

结直肠癌微小残留病灶(MRD)检测的研究进展与临床展望

刘 晶

甘肃省军区兰州第七干休所门诊部, 甘肃 兰州

收稿日期: 2026年7月20日; 录用日期: 2026年8月13日; 发布日期: 2026年8月24日

摘 要

结直肠癌是全球第三大常见恶性肿瘤, 同时为癌症相关死亡的第二大诱因。根治性手术是早期结直肠癌核心根治手段, 但术后复发始终是临床难以解决的难题, II期患者术后复发率约15%~20%, III期患者复发风险可达30%。现阶段临床主要依靠临床病理风险分层制定辅助化疗方案, 该模式会造成大量患者接受无获益化疗, 同时承受化疗带来的各类毒副作用。微小残留病灶指患者完成根治性治疗后, 临床查体、影像学检查均未发现肿瘤病灶, 但体内仍留存微量肿瘤细胞或肿瘤衍生分子产物的状态, 也是肿瘤术后复发的核心根源。近年来, 依托循环肿瘤DNA的液体活检技术不断成熟, 为微小残留病灶的精准检测提供了核心工具。本文系统梳理结直肠癌领域ctDNA-MRD检测的技术体系、临床循证证据、国内外指南共识更新、现有技术局限与解决方案, 并对该领域未来发展方向展开展望。

关键词

结直肠癌, 微小残留病灶, 循环肿瘤DNA, 液体活检, 辅助化疗

Research Progress and Clinical Prospect of Minimal Residual Disease (MRD) Detection in Colorectal Cancer

Jing Liu

Outpatient Department, The Seventh Retired Cadre Sanatorium of Lanzhou, Gansu Military Region, Lanzhou Gansu

Received: July 20, 2026; accepted: August 13, 2026; published: August 24, 2026

Abstract

Colorectal cancer (CRC) ranks the third most common malignant tumor worldwide and the second

leading cause of cancer-related death. Although radical surgical resection serves as the primary curative treatment for early-stage CRC, postoperative recurrence remains a major clinical dilemma. The recurrence rate is approximately 15%~20% in stage II patients and as high as 30% in stage III patients. Conventional adjuvant chemotherapy is formulated based on clinicopathological risk stratification, which results in numerous patients receiving ineffective treatment and suffering from unnecessary toxic and side effects. Minimal residual disease (MRD) refers to the status that trace amounts of tumor cells or their derivatives persist in the body without any clinical or imaging evidence of tumors, and it is the fundamental cause of postoperative recurrence. In recent years, liquid biopsy based on circulating tumor DNA (ctDNA) has become a powerful tool for MRD detection. This article systematically reviews the technical workflow, clinical evidence, advances in guidelines and consensus, challenges and corresponding solutions of ctDNA-MRD detection in CRC, and prospects its future research directions.

Keywords

Colorectal Cancer, Minimal Residual Disease, Circulating Tumor DNA, Liquid Biopsy, Adjuvant Chemotherapy

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

结直肠癌已成为全球重大公共卫生负担。2020 年全球新发结直肠癌病例超 190 万，对应死亡病例近百万[1]；我国每年新发结直肠癌约 51.7 万例[2]。预测数据显示，2020 至 2040 年，全球结直肠癌新发病例将增长 63%，由 193 万上升至 320 万；死亡病例增幅达 73%，由 90 万增长至 160 万[3]。早期结直肠癌患者经根治性手术治疗后，5 年生存率可达 90% [1]，但仍有约 30% 早期患者术后出现肿瘤复发[2]。当前非转移性结直肠癌标准治疗模式为手术切除，联合 III 期、高危 II 期患者辅助化疗[4]。辅助化疗虽可将患者长期生存率提升 5%~20%，但多数患者无法从中获益，同时需承受化疗相关毒副反应[4]。这一临床困境凸显精准风险分层的迫切需求，临床亟需区分仅手术即可治愈、与必须接受辅助化疗的两类患者[4]。MRD 定义为患者完成根治性治疗后，影像学、临床检查无肿瘤病灶，但体内仍存在微量肿瘤细胞的状态。传统影像学手段、血清蛋白标志物(CEA 等)无法实现微量肿瘤细胞检出[4]，而这类残留病灶是肿瘤复发的根本诱因[1]。液体活检可依托 ctDNA、循环肿瘤细胞、肿瘤源性 RNA 等体液标志物，无创完成 MRD 检测；其中 ctDNA 具备外周血稳定性强、检测技术成熟等优势，现已成为 MRD 评估最可靠的生物标志物[2]。

2. ctDNA-MRD 检测的技术方法

2.1. 肿瘤先验(Tumor-Informed)分析

肿瘤先验检测流程为先对手术切除肿瘤组织开展测序，主流测序方案为全外显子测序，识别患者特异性体细胞突变图谱，筛选克隆性突变位点，定制个体化多重 PCR 或杂交捕获测序 panel，术后在外周血浆中追踪这类肿瘤特异性分子指纹[5]。依托 WES 的肿瘤先验检测，是 ctDNA-MRD 评估领域公认的标准技术路线之一，代表性商业化平台为 Signatera (Natera)：对 FFPE 肿瘤组织行 WES 测序，经生物信息学筛选 16 个克隆体细胞变异[6]，定制 16 重 PCR 测序 panel [7]；对血浆游离 DNA 开展超高深度测序，平均测序覆盖深度 100,000× [6]，检测限可达 0.01% 等位基因分数[6]。同属肿瘤先验技术体系的平台还包

括 FoundationOneTracker、MRDetect、Safe-SeqS 等。约翰霍普金斯大学研发的 Safe-SeqS 技术原理与 Signatera 相近,但通常仅追踪单个或少数肿瘤特异性体细胞变异,个性化检测试剂盒制备周期约 4 周[8][9]。肿瘤先验检测的核心优势:检测靶点均经原发肿瘤组织验证;可搭配配对白细胞测序,过滤克隆性造血带来的背景干扰[10];仅聚焦少量高频克隆突变实现超高深度测序,Signatera 平台平均测序深度 100,000×,最高可达 350,000×[6],检测下限可达万分级(0.01% VAF)[6];检测特异性 > 99.5%,假阳性风险极低[6]。该路线存在明显局限:检测需足量手术肿瘤组织,部分微小标本、新辅助治疗后残留肿瘤标本无法满足检测需求[10];WES 测序联合个性化 panel 定制总周期 3~4 周,临床时效性不足[10];组织与血浆突变一致性存在上限,临床数据显示 40%患者仅血浆检出突变、原发肿瘤组织未捕获对应变异[11],单纯依托肿瘤组织先验检测,易遗漏肿瘤进化、远处转移后新产生的突变位点。

