctDNA的变化与患者的影像学PFS和OS相关，能够作为PSA检测补充性生物标志物，有利于个体化治疗方案的改善。II期结直肠癌的辅助治疗作用目前仍存在争议，通过ctDNA检测作为指导可以不增加复发风险减少辅助化疗的使用，减轻患者的治疗负担[46]。

8 预测治疗反应和耐药性监测

目前肿瘤的治疗包括化疗、靶向和免疫等多种手段，因此临床治疗中分析个体肿瘤的特征从而选择患者适合的方案越来越重要。疾病进展期间分析肿瘤基因组可能能够发现对于耐药患者有效果的治疗药物。相对于获取具体的肿瘤组织，液体活检具有很大的优势。

在肿瘤患者的管理中，ctDNA检测对传统常规化疗、靶向治疗和ICI反应的早期指标有重要的临床价值。在一项纳入3 047例接受化疗、靶向治疗和免疫检查点阻断等全身治疗的NSCLC患者Meta分析[47]显示，ctDNA的减少或清除与PFS的改善有关。雄激素抑制治疗产生耐药性的转移性前列腺癌接受多西紫杉醇治疗的研究发现，检测血浆中ctDNA可以早期预测患者对治疗产生反应的窗口期[48]。Popat等[49]对39例接受阿法替尼治疗的NSCLC患者进行ctDNA动态监测，发现基线ctDNA检测额外识别出8例组织检测未确认的*EGFR*突变，且ctDNA清除与患者PFS和OS的改善显著相关。这表明血浆ctDNA检测可补充EGFR突变检出，其动态变化具有预后提示价值。

一项针对NSCLC患者的托利帕单抗联合化疗临床试验[50]发现，实验组有82.1%的ctDNA阴性患者有临床治疗反应，而安慰剂组有临床治疗反应的ctDNA阴性患者只有57.1%。并且在临床治疗反应的实验组患者中，只有56.3%的患者在影像学评估中有临床治疗反应，这个结果提示在某些情况下ctDNA的变化发生在影像学表现之前。

治疗前的ctDNA和治疗中的ctDNA比较可以识别导致耐药性的体细胞变异。现有研究表明，ctDNA的检测能够识别NSCLC细胞中*EGFR T90M*突变，从而指导临床中第一代和第二代EGFR抑制剂的选择[41]。使用ctDNA检测针对多种靶向治疗的耐药机制是可行的，能够帮助指导针对特定变异的治疗或临床试验选择。在116例使用1种或多种间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，ALK）抑制剂治疗的肺腺癌患者临床基因组研究[51]中，通过一系列血浆样本的靶向基因组分析发现了多种获得性突变，这些突变可以为耐药性分析提供有价值的信息，从而指导ALK的最佳选择。在患者治疗期间ctDNA的连续监测可以被用来检测疾病复发。Li等[52]在一项针对122例RET改变的实体瘤患者的SY-5007（选择性RET酪氨酸激酶抑制剂）治疗的研究中发现，*RET*改变的患者ctDNA的清除和快速的治疗反应及更好的生存相关，连续ctDNA监测有助于揭示治疗反应和潜在耐药机制。

9 小结与展望

ctDNA检测在临床应用中展现出巨大潜力，尤其在肿瘤动态监测与治疗评估方面，但其广泛推广仍面临显著挑战。技术层面，早期或缓解期患者ctDNA含量极低，现有检测技术敏感度不足，且存在因克隆性造血等导致的假阳性问题[53-54]；与组织检测的一致性亦有待提高[55]。标准化与质控层面，从样本采集、处理到分析的全流程缺乏统一标准，是影响结果可靠性的关键因素[56]。此外，高昂的检测成本及尚未普及的医保支付，限制了其在基层医疗的可及性。未来，需通过技术创新提升检测性能、建立全流程标准、开展多中心大样本临床验证，并推动成本优化与医保覆盖，从

而加速其从科研工具向常规临床检测的转化，实现在肿瘤诊疗全周期中的广泛应用。

作者贡献声明：张炜炜负责资料收集、文章写作；李光耀负责写作指导、文章修改；刘留负责文献检索；姚远、王彦东、葛国朝负责文献回顾及图表制作；黄伟、朱伟伟、朱江鹏负责论文细节修改与校对；张正君负责统筹审计、确定选题。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3):229−263. doi:10.3322/caac.21834.

[2] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1):47−53. doi:10.1016/j.jncc.2024.01.006.

[3] Lianos GD, Mangano A, Cho WC, et al. Circulating tumor DNA: new horizons for improving cancer treatment[J]. Future Oncol, 2015, 11(4):545−548. doi:10.2217/fon.14.250.

