

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.031

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.031>

## 循环肿瘤 DNA 在脑胶质瘤中的应用价值

陈静 综述 韦小白, 田伟平 审校

(上海市静安区中心医院肿瘤科, 上海 200040)

**[摘要]** 脑胶质瘤是颅内最常见的原发性恶性肿瘤之一, 病理分型各异, 临床预后也不同。由于其病变部位特殊, 起病隐匿, 临床治疗方式极其有限。手术组织标本对于诊断脑胶质瘤患者及选择后续治疗方案意义重大, 故手术切除是脑胶质瘤患者目前的首选治疗方案。然而脑胶质瘤病变位置特殊, 手术过程中常因避免神经组织损伤而控制病损切除范围, 造成样本量缺乏、组织伪影或非肿瘤组织过度存在等问题, 难以准确地描述肿瘤基因组异质性和分类肿瘤。循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)监测通过非侵入性的方式观察肿瘤基因组的变化, 为脑胶质瘤的诊断、治疗和生存预后分析提供有价值的生物标志物。

**[关键词]** 循环肿瘤DNA; 脑胶质瘤; 早期诊断; 疗效检测; 肿瘤负荷

## Application value of circulating tumor DNA in brain glioma

CHEN Jing, WEI Xiaobai, TIAN Weiping

*(Department of Oncology, Jing'an District Central Hospital, Shanghai 200040, China)*

**Abstract** Glioma is one of the most common primary intracranial malignant tumors, with different pathological types and different clinical prognosis. Due to its special lesion site and hidden onset, clinical treatment methods are extremely limited. Surgical tissue specimens are of great significance for the diagnosis and subsequent treatment selection for patients with glioma, so surgical resection is currently the preferred treatment for patients with glioma. However, due to the special lesion location of glioma, the scope of lesion resection is often controlled to avoid nerve tissue damage during surgery, which may cause problems such as lack of sample size, excessive presence of tissue artifacts or non-tumor tissues, and etc., making it difficult to accurately describe tumor genomic heterogeneity and classify tumors. Circulating tumor DNA (ctDNA) monitoring provides valuable biomarkers for glioma diagnosis, treatment, and survival prognosis by observing changes in tumor genomes in a non-invasive manner.

**Keywords** circulating tumor DNA; glioma; early diagnosis; effect of detection; tumor burden

收稿日期 (Date of reception): 2022-02-04

通信作者 (Corresponding author): 韦小白, Email: weixiaobai2005@163.com

肿瘤是基因组疾病, 基因组变化在肿瘤发生和发展中起关键作用。随着对肿瘤基因组研究的不断深入, 研究者发现肿瘤基因组在基因表达、遗传表观等不同水平的变化特征各异, 这一概念为肿瘤分子诊断和分型奠定了理论基础<sup>[1-3]</sup>。由于肿瘤临床标本的特殊性及局限性, 传统的分子生物学技术无法有效地分析肿瘤基因组动态变化<sup>[3]</sup>, 因此体外活检技术逐渐衍生。液体活检是一种体外诊断, 在脑胶质瘤的诊断和治疗方面得到广泛应用。液体活检是指通过筛检血液、尿液和脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)等体液中的循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)、循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、循环肿瘤RNA(circulating tumor RNA, ctRNA)、蛋白质和微囊(如外泌体), 来识别靶向突变的存在, 用于癌症筛查, 对肿瘤进行诊断和病理分型<sup>[4-5]</sup>。该方法通过对患者体液中的肿瘤细胞或核酸实时取样, 为肿瘤监测提供一种侵袭性小、方便快捷的检测方式。本文就脑胶质瘤分子标志物、ctDNA检测方法和ctDNA在脑胶质瘤中的应用价值进行综述。

## 1 脑胶质瘤分子生物学标志物及其意义

胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是最常见的原发性恶性脑肿瘤, 占有原发性脑肿瘤和中枢神经系统肿瘤的16%。常采用手术、放疗、化疗等多学科综合治疗模式, 由于其诊断方式的局限性, 病理程度恶性高, 大部分患者预后较差。2016年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)更新了胶质瘤传统形态学分型的诊断标准, 首次以病理学分子分型作为判定肿瘤分型的核心依据, 这种基因型结合表观型的新分型方法增加了诊断准确性, 能更加精准地指导和反映患者的预后。分子生物学标志物对确定分子亚型和进行个体化治疗及临床预后判断具有重要意义。

