

## 新型肿瘤标志物在肿瘤全程管理中的应用：监测、评估与预警

谭枝微<sup>1</sup>, 庄婧<sup>1#</sup>, 伏晓清<sup>1</sup>, 许佳玉<sup>1</sup>, 李文俊<sup>2</sup>, 陈润芳<sup>3\*</sup>

1. 泗阳医院 检验科, 江苏 宿迁 223700

2. 徐州医科大学 医学技术学院, 江苏 徐州 221004

3. 徐州医科大学附属医院 生物样本中心, 江苏 徐州 221004

**摘要:** 随着精准医学的发展, 肿瘤的治疗与管理正从传统的“一刀切”模式向个体化、动态化的新范式转变。在这一进程中, 能够实时、无创地反映肿瘤生物学行为的液体活检技术, 尤其是循环肿瘤 DNA (ctDNA) 和循环肿瘤细胞 (CTCs) 等新型肿瘤标志物 (TMs), 展现出巨大的临床应用潜力。基于液体活检技术的新 TMs 在肿瘤全程化管理中发挥了关键作用。在疗效监测方面, 传统 TMs (如 CEA、CA125) 的动态变化与 ctDNA 中耐药基因 (如 EGFR T790M) 的监测相结合, 为化疗和靶向治疗提供了“实时雷达”; 而 cfDNA 完整性、免疫细胞因子等新型标志物则为免疫治疗的响应评估开辟了新途径。在预后评估方面, 基线时的 CTCs 计数、ctDNA 突变负荷等“分子标签”已被证实与患者生存结局密切相关, 为早期风险分层提供了有力依据。在复发预警方面, 术后或根治性治疗后通过 ctDNA 进行分子残留病灶 (MRD) 检测, 能够比影像学更早地发现复发风险, 为干预治疗赢得宝贵时间。总结新型 TMs 在构建肿瘤精准医疗闭环管理中的核心地位, 在推广应用这些新型 TMs 检测时面临方法学标准化、结果解读的临床沟通及周转时间等挑战, 并提出相应的应对策略。旨在为推动 TMs 的临床转化与规范应用, 以及肿瘤的个体化精准诊疗提供参考。

**关键词:** 肿瘤标志物; 液体活检技术; 循环肿瘤 DNA; 循环肿瘤细胞; 疗效监测; 预后评估; 复发预警; 分子残留病灶

**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)04-1462-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.04.031

## Comprehensive management application of tumor markers in efficacy monitoring, prognosis evaluation, and recurrence warning

TAN Zhiwei<sup>1</sup>, ZHUANG Jing<sup>1</sup>, FU Xiaoqing<sup>1</sup>, XU Jiayu<sup>1</sup>, LI Wenjun<sup>2</sup>, CHEN Runfang<sup>3</sup>

1. Department of Laboratory, Siyang Hospital, Suqian 223700, China

2. School of Medical Technology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China

3. Biological Sample Center, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China

**Abstract:** With the in-depth development of precision medicine, the treatment and management of tumors are shifting from the traditional "one-size-fits-all" model to a new paradigm characterized by individualization and dynamism. In this process, liquid biopsy technologies, which can reflect tumor biological behavior in real time and non-invasively—particularly tumor markers such as circulating tumor DNA (ctDNA) and circulating tumor cells (CTCs)—have demonstrated immense potential for clinical application. This article provides a systematic review of the key roles of tumor markers in the comprehensive management of cancer patients from treatment through recovery. In terms of efficacy monitoring, the dynamic changes in traditional markers (e.g., CEA, CA125) combined with the monitoring of resistance genes (e.g., EGFR T790M) in ctDNA serve as a “real-time radar” for chemotherapy and targeted therapy. Meanwhile, novel markers such as cfDNA integrity and immune cytokines have opened new avenues for assessing responses to immunotherapy. Regarding prognosis evaluation, “molecular signatures” like baseline CTC counts and ctDNA mutation burden have been proven to closely correlate with patient survival outcomes, offering robust evidence for early risk stratification. In recurrence warning, molecular residual disease (MRD) detection via ctDNA after surgery or radical treatment can identify recurrence risks earlier than imaging, providing valuable time for intervention. This article also discusses the challenges associated with the widespread

收稿日期: 2026-02-10

作者简介: 谭枝微 (1985—), 本科, 副主任技师, 研究方向为临床检验。E-mail: 3989742293@qq.com

#共同第一作者: 庄婧 (1980—), 本科, 主任技师, 研究方向为临床检验。E-mail: 157473699@qq.com

\*通信作者: 陈润芳 (1988—), 本科, 主治医师, 研究方向为临床检验。E-mail: 67350366@qq.com

adoption of these novel marker tests, including methodological standardization, clinical communication for result interpretation, and turnaround time, along with corresponding strategies. Finally, it summarizes the central role of tumor markers in establishing a closed-loop management system for precision oncology and looks ahead to future directions in areas such as multi-omics integration and artificial intelligence-assisted decision-making, aiming to provide theoretical reference for promoting the clinical translation and standardized application of tumor markers.

