

# 胃癌分子残留病灶检测与临床应用 中国专家共识(2023 版)

中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师专家工作组

通信作者:曹晖,上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科,上海 200127, Email: caohuishcn@hotmail.com; 陈凛,北京大学国际医院胃肠外科,北京 102206, Email: chenlinbj@vip.sina.com; 王争,上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科,上海 200127, Email: wangzh1972@126.com; 刘凤林,复旦大学附属肿瘤医院胃外二科,上海 200032, Email: fenglinliu@hotmail.com

**【摘要】** 胃癌是常见的恶性肿瘤之一,具有异质性强、侵袭性高和分子分型复杂等特征。尽管手术、放化疗、靶向和免疫治疗等多种综合治疗手段改善了胃癌患者生存状况,但隐匿的转移或复发常无法及时发现,严重影响患者预后。基于循环肿瘤 DNA 检测技术评估分子残留病灶(MRD)已初步应用于多种实体肿瘤,并在临床研究中证实其具备良好预测复发风险和预后能力。目前国内对于胃癌 MRD 检测和临床应用了解不足,尚未建立统一共识。因此,本共识的制订旨在推动胃癌 MRD 检测与临床应用的规范化,为胃癌患者制订更加精准的临床治疗策略提供理论依据和规范操作流程。

**【关键词】** 胃肿瘤; 分子残留病灶; 循环肿瘤 DNA; 专家共识

**基金项目:**国家自然科学基金项目(82172803、82373381、82270552、82070570);上海市科技创新行动计划自然科学基金项目(23ZR1439400)

## Chinese expert consensus on detection and clinical application of molecular residual disease for gastric cancer (2023 edition)

The Expert Working Group of Chinese Society of Upper Gastrointestinal Surgeons, Chinese Medical Doctor Association

Corresponding authors: Cao Hui, Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China, Email: caohuishcn@hotmail.com; Chen Lin, Department of Gastrointestinal Surgery, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China, Email: chenlinbj@vip.sina.com; Wang Zheng, Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China, Email: wangzh1972@126.com; Liu Fenglin, the Second Ward of Department of Gastric Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, Email: fenglinliu@hotmail.com

**【Abstract】** Gastric cancer is one of the most common malignant tumors, characterized by strong heterogeneity, high aggressiveness and complicated molecular type. Although comprehensive treatments such as surgery, chemo-radiotherapy, targeted therapy, and immunotherapy have improved the survival of patients with gastric cancer, occult metastasis or recurrence often cannot be detected in a timely manner, seriously affecting the prognosis of patients. The evaluation of molecular residual disease (MRD) based on circulating tumor DNA detection has been preliminarily applied to various solid tumors, and has been confirmed in clinical studies to have good predictive ability for recurrence and prognosis. Currently, a unified consensus on MRD detection and clinical application for gastric cancer has not yet been established in China. Therefore, this consensus aims

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231008-00129

收稿日期 2023-10-08

引用本文:中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师专家工作组.胃癌分子残留病灶检测与临床应用中国专家共识(2023 版)[J].中华消化外科杂志,2023,22(10):1147-1154. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231008-00129.



to promote the standardization of gastric cancer MRD detection in clinical application, and bring more accurate clinical treatment strategies to patients with gastric cancer.

**[Key words]** Stomach neoplasms; Molecular residual disease; Circulating tumor DNA; Expert consensus

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (82172803, 82373381, 82270552, 82070570); Project of Science and Technology Commission of Shanghai (23ZR 1439400)

胃癌是全世界第 5 大常见恶性肿瘤和第 4 大恶性肿瘤死亡原因,根据 2020 年全球癌症流行病学数据库统计结果显示:我国是全球胃癌发病人数和死亡人数最多的国家,每年新发病例 47.8 万,死亡病例 37.3 万<sup>[1]</sup>。中国国家癌症中心发布最新数据显示:胃癌的发病率在恶性肿瘤中排名第 3 位,其中进展期胃癌约占 80%<sup>[2-3]</sup>。现阶段,虽然早期胃癌治疗效果满意,但进展期胃癌复发率仍较高<sup>[4]</sup>。随着医疗水平发展,外科手术、放化疗、靶向和免疫等综合治疗手段已初现成效,但进展期胃癌患者的预后仍差强人意。影响患者的预后因素主要是复发和转移,筛查和早期发现复发和转移人群是临床工作的重点和难点。为了满足该临床需求,亟需一种创伤小、灵敏度和准确率高的检测方法。

肿瘤微小残留病灶的概念源于血液肿瘤,是指经诱导化疗获完全缓解后或经过骨髓移植治疗后,体内仍残留少量肿瘤细胞的状态。实体肿瘤的微小残留病灶常被称为分子残留病灶(molecular residual disease, MRD),是指经过治疗后,传统的影像学检查(包括 PET 或 PET/CT)或实验室检测方法不能发现,但通过细胞分子生物学方法,如流式细胞术、定量 PCR 和二代测序(next-generation sequencing, NGS)在血液等液体活检中发现的肿瘤来源分子异常,提示肿瘤细胞持续存在或临床进展可能<sup>[5]</sup>。2023 年由中国抗癌协会胃癌专业委员会牵头撰写的《胃癌高通量测序临床应用中国专家共识》推荐 I~III 期术后辅助治疗胃癌患者检测 MRD 从而监测术后复发<sup>[6]</sup>。