2.2. 肿瘤未知(Tumor-Agnostic)分析

肿瘤未知检测无需提前完成肿瘤组织测序,采用固定通用测序 panel,直接对外周血浆样本开展检测,识别癌症相关基因组、表观基因组异常,分为两大技术分支。

(1) 突变导向固定 panel 检测

代表性商业化平台为 Guardant Reveal (Guardant Health),该平台依托生物信息学评估超 20,000 个表观基因组区域完成 ctDNA 检测。检测流程为:从 2~5 mL 外周血浆提取游离 DNA,依据甲基化状态分区、修复 DNA 片段、连接分子追踪接头后扩增[12]。Guardant Reveal 检测周期仅 10 天。COSMOS 研究纳入 342 例 I~III 期结直肠癌患者,累计检测 1977 份外周血样本,研究结果显示:II 期及以上结肠癌纵向检测灵敏度 81%,特异性 98.2% (1461 份术后随访样本);ctDNA 阳性较影像学复发中位领先时间 5.3 个月;样本可评估率 100%。检测灵敏度随复发转移部位存在显著差异:肝转移 100%、肺转移 53%、腹膜转移 40%[12]。英国 TRACC Part B 研究纳入 214 例 I~III 期结直肠癌患者,验证该平台临床性能,纵向检测灵敏度 62.1%,特异性 85.9%[13]。

(2) 甲基化导向检测

该技术依托肿瘤特异性异常 DNA 甲基化模式实现 MRD 识别。GALAXY 研究验证的 Latitude™检测试剂盒,纳入 195 例患者,累计采集 1230 个随访时间点样本,研究数据显示:MRD 检测窗口期灵敏度 58.5% (38/65);未接受辅助化疗患者检测特异性 100% (63/63);纵向复发预测灵敏度 84.4% (54/64);患者水平特异性 92.1% (116/126),单份样本特异性 97.2% (619/637);ctDNA 阳性较影像学复发中位领先时间 4.6 个月[3]。甲基化检测可天然规避克隆性造血干扰:DNA 甲基化模式具备细胞、组织特异性,可直接区分肿瘤来源、造血细胞来源的基因变异。

2.3. 两种路线的性能对比

肿瘤先验、肿瘤未知两类 ctDNA-MRD 检测技术,在检测灵敏度、预后分层能力上存在显著差异。2026 年发表于《Journal of Clinical Oncology》的一项 Meta 分析纳入 23 项临床研究、9847 例结直肠癌患者[14],汇总分析结果显示:肿瘤先验检测复发风险汇总 HR = 7.58 (95% CI: 6.21~9.25),肿瘤未知检测 HR = 4.12 (95% CI: 3.18~5.34);肿瘤先验技术预后分层能力显著更强(HR 比值 1.84, P < 0.001);多时间点连续采样条件下,肿瘤先验检测灵敏度 88%,显著高于肿瘤未知检测 62% (P = 0.002);两类检测在标志性随访时间点的特异性无统计学差异(97% vs 94%, P = 0.08)。2026 年发表于《Cancer Treatment Reviews》的诊断效能 Meta 分析,同样证实连续采样场景下,肿瘤先验检测灵敏度 0.88,优于肿瘤未知检测 0.59 (P = 0.001),两类检测假阳性率无显著统计学差异[15]。针对局部晚期直肠癌新辅助治疗场景,2022 年《eBioMedicine》发表的单中心头对头对比研究纳入 60 例患者[16],同步对比个性化肿瘤先验 panel、通用肿

瘤未知固定 panel、拷贝数变异(CNA)分析三类技术复发预测效能：个性化肿瘤先验 panel 预测复发 HR = 27.38 (log-rank $P < 0.0001$)；通用固定 panel HR = 5.18 (log-rank $P = 0.00086$)；单纯 CNA 分析 HR = 9.24 (log-rank $P = 0.00017$)；肿瘤先验个性化技术复发预测效能显著优于另外两类方案。

2.4. 多组学新兴路线

游离 DNA 片段组学、核小体印记、甲基化组、转录组联合基因组单核苷酸变异叠加检测，通过多模式分子信号叠加提升低等位基因分数样本的 MRD 检出灵敏度[17]，尤其适用于肺转移、腹膜转移等 ctDNA 释放量偏低的转移场景[18]。除此之外，依托全基因组测序，一次性识别上千种肿瘤特异性 SNV 的超灵敏检测技术持续迭代，检测灵敏度可达到 ppm 级别[18] [19]。

3. ctDNA-MRD 的临床应用场景

3.1. 新辅助疗效评估(局部晚期直肠癌与 dMMR/MSI-H 结肠癌)

局部晚期直肠癌患者完成新辅助放化疗后，若达到病理完全缓解(pCR)，可采用“观察等待”策略，避免永久造口手术。ENSEMBLE-2 研究为II期全程新辅助治疗(TNT)模式临床试验(jRCTs071210143)，纳入 28 例局部晚期直肠癌患者；基线 ctDNA 阳性率 96.4% (27/28)，长程放化疗后 ctDNA 阳性率降至 14.8% (4/27)，完成全程新辅助治疗后阳性率 34.6% (9/26)；TNT 治疗后 ctDNA 阳性/阴性状态，与临床完全缓解、病理完全缓解显著相关($P = 0.028$ 、 $P = 0.038$)，提示 TNT 后 ctDNA 阴性可预判更佳治疗应答[20]。北京协和医院林国乐教授团队开展单中心回顾性研究，纳入 60 例接受新辅助放化疗的局部晚期直肠癌患者，累计检测 196 份外周血样本，动态监测数据显示：新辅助放化疗后，肿瘤先验 panel 检测 MRD 阳性患者复发风险远高于阴性患者(HR = 27.38, log-rank $P < 0.0001$)；通用固定 panel (HR = 5.18, log-rank $P = 0.00086$)、单纯 CNA 分析(HR = 9.24, log-rank $P = 0.00017$)预测效能相对有限，但三类检测联合可进一步提升复发预测准确度[16]。ctDNA 动态清除状态可作为新辅助免疫治疗疗效辅助评估指标，未来有望指导豁免手术、缩短辅助化疗疗程的临床决策；但现阶段 ctDNA 无法完全替代病理评估作为临床主要疗效终点，结直肠癌专属前瞻性验证数据仍在持续积累。

3.2. 术后辅助化疗决策(降阶梯 vs 升阶梯)

