doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2304040

综述

循环肿瘤DNA作为实体肿瘤微小残留病标志物的研究进展

陈颖[1]　综述　　文飞球[2]　审校

（1.汕头大学医学院深圳儿科临床学院，广东深圳　518034；2.深圳市儿童医院，广东深圳　518034）

［摘要］循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA, ctDNA）作为评估肿瘤的新标志物，具有高灵敏度和特异度、创伤小且无放射性等优点，目前有基因测序及聚合酶链式反应等多种检测ctDNA的方法。利用ctDNA监测微小残留病（minimal residual disease, MRD），可纵向评估肿瘤情况及早期发现肿瘤复发，其灵敏度达0.01%。因此ctDNA有望成为对实体肿瘤的早期诊断、监测治疗反应和预测预后的生物标志物。该文综述了目前检测ctDNA的常用方法及其在评估肿瘤MRD和指导临床诊疗上的优势。［中国当代儿科杂志，2023，25（10）：1072-1077］

［关键词］实体肿瘤；循环肿瘤DNA；微小残留病

Research progress on circulating tumor DNA as a biomarker for minimal residual disease in solid tumors

CHEN Ying, WEN Fei-Qiu. Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518034, China (Wen F-Q, Email: fwen62@126.com)

Abstract: Circulating tumor DNA (ctDNA) is emerging as a novel biomarker for tumor evaluation, offering advantages such as high sensitivity and specificity, minimal invasiveness, and absence of radiation. Currently, various techniques including gene sequencing and PCR are employed for ctDNA detection. The utilization of ctDNA for monitoring minimal residual disease (MRD) enables comprehensive assessment of tumor status and early identification of tumor recurrence, achieving a remarkable detection sensitivity of 0.01%. Therefore, ctDNA holds promise as a biomarker for early diagnosis, treatment response monitoring, and prognosis prediction in solid tumors. This article reviews the commonly used methods for detecting ctDNA and their advantages in evaluating tumor MRD and guiding clinical diagnosis and treatment. **[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(10): 1072-1077]**

Key words: Solid tumor; Circulating tumor DNA; Minimal residual disease

恶性肿瘤是目前导致死亡的第二大常见原因，无论是在成人或者是儿童，其5年总体生存率不足70%[1]。其中大部分实体肿瘤患者可通过手术治疗，并在术后接受辅助治疗得到缓解。但部分患者在接受手术之后，体内仍存在少量残留的肿瘤细胞，称为微小残留病（minimal residual disease, MRD），可影响患者的预后，并导致肿瘤复发。肿瘤监测的传统方法包括经典的生物标志物检测、影像学检查和组织活检。经典的生物标志物检测具有高灵敏度的特点，但其特异度低，而且一些生物标志物的浓度太低，无法通过适当的方法检测到。影像学技术能协助肿瘤的诊断，但其有假阳性率高、效率较低、有放射性等缺点。组织活检是诊断肿瘤的金标准，但相对创伤较大，并且无法检测整个肿瘤样本。循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA, ctDNA）克服了传统检测方法的不足，在临床中的应用越来越广泛。现对ctDNA检测在实体肿瘤中的临床研究进展综述如下。

［收稿日期］2023-04-12；［接受日期］2023-08-02
［基金项目］深圳市科技计划资助项目（SGDX20201103095404018）。
［作者简介］陈颖，男，硕士研究生。
［通信作者］文飞球，男，教授。Email：fwen62@126.com。

1 ctDNA的概述

ctDNA是由肿瘤细胞脱落并释放进入循环系统的一种具有特征性的肿瘤生物标志物，已经成为一种有前途的实体肿瘤纵向评估的无创生物标志物，其检测的量化提供了比其他血清学指标更准确的肿瘤负荷评估[2]。ctDNA是游离DNA（cell-free DNA）的组成部分，它来源于癌变组织中，因此它可以反映肿瘤内部及其异质性，并能准确反映任何现有肿瘤中含有癌症特异性DNA突变的遗传谱。通过从血液中提取ctDNA，我们可以更好地识别和持续监测肿瘤突变，无创地追踪肿瘤负荷的动态变化，并实时评估MRD和疾病状态。与组织活检相比，连续监测血浆ctDNA可以识别肿瘤核心部位的遗传变异，动态反映整个肿瘤的异质性，并且具有高灵敏度和特异度、创伤小且无放射性等优点[3]。

