

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.034

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.034>

## 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

莫佳航<sup>1</sup>, 王冰<sup>1</sup>, 吕雨琦<sup>1</sup> 综述 董雷<sup>1,2</sup> 审校

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 杭州 310053; 2. 浙江省新华医院呼吸内科,  
浙江省中医药大学附属第二医院, 杭州 310005)

**[摘要]** 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的85%, 发病率和病死率位居全球前列, 由于其起病与进展的隐匿性, 被发现时患者已丧失最佳的治疗时机。国内外课题组致力于NSCLC早期检测技术的研发及精准化治疗方法学的探寻, 以期延长患者的无进展生存期和总存活时间。液体活检即通过血液、尿液或唾液等进行疾病特异性生物学标志物检测, 具有微创性、高敏感性、可重复性等优势。该手段有助于癌症基因图谱的全面反映, 极大克服了病灶组织学活检在时空上的异质性, 对耐药靶点的发现、新药疗效预测及临床用药方案的调整意义深远。本文就液体活检中的环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)检测在NSCLC早期诊断及监测管理的研究进展进行综述, 以促进该技术临床应用价值的开拓。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 液体活检; 循环肿瘤DNA

## Research progress in circulating tumor DNA detection in early warning and monitoring management of non-small cell lung cancer

MO Jiahang<sup>1</sup>, WANG Bing<sup>1</sup>, LÜ Yuqi<sup>1</sup>, DONG Lei<sup>1,2</sup>

(1. Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Huangzhou 310053; 2. Department of Respiratory, Xinhua Hospital  
of Zhejiang Province, Second Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Huangzhou 310005, China)

**Abstract** Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for about 85% of lung cancer, and the morbidity and mortality rate of it rank among the highest in the world. Because of the anonymity of onset and progression, patients have lost the best treatment opportunity when they were found. Hence, to prolong the progression-free survival (PFS) and overall survival time (OS) of patients, research groups are committed currently both at home and abroad to the early detection technology research and accurate treatment methodology of NSCLC. Fluid biopsy is a method of diagnosis for some diseases through blood or urine etc., which has the advantages of minimally invasive, high sensitivity and repeatability. This method also contributes to the comprehensive reflection of cancer gene

收稿日期 (Date of reception): 2019-04-06

通信作者 (Corresponding author): 董雷, Email: ramelei.1024@163.com

mapping, greatly overcomes the spatial and temporal heterogeneity of focus histology biopsy, and is of profound significance to the discovery of drug resistance targets and the prediction of new drug efficacy and the adjustment of clinical drug regimens. In order to promote the clinical application value of this technique, this paper reviews the advantages and limitations of the early diagnosis and monitoring management of NSCLC by using Circulating tumor DNA (ctDNA) detection in liquid biopsy.

**Keywords** non-small cell lung cancer; liquid biopsy; circulating tumor DNA

肺癌是世界范围内发病率和病死率最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>, 其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占85%<sup>[2]</sup>。NSCLC早期无明显临床症状, 大多数患者被诊断时已处于疾病的中晚期, 限制了各种治疗方式的介入, 导致肺癌治疗效果欠佳<sup>[3]</sup>。因此, 肺癌的早期检出对改善肿瘤预后具有极大的收益。相关研究<sup>[4]</sup>表明: 在NSCLC中, *EGFR*突变频率最高, 达40%, 其次为*KRAS*突变(4%), *EML4-ALK*融合突变(2%~7%), 尚可发现一些少见突变, 如*MET*, *ROS1*和*BRAF V600E*等, 可见NSCLC具有十分复杂的高频突变率, 这些突变的存在极大地提高了肺癌的耐药性, 最终导致治疗失败<sup>[5]</sup>。因此, 尽早发现耐药突变并及时调整用药方案对NSCLC的监管及预后改善意义重大。目前, 国内外课题组正致力于具有高特异性、高敏感性的生物标志物的研究, 用于NSCLC的早期检出及监测管理。