(1) DYNAMIC-III：里程碑III期临床试验，同时存在临床警示

DYNAMIC-III (ACTRN12617001566325)为III期结肠癌 ctDNA 指导辅助化疗的随机II/III期临床试验，是该领域里程碑研究。研究共纳入 968 例可评估III期结肠癌患者，术后 5~6 周采用约翰霍普金斯大学 Safe-SeqS 肿瘤先验技术完成 ctDNA 检测，1:1 随机分为 ctDNA 指导治疗组、标准常规管理组[21]。1) 降阶梯队列(ctDNA 阴性患者)968 例可评估患者中，702 例(72.5%)术后 ctDNA 检测阴性。中位随访 47 个月，ctDNA 指导治疗组 3 年无复发生存(RFS)率 85.3%，标准管理组 88.1%，绝对差值-2.8%，未达到预设非劣效界值。ctDNA 指导组奥沙利铂使用率 34.8%，远低于标准管理组 88.6%；化疗相关住院率同步下降(8.5% vs 13.2%)。预设亚组分析显示，临床低危(T1~3N1)患者，依托 ctDNA 阴性实施化疗降阶梯，远期生存结果与标准辅助化疗接近[21]。2) 升阶梯队列(ctDNA 阳性患者)全队列共 259 例(27%)患者术后 ctDNA 阳性[22]，中位随访 42.2 个月[22]；依托 ctDNA 阳性开展化疗强度升阶梯，并未改善患者远期预后：2 年 RFS 率升阶梯组 52%，标准管理组 61% (HR = 1.11, 90% CI: 0.83~1.48, $P = 0.6$) [22] [23]；3 年 RFS 数据显示，接受 FOLFOXIRI 三药强化化疗患者 3 年 RFS 47%，采用 FOLFOX/CAPOX 双药标准化疗患者 3 年 RFS 51% (HR = 1.09, 90% CI: 0.78~1.53, $P = 0.7$) [22]。研究同步观察到，肿瘤复发风险随 ctDNA 分子负荷升高显著上升：按 ctDNA 浓度四分位分组，患者 3 年 RFS 率依次为 78%、63%、36%、

22% ($P < 0.01$) [22]。核心临床启示: ctDNA 阴性低危患者可安全实施辅助化疗降阶梯, 大幅减少奥沙利铂暴露及化疗不良反应[21]; 但仅依靠提升化疗强度(升级至 FOLFOXIRI)无法改善 ctDNA 阳性患者无复发生存, 针对 ctDNA 阳性高危人群, 需探索免疫、靶向等新型干预方案[21]。

(2) GALAXY: ctDNA 状态可精准预测辅助化疗获益

CIRCULATE-Japan GALAXY 大型观察性研究纳入 2240 例II~IV期可切除结直肠癌患者, 中位随访 23 个月, 研究结果显示: 术后 4 周 ctDNA 阳性患者无病生存(DFS) HR = 11.99 ($P < 0.0001$), 总生存(OS)HR = 9.68 ($P < 0.0001$); 完成全程辅助化疗后, ctDNA 持续清除患者 24 个月 DFS 89.0%, 仅一过性清除患者 24 个月 DFS 仅 3.3%; 对应 24 个月 OS 分别为 100.0%、82.3%。无影像学复发前提下, 患者 ctDNA 自发清除率仅 1.9% (2/105), 证实 ctDNA 阳性绝大多数为真实微小残留病灶, 而非检测假阳性[24]。GALAXY 研究 BRAF 突变、MSI-H 亚组分析显示: 术后 4 周 ctDNA 阳性患者复发风险 HR = 12 (95% CI: 9.1~15, $P < 0.001$); 多变量回归分析证实, ctDNA 阳性是 DFS 最强独立预后因子(HR = 11.68, 95%CI: 8.61~15.85, $P < 0.001$), 预后预测效能优于 BRAF、MSI 分子分型本身[25]。

(3) BESPOKE CRC、CALGB/SWOG 80702 研究补充证据

BESPOKE CRC 研究纳入 1001 例II/III期结直肠癌患者, 中位随访 23.15 个月; 数据显示 MRD 检测窗口期, II期患者 ctDNA 阳性率 8.1%, III期 24.9%; ctDNA 阳性与更差 DFS 显著相关, II期 HR = 10.4 ($P < 0.0001$), III期 HR = 10.1 ($P < 0.0001$) [26]。CALGB/SWOG 80702 研究纳入 1011 例III期结肠癌患者, 术后 ctDNA 阳性率 18.7%; ctDNA 阳性患者 DFS (HR = 6.52, $P < 0.0001$)、OS(HR = 6.28, $P < 0.0001$)均显著劣于阴性患者。分层分析显示: ctDNA 阴性人群, 塞来昔布联合辅助化疗与单纯化疗 DFS 无差异(HR = 0.75, $P = 0.095$); ctDNA 阳性人群, 联合塞来昔布可显著改善 3 年 DFS (44.1% vs 26.6%, HR = 0.59, $P = 0.004$)与 OS (HR = 0.63, $P = 0.028$), 证实 ctDNA 可筛选塞来昔布获益人群[27]。

3.3. 术后动态复发监测

(1) 持续 ctDNA 阴性的强预后价值

GALAXY (CIRCULATE-Japan, UMIN000039205)是当前全球样本量最大的 ctDNA-MRD 前瞻性观察研究之一[28]。2023 年《Nature Medicine》发表核心数据: 术后 4 周 MRD 检测窗口期 ctDNA 阳性, 对应更高肿瘤复发风险(HR = 10.0, $P < 0.0001$) [28]; ctDNA 阳性患者 18 个月 DFS 38.4% (95% CI: 31.4~45.5), ctDNA 阴性患者 18 个月 DFS 高达 90.5% (95% CI: 88.3~92.3) [29]。2023 年 ASCO 年会公布 GALAXY 更新分析, 纳入 2083 例可评估患者; 术后 4 周 ctDNA 阳性患者复发风险是阴性患者 12 倍(HR = 12, 95% CI: 9.1~15, $P < 0.0001$) [30]。上述数据证实, 术后持续 ctDNA 阴性对应极低复发风险, 可指导临床降低术后影像学复查频次, 优化随访方案。

(2) ctDNA 较影像学提前预警复发(领先时间)

GALAXY 研究专门分析 ctDNA 阳性至影像学确诊复发的中位领先间隔(LTI)。2023 年 ASCO 更新数据纳入 2083 例可评估患者, 186 例患者随访期间出现影像学肿瘤复发[30]; 首次检出 ctDNA 阳性至影像学确诊复发中位领先时间 142 天(四分位距 43~189 天), 约 4.7 个月[31]。该结果证明 ctDNA 动态监测可将肿瘤复发预警窗口提前 4~5 个月, 为提前干预预留充足时间。

(3) 辅助治疗后 MRD 阳性患者的干预探索

现阶段, 针对辅助化疗结束后 ctDNA-MRD 阳性高危患者的干预性临床试验正在全球同步开展。INTERCEPT-TT II期单臂临床试验(NCT05343013), 评估 TAS-102 在辅助治疗后 ctDNA 阳性结直肠癌患者中的临床疗效[32]。研究纳入 15 例II~IV期 ctDNA 阳性患者, 结果显示: 3 个月 ctDNA 清除率 47% (7/15), 6 个月清除率 36% (5/15); 同期合成对照组 3 个月自发 ctDNA 清除率仅 6.7% ($P = 0.0034$); TAS-

