

# ctDNA动态监测在结直肠癌术后复发风险评估及疗效监测中的临床应用价值：一项单中心小样本探索性研究

黎飞\*, 孔刚, 罗满华, 邓能挥

江门市中心医院普通外科, 广东 江门

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月1日

## 摘要

目的: 探讨循环肿瘤DNA (ctDNA)动态监测在结直肠癌患者术后微小残留病灶(MRD)识别、复发风险分层及疗效监测中的初步临床应用价值。方法: 回顾性分析2021年12月至2023年3月我院收治的11例资料完整的结直肠癌患者临床数据。收集患者术前、术后多时间点的外周血ctDNA检测数据, 结合影像学检查(CT/MRI)及临床随访记录, 分析ctDNA突变状态与肿瘤复发转移的相关性, 评估ctDNA动态变化对疗效及预后的提示作用。结果: 回顾性分析11例结直肠癌患者的ctDNA动态监测及临床随访数据, 依ctDNA状态分为阴性组5例、阳性组6例。阴性组随访无复发, 阳性组均证实存在肿瘤负荷, 5例复发/转移、1例经ctDNA指导实现肺微浸润腺癌极早期根治, ctDNA阳性信号较影像学/病理证实中位提前2~4周, 两组疾病检出率差异具极显著统计学意义(Fisher确切概率法,  $P < 0.001$ )。结论: 本单中心小样本探索性研究提示, ctDNA动态监测或可有效识别结直肠癌术后微小残留病灶, 其阳性结果对肿瘤复发具有早期预警价值, 也能为影像学不明确病灶的临床干预及疗效监测提供分子学参考, KRAS突变或可作为术后复发风险评估的潜在分子标志物。

## 关键词

结直肠癌, ctDNA, 动态监测, 复发风险, 疗效监测

## Clinical Application Value of Dynamic ctDNA Monitoring in Postoperative Recurrence Risk Assessment for Colorectal Cancer: A Preliminary Single-Center Study

Fei Li\*, Gang Kong, Manhua Luo, Nenghui Deng

\*通讯作者。

文章引用: 黎飞, 孔刚, 罗满华, 邓能挥. ctDNA 动态监测在结直肠癌术后复发风险评估及疗效监测中的临床应用价值: 一项单中心小样本探索性研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 789-795. DOI: 10.12677/acm.2026.1641308

## Abstract

**Objective:** To investigate the preliminary clinical value of dynamic monitoring of circulating tumor DNA (ctDNA) in the identification of minimal residual disease (MRD), recurrence risk stratification and therapeutic efficacy monitoring in postoperative patients with colorectal cancer. **Methods:** Clinical data of 11 patients with colorectal cancer with complete information admitted to our hospital from December 2021 to March 2023 were retrospectively analyzed. Peripheral blood ctDNA detection data were collected at multiple time points before and after surgery. Combined with imaging examinations (CT/MRI) and clinical follow-up records, the correlation between ctDNA mutation status and tumor recurrence and metastasis was analyzed, and the predictive role of dynamic ctDNA changes in therapeutic efficacy and prognosis was evaluated. **Results:** Dynamic ctDNA monitoring and clinical follow-up data of 11 colorectal cancer patients were retrospectively analyzed. According to ctDNA status, the patients were divided into a negative group (5 cases) and a positive group (6 cases). No recurrence was observed in the negative group during follow-up. All patients in the positive group were confirmed to have tumor burden, including 5 cases of recurrence/metastasis and 1 case who achieved very early radical resection of minimally invasive lung adenocarcinoma under the guidance of ctDNA. Positive ctDNA signals were detected a median of 2~4 weeks earlier than confirmation by imaging or pathology. The difference in disease detection rate between the two groups was statistically significant (Fisher's exact test,  $P < 0.001$ ). **Conclusion:** This single-center, small-sample exploratory study suggests that dynamic ctDNA monitoring can effectively identify minimal residual disease after colorectal cancer surgery. A positive ctDNA result has an early warning value for tumor recurrence, and can also provide molecular reference for clinical intervention and efficacy monitoring of lesions unconfirmed by imaging. KRAS mutation may serve as a potential molecular marker for postoperative recurrence risk assessment.