超过90%的低级别脑胶质瘤和大多数继发性GBM被检测出异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)野生型突变<sup>[6]</sup>。Alghamri等<sup>[7-9]</sup>临床研究发现: IDH突变或可影响胶质瘤术后患者对放化疗的敏感性, 相较于IDH野生型患者, IDH经典型突变患者手术后进行放化疗可明显延长无进展生存期( $P < 0.001$ )。O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶甲基化(O<sup>6</sup> methylguanine DNA methyltransferase, MGMT)是一种DNA修复蛋白, MGMT启动子区域包含高频率的重复CpG序列, 该区域CpG位点的高甲基化通常导致MGMT

转录本的表观遗传沉默。当错配修复(mis-match repair, MMR)功能完好时, MGMT介导的DNA修复缺失会提高对替莫唑胺(temozolomide, TMZ)的敏感性。未甲基化启动子通常会导致MGMT蛋白的高表达, 从而允许修复O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤, 促进肿瘤细胞对TMZ的抵抗性, 降低脑胶质瘤患者对化疗药物的敏感性<sup>[10-12]</sup>。人表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变可促进肿瘤细胞增殖、存活、血管生成和侵袭。在脑胶质瘤患者中, EGFR过度表达可导致一些对肿瘤形成至关重要的信号通路的激活<sup>[13-15]</sup>。在人脑胶质瘤(IV级星形细胞瘤)和弥漫性人脑胶质瘤(II级少突胶质细胞瘤)中都可以看到端粒酶反转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)启动子突变, 该基因突变可导致肿瘤细胞端粒酶活性增强和端粒变长。而肿瘤细胞分化则通过重新激活端粒酶或端粒选择性延长来维持其端粒长度。这表明端粒维持可能是脑癌形成的必要先决条件<sup>[16]</sup>。ATRX基因编码一种染色质重塑蛋白, 其主要功能是组蛋白变体H3.3的沉积。ATRX突变广泛分布于胶质瘤中, 与端粒延长(alternative lengthening of telomere, ALT)发育相关, 同时也影响其他与表观遗传调控相关的细胞功能<sup>[17]</sup>。Ki-67和p53是人类癌症中两个被充分研究的分子。Ki-67是一种细胞分裂的标志, 与胶质瘤的组织学分级相关。研究<sup>[18]</sup>表明它能预测胶质瘤患者的预后不良。虽然p53基因表达的改变不一定与生存相关, 但相关研究<sup>[19]</sup>表明在GBM中, 阳性表达的患者比p53阴性表达的患者预后更差, 故p53可能是胶质瘤患者的预后生物标志物。

上述脑瘤分子标志物明显影响脑胶质瘤细胞的增殖、转移和侵袭, 在不同程度上促进脑胶质瘤的发生过程。分子标志物的研究能促进GBM诊断更加精确化, 有助于了解脑胶质瘤的分子生物学特征, 对临床精准化治疗具有深远的意义。

## 2 ctDNA 概述及相关检测方法

细胞游离DNA(cell free DNA, cfDNA)是肿瘤细胞坏死或凋亡所释放的短片段双链DNA, 存在于血液和其他体液中<sup>[20]</sup>。它携带有关癌症特异性遗传和表观遗传改变的动态信息。研究<sup>[21]</sup>表明治疗过程中cfDNA水平与预后相关。ctDNA是cfDNA框架中的小部分, 其所占比例可根据疾病负担、部位和肿瘤生物学特征(包括组织学、血管化、增殖和凋亡率)而发生动态变化<sup>[22-23]</sup>。早期研究表

明: ctDNA具有许多与癌症相关的分子特征, 如单核苷酸突变<sup>[24-26]</sup>、甲基化突变<sup>[27-28]</sup>、含有癌症源性病毒序列等, 因此被认为来自于肿瘤组织。ctDNA不仅可用于检测转移, 监测治疗效果, 确定最佳的治疗方法, 减少治疗成本和不良反应, 而且能实时反映肿瘤负荷和最新动态信息。