临床上, 常规肺癌筛查方式包括胸片、低剂量计算机断层扫描(low-dose computed tomography, LDCT)、肺癌相关抗原检测等。与胸片相比, LDCT在早期肺癌筛查中价值更大, 但LDCT存在更高的射线暴露风险<sup>[6]</sup>。在肺癌早期, 肿瘤相关抗原的表达量低, 存在较高的假阴性。在肺癌的诊断和监管上, 组织活检作为肺癌诊断的金标准, 可以明确肿瘤类型并通过基因测序发现突变, 但大多数患者由于疼痛而拒绝接受第2次或第3次组织活检, 不利于肿瘤的动态监测。在晚期, 大多数NSCLC患者选择影像学检查来监测肿瘤的发展, 但检查结果往往滞后于肿瘤的进展<sup>[7]</sup>。近年来发展起来的液体活检[循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs), 循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA), 外泌体检测)可以在一定程度上解决以上问题。作为一种微创的检测方法, 液体活检可对肿瘤进行实时监测, 并有助于肺癌基因图谱的分析。

ctDNA检测是一种较为成熟液体活检方式, 目前, 已有大量临床试验证实ctDNA在NSCLC的早期预警及监测管理中具有极大应用价值。ctDNA是一种的特殊cfDNA(即血浆游离DNA, 血液中存在

的游离DNA片段, 来源于良性细胞、白细胞和病毒核酸等<sup>[8]</sup>), 被认为是由正在发生坏死或凋亡的肿瘤细胞分泌到血液中的基因片段<sup>[9]</sup>, 它从多个肿瘤区域释放, 从而克服肿瘤异质性<sup>[10-11]</sup>, 与组织活检相比可更为全面地反映肿瘤相关DNA基因组的修饰状态<sup>[12]</sup>。由于ctDNA来源于肿瘤组织, 携带与肿瘤组织相同突变类型的基因表型, 这些肿瘤源性的突变既能得到证实, 也可以被量化评估, 同时易动态获取<sup>[9,13-14]</sup>。因此, ctDNA检测作为液体活检主要手段, 在肿瘤早期预警、微小残留病灶监测、肿瘤分子异质性评估、肿瘤动态监测等方面的价值在临床应用中得到证实, 已成为目前研究的热点<sup>[15-17]</sup>。

## 1 ctDNA检测在NSCLC早期预警中的应用

通常情况下, ctDNA仅占cfDNA的0.1%~1%, ctDNA的含量被认为与肿瘤的分期有关。研究<sup>[6-7,18]</sup>表明: 晚期NSCLC患者cfDNA中ctDNA总含量可达5%~10%, 而早期cfDNA中ctDNA总含量不足1%, 在疾病的不同时期, ctDNA的含量有很大变化, 这种变化和肿瘤的体积与进展有关。

在早期预警方面, 一项欧洲多国的前瞻性研究<sup>[19]</sup>从肺癌高风险(职业或烟草暴露)的健康人群中获取血液样本, 结果显示: *TP53*突变在4.6%的患者中于癌症诊断前20个月被检测到, *KRAS*突变在1.5%的患者中于癌症诊断前14个月被检测到。但在长达5年的随访中, 另有3%的*TP53*突变和0.9%的*KRAS*突变的纳入者未发展成肺癌<sup>[20]</sup>。从这项研究可以看出, 由于假阴性与假阳性的交织, ctDNA检测在肺癌的早期预警中的实际检测效益有待进一步提高。另一项着眼于健康人群和多年吸烟史群体的ctDNA水平相关性研究<sup>[6]</sup>发现: ctDNA总数在基线水平和高风险水平与随后的癌症发生中并不存在关联。因此, ctDNA总量检测在NSCLC的预警中并不具备特异性。这或许印证了Li等<sup>[20]</sup>的观点, 即认为在血浆中检测到的突变不仅可能源自肿瘤细胞, 还可能源自炎症细胞或基质细胞。在

该研究中, 长期吸烟者或因肺部慢性炎症使ctDNA总数基线上升, 但并非肿瘤来源。

Chan等<sup>[21]</sup>研究表明: ctDNA涵盖了肿瘤整体突变信息, 与组织活检相比更具有恶性整体表现, 因此, ctDNA的检测对于NSCLC早期全面诊断有重要意义。在一项对238例NSCLC患者的组织标本及血液标本进行配对并检测其EGFR基因突变的研究<sup>[20]</sup>中, 血液标本检测的敏感度和特异度分别为75%和96%, 且组织活检与血液检测的一致性为88%。在另一项已被证实的健康对照和NSCLC患者的队列研究<sup>[6]</sup>中, ctDNA检测的敏感性和特异性分别达85%和96%, 同时ctDNA的数量与肿瘤体积相关。除数量外, Abbosh等<sup>[22]</sup>的研究表明: ctDNA中单核苷酸变异(single nucleotide variants, SNV)频率的增加与肿瘤大小呈正相关, 进而研究者可以根据样本中SNV的频率推测肿瘤大小。