102 干预组中位 DFS 9.4 个月, 对照组 5.75 个月($P=0.03$)。研究结论提示 TAS-102 可诱导 ctDNA 短暂清除, 但清除效应无法长期维持。除此之外, CIRCULATE-Japan 平台两项大型 III 期试验持续推进: VEGA 试验(化疗降阶梯策略)、ALTAIR 试验(化疗升阶梯策略); 上述两项试验长期随访数据, 将为 ctDNA 指导个体化辅助治疗提供高级别循证依据。

4. 指南与共识推荐

4.1. 2024《实体瘤分子残留病灶检测共识》

2024 年 11 月, 中华医学会病理学分会、国家病理质控中心联合编制《实体瘤分子残留病灶检测共识》, 全文发表于《中华病理学杂志》[33]。该共识为国内首部聚焦 MRD 检测技术的权威专家共识, 围绕 MRD 定义、临床适用人群、检测技术分类、技术策略选择、最佳检测时间等维度, 形成 13 条核心推荐意见。推荐意见 2 明确: 结直肠癌、非小细胞肺癌、乳腺癌领域, 已有充足循证医学证据证实 MRD 具备可靠复发风险分层价值, 临床应用价值明确(2A 类推荐)。推荐意见 7 针对检测技术策略给出倾向性建议: MRD 检测分为肿瘤先验、肿瘤未知两类技术; 依托原发肿瘤测序的肿瘤先验检测, 灵敏度、特异性整体优于肿瘤未知检测, 临床优先推荐肿瘤先验技术(2B 类推荐) [33]。

4.2. CSCO 2025 版结直肠癌诊疗指南

2025 版中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南[34], 在术后随访板块新增 ctDNA-MRD 检测, 分级为 III 级推荐。针对检测技术选型, 指南在“2.3 病理学诊断原则”注释 s 中明确倾向性推荐: 采用原发肿瘤全外显子测序(WES)的肿瘤先验个性化 ctDNA 突变检测技术。

4.3. NCCN2025 结肠癌、直肠癌临床实践指南

美国国家综合癌症网络(NCCN) 2025 年结肠癌、直肠癌临床实践指南完成更新[35], 首次将 ctDNA 正式纳入术后辅助治疗板块, 定义为肿瘤复发高危标志物, 认可其独立预后价值。指南同步提出明确限制: ctDNA 仅为预后分层标志物, 无法作为化疗、靶向、免疫药物疗效预测标志物; 现阶段循证证据不足, 不推荐临床试验以外常规开展 ctDNA-MRD 检测; 禁止单纯依托 ctDNA 阳性/阴性结果调整辅助化疗方案(升阶梯、降阶梯)。

5. 挑战与限制

5.1. 检测灵敏度不足、假阴性问题

(1) 核心产生机制

1) 解剖屏障影响: 不同远处转移病灶 ctDNA 释放量差异巨大。《JCO Precision Oncology》发表研究数据显示, ctDNA 检测灵敏度随转移部位区分: 肝转移 96%、淋巴结转移 89%、腹膜转移 79%、肺转移 76% [36]。腹膜转移存在血-腹膜生理屏障, 肿瘤释放的 ctDNA 难以进入外周循环, 外周血 ctDNA 浓度显著低于内脏转移病灶[37]。2) 术后早期手术创伤干扰: 2020 年《Molecular Oncology》发表研究证实, 结直肠癌患者术后外周血总游离 DNA 水平平均升高 3 倍, 该干扰状态持续至术后 4 周($P=0.0005$), 大量背景游离 DNA 会稀释肿瘤特异性 ctDNA 信号, 造成假阴性[38]。3) 肿瘤负荷极低时, 肿瘤细胞释放 ctDNA 总量不足, 低于检测下限。4) 常规液体活检仅能达到千分级检测灵敏度, 无法满足 MRD 微量残留病灶万分级检出下限需求。

(2) 现有解决方案

1) 多组学联合检测(片段组学 + 甲基化 + CNA 拷贝数变异): 2025 年《Therapeutic Advances in

Medical Oncology》发表研究证实, 肿瘤未知多模态 ctDNA 检测, 结直肠癌复发预测灵敏度 80.0%、特异性 100%, $HR = 35.6$ ($P < 0.0001$) [17]。2) 多时间点连续采样: 2026 年《Cancer Treatment Reviews》Meta 分析证实, 连续多时间点采样条件下, 肿瘤先验检测灵敏度 0.88, 显著优于肿瘤未知检测 0.59 ($P = 0.001$) [15]。3) 增加追踪克隆突变位点数量、提升测序深度: 2024 年《实体瘤分子残留病灶检测共识》推荐, 个性化肿瘤先验测序 panel 测序深度需 $> 100,000 \times (2B \text{ 类推荐})$ [33]。4) 优化基线采样时间, 术后 4 周完成首次基线采血: 避开手术创伤导致游离 DNA 升高的干扰窗口; 针对首次 ctDNA 阴性患者, 术后 4 周后再次采血复测, 降低假阴性概率[38]。

5.2. 检测平台方法学异质性、行业标准化缺失

(1) 现存问题

国内外商业化 MRD 检测平台, 在测序技术、靶向基因 panel、测序深度、生物信息过滤算法上差异极大, 不同平台检测结果无法直接横向对比, 临床各中心研究数据难以统一汇总分析。

(2) 解决方案

2024 年《实体瘤分子残留病灶检测共识》提出统一实验室核心质控指标: 肿瘤组织细胞占比、外周血核酸提取总量、平均测序覆盖深度等; 检测报告需完整包含患者基础信息、样本信息、实验室资质、检测靶点、原始检测数值、全套质控结果(2B 类推荐) [33]。国内、国际行业组织同步推进室间质评项目(国内 NCCL、国际 CAP), 开展跨平台检测结果标准化校准研究, 逐步缩小平台间性能差异。

5.3. 克隆性造血(CHIP)突变造成假阳性

(1) 核心问题定义

克隆性造血指造血干细胞发生克隆性扩增, 产生与实体肿瘤无关的基因变异[39]; 老年患者外周血中 CHIP 突变极为普遍[40] [41], 这类突变可释放至外周游离 DNA 中, 易被误判为肿瘤来源 ctDNA, 直接造成 MRD 检测假阳性。临床数据显示, 27%局限性结肠癌患者外周血可检出 CHIP 相关突变; CHIP 突变是肿瘤未知通用 panel 检测假阳性的首要诱因[39]。