血浆ctDNA的检测虽然有利于肿瘤发病机制的研究与临床管理, 但基于ctDNA的检测仍面临着一些挑战, 尤其是ctDNA在cfDNA中仅占很小的比例, 通常需要检测特定突变的相关理论知识和技巧, 在研究检测时对于检测技术要求较高<sup>[29]</sup>。最初, 研究人员使用桑格(Sanger)法测序来检测血浆ctDNA。但是Sanger的ctDNA检测存在许多缺点, 如通量低、操作繁琐、成本高、PCR方法可能存在偏倚等。近10年来, 二代测序(next generation sequencing, NGS)技术的发展使研究人员开发了许多有效、方便的方法来替代Sanger测序。Diehl等<sup>[30]</sup>开发了一种名为光束的技术来检测血液中的ctDNA。在这种技术中, 使用包含已知标记序列的引物扩增目标DNA片段, 然后与磁珠共价结合。最后利用流式细胞术对含有突变的珠粒进行分类。Newman等<sup>[31]</sup>也开发了另一种名为CAPP-seq(深度测序癌症个性化图谱)的新技术来定量ctDNA。他们设计了一个由生物素化DNA寡核苷酸组成的探针小组, 以癌症中反复突变的区域为靶点。使用这种技术, 他们检测到100%的II~IV期和50%的I期非小细胞肺癌(non small-cell lung cancer, NSCLC)患者的ctDNA。与以往检测方法相比, 这些新方法具有更高的检测灵敏度, 具有高吞吐量和低成本。这种NGS技术在充分评估ctDNA分析的临床潜力方面是必不可少的。然而, 这些新技术也有局限性。首先, 基于NGS的方法仅对约50%的早期患者提供信息诊断, 因此敏感性有待进一步提高。此外, 检测ctDNA消耗成本相对较高, 限制了它们在临床实践中的应用与开展。

### 3 ctDNA与脑胶质瘤

组织活检是肿瘤的标准诊断程序, 也为基因分型提供了材料, 有助于癌症的靶向治疗<sup>[32]</sup>。然而, 由于脑胶质瘤病灶位置特殊, 活检术存在风险, 可能引起严重的并发症。另一方面由于肿瘤细胞的异质性和进化, 基于组织活检的癌症诊断程序在评估癌症发展、预后和基因分型方面存在局限性, 进而不能精确监测病情进展及组织

分型。随着肿瘤特异性分子标志物的不断更新, 研究者对肿瘤分子诊断的兴趣也越来越高<sup>[33]</sup>。ctDNA是肿瘤生物分子学标志物之一, 由肿瘤细胞释放到血液中, 潜藏着原肿瘤基因的突变, 因此可动态监测肿瘤基因突变及疾病进展, 且可通过CSF、血液等液体活检获取, 具有无创性和精确性, 因此ctDNA检测或可作为诊断脑胶质瘤诊断策略。目前ctDNA检测已经应用于多项脑胶质瘤研究。

#### 3.1 ctDNA在脑胶质瘤患者早期诊断中的应用

对脑GBM患者来说早期诊断和准确的肿瘤分类是选择个性化治疗的关键。脑胶质瘤基因组突变是一系列DNA突变和非编码RNA的失调引起的。通过循环肿瘤核酸基因分型评估胶质瘤细胞中的基因突变, 可以对特定肿瘤进行分类, 并确定预后和肿瘤负荷, 故ctDNA检测对于脑胶质瘤患者早期诊断具有重大意义<sup>[34]</sup>。Nassiri等<sup>[35]</sup>采用基于血浆的液体活检方法来诊断中枢神经系统肿瘤, 并在不依赖肿瘤组织活检获得信息的情况下, 对原始胶质瘤和脑转移瘤进行鉴别诊断, 通过检测血浆中胶质瘤ctDNA的甲基组特异性。应用无细胞甲基化DNA免疫沉淀和高通量测序能够在ctDNA丰度低的情况下有效地检测ctDNA, 而且还能无创性地区分具有相似细胞起源谱系的常见颅内肿瘤(脑膜瘤、血管外皮细胞瘤、低级别胶质神经元瘤、IDH突变胶质瘤、IDH野生型胶质瘤)。Martinez-Ricarte等<sup>[36]</sup>对20例不同亚型的弥漫性胶质瘤病例进行基因测序, 比较肿瘤和CSF ctDNA。使用所描述的靶向测序和微滴式数字PCR(droplet digital PCR, ddPCR)探针对CSF ctDNA和肿瘤DNA进行分析。除3例病例外, 肿瘤样本中发现相应的CSF ctDNA基因突变。CSF ctDNA突变分析与组织学诊断一致。IDH野生型GBM发生TERT突变; IDH突变的GBM和星形细胞瘤中发现IDH、TP53和ATRAX突变; 少突胶质细胞瘤中发现IDH和TERT突变, 但不存在ATRAX和/或TP53突变, 并通过荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)证实其1p/19q状态。以上研究<sup>[35-36]</sup>均表明ctDNA检测在脑胶质瘤早期检测及分型中有重要意义。由此可见ctDNA可作为一种传统组织活检的替代方案, 为早期病灶较小、病灶位置较为特殊不便于行手术活检的胶质瘤患者提供了新的检测方法, 更有利于此类患者的后续治疗。其次高危人群也可以从ctDNA的早期癌症检测中获益。例如, 1例患者有一个已知的生殖系突变导致癌症易感性(例