综上, ctDNA的量化检测在NSCLC的早期预警上需要从不同方面进行区别分析: 在肿瘤早期诊断中, ctDNA检测的敏感性有待提高以降低假阴性; 在肿瘤体积、疗效判断中, ctDNA水平与之密切相关; 在风险水平、特殊病例中, ctDNA水平并不具备特异性。

## 2 ctDNA 检测在 NSCLC 的监测管理中的应用

空间和时间上的肿瘤异质性, 使得对单一肿瘤部位活检所得的耐药突变的准确评估产生了挑战。因此, 寻求一种准确可靠、易于操作的突变检测方法对严密监测NSCLC患者的耐药突变, 及时有效地为患者提供精准的药物至关重要<sup>[23]</sup>。

在NSCLC中, EGFR是突变频率最高的突变类型<sup>[4]</sup>。因此, ctDNA的实时监测可使EGFR突变的人群获得较大收益。近期, 一项来自上海胸科医院的研究<sup>[24]</sup>显示: 在NSCLC的研究队列中, EGFR突变率为32.9(26/79), 该团队利用血浆ctDNA检测到的EGFR突变与组织样本的一致率为86.1%(68/79), ctDNA检测EGFR突变的敏感性和特异性分别高达72.7%和95.7%; 且在21例通过下一代测序(next generation sequencing, NGS)检测发现EGFR敏感突变的患者中, 有20例(95.2%)对EGFR-TKI的治疗有效。Li等<sup>[25]</sup>在利用微滴式数字PCR(droplet digital PCR, ddPCR)技术对受试者血浆ctDNA进行突变基因检测中同样获得了理想的效果, 成功应用于EGFR T790M突变后药物更换的指导。

与单基因突变不同, NSCLC的多基因突变在

临床上更具有复杂性。Hong等<sup>[26]</sup>的研究显示: 基于NGS的ctDNA检测在发现晚期NSCLC患者EGFR伴随突变上具有良好的应用前景。更具有现实意义的是, Solassol等<sup>[27]</sup>报告了第1例使用Dabrafenib/Trametinib和Osimertinib进行序贯治疗的成功案例。而案例之所以能够获得成功, 正是得益于ctDNA长时程监测。在利用NGS证实BRAF V600E突变存在的同时又检测到了EGFRdel19突变, 才使治疗出现了转机; 且不久后CT扫描证实肿瘤体积明显缩小, 再次行ctDNA检测, 该团队发现其含量显著降低。因此, 液体活检技术若能借助全面的基因组分析与强大的基因数据集, 如Guardant360等, 则有助于发现所有已知或可能的EGFR抑制剂的耐药机制<sup>[28]</sup>。

除监测常见的EGFR相关突变外, 在其他少见突变的监测及指导用药上, ctDNA检测也表现出令人满意的作用。Bordi等<sup>[29]</sup>的研究表明: ALK阳性NSCLC中ALK和KRAS突变与Crizotinib耐药有关, 而这种复合突变多提示获得性耐药可能存在异质性, 对ctDNA的分析与单个肿瘤病灶的组织活检相比, 可以更全面地评价肿瘤的基因图谱全貌。ALK获得性突变可以在血浆中检测到, 因此, 血浆ctDNA可以作为一种前景良好的肿瘤标志物用于药物反应的监测。Loong等<sup>[5]</sup>的研究更是把ctDNA检测所能提供的信息表现得充分而全面。同时, 该研究又利用ctDNA对鳞癌和腺癌2种组织类型的肿瘤进行了分组检测, 最后意外发现鳞癌的突变频率远高于腺癌。这项来源于香港的“真实世界”的研究证实了ctDNA用于描绘亚洲晚期NSCLC患者基因组图谱的可行性。

此外, 在抗癌新药疗效预测的应用上, ctDNA检测也具有其独特的优势。日本学者Iijima等<sup>[30]</sup>将ctDNA应用到了Nivolumab治疗NSCLC的疗效预测中, 发现对Nivolumab无应答者在治疗后ctDNA持续升高, 而应答者的ctDNA水平则在治疗后2周内出现了明显的下降。有趣的是, 在部分应答者中, 出现了短暂的ctDNA的回升, 研究者认为这种现象反映了肿瘤溶解综合征。虽然Iijima等<sup>[30]</sup>的研究在样本量上存在一定的不足, 但即使在14例样本中, 仍可以发现患者血浆ctDNA水平伴随肿瘤状态改变的动态过程, 因此, 通过分析近年来的多项研究, 可以认为ctDNA检测为NSCLC的精准化治疗提供了一定的方法学基础。