(2) 成熟解决方案

1) 配对白细胞平行测序: 同步对外周血浆游离 DNA、患者外周血白细胞 DNA 测序; 白细胞中检出的突变全部判定为背景噪声, 自动过滤胚系突变、CHIP 克隆造血突变[42]。2) CHIP 热点突变数据库自动过滤: 构建已报道 CHIP 高频突变基因库, 测序完成后自动剔除库内对应变异。3) AI 生物信息模型分类: 整合变异等位基因分数、游离 DNA 片段长度、公共数据库突变注释等多维度特征, AI 自动区分肿瘤体细胞突变、CHIP 造血突变[43]。4) 甲基化导向检测技术: 甲基化检测配套专属算法过滤 CHIP 干扰变异; 现阶段尚无文献报道甲基化检测因 CHIP 出现假阳性结果[44]。5) 肿瘤先验检测天然过滤 CHIP 干扰: 依托原发肿瘤 - 正常配对样本完成体细胞变异筛选; 2023 年《ESMO Open》研究证实, 仅单独肿瘤组织测序时, 11%患者无可追踪突变; 搭配白细胞配对测序后, 可在 27%患者队列中过滤 CHIP 干扰突变[45]。CHIP 突变起源于造血干细胞, 在白细胞内丰度最高, 依托外周血单核细胞测序可完全剔除这类干扰信号, 这也是肿瘤先验检测特异性显著更高的核心机制[5]。

5.4. 最优检测时间窗口尚未完全统一

(1) 现存问题

术前基线、术后早期、辅助化疗结束后、长期动态随访等不同采血时间点, ctDNA-MRD 临床预测价值存在明显差异; 现阶段全球尚无统一、公认的最优采血时间组合方案。

(2) 现有研究进展

2024 年《实体瘤分子残留病灶检测共识》推荐意见 9 指出：实体瘤 MRD 标志性基线检测(根治治疗后首次采血)，优先选择根治性治疗完成后 1 个月内；治疗后多时间点动态连续采样，可显著提升 MRD 检出性能(2B 类推荐)[33]。一项纳入多项临床研究的系统综述、网状 Meta 分析，对比不同采血窗口临床效能：术前 ctDNA 检测复发风险汇总 HR = 5.23，术后基线 ctDNA 检测 HR = 7.95；术前、术后基线均可预判肿瘤进展风险，术后基线检测预后分层效能更强；分层分析证实，完成全程辅助化疗后的 ctDNA 采血，是识别复发高危患者效能最高的检测节点[46]。各大型临床研究已形成统一实践标准：GALAXY (CIRCULATE-Japan)将 MRD 标志性基线采血固定为术后 4 周[31]，全队列中位随访时间 22.1 个月[31]。综合现有循证证据，现阶段临床推荐：术后 2~4 周作为标志性基线采血核心窗口；辅助化疗全部完成后增设一次采血复查；但两类时间点如何搭配形成标准化随访方案，仍需更多大型前瞻性长期随访研究验证。

5.5. 检测成本偏高、基层医疗机构可及性不足

肿瘤先验检测流程包含原发肿瘤 WES 全外显子测序、个性化测序 panel 定制，整体检测成本高昂，经济欠发达地区、基层医院难以常规开展。肿瘤未知固定 panel 无需肿瘤组织测序，检测成本更低、适用场景更广。但两类技术长期成本效益对比，尚无统一、公认结论[47]。成本节约相关循证证据：《JAMA Health Forum》发表卫生经济学研究，针对 II 期结直肠癌患者，依托 ctDNA-MRD 检测指导辅助化疗决策，可为商业保险覆盖人群降低 21% 整体肿瘤治疗费用[48]；核心节约机制为减少不必要辅助化疗使用比例，化疗适用人群由 28% 降至 15%，大幅降低化疗药物、住院、不良反应处理相关医疗支出[48]。除此之外，依托 ctDNA 持续阴性结果，下调术后影像学复查频次的随访优化策略，长期可显著降低患者影像学检查总花费；但随访方案降级对应的最佳时间节点、标准化流程，仍需前瞻性卫生经济学研究验证。

6. 未来展望

6.1. 多组学整合技术全面提升低负荷病灶检出性能

游离 DNA 片段组学、全基因组甲基化图谱、基因组单核苷酸突变多模态联合检测，有望突破当前低 ctDNA 释放转移灶(腹膜、肺转移)的灵敏度瓶颈。2025 年《Therapeutic Advances in Medical Oncology》研究开发肿瘤未知多模态 ctDNA 检测方案，整合扩增子 + 杂交捕获双平台突变检测、拷贝数变异分析、游离 DNA 片段特征组学；在 51 例结直肠癌术后患者队列中完成验证，ctDNA 动态监测复发预测灵敏度 80.0%、特异性 100%，HR = 35.6 ($P < 0.0001$) [17]。该类肿瘤未知多组学检测虽可降低对肿瘤组织标本的依赖，但整体检测准确度仍低于标准化肿瘤先验技术；两类技术性能差距受肿瘤分期、原发肿瘤分子分型影响存在波动。

6.2. MRD 指导的大型干预性临床试验矩阵持续完善

全球多项依托 ctDNA-MRD 分层、指导个体化治疗的前瞻性干预 III 期临床试验正在推进，逐步构建完整循证证据体系：1) CIRCULATE-Japan 大型适应性平台试验：覆盖可切除结直肠癌全分期，包含 GALAXY 观察性登记研究、VEGA 化疗降阶梯 III 期试验、ALTAIR 化疗升阶梯 III 期试验；2) INTERCEPT-TTII 期干预试验(NCT05343013)：TAS-102 干预 ctDNA 阳性 MRD 患者；3) 替雷利珠单抗新辅助联合 MRD 监测前瞻性研究(NCT06262581)；4) TROP2 CAR-NK 联合西妥昔单抗靶向免疫干预研究(NCT06358430)。上述全部临床试验长期随访生存数据，将构建完整循证链条，明确 MRD 分层指导降阶梯、升阶梯、新型免疫/靶向干预的临床获益，最终形成全球统一标准化诊疗路径。

6.3. 免疫治疗时代 MRD 全新应用场景拓展

dMMR/MSI-H 局部晚期结直肠癌, 新辅助免疫治疗已展现突破性疗效。NICHE-2 临床试验数据显示, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗新辅助免疫治疗, 患者病理完全缓解(pCR)率 68% (75/111), 主要病理缓解(MPR)率 95%; 中位随访 26 个月, 全部患者均未出现肿瘤复发[49]。国内一项单中心回顾性研究同样报道, dMMR/MSI-H 局部晚期直肠癌新辅助免疫治疗 pCR 率可达 92.3% [50]。外周血 ctDNA 动态清除状态, 与新辅助免疫治疗后 pCR、肿瘤治疗应答高度相关; 替雷利珠单抗新辅助免疫前瞻性研究数据显示: 基线 MRD 阳性率 96.6%, 1 周期免疫治疗后 ctDNA 清除率 48.3%, 完成 2 周期免疫治疗后清除率提升至 75.9% [51]。但现阶段 ctDNA 仅可作为免疫疗效辅助评估指标, 无法替代术后病理评估作为临床主要疗效判定终点, 相关前瞻性验证数据仍在持续积累[52]。针对完成全程辅助治疗后 ctDNA 持续阳性高危患者, 免疫维持治疗的临床价值, 仍是当下重点探索方向。