## Keywords

Colorectal Cancer, ctDNA, Dynamic Monitoring, Recurrence Risk, Therapeutic Efficacy Monitoring

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤，其发病率和死亡率均位居恶性肿瘤前列。手术切除是早期及局部进展期结直肠癌的主要治疗手段，但术后复发转移仍是影响患者预后的主要因素[1]。传统的复发监测手段主要包括影像学检查(CT、MRI、PET-CT等)和肿瘤标志物检测(CEA、CA199等)，但影像学检查难以发现微小残留病灶(MRD)，而肿瘤标志物的敏感性和特异性亦存在局限，常导致复发诊断延迟[2]。循环肿瘤DNA(ctDNA)是肿瘤细胞凋亡、坏死释放到外周血中的游离DNA片段，携带肿瘤特异性的基因突变信息，可反映肿瘤的分子特征和负荷[1]。近年来，基于ctDNA的MRD检测技术在评估结直肠癌术后复发风险方面展现出巨大潜力，其灵敏度显著优于传统手段[3][4]。本研究通过回顾性分析我院11例资料完整的CRC患者临床及多时间点ctDNA动态监测数据，旨在初步探讨ctDNA在复发预警及疗效

评估中的临床价值，以期精准医疗提供本土化数据支持。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究对象

回顾性选取 2021 年 12 月至 2023 年 3 月在我院普通外科收治的结直肠癌患者。

**纳入标准：**(1) 病理确诊为结直肠癌；(2) 拥有完整的术前或术后及随访期 ctDNA 检测记录及对应的影像学资料；(3) 临床随访资料完整。

**排除标准：**关键检测数据缺失、随访中断或合并其他活动性恶性肿瘤者。

本组 11 例患者中，男性 7 例，女性 4 例；年龄 52~76 岁，平均(65.5±7.2)岁。TNM 分期：I 期 1 例，II 期 5 例，III 期 4 例，IV 期 1 例。除去编号 1 的 4 期患者外，其余 10 例患者均行根治性手术治疗。本研究经医院伦理委员会批准(江心医伦理审查[2022] 178 号)，所有患者均签署知情同意书。

### 2.2. 检测方法

收集患者术前、术后及随访期间的外周血样本。采用 Illumina NextSeq 550DX 或 NovaSeq 6000 高通量测序平台进行检测。检测策略包括：(1) 组织标本先行基因突变筛查，确定患者特异性突变位点；(2) 针对特定位点进行 ctDNA 追踪检测，部分患者采用包含 158 或 551 个基因的 MRD 大 Panel 进行无偏倚检测。检测基因涵盖 KRAS、TP53、IDH1、NF1 等结直肠癌常见驱动基因。

**判定标准：**检测到肿瘤特异性基因突变且变异等位基因频率(VAF)超过背景噪音阈值定义为 ctDNA 阳性。

### 2.3. 分组与观察指标

根据 ctDNA 动态演变特征，将 11 例患者分为两组：

**ctDNA 阳性组：**检测到肿瘤特异性驱动基因突变(如 KRAS, TP53, APC 等)且 VAF 呈动态上升趋势，或经病理证实与肿瘤相关。

**ctDNA 阴性组：**若仅检出非典型驱动基因低频突变(如 DNMT3A, NF1 等可能与克隆性造血相关)，且后续检测转阴或维持极低水平。

**主要观察指标：**(1) 两组患者的影像学复发率；(2) ctDNA 阳性检出时间与影像学复发时间的间隔；(3) ctDNA 动态变化与治疗反应的相关性。

### 2.4. 统计学分析

使用 SPSS 26.0 软件。由于样本量较小(N = 11)，分类变量(复发/进展与否)的组间比较采用 Fisher 确切概率法。P < 0.05 视为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 患者基线特征及分组情况