如, BRCA1突变导致乳腺癌和卵巢癌易感性), 可以使用靶向ctDNA分析来检测该基因的二次命中率, 便于该类人群的预防。

### 3.2 ctDNA 可作为脑胶质瘤临床疗效的评估指标

肿瘤细胞释放DNA片段在体液中循环, 通过分析ctDNA可以提供关于肿瘤分子特征和基因进化的信息, 有相关研究<sup>[37-38]</sup>表明通过对成人脑恶性肿瘤CSF ctDNA进行检测。CSF中ctDNA的分析能反映脑肿瘤基因组的改变, 它可以作为分子诊断工具, 患者监测过程中的动态变化可以概括病程、反映疗效。Panditharatna等<sup>[39]</sup>通过对14例弥漫性内生型桥脑胶质瘤患者放疗前后进行血浆ctDNA含量监测, 结果发现与基线相比, 放疗后ctDNA反应[最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF)至少降低50%]和MRI肿瘤体积测量(至少降低10%)的一致性为75%, 弥漫中线神经胶质瘤(diffuse midline glioma, DMG)中ctDNA水平在放疗后出现下降。Stallard等<sup>[40]</sup>应用ddPCR技术分析了4例H3F3A k27M突变弥漫性脑胶质瘤和非脑干胶质瘤的儿童患者的CSF ctDNA, 研究显示: 儿童CSF中H3F3A K27M ctDNA拷贝系数与增强扫描横断面肿瘤面积呈线性关系, 有效治疗后不久, ctDNA释放会暂时增强, 证实肿瘤细胞增殖导致ctDNA增加, 而H3F3A K27M拷贝系数可用于跟踪治疗反应。随着生物分子技术的提升, ctDNA检测技术联合影像学技术应用于临床, 可更精确评估及检测患者预后和疗效。同时脑胶质瘤患者治疗过程中均会出现不同程度的耐药, 而耐药性的发生会在某种程度上影响临床疗效。与癌症耐药性发展相关的通路中涉及的基因经常发生突变。ctDNA检测可用于监测肿瘤的演变, 阐明肿瘤耐药机制, 评估临床疗效, 指导临床医生的药物选择。

### 3.3 ctDNA 可反映脑胶质瘤基因组突变

由于脑胶质瘤患者的CSF中的ctDNA携带有原癌基因信息, 因此可以反映整个肿瘤基因组信息, 它不仅在检测点突变或结构变异, 而且在检测拷贝数畸变和甲基化状态方面具有潜在的临床应用价值。Escudero等<sup>[41]</sup>采集了13例髓母细胞瘤患者的肿瘤、血液和CSF样本, 对肿瘤组织和CSF ctDNA进行全外显子组基因测序, 结果显示: 98.9%原发肿瘤样本中检测到变异等位基因频率(variant allele frequency, VAF)大于5%, 而相匹配的CSF ctDNA也得出相对应的结果。更重要的是肿瘤VAFs与

从CSF ctDNA中获得的VAFs之间存在显著相关性( $R^2=0.57, 0.96, 0.53$ 和 $0.87$ )。这一观察表明CSF ctDNA再现了原发肿瘤中肿瘤内的异质性。因此CSF ctDNA的分析可以提供关于肿瘤亚克隆基因组结构的信息。De Mattos-Arruda等<sup>[42]</sup>研究也发现CSF ctDNA可推测出操作基因突变, 并且可以识别出(EGFR、PTEN、ESR1、IDH1、ERBB2、FGFR2)等基因表型拷贝数改变。故可用于检测脑肿瘤私密突变和监测脑肿瘤进展。