**Key words:** tumor markers; liquid biopsy; circulating tumor DNA; circulating tumor cells; efficacy monitoring; prognosis evaluation; recurrence warning; molecular residual disease

肿瘤治疗已迈入一个以精准化和动态化为核心特征的新时代。长久以来,依靠组织活检进行病理诊断和分子分型,尽管被视为制定初始治疗方案的“金标准”,但它的局限性也日益明显,其有创操作获取的组织样本有限,更难以持续追踪治疗过程中肿瘤可能发生的实时演变。在肿瘤的全程管理中,仅依赖这种方法,无法实时掌握肿瘤的进展和治疗效果<sup>[1-2]</sup>。肿瘤具有显著的异质性,这种异质性不仅存在于不同患者之间(间期异质性),也存在于同一患者的不同病灶(空间异质性)以及同一病灶在不同时间点的演变(时间异质性)<sup>[1,3]</sup>。基于上述局限,临床实践对一种能够无创、高频次并全面监测肿瘤动态变化的技术工具以及检测指标产生了迫切需求,旨在实现治疗反应的实时评估、预后判断的精准化以及复发风险的早期识别。在这一背景下,肿瘤标志物(TM)作为肿瘤细胞自身产生或机体对肿瘤反应释放的物质,其检测已成为现代肿瘤诊疗体系中不可或缺的环节。在 20 世纪中期,血清中几种重要的 TMs 便已经应用于临床实践,包括甲胎蛋白(AFP)、前列腺特异性抗原(PSA)、癌胚抗原(CEA)、人绒毛膜促性腺激素(HCG)、糖类抗原 125(CA125)和人附睾蛋白 4(HE4)等,至今仍在肿瘤早期筛查、疗效评估及复发监测中展现出巨大潜力。然而,大多数 TMs 在早期阶段检测时灵敏度不足,难以在肿瘤体积较小或尚未形成明显病灶时准确识别。

随着检测技术的进步,液体活检技术为肿瘤的诊断和治疗监测带来新的技术支持。液体活检技术是一种非侵入性的检测技术,通过捕获或富集血液、唾液、尿液等体液中的肿瘤相关生物标志物,实现肿瘤的早期发现和动态监测。与传统组织活检相比,它具有操作简便、痛苦小和可重复采样等优点。该技术通过分析血液等体液中诸如循环肿瘤细胞(CTCs)、循环肿瘤 DNA(ctDNA)、循环游离 DNA(cfDNA)以及外泌体等肿瘤来源成分,实现对肿瘤的无创性动态监测<sup>[3-5]</sup>。其中,ctDNA 为从凋

亡或坏死的肿瘤细胞释放到血液中的 DNA 片段,携带了肿瘤的基因突变、甲基化等关键表观遗传学信息,成为当前研究和应用的热点<sup>[6-7]</sup>。而 CTCs 作为从原发灶或转移灶脱落进入外周血的“活”肿瘤细胞,不仅提供了肿瘤的基因组信息,还可用于表型分析和功能研究<sup>[8-9]</sup>。这些新型肿瘤标志物共同构成了肿瘤全程化管理中的信息枢纽,贯穿于疗效监测、预后评估和复发预警的各个环节,推动着肿瘤诊疗向真正的个体化和精准化迈进。本文重点梳理液体活检技术相关的新型肿瘤标志物在肿瘤全程化管理中的应用现状、挑战与未来前景,为肿瘤治疗的精准预测、监测和治疗提供参考。

## 1 新型肿瘤标志物在肿瘤全程化管理中的应用

### 1.1 疗效监测

传统的疗效评估主要依赖于影像学检查,如实体瘤疗效评价标准(RECIST),但影像学变化往往滞后于肿瘤的生物行为改变,且在评估疾病稳定(SD)时存在局限性<sup>[10]</sup>。TMs(尤其是液体活检技术)的动态监测,能够较影像学更早、更灵敏地捕捉治疗应答信号,从而实现疗效的实时评估。