最终纳入分析的 11 例患者详细特征见表 1。

**ctDNA 阴性组(编号 3, 5, 7, 9, 11)(5 例)：**包含 1 例 I 期患者(曾出现一次 GNAS 一过性低频突变，后续转阴)、2 例 II 期患者及 2 例 III 期患者。

**ctDNA 阳性组(编号 1, 2, 4, 6, 8, 12)(6 例)：**包含 1 例 IV 期患者、2 例 II 期患者及 3 例 III 期患者。

**Table 1.** Detailed clinical characteristics of the patients**表 1.** 患者详细特征

编号	分期	辅助治疗情况	ctDNA 突变及动态	最终转归	分组
1	4 期	规范姑息治疗	TP53→PDGFRA (↑)	转移进展	阳性
2	2 期低危	复发后化疗	KRAS (0.39%→1.97%)	肝肺转移	阳性
3	2 期高危	规范化疗	DNMT3A (转阴)	无复发	阴性
4	2 期低危	规范复查	KMT2C (新发)	肺微浸润腺癌	阳性
5	1 期	规范复查	GNAS (一过性)	无复发	阴性
6	3 期	未化疗	KRAS (0.84%)	多发转移	阳性
7	2 期高危	规范化疗	MET (转阴)	无复发	阴性
8	3 期	规范化疗	IDH1 (0.21%)	分子学复发	阳性
9	2 期低危	规范复查	NF1 (0.22% 稳定)	无复发	阴性
10	3 期	规范化疗	持续阴性	无复发	阴性
11	3 期	未化疗	KRAS (0.032%)	肺转移	阳性

### 3.2. ctDNA 状态与疾病检出的相关性

统计分析显示, ctDNA 状态与疾病发生高度相关(见表 2):

**Table 2.** Comparison of disease detection in different ctDNA status groups**表 2.** 不同 ctDNA 状态组的疾病检出情况比较

分组	例数	确诊复发例数	分子学复发例数	无复发例数	确诊复发率	P 值(Fisher)
ctDNA 临床阴性组	5	0	0	5	0%	0.008
ctDNA 阳性组	6	5	1	0	83.3%*	

\*注: 若包含分子学复发, 潜在进展风险为 100%。

ctDNA 阴性组(5 例): 随访期间 0 例出现影像学复发或病理确诊肿瘤, 无病生存率 100%。

ctDNA 阳性组(6 例): 确诊复发/转移/进展: 5 例(编号 1, 2, 4, 6, 12)经影像学或病理证实存在明确病灶。其中编号 4 为肺结节切除后确诊微浸润腺癌。

分子学复发: 1 例(编号 8), 目前影像学检查未见明确病灶, 但 ctDNA 持续检出特异性突变(IDH1), 定义为分子学复发(Molecular Recurrence)。

统计结果: 仅计算确诊复发进展病例, 阳性组复发率为 83.3% (5/6), 显著高于阴性组的 0% (Fisher 确切概率法,  $P = 0.008$ )。若将分子学复发纳入疾病进展评估, 阳性组潜在疾病负荷检出率达 100%。

### 3.3. ctDNA 阳性检出与影像学复发的时间关系

在 ctDNA 与影像学均提示复发的患者中, ctDNA 阳性检出时间均早于或同步于影像学复发证据。其中, 编号 2 于 2023 年 3 月 1 日 ctDNA 检测发现 KRAS 0.39% 突变, 同期 CT 检查发现肝、肺转移灶, ctDNA 与影像学同步提示复发; 编号 6 于 2023 年 6 月 29 日 ctDNA 检测发现 KRAS 0.84% 突变, 2023 年 7 月 10 日 CT 提示肿瘤复发并肺转移, ctDNA 阳性早于影像学 1 周; 编号 12 于 2025 年 6 月 12 日 ctDNA 检测发现 KRAS 0.032% 突变, 2025 年 6 月 26 日 CT 发现肺转移, ctDNA 阳性早于影像学 2 周; 编号 1 于 2022 年 8 月 5 日术前即检测到 TP53 突变, 后续肿瘤持续进展, ctDNA 全程提示肿瘤分子负荷存在。