液体活检是一种非侵入性的检测方法,其优点主要是微创性和可重复采样,并可实时监测肿瘤的动态变化、评估疗效和预测预后。肿瘤的液体活检对象主要包括循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、循环肿瘤细胞和外泌体等<sup>[7]</sup>。其中,ctDNA 是指主要来源于原发肿瘤、转移灶或循环肿瘤细胞等释放到循环系统中的肿瘤基因组片段,其半衰期较短,约为 2 h<sup>[8]</sup>。ctDNA 的长度与健康人 DNA 长度具有较大差异,前者长度通常 <150 bp,后者长度约为 167 bp<sup>[9]</sup>。ctDNA 携带肿瘤特异性遗传或表观遗

传变异,如点突变、插入、缺失、重排、拷贝数变异(copy number variation, CNV)和甲基化,使其成为重要的生物标志物<sup>[10]</sup>。ctDNA 可实时反映体内肿瘤状态,与肿瘤的发展和演变、休眠和抵抗、转移和复发密切相关,已逐渐成为肿瘤学领域的分子研究热点,也是临床应用最广泛的液体活检生物标志物之一。由于目前对于胃癌 MRD 检测已经逐步在临床开展,既往已有小样本回顾性研究报道,但暂无基于证据的共识或指南。因此,中国医师协会外科医师分会消化道外科医师专家工作组组织我国胃癌外科学、肿瘤学、医学检验学等领域专家,制订基于临床证据并结合多学科专家经验的《胃癌分子残留病灶检测与临床应用中国专家共识(2023 版)》,以期为医务人员在制订规范化、标准化的胃癌 MRD 检测方案提供依据和参考。

## 一、共识的证据和推荐级别

### (一)证据级别

A 级:基于高质量系统评价的研究结果。

B 级:诊断和预后类问题基于横断面或队列研究结果,治疗类问题基于 RCT 结果。

C 级:诊断和预后类问题基于 non-consecutive study,治疗类问题基于非 RCT 或其他随访研究。

D 级:基于病例对照研究或病例系列。

### (二)推荐级别

强推荐:充分考虑证据的质量,患者可能的预防、诊断和治疗成本面而最终得出推荐意见。

弱推荐:证据价值参差不齐,推荐意见存在不确定性,或推荐意见可能会有较差的成本疗效比等,更倾向于较低等级推荐。

## 二、胃癌 MRD 的特性

近年来,在实体肿瘤中,MRD 与患者术后复发和预后分层之间相关性证据不断积累,2022 年报道的 LUNGCA-1 研究和另 1 项国内前瞻性观察性研究均发现 MRD 检测在 I~III 期非小细胞肺癌术后长期随访和预测复发的重要意义<sup>[11-12]</sup>。在胃癌中,2020 年发表的 1 项基于 CRITICS 研究队列的拓展研究中,对于研究入组的 50 例 IB~IVA 期胃癌患者分别在围手术期治疗前后和手术后检测 ctDNA 评估 MRD。

中位随访 42 个月结果显示:11 例术后 ctDNA 阴性患者均存活且无肿瘤复发;9 例术后 ctDNA 阳性患者中,6 例肿瘤复发并最终死于疾病转移。术后 ctDNA 阳性患者的中位无事件生存时间和总生存时间(overall survival, OS)均显著缩短,疾病复发风险提高 21.8 倍。采用 ctDNA 检测预测疾病复发时间为 1.3 个月,而常用临床检测手段则长达 10.2 个月,ctDNA 检测 MRD 可平均提前 8.9 个月预测疾病复发。新辅助治疗效果评价显示:术后实现病理学完全缓解和显著缓解(即 TRG 1~2 级)患者术前的 ctDNA 检测均为阴性,70%(30/43)患者术前 ctDNA 分析与术后病理学反应一致,提示术前 ctDNA 检测有望成为判断新辅助治疗疗效的潜在标志物<sup>[13]</sup>。

尽管 ctDNA 检测已在多种实体瘤中显示较好的应用效果,但胃癌 MRD 检测时仍应考虑其特性:

1. 早期胃癌 ctDNA 检出率低。1 项基于甲基化的 ctDNA 检测应用于多个早期肿瘤的研究结果显示: I 期胃癌的灵敏度为 16.7%(1/6),与 I 期肝癌或胆管癌的 100% 和 I 期结直肠癌的 43.3% 比较,检出率较低<sup>[14]</sup>。另 1 项研究结果显示: I 期和 II 期胃癌术前 ctDNA 阳性率为 21%(4/19),T1 期胃癌未在术前检测到 ctDNA<sup>[15]</sup>。上述研究结果表明早期胃癌肿瘤 DNA 释放入血液的可能性较低。

2. 胃癌 ctDNA 的脱落受多种因素影响。胃癌的 T 分期、肿瘤体积、肿瘤位置、Lauren 分型和淋巴结状态均可能与 ctDNA 脱落水平相关。2020 年 1 项前瞻性队列研究结果显示:较高 T 分期( $P=0.005$ )或淋巴结阳性( $P=0.029$ )患者的 ctDNA 阳性率更高,从肿瘤原发部位而言,贲门部肿瘤较胃体部( $P=0.007$ )和非贲门部( $P=0.034$ )肿瘤具有更高的 ctDNA 水平。同时,ctDNA 阳性组肿瘤平均体积为  $9.0\text{ cm}^3$ ,而 ctDNA 阴性组则为  $4.5\text{ cm}^3$ ( $P=0.0582$ ),尽管统计学比较,差异无显著意义,但提示肿瘤体积和 ctDNA 阳性之间有正相关的趋势。多因素分析结果显示:T 分期是 ctDNA 脱落预测因子( $P=0.006$ )<sup>[15]</sup>。CRITICS 研究结果显示:在治疗前未检测出 ctDNA 的胃癌患者中,61% 为弥漫型亚型,提示在该亚型中 DNA 脱落可能存在潜在差异<sup>[13]</sup>。