**1.1.1 化疗/靶向治疗** 在化疗和靶向治疗领域,传统血清 TMs 如 CEA 和 CA125 的动态变化长期以来被用于辅助疗效判断。在 1 项针对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的研究中,CEA 水平的升高与 ctDNA 阳性一同被作为重启酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗的指征之一,显示了其在动态监测中的持续价值<sup>[11]</sup>。

然而,ctDNA 的出现极大地提升了疗效监测的深度和精度。ctDNA 水平的动态变化能够快速反映肿瘤负荷的增减。多项研究表明,治疗后 ctDNA 水平的快速下降或清除与良好的治疗反应和更长的生存期显著相关。在接受 KRAS G12C 抑制剂 Divarasib 治疗的实体瘤患者中,早在治疗开始后第 15 天即可观察到 ctDNA 水平的下降,且其下降幅度与肿瘤缓解和无进展生存期(PFS)改善相关<sup>[12]</sup>。同样,在接受转染期间重排(RET)抑制剂 SY-5007 治疗的 RET 突变实体瘤患者中,ctDNA 的快速清

除也与更快的肿瘤反应和更优的临床结局相关<sup>[13]</sup>。1 项针对表皮生长因子受体 (EGFR) 突变 NSCLC 患者的研究发现, 在影像学评估为 SD 的患者中, 治疗 8 周时 ctDNA 转阴的患者相比 ctDNA 持续阳性的患者, 其 PFS 和总生存期 (OS) 均得到显著延长, 这表明 ctDNA 监测能够弥补 RECIST 标准在评估 SD 患者疗效时的不足<sup>[10]</sup>。

更重要的是, ctDNA 监测能够实时发现耐药基因突变的出现, 为临床调整治疗策略提供关键依据。在 EGFR-TKI 治疗的 NSCLC 患者中, EGFR T790M 是常见的获得性耐药机制。通过动态监测 ctDNA, 可以在影像学进展之前数周甚至数月检测到 T790M 突变, 从而为及时换用奥希替尼等第 3 代 TKI 提供时机<sup>[14-15]</sup>。在 ETOP-BOOSTER 试验中, 研究人员通过对奥希替尼治疗进展的患者进行 ctDNA 分析, 揭示了 EGFR C797S 等耐药突变的出现频率<sup>[14]</sup>。同样, 在 BRAF V600E 突变的转移性结直肠癌 (mCRC) 患者中, BEACON CRC 研究通过 ctDNA 分析发现, 鼠肉瘤病毒 (RAS)、丝裂原活化蛋白激酶激酶 1 (MAP2K1) 和间质-上皮细胞转化因子 (MET) 等基因的获得性突变是导致靶向治疗耐药的主要原因<sup>[16]</sup>。基于 ctDNA 的耐药监测, 为实施动态、适应性的序贯治疗策略奠定了基础。已有研究尝试依据 ctDNA 监测结果, 交替使用奥希替尼和阿法替尼, 以预防 EGFR 继发耐药突变的出现<sup>[17]</sup>。

**1.1.2 免疫治疗** 免疫检查点抑制剂 (ICIs) 的疗效监测同样面临挑战, 其独特的“假性进展”和“超进展”现象使得传统影像学评估更加复杂。液体活检技术的相关研究则提供了新的解决思路。BALTIC 研究是 1 项针对铂类耐药的广泛期小细胞肺癌 (ES-SCLC) 的 II 期临床试验, 结果显示, 在接受度伐利尤单抗联合替西木单抗治疗的患者中, 治疗期间 ctDNA 水平的降低与更长的 OS 相关, 提示 ctDNA 可作为免疫治疗反应的替代终点<sup>[18]</sup>。另 1 项在微卫星稳定 (MSS) 的 mCRC 患者中开展的研究, 联合使用替雷利珠单抗 (抗 PD-1)、西妥昔单抗和伊立替康, 也发现基线时较低的变异等位基因频率 (VAF) 和治疗中 VAF 的显著下降与治疗反应独立相关<sup>[19]</sup>。

除了 ctDNA 的定量分析, 一些新型标志物也展现出潜力。BALTIC 研究还发现, 在接受 Ceralasertib 联合奥拉帕利治疗的患者中, 特定的循环趋化因子和细胞因子可作为生存和药效学的早期生物标志

物<sup>[18]</sup>。此外, 对血浆 cfDNA 的片段组学分析, 如 cfDNA 的完整性, 也被认为可能反映肿瘤对免疫治疗的应答。这些新兴标志物从不同维度揭示了肿瘤与免疫系统之间的相互作用, 为完善当前的免疫治疗疗效评估框架提供了重要的补充。