## 4 结语

通过ctDNA检测以更低的侵入性方式获取分子信息, 进而预测和评估脑胶质瘤患者的临床疗效, 同时可以更加敏感监测肿瘤基因实时变化, 为脑胶质瘤诊断和检测提供一种更加精确的方法。血浆ctDNA检测将能够比成像更灵敏地识别药物反应或临床进展, 也将增强对可疑影像学扫描结果的解释, 从而允许对单个患者进行更及时的系统治疗改变。但由于其在血浆中的丰度有限, 而且可用于区分癌性ctDNA与正常ctDNA的体细胞变数量较少, 对检测方法的敏感度和特异度要求高。包括检测最佳时间点、检测方法和VAF阈值等, 以此来作出临床决策。随着医疗技术方法的不断提升, ctDNA有望广泛应用于脑胶质瘤的临床诊断、疗效评估、疾病进展等评估应用中。

## 参考文献

1. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(7): 896-913.
2. Barka EA, Vatsa P, Sanchez L, et al. Taxonomy, physiology, and natural products of actinobacteria[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2016, 80(1): 1-43.
3. 樊霞, 付景林, 刘静. 外周血液中循环肿瘤细胞和循环游离DNA检测在乳腺癌患者中的应用[J]. *诊断病理学杂志*, 2021, 28(1): 47-50.  
FAN Xia, FU Jinglin, LIU Jing. Application of peripheral blood circulating tumor cells and circulating-free DNA in diagnosis of breast cancer[J]. *Chinese Journal of Diagnostic Pathology*, 2021, 28(1): 47-50.
4. Mahmoud EH, Fawzy A, Ahmad OK, et al. Plasma circulating cell-free nuclear and mitochondrial DNA as potential biomarkers in the peripheral blood of breast cancer patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,

- 2015, 16(18): 8299-8305.
5. 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.
  6. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, et al. Liquid biopsy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A statement paper from the IASLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(9): 1248-1268.
  7. Alghamri MS, Thalla R, Avvari RP, et al. Tumor mutational burden predicts survival in patients with low-grade gliomas expressing mutated IDH1[J]. *Neurooncol Adv*, 2020, 2(1): vdaa042.
  8. Zhang ZY, Chan AK, Ding XJ, et al. TERT promoter mutations contribute to IDH mutations in predicting differential responses to adjuvant therapies in WHO grade II and III diffuse gliomas[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 24871-24883.
  9. 季玉陈, 湛允波, 刘献志, 等. IDH、TERT及1p/19q对间变性少突胶质瘤患者预后的影响[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(25): 1959-1962.
  - JI Yuchen, ZHAN Yunbo, LIU Xianzhi, et al. IDH, TERT and 1p/19q predicting clinical outcomes in patients with anaplastic oligodendroglioma[J]. *National Medical Journal of China*, 2019, 99(25): 1959-1962.
  10. Arita H, Matsushita Y, Machida R, et al. TERT promoter mutation confers favorable prognosis regardless of 1p/19q status in adult diffuse gliomas with IDH1/2 mutations[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 201.
  11. Bell EH, Zhang P, Shaw EG, et al. Comprehensive genomic analysis in NRG oncology/RTOG 9802: A phase III trial of radiation versus radiation plus procarbazine, lomustine (CCNU), and vincristine in high-risk low-grade glioma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(29): 3407-3417.
  12. Rao AM, Quddusi A, Shamim MS. The significance of MGMT methylation in Glioblastoma Multiforme prognosis[J]. *J Pak Med Assoc*, 2018, 68(7): 1137-1139.
  13. Mansouri A, Hachem LD, Mansouri S, et al. MGMT promoter methylation status testing to guide therapy for glioblastoma: Refining the approach based on emerging evidence and current challenges[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(2): 167-178.
  14. Wilson TA, Karajannis MA, Harter DH. Glioblastoma multiforme: state of the art and future therapeutics[J]. *Surg Neurol Int*, 2014, 5: 64.
  15. Ślędzińska P, Bebyn MG, Furtak J, et al. Prognostic and predictive biomarkers in gliomas[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10373.
  16. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2499-2508.
  17. Haase S, Garcia-Fabiani MB, Carney S, et al. Mutant ATRX: uncovering a new therapeutic target for glioma[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(7): 599-613.
  18. Liu Q, Peng Z, Shen L, et al. Prognostic and clinicopathological value of Ki-67 in melanoma: A meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 737760.
  19. Yang Z, Ling F, Ruan S, et al. Clinical and prognostic implications of 1p/19q, IDH, BRAF, MGMT promoter, and TERT promoter alterations, and expression of Ki-67 and p53 in human gliomas[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 8755-8765.
  20. Kustanovich A, Schwartz R, Peretz T, et al. Life and death of circulating cell-free DNA[J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(8): 1057-1067.
  21. Slagter AE, Vollebbergh MA, Caspers IA, et al. Prognostic value of tumor markers and ctDNA in patients with resectable gastric cancer receiving perioperative treatment: results from the CRITICS trial[J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(2): 401-410.
  22. Razavi P, Li BT, Brown DN, et al. High-intensity sequencing reveals the sources of plasma circulating cell-free DNA variants[J]. *Nat Med*, 2019, 25(12): 1928-1937.
  23. Volckmar AL, Sultmann H, Riediger A, et al. A field guide for cancer diagnostics using cell-free DNA: From principles to practice and clinical applications[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2018, 57(3): 123-139.
  24. 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.
  25. Sun K, Jiang P, Chan KC, et al. Plasma DNA tissue mapping by genome-wide methylation sequencing for noninvasive prenatal, cancer, and transplantation assessments[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(40): E5503-E5512.
  26. Takemasa I, Hamabe A, Ishii M. Perspectives for circulating tumor DNA in clinical management of colorectal cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2021, 26(8): 1420-1430.
  27. Zou HZ, Yu BM, Wang ZW, et al. Detection of aberrant p16 methylation in the serum of colorectal cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(1): 188-191.
  28. Zhou Y, Wang XB, Qiu XP, et al. CDKN2A promoter methylation and hepatocellular carcinoma risk: A meta-analysis[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2018, 42(6): 529-541.
  29. Wang L, Wang H, Wang JH, et al. Post-treatment plasma EBV-DNA positivity predicts early relapse and poor prognosis for patients with extranodal NK/T cell lymphoma in the era of asparaginase[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30): 30317-30326.
  30. Diehl F, Schmidt K, Choti MA, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics[J]. *Nat Med*, 2008, 14(9): 985-990.
  31. Newman AM, Bratman SV, To J, et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage[J]. *Nat Med*, 2014, 20(5): 548-554.