3. 胃癌特有的基因组变异图谱。胃癌常见的体细胞突变发生在 TP53、PIK3CA、KRAS、ARID1A、APC 等基因,而胃癌也更容易发生基因组大片段变异,例如染色体不稳定型和 ERBB2、EGFR、KRAS 等基因扩增<sup>[16-17]</sup>。现有主要的 MRD 检测技术还不能稳定地检出基因组大片段变异。

4. 胃癌具有较强的异质性。胃癌肿瘤间异质性体现在有多种分型和亚型,包括组织病理学分型如 Lauren 分型、WHO 分型等;基因组分型,如 TCGA 分型<sup>[16]</sup>;转录组结合其他多组学分型,如 ACRG 分型<sup>[17]</sup>。同时,胃癌存在高度的瘤内异质性,其典型代表就是混合型胃癌,即同一个肿瘤中含有  $\geq 2$  种病理学成分,且更易复发和转移。2023 年 1 项胃癌单细胞多组学分析揭示混合型胃癌具有强烈的空间异质性,同一例患者不同取样位置和相同取样位置包含的肿瘤细胞遗传克隆、DNA 甲基化亚群和转录组亚群均可以存在差异<sup>[18-19]</sup>。胃癌的不同组织病理学分型、分子分型、肿瘤分期和肿瘤部位造成不同的预后差异,而自身的异质性更导致不同病理学类型、不同部位的病灶或不同分子分型发生突变情况也存在差异。上述因素均会增加 ctDNA 检测结果和解读的复杂性。

**推荐意见 1:**胃癌 MRD 是指经过治疗后,传统的影像学检查(包括 PET 或 PET/CT)或常规实验室检测方法不能发现,但通过分子生物学方法,如液体活检发现的肿瘤来源的分子异常,提示胃癌的持续存在或临床进展可能(强推荐,证据级别 B 级)。

**推荐意见 2:**基于 ctDNA 检测对于胃癌 MRD 的评估结果应用于临床仍需要综合胃癌组织分型、分子分型、肿瘤可测量病灶和肿瘤分期等多种因素共同分析和解读(强推荐,证据级别 B 级)。

**推荐意见 3:**基于 I 期胃癌 ctDNA 检出率低,不推荐常规行 MRD 检测。(强推荐,证据级别 B 级)

### 三、胃癌 MRD 检测的技术策略

基于 NGS 的 MRD 检测主要有两大技术策略,包括:

1. 肿瘤先验分析。主要方法是对肿瘤组织进行 NGS 检测,绘制患者个性化图谱并在外周血 ctDNA 中追踪组织检出的个性化变异<sup>[20-21]</sup>。该策略主要优点是可追踪范围广、测序深度高、灵敏度和特异度均较高,主要劣势是无法解决肿瘤异质性问题。由于胃癌组织异质性较强,尤其是中晚期胃癌侵袭性强,肿瘤细胞进化快易产生新变异,从而导致无法有效动态追踪肿瘤变化<sup>[16-17,22]</sup>。目前,还有一种方法是在 NGS 检测后采用固定化、商品化基因 panel 检测外周血 ctDNA 突变情况,但其缺点在于无法真正实现个体化检测,变异检出的特异度和灵敏度均相对较低,但其优点在于简单易行、检测周期短、费用低。

2. 肿瘤未知分析。该方法无需肿瘤组织信息,

仅用外周血进行 ctDNA 变异检测<sup>[23]</sup>。该策略主要优势是可解决肿瘤异质性、继发耐药等问题,适用于无组织或不易取到肿瘤组织的患者,且成本相对较低。但因缺乏组织先验结果,现阶段变异检出的特异度和灵敏度均相对较低。

**推荐意见 4:**胃癌 MRD 检测目前还处于探索阶段,基于目前临床实际情况,患者就诊时多有胃镜取材和手术大体标本。因此,肿瘤先验分析可能更符合临床需求。当临床上组织样本不可取时,可进行肿瘤未知分析(强推荐,证据级别 B 级)。

#### 四、胃癌 MRD 检测的技术难点

随着 MRD 临床应用价值逐步受到关注,出现越来越多商业化 MRD 检测平台,但目前国内外尚无获批针对胃癌的 MRD 产品,而以 ctDNA 为基础的胃癌 MRD 检测与常规 ctDNA 检测比较,其检测技术及分析策略有本质区别,因此,必须对其基本技术要求进行规范。

1. ctDNA 在外周血中变异丰度低,测序深度要求高。早期实体瘤患者释放到外周血中的 ctDNA 含量非常少,ctDNA 水平突变等位基因频率通常 < 1%<sup>[24-25]</sup>。再加上实验过程中的耗损,需要较高的测序深度才能有效提高变异检出的灵敏度。多项研究结果显示:对于早期肿瘤患者测序深度 > 3 万×时数据达到饱和<sup>[26-28]</sup>。《ctDNA 高通量测序临床实践专家共识(2022 年版)》<sup>[29]</sup>和《胃癌高通量测序临床应用中国专家共识》<sup>[6]</sup>均推荐 MRD 检测技术标准可稳定检出丰度 ≥ 0.02% 的 ctDNA。