## 1.2 预后评估

在治疗开始前, 对患者进行精准的风险分层和预后判断, 对于制定个体化的治疗策略至关重要。治疗前 (基线) 的 TMs 水平, 其本身即构成一项重要的预测性指标, 能够有效提示患者未来的临床结局。

CTCs 计数是研究最为广泛的预后标志物之一。大量的研究证实, 基线时外周血中较高的 CTCs 计数与乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌等多种实体瘤患者的不良预后密切相关<sup>[20-21]</sup>。1 项汇集了 4 436 例转移性乳腺癌患者数据的 PREDICT 全球汇总分析明确指出, 无论肿瘤亚型和治疗类型如何, 基线 CTCs 计数都是 OS 的强有力预测因子<sup>[21]</sup>。在 HR<sup>+</sup>/HER2-乳腺癌患者中, PACE 试验的生物标志物分析显示, 基线 CTCs 每 7.5 mL 血液中  $\geq 5$  个的患者 (定义为 IV 期侵袭性) 其中位 PFS 显著短于 CTCs  $< 5$  个的患者 (定义为 IV 期惰性) (3.5 个月 vs 5.7 个月)<sup>[22]</sup>。STIC CTC 试验的探索性分析进一步发现, 在不同病理亚型中, 浸润性小叶癌 (ILC) 患者的基线 CTCs 计数显著高于导管癌非特殊类型 (NST), 且 CTCs 计数每 7.5 mL 血液中  $\geq 5$  个在 2 种亚型中均是有效的预后不良标志物<sup>[23]</sup>。此外, CTCs 聚集形成的“CTC 簇”比单个 CTCs 具有更强的转移潜能, 其存在也预示着更差的预后<sup>[24-25]</sup>。

ctDNA 的基线特征, 包括突变负荷和特定基因突变状态, 同样具有强大的预后价值。1 项针对克唑替尼耐药的间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性的 NSCLC 患者接受恩沙替尼治疗的研究更新数据显示, 基线时 ctDNA 中存在 ALK 或 TP53 突变的患者 OS 显著较差<sup>[26]</sup>。另 1 项对该队列的动态 ctDNA 测序研究也证实, 基线 TP53 突变与更短的 PFS (4.2 个月 vs 11.7 个月,  $P < 0.000 1$ ) 显著相关, 且 TP53 突变患者的基线突变负荷更高<sup>[27]</sup>。不仅是突变状态, ctDNA 的绝对定量水平, 如 VAF 和每毫升血浆单倍体基因组当量 (hGE·mL<sup>-1</sup>), 也与预后相关。针对恩沙替尼的研究发现, 基线时较高的 VAF 和每毫升血浆单倍体基因组当量水平均与较差的 OS 相关<sup>[26]</sup>。在 1 项 mCRC 研究中发现基线时甲基化的神经肽 Y (NPY) 基因 ctDNA 水平越高, 患者的 OS 越短<sup>[28]</sup>。

因此,整合分析基线 CTCs 与 ctDNA 特征,使得在治疗伊始即实现动态、量化的预后风险评估成为可能,这对于优化临床决策至关重要。

### 1.3 复发预警的“哨兵”

对于接受了根治性手术或放/化疗的早期肿瘤患者,术后复发是威胁其长期生存的主要因素。传统的影像学随访往往只能在肿瘤复发并形成可见病灶后才能发现异常,此时可能已错失最佳干预时机。分子残留病灶(MRD)检测,指在常规影像学无法发现的情况下,通过高灵敏度技术检测体内残留的微量肿瘤细胞或其衍生物,为复发预警带来了变革性的进展<sup>[29-30]</sup>。ctDNA 具有半衰期短、并能实时反映肿瘤负荷的特性,这使其成为目前 MRD 检测领域最具应用前景的核心生物标志物。

大量前瞻性研究证实,在结直肠癌、肺癌、乳腺癌等多种实体瘤中,术后 ctDNA 阳性是复发和死亡的超强独立预测因子<sup>[31-32]</sup>。CIRCULATE-Japan GALAXY 研究的最新分析纳入了 2 240 名 II~IV 期结直肠癌患者,结果显示,在 MRD 窗口期(术后 2~10 周)ctDNA 阳性的患者,其 DFS 和 OS 均显著劣于阴性患者<sup>[31]</sup>。同样,在针对结直肠癌肝转移患者的亚组分析中,术后 MRD 阳性患者接受辅助化疗可显著获益(24 个月 DFS),而 MRD 阴性患者则未从辅助化疗中获益<sup>[33]</sup>。这些数据为基于 MRD 状态指导辅助治疗决策提供了强有力的证据。