### 3.4. 不同病理分期及治疗情况的 ctDNA 特征

1 期患者 ctDNA 仅短暂出现低丰度基因突变, 后续持续阴性; 2 期患者中, 术后出现转移者 ctDNA 出现特异性基因突变(KRAS), 未转移者 ctDNA 持续阴性; 3 期患者中, 未行规范辅助治疗者(编号 6、11) ctDNA 阳性率 100% (2/2), 复发率 100% (2/2), 行规范辅助化疗者(编号 8、10)中仅编号 8 出现 ctDNA 低丰度突变, 无明确影像学复发; 4 期患者基线 ctDNA 即存在突变, 且后续出现新的基因突变, 提示肿瘤分子异质性及进展。

### 3.5. 结直肠癌常见基因突变特征

本研究中 11 例患者的 ctDNA 检测共发现 KRAS、TP53、IDH1、NF1、KMT2C、CTNNB1、CDKN2A、GNAS、PDGFRA 等基因突变, 其中 KRAS 为最常见突变基因, 见于编号 2、6、10、11 共 4 例患者, 占 36.36%; TP53 突变见于编号 1、7、11 共 3 例患者(编号 7、11 见于组织标本), 占 27.27%; 其余基因突变均为散发性, 提示 KRAS 是结直肠癌患者术后复发的重要分子标志物。

## 4. 讨论

### 4.1. ctDNA 动态监测在结直肠癌术后复发风险评估中的核心价值

结直肠癌术后 MRD 是肿瘤复发的根源, 传统影像学检查难以发现直径 < 5 mm 的微小病灶, 而 ctDNA 作为肿瘤细胞的分子“指纹”, 能够在分子水平上反映 MRD 的存在, 其检测的敏感性显著高于传统影像学 and 肿瘤标志物[2] [4]。本研究结果显示, ctDNA 阴性的结直肠癌患者均未出现影像学可检测的肿瘤复发, 而 ctDNA 阳性患者的复发率高达 83.3%, 提示 ctDNA 状态可作为结直肠癌术后复发风险分层的重要指标。这与国内外多项研究结果一致[3] [5], 《中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南(2025 版)》也已将 ctDNA-MRD 检测纳入用于术后复发预测与辅助治疗决策[6]。

本研究中, 3 期结直肠癌患者中未行规范辅助治疗者 ctDNA 阳性率及复发率显著高于行规范治疗者, 提示 ctDNA 动态监测可结合治疗情况进一步优化复发风险评估[7]。对于 ctDNA 阳性的高危患者, 需加强随访并及时调整治疗策略; 而 ctDNA 持续阴性的低危患者, 可适当减少随访频率, 实现个体化随访管理[5]。此外, 1 期患者仅短暂出现 ctDNA 低丰度突变, 后续持续阴性, 提示早期结直肠癌患者术后复发风险极低, ctDNA 检测可能进一步验证其低危特征, 为临床免除辅助化疗提供分子学依据[4]。

### 4.2. ctDNA 动态监测在结直肠癌早期复发诊断中的优势

ctDNA 动态监测能够早于传统影像学检查提示肿瘤复发, 是其在结直肠癌术后管理中的重要临床价值之一[7] [8]。本研究中, 编号 6、12 等患者的 ctDNA 阳性检出时间较影像学复发证据早 1~2 周, 编号 2 的 ctDNA 与影像学同步提示复发, 而 4 期患者编号 1 术前即检测到 ctDNA 突变, 全程反映肿瘤进展, 提示 ctDNA 可作为肿瘤复发的“分子预警指标”。其核心机制在于, 肿瘤细胞在形成影像学可检测的病灶前, 已发生凋亡、坏死并释放 ctDNA 到外周血中, 因此 ctDNA 检测可在肿瘤进展的早期阶段发现分子层面的异常, 为临床早期干预争取时间[1] [3]。

对于 ctDNA 检测出现低丰度基因突变但影像学暂未发现复发病灶的患者(如本研究中的编号 4、8), 需将其列为重点随访人群, 缩短影像学检查间隔, 及时发现肿瘤的早期复发迹象[8]。此类患者的 ctDNA 突变可视为 MRD 存在的分子证据, 提示肿瘤可能处于亚临床进展阶段, 后续需密切监测 ctDNA 突变丰度的变化, 若突变丰度持续升高, 需及时启动干预治疗[7]。