由于肿瘤基因变异极具复杂性和个体差异,且外周血的 ctDNA 含量非常低,很容易在 DNA 分离过程中丢失,因此,临床实践中单基因检测有很大的局限性。如单基因 KRAS 预测复发仅为 15.6%,而采用多基因检测检出的 ctDNA 阳性患者复发率高达 88.2%<sup>[30-31]</sup>。

**推荐意见 5:**为有效提高 ctDNA 检出丰度,每次抽取 ≥ 10 mL 外周血(强推荐,证据级别 B 级)。

**推荐意见 6:**为稳定检出外周血等体液中 ctDNA 变化,推荐采用多基因 panel 检测(强推荐,证据级别 B 级)。

**推荐意见 7:**肿瘤分期与血浆中游离 DNA 含量成正比,对于围手术期的胃癌患者测序深度需要 > 3 万×(强推荐,证据级别 B 级)。

2. 背景噪声大。单纯增加测序数据量和深度会带来严重的背景噪声和克隆性造血等问题,可能导致 MRD 结果的假阴性或假阳性,降噪算法是

MRD 检测的关键性技术。目前降噪算法主要通过单分子标签技术结合人工智能算法对噪声进行过滤判断<sup>[27-28,32]</sup>。基于 ChosenMIP 多组学人工智能平台,结合健康人背噪库、阴性背噪库和克隆性造血数据库,依据片段特征等信息进行多重降噪,在 25 ng 投入量的情况下,追踪 8 个突变位点,可以达到 0.01% 的最低检出限;投入量和追踪位点足够时,检出限可低至 0.002%。因此,临床应用的检测手段必须满足组织和血液 ctDNA 精准测序、可靠的背景降噪、ctDNA 定量算法以及多重检验。

**推荐意见 8:**进行胃癌 MRD 检测时,需选择降噪算法可靠的产品,确保检测结果准确性(强推荐,证据级别 B 级)。

#### 五、胃癌 MRD 检测的报告要求

依据美国分子病理学协会、临床肿瘤学会和病理学家协会对于肿瘤序列变异检测解读及报告标准和指南的联合共识<sup>[33]</sup>、《ctDNA 高通量测序临床实践专家共识(2022 年版)》<sup>[30]</sup>和《胃癌高通量测序临床应用中国专家共识》<sup>[6]</sup>,胃癌 MRD 基因检测范围应至少覆盖临床意义明确(I 级)和有潜在临床意义(II 级)体细胞突变,报告必须注明信息包括取材部位和组织病理学类型等样本信息、变异位点等位基因频率(variant allele frequency, VAF)值、检测样本的细胞游离 DNA 和 ctDNA 浓度。

**推荐意见 9:**胃癌 MRD 基因检测应包括 I 类和 II 类基因变异,报告内容应包含基因检测范围及 MRD 评估结果(强推荐,证据级别 A 级)。

#### 六、进展期胃癌 MRD 检测的临床应用

多项临床研究结果证实:MRD 检测可预测接受根治性手术后胃癌患者的复发风险和预后,而术后或接受辅助治疗后纵向监测可实时评估复发动态,相比影像学可提前 6 个月预测复发。1 项回顾性研究纳入 212 例 I~III 期食管癌和胃癌患者(包括 88 例胃癌和 59 例食管胃结合部癌),中位随访时间为 417 d。其研究结果显示:术后任一时间点(无论是否接受术后辅助治疗)检出 ctDNA 阳性患者复发率为 88.2% (30/34),而 ctDNA 阴性患者仅为 5.5% (5/91),多因素分析也显示 ctDNA 阳性是无复发生存(recurrence free survival, RFS)的独立危险因素。为进一步探究 ctDNA 检测窗,术后 16 周内辅助治疗前行 ctDNA 检测,其中 23.5% (16/68) 患者为 ctDNA 阳性,复发率高达 81.2% (13/16);而 ctDNA 阴性患者仅为 13.5% (7/52)<sup>[31]</sup>。另 1 项前瞻性研究纳入 46 例接受根治性手术的 I~III 期胃癌患者,术后 9~48 d

内辅助治疗前 ctDNA 阳性患者复发率为 100%，而 ctDNA 阴性患者复发率为 32%，两者比较，差异有统计学意义 ( $P=0.0015$ )。在术后纵向随访期间的任何时间，ctDNA 阳性与更短的无疾病生存 (disease free survival, DFS) 和 OS 相关，ctDNA 检测预测复发较影像学检查平均提前 6 个月<sup>[15]</sup>。2020 年欧洲肿瘤学会会议报道的 1 项前瞻性研究纳入 42 例可切除 I~III 期胃癌，患者均行胃癌根治术，术后中位时间 7 d 内检测出血浆 ctDNA 阳性患者中 60% (6/10) 复发，1 年 DFS 率为 25.4%；ctDNA 阴性患者 18.8% (6/32) 复发，1 年 DFS 率为 73.2%<sup>[34]</sup>。纳入 22 例行根治性手术的食管胃结合部腺癌患者的队列研究，术后中位时间 50 d ctDNA 阳性患者 (7/22) 中位 DFS 显著低于 ctDNA 阴性患者 (15/22)，12.5 个月比未达到， $P=0.03$ ， $HR=0.1$ <sup>[35]</sup>。