ctDNA-MRD 的价值不仅在于单次检测,更在于其动态监测。连续的 ctDNA 监测能够比影像学提前数月预测肿瘤复发。1 项针对 II~III 期 NSCLC 患者的研究显示,术后连续监测 ctDNA,其发现复发的平均领先时间为 3.2 个月<sup>[32]</sup>。在 TRACC Part B 研究中,这一领先时间的中位数为 7.3 个月<sup>[34]</sup>。这种“预警”能力为临床采取干预措施(如挽救性治疗)提供了宝贵的时间窗口。此外,ctDNA 的清除动态也具有重要意义。GALAXY 研究发现,在接受辅助化疗后实现持续 ctDNA 清除的 MRD 阳性患者,其 DFS 和 OS 远优于仅实现短暂清除的患者<sup>[31]</sup>。

基于 MRD 的风险分层和治疗决策调整正在成为临床研究的热点。多项研究正在探索 ctDNA 阴性患者的降阶梯治疗(如豁免辅助化疗)和 ctDNA 阳性患者的升阶梯治疗(如强化化疗或引入新药)<sup>[35-36]</sup>。例如,1 项针对 EGFR 突变 NSCLC 患者的研究初步证实,基于 MRD 阴性结果暂停辅助 TKI 治疗的适应性降阶梯策略是可行的<sup>[37]</sup>。这些临床探索正在推

动 MRD 检测整合至早期肿瘤的术后管理路径中,有望为个体化辅助治疗决策提供关键依据。

## 2 肿瘤标志物在肿瘤全程化管理中应用的挑战

液体活检技术领域涌现的新型 TMs,尽管展现出广阔的临床应用前景,但其推广也给医学检验领域提出了全新而复杂的挑战。这些挑战并非仅仅关乎技术本身,更涉及整个检验流程的标准化、结果的临床诠释以及时效性管理等系统性问题,亟待从技术和管理层面协同应对。

### 2.1 检测方法的标准化

检测方法的标准化是当前面临的首要挑战。以 ctDNA 检测为例,目前存在多种技术平台,包括基于 PCR 的方法(如 ddPCR)和基于二代测序(NGS)的方法。NGS 方法又可分为肿瘤组织信息引导(tumor-informed)和非引导(tumor-agnostic)2 种策略<sup>[38]</sup>。肿瘤组织信息引导方法(如 Signatera、MRD\_Navigator)通过预先对肿瘤组织进行测序,构建个体化的监测方案,具有极高的灵敏度和特异性,但流程复杂、周期长、成本高,且依赖于肿瘤组织的可及性<sup>[39]</sup>。肿瘤组织非引导方法(如 Guardant Reveal)则无需组织,直接对血浆进行分析,便捷快速,但灵敏度相对较低<sup>[40]</sup>。不同技术平台在样本采集、处理、测序深度、生物信息学分析流程等方面均存在差异,导致结果难以直接比较<sup>[35]</sup>。同样,CTCs 的检测也面临多种富集和鉴定技术(如 CellSearch®、微流控芯片)并存的局面,缺乏统一标准<sup>[41]</sup>。为应对这一挑战,需从行业规范与实验室质控两端协同推进。一方面,应积极推动行业共识、技术规范与临床指南的制定与更新。另一方面,各实验室需建立并严格执行内部质量控制体系,并积极参与室间质评。同时,检测报告应明确标注所用方法学及关键性能参数,以利于临床医生准确解读。

### 2.2 结果解释与临床沟通

如何精准解释检测结果并与临床进行有效沟通,是液体活检技术能否真正发挥价值的关键环节。液体活检报告通常包含复杂的分子生物学信息,如 VAF、拷贝数变异、甲基化状态等,这对临床医生的知识储备提出了更高要求<sup>[7]</sup>。检验人员需要从“检测者”向“咨询者”转变,与临床医生建立紧密的沟通机制。例如,在 mCRC 患者中,通过联合分析血浆 ctDNA 和白细胞 DNA,可以有效排除种系突变和克隆性造血的干扰,避免假阳性结

果, 这需要检验科提供专业的解读<sup>[42]</sup>。此外, 当 ctDNA 结果与影像学不一致时 (如 ctDNA 阳性而影像学阴性), 检验人员应主动与临床沟通, 解释其作为复发预警的“领先”价值, 协助制定下一步的随访或干预计划<sup>[7]</sup>。