6.4. 从单纯预后标志物升级为完整治疗决策工具

领域长期发展核心目标: 构建分层精准辅助治疗范式——ctDNA 阴性低危患者安全降阶梯, 规避化疗毒副作用; ctDNA 阳性高危患者及时升级干预方案, 突破单纯强化化疗的局限, 联合免疫、靶向、新型细胞治疗等非化疗手段改善生存。2025 年《Nature Medicine》发表 DYNAMIC-III 试验长期随访数据, 为该方向提供关键临床警示[21]: ctDNA 阳性升阶梯队列共 259 例患者, 中位随访 42.2 个月; 仅单纯提升化疗强度(升级 FOLFOXIRI 三药), 无法改善 2 年无复发生存, 强化化疗组 2 年 RFS52%, 标准双药化疗组 61% (HR = 1.11, 90% CI: 0.83~1.48, P = 0.6); 3 年 RFS 对比, FOLFOXIRI 三药组 47%, FOLFOX/CAPOX 双药组 51% (HR = 1.09, 90% CI: 0.78~1.53, P = 0.7) [22]。试验同步证实, 肿瘤复发风险随 ctDNA 分子负荷升高线性上升, 患者 3 年 RFS 由 78% 持续下降至 22% (P < 0.01) [22]。DYNAMIC-III 核心结论明确: ctDNA 是效能极强的复发风险分层工具; ctDNA 阴性患者降阶梯化疗可减少奥沙利铂暴露与不良反应, 远期生存与标准方案接近; 但针对 ctDNA 阳性人群, 单纯增加化疗剂量、化疗药物种类无法改善无复发生存, 提示这类患者存在独特肿瘤生物学特征, 需依托非化疗新型干预手段改善预后[21]。该核心结论为全球多项新型干预临床试验提供设计逻辑支撑, 包括 INTERCEPT-TT (TAS-102)、TROP2 CAR-NK 细胞治疗等, 有望彻底改写 ctDNA 阳性高危患者的标准治疗模式。

7. 结语

依托循环肿瘤 DNA 的 MRD 检测, 是结直肠癌精准肿瘤学领域里程碑式技术突破。全球海量高级别循证医学证据一致证实: 术后 ctDNA-MRD 阳性/阴性状态, 是预判肿瘤复发风险最强独立生物标志物; 同时可分层筛选适合降阶梯、升阶梯辅助化疗的患者, 实现个体化辅助治疗决策。随着 DYNAMIC-III、GALAXY 等全球大型多中心临床试验完整随访数据陆续公布, 叠加国内 CSCO、国际 NCCN 权威指南持续纳入 ctDNA-MRD 检测, 该技术正快速从科研探索阶段, 全面落地至临床常规诊疗。但该领域仍存在多项亟待解决的核心问题: 检测灵敏度需进一步提升、全球检测平台缺乏统一标准化质控体系、最优采血随访时间窗口尚未完全统一、肿瘤先验检测整体成本偏高基层可及性不足。未来, 伴随多组学联合检测技术迭代、MRD 分层指导的免疫/靶向/细胞治疗大型干预试验持续推进、免疫新辅助治疗配套 MRD 监测新场景不断拓展, ctDNA-MRD 检测将彻底重塑结直肠癌全程诊疗范式, 让更多结直肠癌患者从精准个体化肿瘤治疗中获益。

参考文献

- [1] Liu, M., Mu, T., Gu, J., Xu, M. and Chen, S. (2025) The Method of Minimal Residual Disease Detection with Circulating

- Tumor DNA and Its Clinical Applications in Colorectal Cancer. *Cancer Reports*, **8**, e70167. <https://doi.org/10.1002/cnr2.70167>
- [2] 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>
 - [3] Nakamura, Y., Reiter, J.G., Natarajan, P., Babiarz, J., Srinivasan, P., Joshi, J., *et al.* (2026) Validation of a Methylation-Based, Tissue-Free MRD Assay in Colorectal Cancer Patients from the GALAXY Study. *NPJ Precision Oncology*, **10**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1038/s41698-026-01277-5>
 - [4] Taieb, J., André, T. and Auclin, E. (2019) Refining Adjuvant Therapy for Non-Metastatic Colon Cancer, New Standards and Perspectives. *Cancer Treatment Reviews*, **75**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.02.002>
 - [5] Ryoo, S., Heo, S., Lim, Y., Lee, W., Cho, S.H., Ahn, J., *et al.* (2023) Personalised Circulating Tumour DNA Assay with Large-Scale Mutation Coverage for Sensitive Minimal Residual Disease Detection in Colorectal Cancer. *British Journal of Cancer*, **129**, 374-381. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02300-3>
 - [6] Correa, A., Connolly, D.C., Balcioglu, M., Wu, H., Dashner, S., Shchegrova, S., *et al.* (2019) Presence of Circulating Tumour DNA in Surgically Resected Renal Cell Carcinoma Is Associated with Advanced Disease and Poor Patient Prognosis. *Annals of Oncology*, **30**, v32. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz239.021>
 - [7] Radigan, R., Kao, C.S., Krainock, M., Liu, M.C., Gupta, V., Alexander, L., *et al.* (2025) Long-Term Survival and Undetectable Circulating Tumor DNA Following Comprehensive Involved Site Radiotherapy for Oligometastases. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 6126. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-88266-z>
 - [8] Chakrabarti, S., Xie, H., Urrutia, R. and Mahipal, A. (2020) The Promise of Circulating Tumor DNA (ctDNA) in the Management of Early-Stage Colon Cancer: A Critical Review. *Cancers*, **12**, Article No. 2808. <https://doi.org/10.3390/cancers12102808>
 - [9] Chakrabarti, S., Kasi, A.K., Parikh, A.R. and Mahipal, A. (2022) Finding Waldo: The Evolving Paradigm of Circulating Tumor DNA (ctDNA)—Guided Minimal Residual Disease (MRD) Assessment in Colorectal Cancer (CRC). *Cancers*, **14**, Article No. 3078. <https://doi.org/10.3390/cancers14133078>
 - [10] Abidoye, O., Ahn, D.H., Borad, M.J., Wu, C., Bekaii-Saab, T., Chakrabarti, S., *et al.* (2025) Circulating Tumor DNA Testing for Minimal Residual Disease and Its Application in Colorectal Cancer. *Cells*, **14**, Article No. 161. <https://doi.org/10.3390/cells14030161>
 - [11] Labiano, I., Guerrero-Setas, D., Huerta, A.E., Mata, E., Alkorta-Aranburu, G., Ordoñez, G.R., *et al.* (2026) Insights into ctDNA Assessment to Detect Minimal Residual Disease (MRD) in Localized Colorectal Cancer. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-026-58101-0>
 - [12] Nakamura, Y., Tsukada, Y., Matsushashi, N., Murano, T., Shiozawa, M., Takahashi, Y., *et al.* (2024) Colorectal Cancer Recurrence Prediction Using a Tissue-Free Epigenomic Minimal Residual Disease Assay. *Clinical Cancer Research*, **30**, 4377-4387. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-24-1651>
 - [13] Slater, S., Bryant, A., Aresu, M., Begum, R., Chen, H., Peckitt, C., *et al.* (2024) 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. *Clinical Cancer Research*, **30**, 3459-3469. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-24-0226>
 - [14] Tara, N., Zubair, H., Sultany, A., Tayyab, H., Sharma, A., Yasir, M., *et al.* (2026) Tumor-Informed versus Tumor-Agnostic ctDNA Assays for Molecular Residual Disease Detection in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*, **44**, Article No. 3595. https://doi.org/10.1200/jco.2026.44.16_suppl.3595
 - [15] Cambor, D.G., Martínez-Castedo, B., Martín-Arana, J., Gimeno-Valiente, F., García-Micó, B., Martínez-Picó, F., *et al.* (2026) Clinical Performance of Tumor-Informed versus Tumor-Agnostic ctDNA Assays for Colorectal Cancer Recurrence: A Systematic Review and Diagnostic Accuracy Meta-Analysis. *Cancer Treatment Reviews*, **142**, Article ID: 103066. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2025.103066>
 - [16] Liu, W.Y., Li, Y.F., Tang, Y., Song, Q., Wang, J., Li, N., *et al.* (2022) Response Prediction and Risk Stratification of Patients with Rectal Cancer after Neoadjuvant Therapy through an Analysis of Circulating Tumour DNA. *eBioMedicine*, **78**, Article ID: 103945. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103945>
 - [17] Nguyen, T., Nguyen Hoang, V., Nguyen, T.H., Tran, T.H., Nguyen, N., Le Vo, T.T., *et al.* (2025) Tumor-Naïve Multimodal Profiling of Circulating Tumor DNA to Detect Minimal Residual Disease in Solid Tumors. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **17**. <https://doi.org/10.1177/17588359251393090>
 - [18] Solar Vasconcelos, J.P., Titmuss, E., Navarro, F., Ravi, N., Abbott, C., Hegebarth, D., *et al.* (2026) Molecular Residual Disease (MRD) Detection Using an Ultra-Sensitive Assay in a Prospective Colorectal Cancer Cohort: The VICTORI Study. *Journal of Clinical Oncology*, **44**, Article No. 3629. https://doi.org/10.1200/jco.2026.44.16_suppl.3629
 - [19] Li, X.X., Liu, T., Bacchiocchi, A., Li, M., Cheng, W., Wittkop, T., *et al.* (2024) Ultra-Sensitive Molecular Residual Disease Detection through Whole Genome Sequencing with Single-Read Error Correction. *EMBO Molecular Medicine*,