综上, ctDNA在发现肿瘤基因突变与指导临床选用抗肿瘤药物上发挥重要作用, 除此以外, 另有研究<sup>[10,31-32]</sup>表明ctDNA在评估肺癌手术疗效及

检测微小残留病灶、提示肺癌远处转移(如骨转移)及复发等方面具有独特的优势。相较于肺癌早期预警, ctDNA检测在肿瘤进展过程中具有更高的敏感性, 且由于其简单无创的特点, 国内外课题组也将ctDNA作为主要的液体活检手段, 应用于NSCLC的个性化、精准化治疗的研究领域。然而, 将ctDNA检测科学合理地应用于临床, 还有赖于高敏感性检测技术的开发和后期大量临床试验的开展。

### 3 ctDNA 检测技术研究

ctDNA检测是一种较为成熟液体活检方式, 在NSCLC的早期预警及监测管理中极具应用价值。目前现有的ctDNA检测技术主要有突变扩增系统(amplification refractory mutation system, ARMS), ddPCR, NGS, 数字PCR-流式技术(bead-emulsion-amplification-magnetic PCR, BEAMing)等。但由于高频突变数量有限, ctDNA检测存在一定的局限性, 数量少且易被cfDNA覆盖, 检测结果无法定位, 尚无统一的标准。因此, 上述技术在实际应用过程中仍存在不足。为解决以上问题, Kim等<sup>[33]</sup>致力于ctDNA完全自动化分析系统的研究, 该系统可从NSCLC患者全血中自动化和快速(<30 min)分离出ctDNA; Liu等<sup>[34]</sup>开发了一种基于新型NGS的用于临床检测ctDNA相关突变的方法, 并证实这种新型ctDNA靶向NGS测定是一种快速、准确的可用于识别晚期NSCLC基因突变的高效方法。为检测NSCLC中常见的点突变、扩增和基因融合等突变, Plagnol等<sup>[35]</sup>则开发了一种基于增强标记扩增子测序(eTAm-Seq™)技术的InVisionFirst™检测方法, 该分析验证也表明: InVisionFirst™方法灵敏度高、特异性强、满足临床应用的分析要求。同时通过大规模表观遗传变化的检测可以突破高频突变数量少的限制<sup>[36-39]</sup>, 其中DNA甲基化是目前研究的主要表观遗传修饰形式之一, 也是寻求一种高敏感性、高特异性、高一一致性的检测技术的热点研究方向。为提升肺癌检测指标的特异性与准确性, Ooki等<sup>[40]</sup>为早期NSCLC的肿瘤检测和预后分层建立一个新的肿瘤特异性甲基化基因组。有学者<sup>[41]</sup>发明了一种可敏感检测低水平的DNA甲基化的技术(DNA使用量可以低至100 ng), 即“游离DNA甲基化免疫共沉淀测序(cell-free methylated DNA immune precipitation and high-throughput sequencing, cfMeDIP-seq)”。该检测技术虽然还需要在独立样本中进行验证, 但能够准确鉴定不

同癌症的特定甲基化谱。该研究有望带来一种非侵入性、高灵敏度的低成本早期癌症检测手段, 为肺癌的早期诊断和精确化的个性化治疗提供技术支持。

### 4 结语

肺癌作为一种发病机制复杂、早期发现困难、临床预后差的恶性肿瘤, 尽早发现病变标志物对肺癌的诊断和治疗十分重要。作为肺癌诊断金标准的组织活检, 尽管在临床上具有不可撼动的地位, 但其有创性对多次活检的依从性带来了极大的问题, 且穿刺部位存在的差异对诊断结果会造成一定程度的偏差。与组织活检相比, 液体活检则是通过抽取肺癌患者外周血进行检测, 是一种微创性、可复性较高的检测技术, 它不仅可以对肿瘤进行动态监测, 还可通过收集液体中脱落的肿瘤细胞进行基因测序等, 从而能够有效地反映肿瘤基因谱全貌。其中, ctDNA检测是一种较为成熟的液体活检方式, 在NSCLC的早期预警及监测管理中极具应用价值, 在早期预警上, ctDNA检测可大大提高早期肺癌的检出率, 为患者赢得更大的生存概率。在监测管理上, ctDNA在发现肿瘤基因突变与指导临床选用抗肿瘤药物上发挥重要作用, 对临床制定NSCLC患者抗癌方案具有良好的导向作用, 是实现NSCLC精准化治疗的重要基础。