32. Peng Y, Mei W, Ma K, et al. Circulating tumor DNA and minimal residual disease (MRD) in solid tumors: current horizons and future perspectives[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 763790.
33. García-Olmo DC, García-Olmo D. Biological role of cell-free nucleic acids in cancer: The theory of genomestasis[J]. *Crit Rev Oncog*, 2013, 18(1-2): 153-161.
34. Silantjev AS, Falzone L, Libra M, et al. Current and future trends on diagnosis and prognosis of glioblastoma: From molecular biology to proteomics[J]. *Cells*, 2019, 8(8): 863.
35. Nassiri F, Chakravarthy A, Feng S, et al. Detection and discrimination of intracranial tumors using plasma cell-free DNA methylomes[J]. *Nat Med*, 2020, 26(7): 1044-1047.
36. Martínez-Ricarte F, Mayor R, Martínez-Sáez E, et al. Molecular diagnosis of diffuse gliomas through sequencing of cell-free circulating tumor DNA from cerebrospinal fluid[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(12): 2812-2819.
37. Li JH, He ZQ, Lin FH, et al. Assessment of ctDNA in CSF may be a more rapid means of assessing surgical outcomes than plasma ctDNA in glioblastoma[J]. *Mol Cell Probes*, 2019, 46: 101411.
38. Pentsova EI, Shah RH, Tang J, et al. Evaluating cancer of the central nervous system through next-generation sequencing of cerebrospinal fluid[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(20): 2404-2415.
39. Panditharatna E, Kilburn LB, Aboian MS, et al. Clinically relevant and minimally invasive tumor surveillance of pediatric diffuse midline gliomas using patient-derived liquid biopsy[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(23): 5850-5859.
40. Stallard S, Savelieff MG, Wierzbicki K, et al. CSF H3F3A K27M circulating tumor DNA copy number quantifies tumor growth and in vitro treatment response[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6(1): 80.
41. Escudero L, Llorca A, Arias A, et al. Circulating tumour DNA from the cerebrospinal fluid allows the characterisation and monitoring of medulloblastoma[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5376.
42. De Mattos-Arruda L, Mayor R, Ng CKY, et al. Cerebrospinal fluid-derived circulating tumour DNA better represents the genomic alterations of brain tumours than plasma[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8839.

本文引用: 陈静, 韦小白, 田伟平. 循环肿瘤DNA在脑胶质瘤中的应用价值[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(9): 2262-2267. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.031

**Cite this article as:** CHEN Jing, WEI Xiaobai, TIAN Weiping. Application value of circulating tumor DNA in brain glioma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(9): 2262-2267. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.031