**推荐意见 10:** 进展期胃癌在根治性手术后或术后首次随访时，可考虑行 MRD 检测；若接受辅助治疗则建议在治疗前接受 MRD 检测，有助于判断预后和制订进一步的治疗随访策略 (强推荐，证据级别 B 级)。

**推荐意见 11:** 如进展期胃癌根治性手术后 MRD 检测阳性或在随访期间转为阳性患者需进行密切随访，并结合其他检查结果调整治疗策略 (弱推荐，证据级别 C 级)。

对于接受新辅助治疗的进展期胃癌患者，MRD 检测同样可预测生存复发风险。2023 年 ASCO-GI 报道的 1 项回顾性研究纳入 45 例完成新辅助治疗和根治性手术且术后病理学评估为完全缓解或接近完全缓解 (TRG 0~1 级) 的 I~III 期胃癌和食管癌患者。在术后第 16 周 MRD 检测窗发现 ctDNA 阳性患者的复发率为 66.7% (2/3)，阴性患者则为 11.1% (2/18)，ctDNA 阳性与 RFS 缩短呈显著相关 ( $HR=23.0$ ， $P=0.012$ )；而在术后任一时间点 ctDNA 阳性患者的复发率为 87.5% (7/8)，阴性患者为 7.4% (2/27)，两组患者 RFS 比较，差异有统计学意义 ( $P<0.0001$ )<sup>[36]</sup>。同时，MRD 作为生物标志物还能预测胃癌新辅助治疗疗效。在 INFINITY 研究的队列 1 中，对高度微卫星不稳定性/错配修复蛋白表达缺失/EB 病毒阳性的可切除胃癌或食管胃结合部腺癌患者同时使用 CTLA-4 抑制剂和 PD-L1 抑制剂进行新辅助治疗，术后病理学完全缓解率为 60% (9/15)，这部分患者的术前 ctDNA 检测均为阴性<sup>[37]</sup>。在基于 CRITICS 研究队列的拓展研究中，也有类似发现<sup>[13]</sup>。这提示 ctDNA 在预测胃癌新辅助治疗疗效和评估病理反

应方面显示出潜在的应用价值。

**推荐意见 12:** 接受新辅助治疗的局部进展期胃癌患者在治疗过程中可考虑行 MRD 动态监测 (强推荐，证据级别 C 级)。

**推荐意见 13:** 接受新辅助治疗的局部进展期胃癌患者术前 MRD 检测有助于预测病理反应和降期情况，故建议基于 MRD 开展局部进展期胃癌的围手术期临床试验，有望提供更为精准的治疗方案 (强推荐，证据级别 C 级)。

## 七、晚期胃癌 MRD 检测的临床应用

随着多种临床治疗手段的发展，晚期胃癌治疗的客观缓解率有明显提升，生存时间也获得延长，尤其对于经过治疗后获得完全缓解的晚期患者，MRD 动态监测能更为有效地评估临床获益和判断耐药情况，具备帮助患者获得更久持续缓解时间和更长生存时间的潜在价值。

1. 预测晚期胃癌的疗效和预后。ctDNA 作为生物标志物在晚期胃癌疗效和预后预测中的应用已获得初步成果，基于 ctDNA 评估 MRD 在胃癌中的应用也值得进一步探索研究。1 项纳入 138 例接受标准方案化疗或靶向治疗的转移性胃肠道肿瘤患者的研究，初始治疗后的不同时间点 (2 周、4 周、8 周、每 8 周直至出现疾病进展) 进行 ctDNA、肿瘤标志物检测和影像学检查，结果显示：在治疗后第 4 周和第 8 周的 ctDNA 变化均能很好地预测临床获益 (部分缓解和疾病稳定)；而在 90% 的临床相关特异性阈值下，治疗后第 4 周 ctDNA 变化比肿瘤标志物能更有效地预测临床获益，灵敏度分别为 60% 和 24%，差异有统计学意义 ( $P<0.0109$ )<sup>[38]</sup>。国内 1 项研究纳入 46 例接受 PD-1 抑制剂治疗的转移性胃癌患者，检测其中 43 例患者血液样本 ctDNA 作为基线，其中 88.4% 的患者携带  $\geq 1$  个胚系突变，且与组织样本的测序结果保持一致；治疗后最大体细胞变异 VAF 值下降  $>25\%$  患者 PFS 显著延长 (7.3 个月比 3.6 个月， $P=0.0011$ )，客观缓解率较高 (53.3% 比 13.3%， $P=0.06$ )<sup>[39]</sup>。1 项韩国研究结果显示：接受 PD-1 抑制剂治疗的晚期胃癌，治疗 6 周后 ctDNA 的变化情况可以有效预测治疗反应和 PFS，ctDNA 降低意味着更好预后<sup>[40]</sup>。基于 ctDNA 检测的 MRD 作为晚期胃癌免疫治疗疗效预测的标志物具有广阔临床应用前景。因此，现阶段有必要开展晚期胃癌 MRD 检测的前瞻性研究。