2016年中国肺癌峰会专家小组会议也就液体活检(主要就ctDNA检测)达成6条共识: 1)精准医疗是一种系统的医疗模式; 2)目前公认CTCs, ctDNA和外泌体这三种遗传物质来源可用于液体活检; 3)对于单一已知且临床可操作的基因突变, 推荐使用ARMS进行ctDNA检测; 对于多重平行且临床可操作的基因突变, 推荐使用NGS进行ctDNA检测; 4)建议使用NGS检测ctDNA, 以发现新的分子变化, 监测反应和预后, 并确定对目标药物的耐药机制; 5)虽然液体活检包括cfDNA或CTCs, 可能用于早期诊断和监测NSCLC复发, 但这些应用目前仅限于科学研究; 6)在临床应用基于NGS的液体活检时, 必须权衡患者利益、伦理要求和科学研究之间的权衡, 临床效益应以患者为本。在过去的2年里, 随着液体活检技术的敏感性和精确性的不断提高(尤其是在ctDNA检测方面)以及国内外课题组的研究热潮的掀起, 已有大样本的试验证实了液体活检技术应用于临床的可行性, 液体活检也逐步被临床一线的专家所接受。但需要指

出的是, 在临床应用中, 仍需要结合多方面的资料综合分析、判断, 权衡利弊, 使患者能够真正得益于精准医疗所带来的生存期的延长和生活质量的提高。

## 参考文献

1. Molina-Vila MA, Mayo-de-Las-Casas C, Giménez-Capitán A, et al. Liquid biopsy in non-small cell lung cancer[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2016, 3: 69.
2. Sholl LM, Aisner DL, Allen TC, et al. Liquid biopsy in lung cancer: a perspective from members of the pulmonary pathology society[J]. *Arch Pathol Lab Med* 2016, 140(8): 825-829.
3. Mensah M, Borzi C, Verri C, et al. MicroRNA based liquid biopsy: the experience of the plasma miRNA signature classifier (MSC) for lung cancer screening[J]. *J Vis Exp*, 2017(128).
4. Ma M, Shi C, Qian J, et al. Comparison of plasma and tissue samples in epidermal growth factor receptor mutation by ARMS in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Gene*, 2016, 591(1): 58-64.
5. Loong HH, Raymond VM, Shiotsu Y, et al. Clinical application of genomic profiling with circulating tumor DNA for management of advanced non-small-cell lung cancer in Asia[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(5): e601-e608.
6. Blandin Knight S, Crosbie PA, Balata H, et al. Progress and prospects of early detection in lung cancer[J]. *Open Biol*, 2017, 7(9).
7. Lu J, Han B. Liquid biopsy promotes non-small cell lung cancer precision therapy[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17: 1533033818801809.
8. Abbosh C, Birkbak NJ, Swanton C. Early stage NSCLC—challenges to implementing ctDNA-based screening and MRD detection[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(9): 577-586.
9. Siravegna G, Marsoni S, Siena S, et al. Integrating liquid biopsies into the management of cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(9): 531-548.
10. Chen K, Zhao H, Yang F, et al. Dynamic changes of circulating tumour DNA in surgical lung cancer patients: protocol for a prospective observational study[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(2): e019012.
11. Sonpavde G, Agarwal N, Pond GR, et al. Circulating tumor DNA alterations in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Cancer*, 2019, 125(9): 1459-1469.
12. Tang JH, Chia D. Liquid biopsies in the screening of oncogenic mutations in NSCLC and its application in targeted therapy[J]. *Crit Rev Oncog* 2015, 20(5/6): 357-371.
13. Pérez-Callejo D, Romero A, Provencio M, et al. Liquid biopsy based biomarkers in non small cell lung cancer for diagnosis and treatment monitoring[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2016, 5(5): 455-465.
14. Haber DA, Velculescu VE. Blood-based analyses of cancer: circulating tumor cells and circulating tumor DNA[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(6): 650-661.
15. Wu YL, Wang CL, Sun Y, et al. A consensus on liquid biopsy from the 2016 Chinese Lung Cancer Summit expert panel[J]. *ESMO Open*, 2017, 2(Suppl 1): e000174.
16. Zhang YC, Zhou Q, Wu YL. The emerging roles of NGS-based liquid biopsy in non-small cell lung cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 167.
17. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, et al. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(8): 472-484.
18. Wei L, Xie L, Wang X, et al. Circulating tumor DNA measurement provides reliable mutation detection in mice with human lung cancer xenografts[J]. *Lab Invest*, 2018, 98(7): 935-946.
19. 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.
20. Li BT, Drilon A, Johnson ML, et al. A prospective study of total plasma cell-free DNA as a predictive biomarker for response to systemic therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancers[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(1): 154-159.
21. 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.
22. Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution[J]. *Nature*, 2017, 545(7655): 446-451.
23. Aggarwal C, Thompson JC, Black TA, et al. Clinical implications of plasma-based genotyping with the delivery of personalized therapy in metastatic non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(2): 173-180.
24. Bai H, Xia J, Zhao X, et al. Detection of EGFR mutations using target capture sequencing in plasma of patients with non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2019, 72(5): 379-385.
25. Li C, Jia R, Liu H, et al. EGFR T790M detection and osimertinib treatment response evaluation by liquid biopsy in lung adenocarcinoma patients with acquired resistance to first generation EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Diagn Pathol*, 2018, 13(1): 49.
26. Hong S, Gao F, Fu S, et al. Concomitant genetic alterations with response to treatment and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5): 739-742.
27. Solassol J, Vendrell JA, Senal R, et al. Challenging BRAF/EGFR co-