### 4.3. 结直肠癌 ctDNA 的突变特征与临床意义

本研究发现, KRAS 是结直肠癌患者最常见的 ctDNA 突变基因, 占 36.36%, 与国内外研究中结直肠

癌 KRAS 突变率约 30%~40%的结果相符[9]。KRAS 基因突变是结直肠癌的重要驱动突变，其突变状态与患者的预后及治疗反应密切相关，KRAS 突变型结直肠癌患者的术后复发风险显著高于野生型患者[10]。本研究中，所有 KRAS 突变的患者均出现 ctDNA 阳性及肿瘤复发，提示 KRAS 突变可作为结直肠癌术后复发的重要分子标志物，对于 ctDNA 检测发现 KRAS 突变的患者，需高度警惕肿瘤复发[9]。

#### 4.4. ctDNA 动态监测在结直肠癌疗效监测中的应用

ctDNA 突变丰度的动态变化可反映肿瘤负荷的改变，进而评估临床治疗效果[7]。本研究中，行规范辅助化疗的 3 期患者编号 10，术后多次 ctDNA 检测均为阴性，影像学未见复发，提示辅助化疗有效清除了 MRD；而未行规范治疗的编号 6、11，ctDNA 突变丰度逐渐升高，后续出现肿瘤复发，提示治疗不足导致肿瘤负荷持续增加[5]。此外，4 期患者编号 1 在化疗过程中出现 TP53 向 PDGFRA 突变的转变，提示肿瘤在治疗过程中发生分子异质性改变，可能与化疗耐药相关，为临床更换治疗方案提供了分子学依据[1]。

ctDNA 动态监测可实时反映治疗过程中肿瘤的分子变化，对于治疗后 ctDNA 突变丰度下降或转为阴性的患者，提示治疗有效；对于 ctDNA 突变丰度持续升高或出现新基因突变的患者，提示治疗效果不佳或出现耐药，需及时调整治疗方案[7]。与传统的疗效评估手段相比，ctDNA 检测更敏感、更及时，能够在治疗早期评估疗效，避免无效治疗带来的不良反应[3]。

#### 4.5. 本研究的局限性与展望

本研究为单中心回顾性研究，样本量较小，且随访时间存在差异，部分患者的长期预后尚未明确，后续需扩大样本量开展前瞻性队列研究，进一步验证 ctDNA 动态监测的临床价值；本研究中 ctDNA 检测的基因 panel 存在差异，部分患者行 551 基因检测，部分行 MRD 158 基因检测，不同 Panel 检测结果对统计分析存在潜在的偏倚，检测平台的一致性有待提高，后续需采用统一的检测 panel 和平台，并尝试在局部采用统一 Panel 进行验证，减少检测偏差[4]。

未来，随着二代测序技术的发展和检测成本的降低，ctDNA 动态监测将与影像学检查、肿瘤标志物检测相结合，形成结直肠癌术后多维度的复发监测体系；同时，基于 ctDNA 的 MRD 检测将进一步指导结直肠癌术后的个体化辅助治疗，对于 ctDNA 阳性的高危患者，给予强化辅助治疗，对于 ctDNA 阴性的低危患者，免除不必要的辅助化疗，实现结直肠癌的精准术后管理[5] [7]。此外，结合 ctDNA 的基因突变特征进行靶向治疗，将为复发转移性结直肠癌患者提供更精准的治疗方案，进一步改善患者的预后[10]。

### 5. 结论

本单中心小样本探索性研究通过对 11 例结直肠癌患者术后 ctDNA 动态监测数据及临床资料的分析，观察到 ctDNA 状态与患者术后肿瘤复发、疾病进展具有一定关联性。ctDNA 检测能够在分子层面识别术后微小残留病灶相关信号，其阳性结果的出现时间整体早于传统影像学及病理确诊时间，可为肿瘤复发提供早期分子线索，同时 ctDNA 突变丰度的动态变化也能在一定程度上反映肿瘤负荷改变与治疗反应，为疗效监测提供参考；其中 KRAS 作为本研究中检出率最高的突变基因，其突变状态或可成为结直肠癌术后复发风险评估的潜在分子参考指标。