[4] Leon SA, Shapiro B, Sklaroff DM, et al. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy[J]. Cancer Res, 1977, 37 (3):646−650.

[5] Anker P, Mulcahy H, Chen XQ, et al. Detection of circulating tumour DNA in the blood (plasma/serum) of cancer patients[J]. Cancer Metastasis Rev, 1999, 18(1): 65−73. doi: 10.1023/a:1006260319913.

[6] Chan KC, Jiang P, Zheng YW, et al. Cancer genome scanning in plasma: detection of tumor-associated copy number aberrations, single-nucleotide variants, and tumoral heterogeneity by massively parallel sequencing[J]. Clin Chem, 2013, 59(1): 211−224. doi: 10.1373/clinchem.2012.196014.

[7] Klein EA, Richards D, Cohn A, et al. Clinical validation of a targeted methylation-based multi-cancer early detection test using an independent validation set[J]. Ann Oncol, 2021, 32(9): 1167−1177. doi:10.1016/j.annonc.2021.05.806.

[8] Liu MC, Oxnard GR, Klein EA, et al. Sensitive and specific multi-cancer detection and localization using methylation signatures in cell-free DNA[J]. Ann Oncol, 2020, 31(6):745−759. doi:10.1016/j.annonc.2020.02.011.

[9] 莫佳航, 王冰, 吕雨琦, 等. 循环肿瘤DNA检测在非小细胞肺癌早期预警及监测管理中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(1):199−204. doi:10.3978/j.issn.2095−6959.2020.01.034.
Mo JH, Wang B, Lü YQ, et al. Research progress in circulating tumor DNA detection in early warning and monitoring management of non-small cell lung cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(1): 199−204. doi: 10.3978/j.issn.2095−6959.2020.01.034.

[10] Nguyen LHD, Nguyen THH, Le VH, et al. Prospective validation study: a non-invasive circulating tumor DNA-based assay for simultaneous early detection of multiple cancers in asymptomatic adults[J]. BMC Med, 2025, 23(1): 90. doi: 10.1186/s12916−025−03929−y.

[11] Bronkhorst AJ, Ungerer V, Holdenrieder S. The emerging role of cell-free DNA as a molecular marker for cancer management[J]. Biomol Detect Quantif, 2019, 17: 100087. doi: 10.1016/j.bdq.2019.100087.

[12] Bessa X, Vidal J, Balboa JC, et al. High accuracy of a blood ctDNA-based multimodal test to detect colorectal cancer[J]. Ann Oncol, 2023, 34(12): 1187−1193. doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.3113.

[13] 余幼林, 沈雄山, 胡超华, 等. 基于血浆循环游离DNA与甲状腺结节超声特征构建甲状腺癌诊断模型及其验证[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(8): 955−963. doi: 10.7659/j. issn. 1005−6947.2021.08.011.
Yu YL, Shen XS, Hu CH, et al. Establishment of diagnosis model for thyroid cancer based on plasma circulating cell-free DNA and ultrasound characteristic of thyroid nodules and its verification[J]. China Journal of General Surgery, 2021, 30(8): 955−963. doi: 10.7659/j.issn.1005−6947.2021.08.011.

[14] Xu RH, 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. doi: 10.1038/nmat4997.

[15] Qiao G, Zhuang W, Dong B, et al. Discovery and validation of methylation signatures in circulating cell-free DNA for early detection of esophageal cancer: a case-control study[J]. BMC Med, 2021, 19(1):243. doi:10.1186/s12916−021−02109−y.

[16] Botta GP, Abdelrahim M, Drengler RL, et al. Association of personalized and tumor-informed ctDNA with patient survival outcomes in pancreatic adenocarcinoma[J]. Oncologist, 2024, 29 (10):859−869. doi:10.1093/oncolo/oyae155.

[17] Lecomte T, Berger A, Zinzindohoué F, et al. Detection of free-circulating tumor-associated DNA in plasma of colorectal cancer patients and its association with prognosis[J]. Int J Cancer, 2002, 100(5):542−548. doi:10.1002/ijc.10526.

[18] Wang S, An T, Wang J, et al. Potential clinical significance of a plasma-based KRAS mutation analysis in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(4):1324−

1330. doi:10.1158/1078−0432.CCR−09−2672.

[19] Santiago-Walker A, Gagnon R, Mazumdar J, et al. Correlation of BRAF mutation status in circulating-free DNA and tumor and association with clinical outcome across four BRAFi and MEKi clinical trials[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(3): 567−574. doi: 10.1158/1078−0432.CCR−15−0321.