### 2.3 报告周期对临床决策的影响

检测报告的周转时间, 是影响其临床效用的一个现实且关键的因素。尤其是在 MRD 指导辅助治疗的场景下, 术后 ctDNA 检测结果必须在辅助治疗开始前及时送达临床, 否则将失去指导意义<sup>[35]</sup>。肿瘤组织信息引导策略由于涉及组织运输、测序和方案设计等多个环节, 报告周期通常较长。检验科需要优化内部流程, 采用自动化、高通量的技术平台, 并与临床科室、病理科建立高效的协作流程, 以最大限度地缩短报告周期, 确保检测结果能够及时有效地服务于临床决策。

## 3 结语与展望

TMs, 特别是以 ctDNA 和 CTCs 为代表的新型 TMs, 正在深刻地改变肿瘤诊疗的全过程。这些标志物通过提供疗效、预后及复发风险的动态生物学信息, 为实现肿瘤的精准管理创造了前所未有的条件, 从而构成了精准医学实践中的一个关键信息窗口和决策依据<sup>[6,8]</sup>。从指导晚期 NSCLC 患者的治疗降级<sup>[11]</sup>, 到预测早期 CRC 患者的术后复发风险并指导辅助化疗决策<sup>[31]</sup>, 乃至揭示各类靶向和免疫治疗的耐药机制<sup>[14,16]</sup>, TMs 的这些临床价值已得到大量研究的证实。

展望未来, TMs 的应用将朝着更灵敏、更全面、更智能的方向发展。在技术层面, 新一代测序技术、单细胞多组学技术以及创新的生物信息学算法 (如机器学习) 将进一步提升检测的灵敏度和特异性, 将能够从极低丰度的样本中获取更丰富的信息<sup>[43-44]</sup>。例如, 结合基因组和表观基因组 (如甲基化、片段组学) 信号的多模态分析, 有望克服单一标志物的局限性, 提供更稳健的检测结果<sup>[34,45]</sup>。在应用层面, 随着更多大规模前瞻性随机对照试验 (如 SURVIVE 研究) 结果的公布, 基于 ctDNA-MRD 的治疗决策有望成为多种癌症的标准临床实践<sup>[35,46]</sup>。此外, 人工智能 (AI) 的融合将极大地提升数据解读的效率和准确性, 通过整合海量的分子、影像和临床数据, 构建更精准的预测模型, 辅助医生做出最佳决策<sup>[47-48]</sup>。

TMs 的全程化管理应用正引领着一场肿瘤诊疗的深刻变革。尽管在技术标准化、临床转化与成

本效益等方面仍存在挑战, 但持续的研究与技术革新, 正在稳步推动肿瘤诊疗迈入一个以液体活检技术为核心支撑的精准管理新阶段。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Sahin A A, Chen H, Xiao H, et al. Emerging molecular Therapeutic targets in breast Cancer: Pathologic identification and clinical implications [J]. Hum Pathol, 2025, 162: 105881.
- [2] Ashraf A, Amir S Z, Jahangir L, et al. Revolutionizing early detection of TNBC: The rise of non-invasive biomarkers and next-gen diagnostic strategies [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2026, 218: 105107.
- [3] Ho H Y, Chung K K, Kan C M, et al. Liquid biopsy in the clinical management of cancers [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(16): 8594.
- [4] Chalhoub J, El Hajj M, Kreidy T, et al. Liquid biopsy: An essential tool for metastatic breast cancer's follow-up [J]. Pharmacogenomics, 2025, 26(10/11/12): 443-453.
- [5] Eslinger C, Wu C, Ahn D H. Minimal residual disease monitoring via ctDNA: A case report of Lynch syndrome with synchronous colorectal cancer and review of literature [J]. J Gastrointest Oncol, 2024, 15(3): 1341-1347.
- [6] Hsieh R W, Symonds L K, Siu J, et al. Identification of circulating tumor DNA as a biomarker for diagnosis and response to therapies in cancer patients [J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2025, 391: 43-93.
- [7] Pearce H, Chang Y C, Javitt M C, et al. ctDNA in the reading room: A guide for radiologists [J]. Eur J Radiol, 2024, 181: 111796.
- [8] Kakizaki F, Oshiro K, Enoki Y, et al. Precision oncology framework using circulating tumor cells [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(12): 5539.
- [9] Gerratana L, Gianni C, Nicolò E, et al. Mapping breast cancer therapy with circulating tumor cells: The expert perspective [J]. Breast, 2025, 81: 104463.
- [10] Kok P S, Lee K, Lord S, et al. Incorporating circulating tumor DNA detection to radiographic assessment for treatment response in advanced EGFR-mutant lung cancer [J]. Lung Cancer, 2022, 163: 14-18.
- [11] Dong S, Wang Z, Zhang J T, et al. Circulating tumor DNA-guided de-escalation targeted therapy for advanced non-small cell lung cancer: A nonrandomized controlled trial [J]. JAMA Oncol, 2024, 10(7): 932.
- [12] Choi Y, Dharia N V, Jun T, et al. Circulating tumor DNA dynamics reveal KRAS G12C mutation heterogeneity and