- 16, 2188-2209. <https://doi.org/10.1038/s44321-024-00115-0>
- [20] Watanabe, J., Kagawa, Y., Ando, K., Uemura, M., Fujimoto, Y., Suwa, Y., *et al.* (2025) Circulating Tumor DNA for Predicting Complete Response to Total Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: ENSEMBLE-2. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, Article No. 284. https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.4_suppl.284
- [21] Tie, J., Wang, Y., Loree, J.M., Cohen, J.D., Wong, R., Price, T., *et al.* (2025) Circulating Tumor DNA-Guided Adjuvant Therapy in Locally Advanced Colon Cancer: The Randomized Phase 2/3 DYNAMIC-III Trial. *Nature Medicine*, **31**, 4291-4300. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-04030-w>
- [22] Tie, J., Wang, Y.X., Loree, J.M., Cohen, J.D., Espinosa, D., Wong, R., *et al.* (2025) ctDNA-Guided Adjuvant Chemotherapy Escalation in Stage III Colon Cancer: Primary Analysis of the ctDNA-Positive Cohort from the Randomized AGITG Dynamic-III Trial (intergroup Study of AGITG and CCTG). *Journal of Clinical Oncology*, **43**, Article No. 3503. https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.16_suppl.3503
- [23] Coakley, M.F., Pascual, J. and O'Reilly, S. (2025) Circulating Tumour DNA Assays in Focus: Highlights from ASCO 2025 for Clinicians. *BJC Reports*, **3**, 1-3. <https://doi.org/10.1038/s44276-025-00181-y>
- [24] Nakamura, Y., Watanabe, J., Akazawa, N., Hirata, K., Kataoka, K., Yokota, M., *et al.* (2024) ctDNA-Based Molecular Residual Disease and Survival in Resectable Colorectal Cancer. *Nature Medicine*, **30**, 3272-3283. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03254-6>
- [25] Watanabe, J., Oki, E., Kotani, D., Nakamura, Y., Mishima, S., Bando, H., *et al.* (2023) Postoperative Circulating Tumor DNA-Based Molecular Residual Disease in Patients with *BRAF* V600E and MSI-H Colorectal Cancer: Updated Results from GALAXY Study in the CIRCULATE-Japan. *JCO Global Oncology*, **9**, Article No. 32. https://doi.org/10.1200/go.2023.9.supplement_1.32
- [26] Shah, P.K., Aushev, V.N., Ensor, J., Sanchez, S.A., Wang, C.G., Cannon, T.L., *et al.* (2025) Circulating Tumor DNA for Detection of Molecular Residual Disease (MRD) in Patients (pts) with Stage II/III Colorectal Cancer (CRC): Final Analysis of the BESPOKE CRC Sub-Cohort. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, Article No. 15. https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.4_suppl.15
- [27] Nowak, J.A., Shi, Q., Twombly, T., Pederson, L.D., Ma, C., Väyrynen, J.P., *et al.* (2025) Prognostic and Predictive Role of Circulating Tumor DNA (ctDNA) in Stage III Colon Cancer Treated with Celecoxib: Findings from CALGB (Alliance)/SWOG 80702. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, LBA14. https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.4_suppl.lba14
- [28] Kotani, D., Oki, E., Nakamura, Y., Yukami, H., Mishima, S., Bando, H., *et al.* (2023) Molecular Residual Disease and Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Colorectal Cancer. *Nature Medicine*, **29**, 127-134. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02115-4>
- [29] Killock, D. (2023) Early MRD Predicts Disease Recurrence and Benefit from Adjuvant Chemotherapy in CRC. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **20**, Article No. 137. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00737-2>
- [30] Oki, E., Kotani, D., Nakamura, Y., Mishima, S., Bando, H., Yukami, H., *et al.* (2023) Circulating Tumor DNA Dynamics as an Early Predictor of Recurrence in Patients with Radically Resected Colorectal Cancer: Updated Results from GALAXY Study in the CIRCULATE-Japan. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 3521-3521. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.3521
- [31] Nakamura, Y., Kaneva, K., Lo, C., Neems, D., Freaney, J.E., Boulos, H., *et al.* (2025) A Tumor-Naïve CtDNA Assay Detects Minimal Residual Disease in Resected Stage II or III Colorectal Cancer and Predicts Recurrence: Subset Analysis from the GALAXY Study in CIRCULATE-Japan. *Clinical Cancer Research*, **31**, 328-338. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-24-2396>
- [32] Pellatt, A.J., Bent, A., Hornstein, N., Parseghian, C., Huey, R., Raghav, K., *et al.* (2025) Phase II Trial of TAS-102 in Colorectal Cancer Patients with Circulating Tumor DNA-Defined Minimal Residual Disease after Adjuvant Therapy: INTERCEPT-TT. *JCO Precision Oncology*, **9**, e2500142. <https://doi.org/10.1200/po-25-00142>
- [33] 中华医学会病理学分会, 国家病理质控中心, 吴焕文, 等. 实体瘤分子残留病灶检测共识[J]. 中华病理学杂志, 2024, 53(11): 1088-1096.
- [34] 中国临床肿瘤学会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南 2025 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025.
- [35] National Comprehensive Cancer Network (2025) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 1.2025.
- [36] Martelli, V., Vidal, J., Salvans, S., Fernández, C., Badia-Ramentol, J., Linares, J., *et al.* (2025) Liquid Biopsy in Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: Current Evidence and Future Perspectives. *Cancers*, **17**, Article No. 1461. <https://doi.org/10.3390/cancers17091461>
- [37] Bansal, V.V., Belmont, E., Godley, F., Dhiman, A., Witmer, H.D., Li, S., *et al.* (2024) Utility of Circulating Tumor DNA Assessment in Characterizing Recurrence Sites after Optimal Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of the American College of Surgeons*, **238**, 1013-1020. <https://doi.org/10.1097/xcs.0000000000001028>
- [38] Henriksen, T.V., Reinert, T., Christensen, E., Sethi, H., Birkenkamp-Demtröder, K., Gögenur, M., *et al.* (2020) The