**推荐意见 14:** 晚期胃癌治疗后达到病理学完全缓解患者，可考虑进行动态 MRD 监测，结合其

他检查结果综合评估有望指导进一步治疗策略(强烈推荐,证据级别 C 级)。

**推荐意见 15:**晚期胃癌目前尚缺乏针对 MRD 的相关研究。因此,建议在晚期胃癌治疗后达到病理学完全缓解患者中开展基于 MRD 的治疗策略研究(强烈推荐,证据级别 C 级)。

2. 评估药物敏感和预测耐药。目前已有多项小样本研究将 ctDNA 作为评估化疗药物敏感和耐药生物标志物。2022 年国内 1 项针对以铂类为基础的晚期胃癌一线化疗方案的研究结果显示:血浆 ctDNA 中拷贝数不稳定、拷贝数变异和 VAF 基线数值更高的患者对于铂类药物更敏感;在治疗后获得部分缓解和疾病稳定的患者,ctDNA 中肿瘤突变负荷、拷贝数不稳定和 CNV 负荷显著低于基线水平,但出现疾病进展后又恢复到基线水平<sup>[41]</sup>。针对靶向治疗,1 项通过纵向 ctDNA 检测追踪晚期胃癌抗人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)治疗耐药的的研究结果显示: ctDNA 中 HER2 基因的体细胞拷贝数改变(somatic copy number alterations, SCNA)较血浆 CEA 更能预测曲妥珠单抗克隆抗体治疗的反应。与基线水平比较,大多数存在曲妥珠单抗原发耐药的患者在进展过程中呈现 HER2 基因 SCNA 升高,而获得性耐药患者 SCNA 降低<sup>[42]</sup>。1 项抗 HER2 靶向治疗晚期胃癌临床研究中,40% 患者血浆 ctDNA 基因组特征变化先于传统 CT 检查发现疾病进展,平均提前时间为 38.4 d;而与基线水平比较,出现耐药后 12 例患者 ctDNA 检测到新的获得性基因组变异<sup>[43]</sup>。3 例接受 MET 抑制剂治疗的 MET 扩增晚期胃癌患者,纵向 ctDNA 检测显示获得性 MET 点突变或 MET 高拷贝数扩增导致耐药<sup>[44]</sup>。

**推荐意见 16:**晚期胃癌患者治疗过程中行 MRD 动态监测有助于评估药物敏感和耐药情况(弱推荐,证据级别 D 级)。

#### 八、胃癌 MRD 检测展望

随着肿瘤精准医疗的发展,血清肿瘤标志物和影像学检查等传统临床检测手段的灵敏度和特异度已无法完全满足临床评估疾病复发需求。MRD 检测可先于传统临床方法发现疾病复发及转移可能,提前实现对患者进行分层管理和治疗策略调整。MRD 动态监测有助于临床评估治疗反应,为继续治疗或用药方案的选择提供信息,真正实现精准医学理念。但胃癌具有高度异质性,且常发生基因扩增和染色体不稳定大片段变异,现有的 MRD

检测技术还未能完全满足临床需求。因此,未来迫切需要开发包括 ctDNA 全基因组测序、甲基化等多组学联合人工智能的新 MRD 检测手段。而部分技术已经在其他消化道肿瘤中得以应用,在结直肠癌预后研究中就发现 ctDNA 甲基化在 I~III 期结直肠癌术后风险分层和复发监测中发挥重要作用<sup>[45-46]</sup>。目前,仍需前瞻性、大样本的临床研究进一步探索基于 MRD 的干预性治疗,并针对靶向、免疫治疗寻找更为合适的 ctDNA 脱落窗口期评估 MRD,以及应用 MRD 开展新的胃癌分期研究。这都将成为未来值得探索的方向。随着 MRD 检测技术的不断发展和完善,检测费用不断下降,有望在胃癌疗效评估、治疗监测以及预后判断等方面发挥重要作用,为胃癌患者的临床管理带来新突破和希望。

#### 《胃癌分子残留病灶检测与临床应用中国专家共识(2023 版)》 编审委员会成员名单(按姓氏汉语拼音排序):

蔡世荣	中山大学第一附属医院
曹 晖	上海交通大学医学院附属仁济医院
陈 敏	陆军军医大学第一附属医院
陈 凜	北京大学国际医院
陈路川	福建省肿瘤医院
陈晓敏	求臻医学科技(浙江)有限公司
程向东	浙江省肿瘤医院
樊 林	西安交通大学第一附属医院
胡建昆	四川大学华西医院
李子禹	北京大学肿瘤医院
梁 寒	天津医科大学肿瘤医院
刘凤林	复旦大学附属肿瘤医院
刘天舒	复旦大学附属中山医院
刘晓文	复旦大学附属肿瘤医院
马君俊	上海交通大学医学院附属瑞金医院
裴志华	求臻医学科技(浙江)有限公司
宋 武	中山大学第一附属医院
王振宁	中国医科大学附属第一医院
王 争	上海交通大学医学院附属仁济医院
肖秀英	上海交通大学医学院附属仁济医院
徐 皓	南京医科大学第一附属医院
徐泽宽	南京医科大学第一附属医院
余 江	南方医科大学南方医院
余佩武	陆军军医大学第一附属医院
臧 璐	上海交通大学医学院附属瑞金医院
张 俊	上海交通大学医学院附属瑞金医院
张小田	北京大学肿瘤医院
张子臻	上海交通大学医学院附属仁济医院
赵恩昊	上海交通大学医学院附属仁济医院
郑朝辉	福建医科大学附属协和医院
朱纯超	上海交通大学医学院附属仁济医院
朱甲明	中国医科大学附属第一医院

## 执笔:

刘凤林 复旦大学附属肿瘤医院  
赵恩昊 上海交通大学医学院附属仁济医院  
张子臻 上海交通大学医学院附属仁济医院  
朱纯超 上海交通大学医学院附属仁济医院  
王东亮 求臻医学科技(浙江)有限公司