- response to treatment with the KRAS G12C inhibitor divarasib in solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(17): 3788-3797.
- [13] Li W, Wang Y S, Xiong A W, et al. First-in-human, phase I dose-escalation and dose-expansion study of a RET inhibitor SY-5007 in patients with advanced RET-altered solid tumors [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 300.
- [14] Soo R A, Dafni U, Han J Y, et al. ctDNA dynamics and mechanisms of acquired resistance in patients treated with osimertinib with or without bevacizumab from the randomized phase II ETOP-BOOSTER trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(22): 5180-5191.
- [15] Wang X Y, Li Z N, Wang L C, et al. Osimertinib plus anlotinib for advanced NSCLC with acquired EGFR T790M mutation: Results from a multicenter phase II study with ctDNA analysis [J]. *BMC Med*, 2025, 23(1): 223.
- [16] Kopetz S, Murphy D A, Pu J, et al. Molecular profiling of BRAF-V600E-mutant metastatic colorectal cancer in the phase 3 BEACON CRC trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(11): 3261-3271.
- [17] Yonesaka K, Hayashi H, Nakamura A, et al. Alternating therapy with osimertinib and afatinib blockades EGFR secondary mutation in EGFR-mutant lung cancer: A single-arm phase II trial [J]. *Clin Lung Cancer*, 2023, 24(6): 519-527.e4.
- [18] Reinmuth N, Juan-Vidal O, Kowalski D, et al. Novel combinations of immunotherapies or DNA damage repair inhibitors in platinum-refractory extensive-stage small cell lung cancer: The phase II BALTIC study [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(18): 4055-4067.
- [19] Xu X J, Ai L Y, Hu K S, et al. Tislelizumab plus cetuximab and irinotecan in refractory microsatellite stable and RAS wild-type metastatic colorectal cancer: A single-arm phase 2 study [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7255.
- [20] Nicolò E, Reduzzi C, Pierga J Y, et al. International expert consensus on the clinical integration of circulating tumor cells in solid tumors [J]. *Eur J Cancer*, 2025, 231: 116050.
- [21] Janni W, Friedl T W P, Yab T C, et al. Clinical validity of repeated circulating tumor cell enumeration as an early treatment monitoring tool for metastatic breast cancer in the PREDICT global pooled analysis [J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(11): 2196-2209.
- [22] Gerratana L, Reduzzi C, Ren Y, et al. Circulating tumor cell dynamics after CDK4/6 inhibitor for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: A biomarker analysis from the PACE phase II study [J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(21): 4510-4517.
- [23] Sandoval J L, Kiavue N, Djerroudi L, et al. Prognostic significance and predictive value of circulating tumor cells in invasive lobular breast carcinoma-an exploratory analysis of the STIC CTC trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(24): 5178-5187.
- [24] Guo L H, Li J C, Zhu W X, et al. PAK2 promotes CTC cluster formation by phosphorylating E-cadherin to enhance cell-cell adhesion in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2025, 28(1): 17.
- [25] Zhang Q, Cai Z, Gerratana L, et al. Early evaluation of risk stratification and clinical outcomes for patients with advanced breast cancer through combined monitoring of baseline circulating tumor cells and DNA [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(16): 3470-3480.
- [26] Zheng J, Wang T, Yang Y P, et al. Updated overall survival and circulating tumor DNA analysis of ensartinib for crizotinib-refractoryALK-positive NSCLC from a phase II study [J]. *Cancer Commun*, 2024, 44(4): 455-468.
- [27] Yang Y P, Huang J, Wang T, et al. Decoding the evolutionary response to ensartinib in patients with ALK-positive NSCLC by dynamic circulating tumor DNA sequencing [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(5): 827-839.
- [28] Janssens K, Vanhoutte G, Lybaert W, et al. NPY methylated ctDNA is a promising biomarker for treatment response monitoring in metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(9): 1741-1750.
- [29] Gao L, Medford A, Spring L, et al. Searching for the “Holy Grail” of breast cancer recurrence risk: A narrative review of the hunt for a better biomarker and the promise of circulating tumor DNA (ctDNA) [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2024, 205(2): 211-226.
- [30] Pu W J, Chen F, Tang Y, et al. Potential value of detection of minimal residual disease in colorectal cancer following radical resection [J]. *Chin J Cancer Res*, 2024, 36(4): 442-454.
- [31] Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer [J]. *Nat Med*, 2024, 30(11): 3272-3283.
- [32] Ohara S, Suda K, Sudhaman S, et al. Clinical significance of perioperative minimal residual disease detected by circulating tumor DNA in patients with lung cancer with a long follow-up data: An exploratory study [J]. *JTO Clin Res Rep*, 2024, 6(3): 100762.
- [33] Kataoka K, Mori K, Nakamura Y, et al. Survival benefit of adjuvant chemotherapy based on molecular residual disease detection in resected colorectal liver metastases: Subgroup analysis from CIRCULATE-Japan GALAXY