[20] Scherer F, Kurtz DM, Newman AM, et al. Distinct biological subtypes and patterns of genome evolution in lymphoma revealed by circulating tumor DNA[J]. Sci Transl Med, 2016, 8(364): 364ra155. doi:10.1126/scitranslmed.aai8545.

[21] Zhuang R, Li S, Li Q, et al. The prognostic value of KRAS mutation by cell-free DNA in cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0182562. doi: 10.1371/journal.pone.0182562.

[22] Li S, Lai H, Liu J, et al. Circulating tumor DNA predicts the response and prognosis in patients with early breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. JCO Precis Oncol, 2020, 4: PO.19.00292. doi: 10.1200/PO.19.00292.

[23] Mo S, Dai W, Wang H, et al. Early detection and prognosis prediction for colorectal cancer by circulating tumour DNA methylation haplotypes: a multicentre cohort study[J]. EClinicalMedicine, 2022, 55: 101717. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101717.

[24] 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.

[25] 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.

[26] Dhir A, Hayashi M, Bodlak A, et al. Phase II trial of gemcitabine and nab-paclitaxel for recurrent osteosarcoma with serial monitoring using liquid biopsy: a report from the national pediatric cancer foundation[J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(23): 5314−5322. doi:10.1158/1078−0432.CCR−24−1339.

[27] Xia L, Mei J, Kang R, et al. Perioperative ctDNA-based molecular residual disease detection for non-small cell lung cancer: a prospective multicenter cohort study (LUNGCA-1)[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(15): 3308−3317. doi: 10.1158/1078−0432. CCR−21−3044.

[28] Hultsch S, Kankainen M, Paavolainen L, et al. Association of tamoxifen resistance and lipid reprogramming in breast cancer[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):850. doi:10.1186/s12885−018−4757−z.

[29] Cavallone L, Aguilar-Mahecha A, Lafleur J, et al. Prognostic and predictive value of circulating tumor DNA during neoadjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer[J]. Sci Rep, 2020, 10 (1):14704. doi:10.1038/s41598−020−71236−y.

[30] Radovich M, Jiang G, Hancock BA, et al. Association of circulating tumor DNA and circulating tumor cells after neoadjuvant chemotherapy with disease recurrence in patients with triple-negative breast cancer: preplanned secondary analysis of the BRE12-158 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(9): 1410−1415. doi:10.1001/jamaoncol.2020.2295.

[31] Yang J, Gong Y, Lam VK, et al. Deep sequencing of circulating tumor DNA detects molecular residual disease and predicts recurrence in gastric cancer[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(5): 346. doi:10.1038/s41419−020−2531−z.

[32] Cecchini M, Salem RR, Robert M, et al. Perioperative modified FOLFIRINOX for resectable pancreatic cancer: a nonrandomized controlled trial[J]. JAMA Oncol, 2024, 10(8): 1027−1035. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.1575.

[33] Zhang M, Yang H, Fu T, et al. Liquid biopsy: circulating tumor DNA monitors neoadjuvant chemotherapy response and prognosis in stage II/III gastric cancer[J]. Mol Oncol, 2023, 17(9):1930−1942. doi:10.1002/1878−0261.13481.

[34] Zhou J, Wang C, Lin G, et al. Serial circulating tumor DNA in predicting and monitoring the effect of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: a prospective multicenter study[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(1): 301−310. doi: 10.1158/1078−0432.CCR−20−2299.

[35] Niu S, Sun T, Wang M, et al. Multiple time points for detecting circulating tumor DNA to monitor the response to neoadjuvant therapy in breast cancer: a meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2025, 25 (1):115. doi:10.1186/s12885−025−13526−0.

[36] Azaïs H, Brochard C, Taly V, et al. Prognostic value of circulating tumor DNA at diagnosis and its early decrease after one cycle of neoadjuvant chemotherapy for patients with advanced epithelial ovarian cancer. An ancillary analysis of the CHIVA phase II GINECO trial[J]. Gynecol Oncol, 2025, 192:145−154. doi:10.1016/j.ygyno.2024.12.004.

[37] Bettegowda 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.

[38] Christensen E, Birkenkamp-Demtröder K, Sethi H, et al. Early detection of metastatic relapse and monitoring of therapeutic efficacy by ultra-deep sequencing of plasma cell-free DNA in patients with urothelial bladder carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(18):1547−1557. doi:10.1200/JCO.18.02052.

[39] Liu M, Bao Q, Zhao T, et al. Pre-hepatectomy dynamic circulating tumor DNA to predict pathologic response to preoperative

chemotherapy and post-hepatectomy recurrence in patients with colorectal liver metastases[J]. Hepatol Int, 2024, 18(3): 1029-1039. doi:10.1007/s12072-023-10628-4.