- inhibition in NSCLC using sequential liquid biopsies[J]. *Lung Cancer*, 2019, 133: 45-47.
28. Fujii T, Barzi A, Sartore-Bianchi A, et al. Mutation-enrichment next-generation sequencing for quantitative detection of KRAS mutations in urine cell-free DNA from patients with advanced cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(14): 3657-3666.
29. Bordi P, Tiseo M, Rofi E, et al. Detection of ALK and KRAS mutations in circulating tumor DNA of patients with advanced ALK-positive NSCLC with disease progression during crizotinib treatment[J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(6): 692-697.
30. Iijima Y, Hirotsu Y, Amemiya K, et al. Very early response of circulating tumour-derived DNA in plasma predicts efficacy of nivolumab treatment in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 86: 349-357.
31. Murphy DJ, Blyth KG. Predicting lung cancer recurrence from circulating tumour DNA. Commentary on "Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution"[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(9): 1473-1474.
32. Jia J, Huang B, Zhuang Z, et al. Circulating tumor DNA as prognostic markers for late stage NSCLC with bone metastasis[J]. *Int J Biol Markers*, 2018, 33(2): 222-230.
33. Kim CJ, Park J, Sunkara V, et al. Fully automated, on-site isolation of cfDNA from whole blood for cancer therapy monitoring[J]. *Lab Chip*, 2018, 18(9): 1320-1329.
34. Liu L, Liu H, Shao D, et al. Development and clinical validation of a circulating tumor DNA test for the identification of clinically actionable mutations in nonsmall cell lung cancer[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2018, 57(4): 211-220.
35. Plagnol V, Woodhouse S, Howarth K, et al. Analytical validation of a next generation sequencing liquid biopsy assay for high sensitivity broad molecular profiling[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0193802.
36. Newman AM, Bratman SV, To J, et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage[J]. *Nature Medicine*, 2014, 20(5): 548-554.
37. Aravanis AM, Lee M, Klausner RD. Next-generation sequencing of circulating tumor DNA for early cancer detection[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 571-574.
38. Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test[J]. *Science*, 2018, 359(6378): 926-930.
39. Phallen J, Sausen M, Adleff V, et al. Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(403).
40. Ooki A, Maleki Z, Tsay JJ, et al. A panel of novel detection and prognostic methylated DNA markers in primary non-small cell lung cancer and serum DNA[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(22): 7141-7152.
41. Shen SY, Singhanian R, Fehringer G, et al. Sensitive tumour detection and classification using plasma cell-free DNA methylomes[J]. *Nature*, 2018, 563(7732): 579-583.

本文引用: 莫佳航, 王冰, 吕雨琦, 董雷. 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

**Cite this article as:** MO Jiahang, WANG Bing, LÜ Yuqi, DONG Lei. 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