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*,2021,71(3):209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China,2016[J]. *J Natl Cancer Cent*,2022,2(1):1-9. DOI:10.1016/j.jncc.2022.02.002.
- [3] Zeng H, Ran X, An L, et al. Disparities in stage at diagnosis for five common cancers in China: a multicentre, hospital-based, observational study[J]. *Lancet Public Health*,2021,6(12):e877-e887. DOI:10.1016/S2468-2667(21)00157-2.
- [4] Yago A, Haruta S, Ueno M, et al. Adequate period of surveillance in each stage for curatively resected gastric cancer: analyzing the time and rates of recurrence[J]. *Gastric Cancer*,2021,24(3):752-761. DOI:10.1007/s10120-020-01147-4.
- [5] 吴一龙,陆舜,程颖,等.非小细胞肺癌分子残留病灶专家共识[J]. *循证医学*,2021,21(3):129-135. DOI:10.12019/j.issn.1671-5144.2021.03.001.
- [6] 中国抗癌协会胃癌专业委员会.胃癌高通量测序临床应用中国专家共识[J]. *中国肿瘤临床*,2023,50(6):309-318. DOI:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230030
- [7] Zhang Z, Wu H, Chong W, et al. Liquid biopsy in gastric cancer: predictive and prognostic biomarkers[J]. *Cell Death Dis*,2022,13(10):903. DOI:10.1038/s41419-022-05350-2.
- [8] Diehl F, Schmidt K, Choti MA, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics[J]. *Nat Med*,2008,14(9):985-990. DOI:10.1038/nm.1789.
- [9] Underhill HR, Kitzman JO, Hellwig S, et al. Fragment length of circulating tumor DNA[J]. *PLoS Genet*,2016,12(7):e1006162. DOI:10.1371/journal.pgen.1006162.
- [10] Esposito A, Criscitello C, Locatelli M, et al. Liquid biopsies for solid tumors: understanding tumor heterogeneity and real time monitoring of early resistance to targeted therapies[J]. *Pharmacol Ther*,2016,157:120-124. DOI:10.1016/j.pharmthera.2015.11.007.
- [11] Xia L, Mei J, Kang R, et al. Perioperative ctDNA-based molecular residual disease detection for non-small cell lung cancer: a prospective multicenter cohort study (LUNGCA-1) [J]. *Clin Cancer Res*,2022,28(15):3308-3317. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-3044.
- [12] Zhang JT, Liu SY, Gao W, et al. Longitudinal undetectable molecular residual disease defines potentially cured population in localized non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Discov*,2022,12(7):1690-1701. DOI:10.1158/2159-8290.CD-21-1486.
- [13] Leal A, van Grieken N, Palsgrove DN, et al. White blood cell and cell-free DNA analyses for detection of residual disease in gastric cancer[J]. *Nat Commun*,2020,11(1):525. DOI:10.1038/s41467-020-14310-3.
- [14] Klein EA, Richards D, Cohn A, et al. Clinical validation of a targeted methylation-based multi-cancer early detection test using an independent validation set[J]. *Ann Oncol*,2021,32(9):1167-1177. DOI:10.1016/j.annonc.2021.05.806.
- [15] Yang J, Gong Y, Lam VK, et al. Deep sequencing of circulating tumor DNA detects molecular residual disease and predicts recurrence in gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*,2020,11(5):346. DOI:10.1038/s41419-020-2531-z.
- [16] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. *Nature*,2014,513(7517):202-209. DOI:10.1038/nature13480.
- [17] Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes[J]. *Nat Med*,2015,21(5):449-456. DOI:10.1038/nm.3850.
- [18] Gullo I, Carneiro F, Oliveira C, et al. Heterogeneity in gastric cancer: from pure morphology to molecular classifications[J]. *Pathobiology*,2018,85(1/2):50-63. DOI:10.1159/000473881.
- [19] Bian S, Wang Y, Zhou Y, et al. Integrative single-cell multiomics analyses dissect molecular signatures of intratumoral heterogeneities and differentiation states of human gastric cancer[J]. *Natl Sci Rev*,2023,10(6):nwad094. DOI:10.1093/nsr/nwad094.
- [20] Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution[J]. *Nature*,2017,545(7655):446-451. DOI:10.1038/nature22364.
- [21] Chen G, Peng J, Xiao Q, et al. Postoperative circulating tumor DNA as markers of recurrence risk in stages II to III colorectal cancer[J]. *J Hematol Oncol*,2021,14(1):80. DOI:10.1186/s13045-021-01089-z.
- [22] Yan H, Siu HC, Law S, et al. A comprehensive human gastric cancer organoid biobank captures tumor subtype heterogeneity and enables therapeutic screening[J]. *Cell Stem Cell*,2018,23(6):882-897.e11. DOI:10.1016/j.stem.2018.09.016.
- [23] Pellini B, Pejovic N, Feng W, et al. ctDNA MRD detection and personalized oncogenomic analysis in oligometastatic colorectal cancer from plasma and urine[J]. *JCO Precis Oncol*,2021,5:PO.20.00276. DOI:10.1200/PO.20.00276.
- [24] Fiala C, Kulasingam V, Diamandis EP. Circulating tumor DNA for early cancer detection[J]. *J Appl Lab Med*,2018,3(2):300-313. DOI:10.1373/jalm.2018.026393.
- [25] Avanzini S, Kurtz DM, Chabon JJ, et al. A mathematical model of ctDNA shedding predicts tumor detection size [J]. *Sci Adv*,2020,6(50):eabc4308. DOI:10.1126/sciadv.abc4308.
- [26] 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):aan2415. DOI:10.1126/scitranslmed.aan2415.
- [27] 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. DOI:10.1038/nm.3519.
- [28] Newman AM, Lovejoy AF, Klass DM, et al. Integrated digital error suppression for improved detection of circulating tumor DNA[J]. *Nat Biotechnol*,2016,34(5):547-555. DOI:10.1038/nbt.3520.
- [29] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会.ctDNA高通量测序临床实践专家共识(2022年版)[J]. *中国癌症防治杂志*,2022,14(3):240-252. DOI:10.3969/j.issn.1674-5671.2022.03.02.
- [30] Bar J, Damianovich M, Siloni GH, et al. Evaluation of EGFR, KRAS, and TP53 mutations as predictive of disease recurrence in resected early non-small cell lung carcinomas (NSCLCs) [J]. *Memo*,2014,7(1):10-15. DOI:10.1007/s122

54-014-0132-1.

