

分子残留病灶“深藏”肺癌精准诊治“奥秘”

● 本报记者 张思玮

通常癌症患者在接受治疗后体内都会残留少量的肿瘤细胞，被称为微小或分子残留病灶(MRD)。虽数量微乎其微，但仍有“死灰复燃”的可能。

目前，在全球范围内，血液肿瘤患者治疗后监控MRD已成临床共识。而有关实体瘤MRD检测也一直备受业内关注。

“肺癌患者在接受根治性手术/治疗后仍有相当比例的人会复发，本质上与血液中还存在MRD有关。因此，找出术后存在MRD的患者，以精准判断复发风险与疗效预后迫在眉睫。”广东省人民医院吴一龙教授在接受《医学科学报》采访时表示，MRD能在肿瘤治疗中发挥“管中窥豹”的作用。

利好的消息是，近日Cancer Discovery杂志发表了吴一龙教授团队联合吉因加开展的一项大型肺癌MRD前瞻性研究成果。

该研究成果显示，采用广东省肺癌研究所和吉因加联合开发的OncoMRD超高灵敏度检测技术，研究人员首次通过动态监测MRD的超高阴性预测值定义了潜在治愈人群，发现术后MRD阴性人群无法从辅助治疗中获益，并阐明术前Nonshedding肿瘤(即术前ctDNA-MRD检测为阴性)的存在不影响术后MRD监测，同时探索了II/III期肺癌术后MRD转阳的高风险期。

业内专家表示，此项创新性的研究成果进一步拓宽了人们对MRD的认识，为临床应用积累了更多证据。

应用于各个领域的肿瘤检测

过去，为了提高局部非小细胞肺癌(NSCLC)根治性切除术后的治愈率，临床上采用的主要方法是常规辅助治疗，但生存获益有限。并且，这种简单的“一刀切”策略和长期治疗会有一些副作用。

鉴于此，经过产学研各方的努力，基于循环肿瘤DNA(ctDNA)的MRD检测应运而生，即通过特制的液体活检技术对外周血中ctDNA进行检测，并根据ctDNA检测结果判定是否存在微小残留病灶(MRD阳性/阴性)。



“吴一龙教授团队通过前瞻性临床研究，将MRD监测结果与患者疾病复发情况进行对应分析，MRD的阴性预测价值达到96.8%。也就是说，若患者术后一直保持MRD阴性，仅有3.2%的概率发生复发转移，可被认为是潜在已治愈人群。该技术可辨别出不会复发的人群，能大量减少不必要的治疗负担，这对制定肺癌术后精准辅助治疗决策有重要价值。”

此前研究已证实，可检测到MRD的患者比未检测到MRD的患者预后更差。目前，市场上针对NSCLC中MRD的检测，主要是通过跟踪游离DNA(ctDNA)中的超低频体细胞肿瘤突变来实现。

基于ctDNA的高灵敏性MRD检测，临床可以准确地区分患者预后。然而，目前大部分研究将注意力更多集中于阳性MRD信号，这意味着癌细胞持续存在或疾病处于进展期。

“但理论上，MRD阴性信号也具有重要的临床意义。”吴一龙说。

那么，MRD检测持续阴性人群的长期生存如何？MRD的阴性预测价值在哪里？此外，MRD在NSCLC辅助治疗中的预测作用有多大？

为了更好地回答上述科学问题，吴一龙团队联合吉因加开展了此项前瞻性、非干预性、观察性研究，以阐明MRD监测在I至IIIA期NSCLC患者

群的肿瘤负荷极低(接近治愈)，辅助治疗有可能是非必需的。

癌症复发高峰期 在术后18个月左右

此外，为了回答Nonshedding肿瘤在多大程度上影响NSCLC的MRD监测，MRD在NSCLC中应用的潜在局限性是什么，还有哪些障碍等问题，研究团队还新增比较了11例I期患者切除肺叶静脉残端血和外周血的ctDNA检测结果，发现两者的一致性为100%，其中6例患者在静脉残端血及外周血中均检测不到ctDNA。

吴一龙表示，这个结果说明Nonshedding肿瘤的确存在，多种因素会影响ctDNA释放。研究分析发现，14例术前ctDNA阴性、术后复发的患者，术后都准确检测到MRD，所以术前能否检测到ctDNA并不影响术后的MRD监测。单纯脑转移的解剖学因素仍然是影响MRD监测的重要因素。

对于复发风险比较高的II-III期患者，研究结果表明，发现患者MRD转阳或者复发的高峰出现在术后18个月左右。“目前，一般建议术后MRD监测跟随患者复诊同步进行，但是对于监测截止时间无明确界定，这一研究结果提示至少应该监测至术后18个月，随后复发风险逐渐降低，持续未转阳的患者有可能就是接近治愈的人群。”吴一龙指出。

从2019年启动这项前瞻性研究，到2021年1月最后一例患者入组，再到2021年12月数据清洗，研究团队利用两年半时间分析了1430份数据(261份手术前后的血液配对和256个肿瘤组织标本，652份血液标本)，足以体现本次研究的工作量和数据的可信度。

“随着对MRD研究的逐渐深入，临床医生对于MRD的认识也在逐渐提高，未来对肺癌根治性手术后的治疗会更加精准。”吴一龙期待，MRD在其他实体肿瘤监测治疗方面也将发挥更大作用。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1486>

MRD持续检测阴性 可能是潜在治愈人群

据了解，此项研究共纳入261例可手术肺癌患者、913个外周血样本，构成肺癌MRD超大研究队列。研究结果表明，96.8%的MRD检测持续阴性的人群，在随访期内一直未复发，并且与临床分期无关，从而定义了潜在治愈人群，对未来早期肺癌治疗具有重要应用价值。

“术后MRD状态是实体瘤术后无进展生存期(DFS)的独立预测因素，我们的研究进一步为实体肿瘤检测MRD提供了有力证据。”吴一龙说。

研究结果表明，术后Pre-adjuvant节点MRD检测阳性的患者，辅助治疗能够显著改善其DFS，但是对于MRD检测阴性的人群，辅助治疗无获益。这提示MRD检测阴性人

手术切除后的作用。