
ctDNA检测在肿瘤临床诊疗上的应用现状及前景

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1965.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

基因突变是肿瘤产生和发展的重要原因。随着细胞分离技术和基因测序技术的发展，液体活检在肿瘤精准医疗中的价值日益凸显。通过采集患者血液、尿液等体液标本中的肿瘤相关产物，包括血液中游离的循环肿瘤细胞(CTC)、循环肿瘤DNA(ctDNA)和外泌体等，液体活检可以实现对肿瘤基因图谱的非侵袭性检测，从而对肿瘤疾病进行诊断和辅助治疗。相较于通过手术、组织活检获取肿瘤标本的传统方式，液体活检技术能很好地克服肿瘤时空异质性，重复检测方便，可用来发现及追踪分子水平的变化，具有广阔的临床应用前景。

日前，在第四届全国检验医学技术与应用学术会议暨一带一路检验高峰论坛期间，中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科副主任医师蔡修宇博士在2018 智·创未来——中欧医学检验论坛上，分享了液体活检特别是ctDNA检测在肿瘤临床诊疗上的应用现状及前景，为肿瘤治疗方案的制定提供了很多新思路。

蔡修宇博士表示：ctDNA检测作为液体活检主流方向，凭一管液体就可以进行肿瘤诊断、疗效评估、实时监控、个体化用药、预测复发等，在精准医疗大趋势下，既具有极高的科研价值，又具备推进精准医疗临床实践的巨大潜能，为实现肿瘤临床治疗的全流程管理提供强有力的支持。

NGS+ctDNA精准跟踪抗性突变，优化治疗策略

ctDNA是体液中全部游离循环DNA(cfDNA)的一种，是仅有肿瘤细胞释放的携带有肿瘤特异性遗传学改变的自由基因组片段1，能够揭示肿瘤综合性的遗传信息，更准确反映肿瘤组织的异质性及肿瘤负荷2，并可在同一患者身上反复进行，具有潜在的纵向监测能力。

随着科学发展，ctDNA检测已成为当前肿瘤领域的诊疗新热点。其主要检测方法包括微滴式数字PCR(ddPCR)，扩增阻滞突变PCR(ARMS PCR) 和二代测序(NGS)等。其中，NGS可实现对多基因核酸片段进行高通量平行深度测序，能够同步检测多个基因、不同形式及未知突变，在预后和疗效判断的时候，多基因的参与可能对预后效果产生非常大的影响。

蔡修宇博士指出：以肺癌为例，检测难点就是检验组织的获取，NGS用测序多个位点代替单个位点检测，不需要通过手术获取大量组织送往不同实验室进行检测。因此，NGS在诊断、分期、治疗和预后等方面，对于肿瘤个体化治疗和全程管理具有巨大优势。

癌症患者在接受靶向治疗受益一段时间后，往往会因为基因的二次突变出现耐药机制。间变性淋巴瘤激酶(ALK)重排是非小细胞肺癌(NSCLC)中较为少见的一类分型，ALK阳性患者在经过ALK抑制剂(TKI)治疗后反应良好，患者生存期和生存质量都得到了很大提高，但获得性耐药问题依

旧不可避免。研究发现，不同ALK TKI耐药机制不同，对获得性耐药突变敏感性差异很大⁴，这就说明了对于ALK TKI获益的患者耐药后再次活检的重要性。

一项纳入 49 例既往接受过克唑替尼(crizotinib)治疗的局限进展或转移性NSCLC 患者的 II 期研究中，采用 AVENIO ctDNA检测经阿雷替尼(alectinib)治疗前后的 cfDNA 样本。结果显示，26/49例患者中检测到ALK基因融合。Alectinib治疗后，耐药性突变显著增加，而敏感性突变减少。通过对ctDNA检测可以鉴定药物治疗过程中产生的耐药突变，追踪药物响应，指导临床及时采取进一步措施。AVENIO ctDNA检测可应用于监测治疗中ALK TKI耐药突变出现的可能性，从而有助于局部转移或晚期NSCLC患者治疗策略的制定。蔡修宇博士指出。

有效评估疗效及预测复发，指导临床个性化诊疗

ctDNA用于肿瘤疗效评估和预后监测的优势也在很多临床实验中得到了证实。在癌症疗效评估时，ctDNA基线水平较低和ctDNA水平持续应答者可获更好预后⁶，诱导前后肿瘤异质性(以MATH计)升高预示较差临床结局⁷。

一项采用AVENIO ctDNA监测试剂盒对145例II/III期R0切除术后结直肠癌(CRC)患者的微小残留病灶(MRD)进行定性检测，根据术后血浆中ctDNA检测结果将患者分为ctDNA阳性和ctDNA阴性。研究发现，术后ctDNA阳性患者在复发时间、无复发生存期及总生存率上均显著短于ctDNA阴性患者(如图3)，证明MRD检测可识别II/III期CRC高复发风险人群⁸。对于高复发风险的患者可考虑更为积极的辅助治疗，并增加随访，以期改善预后。

在另一项共入组40例Ib-III期局限性肺癌患者的复发预测研究中，治疗结束后4个月内首次(MRD界标点)进行血浆ctDNA分析，之后每3-6个月动态监测ctDNA水平。研究结果显示，ctDNA检测可早于72%的影像学诊断的肿瘤复发，中位提前时间为5.2个月⁹。证明ctDNA检测的灵敏度及特异性较高，且显著早于影像学可诊断的微小复发灶，可用于MRD的早期诊断，并以此指导这部分患者的早期干预和个体化的辅助治疗。

在对大b细胞淋巴瘤(DLBCL)患者进行预测复发管理中，平行使用癌症个体化深度测序分析方法(Capp-Seq)与IgHTS检测ctDNA水平监测肿瘤负荷。在112天与224天时，ctDNA水平已超出IgHTS检测下限，因此出现假阴性;首次检测到ctDNA阳性到复发平均为188天，73%患者在疾病进展前检测到ctDNA阳性。¹⁰研究证实治疗后ctDNA阳性的患者在随访周期内的复发率远远高于ctDNA阴性的患者，ctDNA检测MRD可预测DLBCL进展风险。

蔡修宇博士表示：基因测序作为精准医疗的重要一环，是未来癌症个体化诊疗的主要发展方向。ctDNA检测在微小残留病灶和复发预警中具有潜在临床应用价值，能够帮助我们更好地管理癌症，让更多患者从中获益。

罗氏诊断AVENIO ctDNA 检测技术在不同临床研究中已有应用。该技术能帮助解决许多液体活检研究中遇到的挑战，在不同实验室间均能保持良好的稳定性和可重复性。AVENIO ctDNA分析试剂盒包含所有NGS实验室进行ctDNA检测时所需的试剂及生物信息学分析软件。AVENIO ctDNA靶向试剂盒包含17个全癌基因检测位点，用于鉴定美国国立综合癌症网络(NCCN)指南相关生物标志物;扩展试剂盒包含77个全癌基因检测位点，包含NCCN指南相关及临床研究中常用突变位点的生物标记;监测试剂盒包含197个基因检测位点，纵向监测肺癌及结直肠癌等多种肿瘤负荷，检测微小残留灶，评估并监测复发、进展风险。

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发