[31] Huffman BM, Aushev VN, Budde GL, et al. Analysis of circulating tumor DNA to predict risk of recurrence in patients with esophageal and gastric cancers[J]. JCO Precis Oncol, 2022,6:e2200420. DOI:10.1200/PO.22.00420.

[32] 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. DOI: 10.1038/s41591-019-0652-7.

[33] Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists [J]. J Mol Diagn, 2017, 19(1):4-23. DOI:10.1016/j.jmoldx.2016.10.002.

[34] Fedyanin M, Ignatova E, Boyarskikh U, et al. Clinical utility of circulating tumour DNA (ctDNA) in resectable gastric cancer (GC) [J]. Ann Oncol, 2020, 31(S6):S1295. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.10.158.

[35] Maron SB, Chase LM, Lomnicki S, et al. Circulating tumor DNA sequencing analysis of gastroesophageal adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(23): 7098-7112. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1704.

[36] Lander EM, Huffman B, Klempner SJ, et al. Circulating tumor DNA as a marker of recurrence risk in locoregional esophagogastric cancers with pathologic complete response[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16\_suppl): 4066. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.4066.

[37] Pietrantonio F, Raimondi A, Lonardi S, et al. Infinity: a multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC) [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(4\_suppl): 358. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4\_suppl.358.

[38] Parikh AR, Mojtahed A, Schneider JL, et al. Serial ctDNA monitoring to predict response to systemic therapy in metastatic gastrointestinal cancers[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(8):1877-1885. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-3467.

[39] Jin Y, Chen DL, Wang F, et al. The predicting role of circulating tumor DNA landscape in gastric cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):154. DOI:10.1186/s12943-020-01274-7.

[40] Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer[J]. Nat Med, 2018, 24(9): 1449-1458. DOI:10.1038/s41591-018-0101-z.

[41] Xi W, Zhou C, Xu F, et al. Molecular evolutionary process of advanced gastric cancer during sequential chemotherapy detected by circulating tumor DNA[J]. J Transl Med, 2022, 20(1):365. DOI:10.1186/s12967-022-03567-5.

[42] Wang DS, Liu ZX, Lu YX, et al. Liquid biopsies to track trastuzumab resistance in metastatic HER2-positive gastric cancer[J]. Gut, 2019, 68(7): 1152-1161. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316522.

[43] Zhang C, Chen Z, Chong X, et al. Clinical implications of plasma ctDNA features and dynamics in gastric cancer treated with HER2-targeted therapies[J]. Clin Transl Med, 2020, 10(8):e254. DOI:10.1002/ctm.2.254.

[44] Frigault MM, Markovets A, Nuttall B, et al. Mechanisms of acquired resistance to savolitinib, a selective MET inhibitor in MET-amplified gastric cancer[J]. JCO Precis Oncol, 2020, 24;4:PO.19.00386. DOI:10.1200/PO.19.00386.

[45] Cai G, Cai M, Feng Z, et al. A multilocus blood-based assay targeting circulating tumor DNA methylation enables early detection and early relapse prediction of colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2021, 161(6):2053-2056.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.08.054.

[46] Mo S, Ye L, Wang D, et al. Early detection of molecular residual disease and risk stratification for stage I to III colorectal cancer via circulating tumor DNA methylation [J]. JAMA Oncol, 2023, 9(6): 770-778. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.0425.

## 读者·作者·编者

### 本刊 2023 年第 11 期重点内容介绍

成人肠外营养脂肪乳注射液临床应用指南(2023版).....	中华医学会肠外肠内营养学分会 中国医师协会外科医师分会临床营养专业委员会
全面推进全程营养管理在外科中的应用.....	吴国豪
腹腔感染分区 D 区若干问题的初步探索与再认识.....	刘昌 张春 张靖焱
重症急性胰腺炎出血并发症的处理策略.....	郭丰 吴银山
肠道微生态制剂在腹腔感染中的作用.....	隆毅 蒋正英
外科危重症患者喂养不耐受变化轨迹与临床结局的全国多中心前瞻性 随机对照研究.....	郑恒宇 叶向红等
肌肉减少症对食管鳞癌围手术期临床结局的影响.....	田文泽 徐克平等
营养治疗对 GLIM 标准诊断为营养不良胃癌术后出院患者短期疗效影响的 前瞻性随机对照研究.....	谈善军 吴国豪等
肝衰竭肝移植术后患者细菌感染病原菌和耐药性及危险因素分析.....	王文静 刘昌等
术前淋巴细胞与单核细胞比值与血小板与淋巴细胞比值评分模型对胰腺癌 根治术预后的预测价值.....	刘旭东 程志斌等
早发性结直肠癌患者临床特征及预后相关因素的异质性分析.....	肖体先 刘骞等
半离体自体小肠移植技术的临床应用价值.....	游欣雨 张宇等