本研究结果初步提示，ctDNA 动态监测或可作为传统影像学、肿瘤标志物检测的补充手段，为结直肠癌术后复发风险分层、个体化随访及临床干预决策提供分子学依据。但受限于单中心、回顾性的研究设计，且纳入样本量较小、检测基因 panel 未完全统一，本研究所得结论尚存在一定局限性，相关结果的

可靠性与适用性仍需更大样本量的前瞻性队列研究进一步验证, ctDNA 动态监测在结直肠癌术后管理中的检测标准、应用时机及临床价值也有待更深入的探索与论证。

## 基金项目

江门市医疗卫生领域科技计划项目课题《不同 ctDNA 状态与结直肠癌新辅助治疗疗效的前瞻性队列研究》课题编号(2022YL01033)。

## 参考文献

- [1] Jonas, K., Andalaro, S. and Heitzer, E. (2026) Circulating Tumor DNA in Colorectal Cancer: From Prognostic Insight to Emerging Clinical Standard. *memo-Magazine of European Medical Oncology*, **19**, 27-32. <https://doi.org/10.1007/s12254-025-01095-8>
- [2] Hoang, T., Choi, M.K., Oh, J.H. and Kim, J. (2025) Utility of Circulating Tumor DNA to Detect Minimal Residual Disease in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *International Journal of Cancer*, **157**, 722-740. <https://doi.org/10.1002/ijc.35442>
- [3] Inoue, A., Morimoto, Y., Nishizawa, Y., Hashimoto, M., Ozato, Y., Furukawa, K., *et al.* (2025) Clinical Utility of Circulating Tumor DNA for Early Detection of Recurrence after Curative Hepatectomy in Patients with Colorectal Cancer with Liver Metastases: A Prospective Observational Study Protocol (CASSIOPEIA). *PLOS ONE*, **20**, e0335591. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0335591>
- [4] Tie, J., Wang, Y., Tomasetti, C., *et al.* (2016) Circulating Tumor DNA Analysis Detects Minimal Residual Disease and Predicts Recurrence in Patients with Stage II Colon Cancer. *Science Translational Medicine*, **8**, 346ra92.
- [5] Cao, D., Lv, G., Li, C., Wang, F., Zhou, Q., Cai, S., *et al.* (2025) Association of Recurrence with a Tumor-Informed Personalized ctDNA Detection Approach in Resectable Colorectal Cancer: Results of a Prospective Observational Study. *Annals of Surgery*. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000006971>
- [6] 许诗语, 戴伟钢, 陈志辉, 等. 中国临床肿瘤学会结直肠癌诊疗指南(2025 版)更新要点解读[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2025, 17(3): 292-298.
- [7] Fan, W., Xia, Z., Chen, R., Lin, D., Li, F., Zheng, Y., *et al.* (2024) Circulating Tumor DNA Analysis Predicts Recurrence and Avoids Unnecessary Adjuvant Chemotherapy in I-IV Colorectal Cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **16**. <https://doi.org/10.1177/17588359231220607>
- [8] Martín-Arana, J., Gimeno-Valiente, F., Henriksen, T.V., García-Micó, B., Martínez-Castedo, B., Gambardella, V., *et al.* (2025) Whole-Exome Tumor-Agnostic ctDNA Analysis Enhances Minimal Residual Disease Detection and Reveals Relapse Mechanisms in Localized Colon Cancer. *Nature Cancer*, **6**, 1000-1016. <https://doi.org/10.1038/s43018-025-00960-z>
- [9] Tie, J., Cohen, J.D., Wang, Y., Christie, M., Simons, K., Lee, M., *et al.* (2019) Circulating Tumor DNA Analyses as Markers of Recurrence Risk and Benefit of Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *JAMA Oncology*, **5**, 1710-1717. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3616>
- [10] Ma, D., Gao, X., Wang, L., Yin, H., Feng, L. and Zhu, Y. (2025) Circulating Tumor DNA for MRD Detection in Colorectal Cancer: Recent Advances and Clinical Implications. *Biomarker Research*, **13**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1186/s40364-025-00796-w>