[40] Knutson TP, Luo B, Kobilka A, et al. AR alterations inform circulating tumor DNA detection in metastatic castration resistant prostate cancer patients[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 10648. doi: 10.1038/s41467-024-54847-1.

[41] Rolfo C, Mack P, Scagliotti GV, et al. Liquid biopsy for advanced NSCLC: a consensus statement from the international association for the study of lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(10):1647-1662. doi:10.1016/j.jtho.2021.06.017.

[42] Heinrich MC, Jones RL, George S, et al. Ripretinib versus sunitinib in gastrointestinal stromal tumor: ctDNA biomarker analysis of the phase 3 INTRIGUE trial[J]. Nat Med, 2024, 30(2): 498-506. doi: 10.1038/s41591-023-02734-5.

[43] Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition[J]. N Engl J Med, 2017, 377(25): 2500-2501. doi:10.1056/NEJMc1713444.

[44] Gandara DR, Paul SM, Kowanetz M, et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab[J]. Nat Med, 2018, 24(9):1441-1448. doi:10.1038/s41591-018-0134-3.

[45] Sweeney CJ, Petry R, Xu C, et al. Circulating tumor DNA assessment for treatment monitoring adds value to PSA in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(18):4115-4122. doi:10.1158/1078-0432.CCR-24-1096.

[46] 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.

[47] Leite da Silva LF, Saldanha EF, de Menezes JSA, et al. Plasma ctDNA kinetics as a predictor of systemic therapy response for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncologist, 2025, 30(2): oyae344. doi: 10.1093/oncolo/oyae344.

[48] Ruiz-Vico M, Wetterskog D, Orlando F, et al. Liquid biopsy in progressing prostate cancer patients starting docetaxel with or without enzalutamide: a biomarker study of the PRESIDE phase 3b trial[J]. Eur Urol Oncol, 2025, 8(1): 135-144. doi: 10.1016/j.euo.2024.08.006.

[49] Popat S, Januszewski A, O'Brien M, et al. Long term efficacy of first-line afatinib and the clinical utility of ctDNA monitoring in patients with suspected or confirmed EGFR mutant non-small cell lung cancer who were unsuitable for chemotherapy[J]. Br J Cancer, 2025, 132(3):245-252. doi:10.1038/s41416-024-02901-6.

[50] Zhong J, Fei K, Wu L, et al. Toripalimab plus chemotherapy for first line treatment of advanced non-small cell lung cancer (CHOICE-01): final OS and biomarker exploration of a randomized, double-blind, phase 3 trial[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1):369. doi:10.1038/s41392-024-02087-6.

[51] Hua G, Zhang X, Zhang M, et al. Real-world circulating tumor DNA analysis depicts resistance mechanism and clonal evolution in ALK inhibitor-treated lung adenocarcinoma patients[J]. ESMO Open, 2022, 7(1):100337. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100337.

[52] Li W, Wang Y, Xiong A, et al. First-in-human, phase 1 dose-escalation and dose-expansion study of a RET inhibitor SY-5007 in patients with advanced RET-altered solid tumors[J]. Sig Transduct Target Ther, 2024, 9:300. doi:10.1038/s41392-024-02006-9.

[53] Stout LA, Kassem N, Hunter C, et al. Identification of germline cancer predisposition variants during clinical ctDNA testing[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):13624. doi:10.1038/s41598-021-93084-0.

[54] Spoor J, Eyck BM, Atmodimedjo PN, et al. Liquid biopsy in esophageal cancer: a case report of false-positive circulating tumor DNA detection due to clonal hematopoiesis[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(15):1264. doi:10.21037/atm-21-525.

[55] Pishvaian MJ, Joseph Bender R, Matrisian LM, et al. A pilot study evaluating concordance between blood-based and patient-matched tumor molecular testing within pancreatic cancer patients participating in the Know Your Tumor (KYT) initiative[J]. Oncotarget, 2016, 8(48): 83446-83456. doi: 10.18632/oncotarget.13225.

[56] Rolfo C, Cardona AF, Cristofanilli M, et al. Challenges and opportunities of cfDNA analysis implementation in clinical practice: Perspective of the International Society of Liquid Biopsy (ISLB) [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 151: 102978. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102978.

（本文编辑　熊杨）

本文引用格式：张炜炜, 李光耀, 刘留, 等. 循环肿瘤DNA检测在恶性肿瘤临床诊疗中的应用进展[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(11): 2480-2487. doi：10.7659/j.issn.1005-6947.240383

***Cite this article as*:** Zhang WW, Li GY, Liu L, et al. Advances in the clinical application of circulating tumor DNA testing in malignant tumors[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(11):2480-2487. doi：10.7659/j.issn.1005-6947.240383