- [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(11): 1015-1025.
- [34] Slater S, Bryant A, Aresu M, et al. Tissue-free liquid biopsies combining genomic and methylation signals for minimal residual disease detection in patients with early colorectal cancer from the UK TRACC part B study [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(16): 3459-3469.
- [35] Verschoor N, Bos M K, Oomen-de Hoop E, et al. A review of trials investigating ctDNA-guided adjuvant treatment of solid tumors: The importance of trial design [J]. *Eur J Cancer*, 2024, 207: 114159.
- [36] Wang K, Ma J R, Luo W, et al. Adjuvant osimertinib therapy guided by ctDNA-assessed MRD in resected EGFR-mutated stage IA-IIA non-small-cell lung cancer: A randomized clinical trial study protocol [J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(11): 5427-5433.
- [37] Dong S, Yan B F, Liu S Y, et al. Monitoring of circulating tumor DNA and indication of de-escalation adjuvant targeted therapy for EGFR-mutated NSCLC after complete resection [J]. *JTO Clin Res Rep*, 2024, 6(1): 100758.
- [38] Martínez-Castedo B, Camblor D G, Martín-Arana J, et al. Minimal residual disease in colorectal cancer. Tumor-informed versus tumor-agnostic approaches: Unraveling the optimal strategy [J]. *Ann Oncol*, 2025, 36(3): 263-276.
- [39] Akiyoshi T, Shinozaki E, Maeda Y, et al. ctDNA longitudinal analysis during total neoadjuvant therapy and nonoperative management for locally advanced rectal cancer: A biomarker study from the NOMINATE trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(24): 5188-5197.
- [40] Nakamura Y, Tsukada Y, Matsuhashi N, et al. Colorectal cancer recurrence prediction using a tissue-free epigenomic minimal residual disease assay [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(19): 4377-4387.
- [41] Rzhavskiy A S, Sagitova G R, Karashaeva T A, et al. A comprehensive review and Meta-analysis of CTC isolation methods in breast cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2025, 206: 104579.
- [42] van't Erve I, Medina J E, Leal A, et al. Metastatic colorectal cancer treatment response evaluation by ultra-deep sequencing of cell-free DNA and matched white blood cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(5): 899-909.
- [43] Li X X, Liu T, Bacchiocchi A, et al. Ultra-sensitive molecular residual disease detection through whole genome sequencing with single-read error correction [J]. *EMBO Mol Med*, 2024, 16(9): 2188-2209.
- [44] Widman A J, Shah M, Frydendahl A, et al. Ultrasensitive plasma-based monitoring of tumor burden using machine-learning-guided signal enrichment [J]. *Nat Med*, 2024, 30(6): 1655-1666.
- [45] Crnovrsanin N, Zeeuw J M, Ali M, et al. Combining cell-free DNA fragmentomes and total tumour volume improves prognostication and tumour response evaluation in patients with colorectal cancer liver metastases [J]. *EBioMedicine*, 2026, 123: 106081.
- [46] Braun T, Huesmann S, Pfister K, et al. The SURVIVE study (NCT05658172): Bringing breast cancer aftercare to the 21st century: Study protocol of a Phase III clinical trial comparing liquid biopsy guided vs. Standard of care surveillance for intermediate to high-risk breast cancer survivors [J]. *PLoS One*, 2025, 20(9): e0331203.
- [47] Costa J, Membrino A, Zanchetta C, et al. The role of ctDNA in the management of non-small-cell lung cancer in the AI and NGS era [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(24): 13669.
- [48] Fan M, Wu X L, Pan D, et al. Multiscale pancancer analysis uncovers intrinsic imaging and molecular characteristics prominent in breast cancer and glioblastoma [J]. *Br J Cancer*, 2026, 134(1): 131-140.

[责任编辑 刘东博]