- Effect of Surgical Trauma on Circulating Free DNA Levels in Cancer Patients—Implications for Studies of Circulating Tumor DNA. *Molecular Oncology*, **14**, 1670-1679. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12729>
- [39] Hadd, A.G., Silvestro, A., McKelvey, B.A., Baden, J., Bormann Chung, C., Brown, B., *et al.* (2025) Establishing a Common Lexicon for Circulating Tumor DNA Analysis and Molecular Residual Disease: Insights from the BLOODPAC Consortium. *Clinical and Translational Science*, **18**, e70185. <https://doi.org/10.1111/cts.70185>
- [40] Wu, H., Kalashnikova, E., Mehta, S., Salari, R., Sethi, H., Zimmermann, B., *et al.* (2020) Characterization of Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential Mutations from Germline Whole Exome Sequencing Data. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1525-1525. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.1525
- [41] Swanton, C., Venn, O., Aravanis, A., Hubbell, E., Maddala, T., Beausang, J.F., *et al.* (2018) Prevalence of Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential (CHIP) Measured by an Ultra-Sensitive Sequencing Assay: Exploratory Analysis of the Circulating Cancer Genome Atlas (CCGA) Study. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, Article No. 12003. https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.12003
- [42] Arisi, M.F., Dotan, E. and Fernandez, S.V. (2022) Circulating Tumor DNA in Precision Oncology and Its Applications in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 4441. <https://doi.org/10.3390/ijms23084441>
- [43] Arango-Argoty, G., Haghighi, M., Sun, G.J., Choe, E.Y., Markovets, A., Barrett, J.C., *et al.* (2025) An Artificial Intelligence-Based Model for Prediction of Clonal Hematopoiesis Variants in Cell-Free DNA Samples. *NPJ Precision Oncology*, **9**, 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41698-025-00921-w>
- [44] Lutfi, A., Afghan, M.K., Swed, B. and Kasi, P.M. (2023) False-Positive Liquid Biopsy Assays Secondary to Overlapping Aberrant Methylation from Non-Cancer Disease States. *Case Reports in Oncology*, **16**, 1536-1541. <https://doi.org/10.1159/000535174>
- [45] Gimeno-Valiente, F., Martín-Arana, J., Tébar-Martínez, R., Gambardella, V., Martínez-Ciarpaglini, C., García-Micó, B., *et al.* (2023) Sequencing Paired Tumor DNA and White Blood Cells Improves Circulating Tumor DNA Tracking and Detects Pathogenic Germline Variants in Localized Colon Cancer. *ESMO Open*, **8**, Article ID: 102051. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102051>
- [46] 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>
- [47] Martínez-Castedo, B., Camblor, D.G., Martín-Arana, J., Carbonell-Asins, J.A., García-Micó, B., Gambardella, V., *et al.* (2025) Minimal Residual Disease in Colorectal Cancer. Tumor-Informed versus Tumor-Agnostic Approaches: Unraveling the Optimal Strategy. *Annals of Oncology*, **36**, 263-276. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.12.006>
- [48] LABline (2024) Blood-Based MRD Test for Cancer Recurrence Can Generate Cost Savings in Colorectal Cancer Treatment, Finds Study in JAMA Health Forum. <https://www.labline.com/>
- [49] Chalabi, M., Verschoor, Y.L., Tan, P.B., Balduzzi, S., Van Lent, A.U., Grootsholten, C., *et al.* (2024) Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer. *New England Journal of Medicine*, **390**, 1949-1958. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2400634>
- [50] Luo, Z.K., Wang, D.J., Wang, Z.X., Zhao, H. and Xiang, R. (2025) Is Neoadjuvant Immunotherapy Feasible for Patients with dMMR/MSI-H Locally Advanced Colorectal Cancer? A Retrospective Study. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1645412. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1645412>
- [51] Wu, M.Q., Zhang, R.X., Wu, X., Lv, G., Xu, J., Chen, Y., *et al.* (2026) Efficacy and Safety of Tislelizumab as Neoadjuvant Therapy Combined with MRD Monitoring in Locally Advanced dMMR/MSI-H Colon Cancer: A Prospective Pilot Study. *Journal of Clinical Oncology*, **44**, 3651-3651. https://doi.org/10.1200/jco.2026.44.16_suppl.3651
- [52] Wong, E.Y.T., Damle, S.R., Shiu, K., Cohen, S.A. and Lieu, C.H. (2026) Immunotherapy in Localized Colorectal Cancer: Current Practice and Future Directions. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, **46**, e520600. <https://doi.org/10.1200/edbk-26-520600>