2 检测ctDNA评估MDR在临床的应用及展望

2.1 肿瘤负荷及治疗反应评估

Marsavela等[4]回顾性分析了108例黑色素瘤患者的血浆样本，将有脏器转移与仅有淋巴结、皮下或肺部病变的患者相比，有脏器转移者ctDNA水平和检出率更高。其中在19例皮肤、皮下组织或淋巴结转移的病例中，47%的患者在进展时可检测到ctDNA，而在5例肺转移病例中有40%的患者可检测到ctDNA；而且对治疗有反应的患者的检出率（52%）明显低于对治疗无反应且肿瘤大小未缩小的患者（检出率为78%），表明中晚期肿瘤患者ctDNA的检出率显著高于早期肿瘤患者，这可能与晚期实体肿瘤体积较大、肿瘤细胞较多有关[5]。尽管血液循环中含有的ctDNA浓度很低，但ctDNA浓度与肿瘤体积呈正相关，其检测的浓度水平也反映了肿瘤负荷的变化[6]。Ruhen等[7]应用聚合酶链式反应（polymerase chain reaction, PCR）分析对12只横纹肌肉瘤小鼠模型和28例横纹肌肉瘤患儿进行研究也证实了这一点。另外，在同一种肿瘤中，T分期较高或有淋巴结受累的患者更有可能检测到ctDNA[8]。应用靶向治疗6周后的转移性胃癌患者ctDNA水平的变化可以预测其肿瘤是否缓解，ctDNA水平降低与预后改善相关[9]。有肝转移的结直肠癌患者术前化疗后的ctDNA水平显著降低，提示这些患者有更好的肿瘤缓解，说明动态ctDNA监测有助于调整术前治疗强度和制定合适的手术方案，且可有助于预测辅助化疗有效的患者[10-11]。然而，目前对于ctDNA检测的水平分类和量化标准尚无共识。未来需要制定ctDNA水平的量化标准，协助肿瘤的诊断及分期，以便于实现实体肿瘤患者的分级管理。

2.2 术后纵向评估和复发风险预测

ctDNA作为生物标志物在协助肿瘤早期诊断、监测治疗反应和预测预后等方面有潜在的价值[12]。Chen等[13]报道了1例Ⅰ期胰腺癌患者，利用二代测序（next generation sequencing, NGS）方法对该患者血浆中提取到的DNA进行测序，血浆样本中未检测到的*KRAS G12D*和*TP53 P152*这两种致病性突变，术后1.5年疾病进展到晚期时，两种致病突变均呈阳性；而另一例Ⅱ期结直肠癌患者术前检测到肿瘤的*BRAF*、*NRAS*和*PIK3CA*原发突变，术后连续监测没有发现新的突变，尽管病情进展到Ⅳ期，患者手术后3年仍然存活，表明ctDNA阳性不仅可以预测预后，同时也可以预测临床进展情况[14]。Seidel等[2]随访了6例尤文氏肉瘤患儿，结果ctDNA浓度持续上升的患儿肿瘤也在进展，肿瘤得到缓解的患儿ctDNA浓度下降甚至检测呈阴性。术后ctDNA检测突变基因阳性与疾病进展相关，这种ctDNA阳性检测结果明显早于临床表现和影像学检查进展[15]。纵向ctDNA监测结合克隆信息可以对高危患者进行分层，有助于识别易复发的高风险患者，并推断ctDNA突变的变异起源。最早在术后1周左右检测到血液中ctDNA阳性就可确定为复发的高危患者[16]。与ctDNA阴性的患者相比，在术后检测到ctDNA保持阳性或由阴性转为阳性的患者，几乎都会进展或者复发[17]。ctDNA阳性患者的疾病复发可能性比ctDNA阴性患者高40倍以上[18]。另一方面，治疗后检测到突变基因表明肿瘤恶性程度较高，这也是复发的一个强大而独立的危险因素。Yue等[19]对22例接受新辅助治疗的非小细胞肺癌患者进行术后连续监测发现，术后3个月检测ctDNA预测复发的灵敏度已超过80%，特异度可达90%，故纵向检测ctDNA已成为了解术后患者转归的重要手段，它也是目前唯一能够在影像学检查或临床症状出现之前评估患者肿瘤复发情况的重要方法。但是术后1~2周ctDNA阴性并不意味着患者未来不会复发[20]。

2.3 指导临床辅助化疗应用

多种实体肿瘤类型的各项研究表明，经明确的局部治疗后，可检测到MRD的患者的复发风险极高，而辅助化疗可以降低ctDNA水平[21]。通过ctDNA检测可以识别根治切除后的MRD，从而识别出复发风险较高的患者，并预测辅助治疗的疗效。Tie等[22]在96个术后样本中发现，21%可检测到ctDNA，这些患者无病生存率低；化疗后仍可检测到ctDNA时，其3年无病生存率为30%，而ctDNA检测阴性者无病生存率可达77%。Madanat-Harjuoja等[23]在50例肾母细胞瘤患儿中也发现能检测到ctDNA的患儿长期无病生存率低于未检测到ctDNA的患儿，这表明术后ctDNA的检测有助于指导辅助治疗决策和减少过度治疗以提高无病生存率。在复发早期阶段无法通过影像学检查发现时，ctDNA检测阳性可以帮助解决不明确的结果，为启动化疗提供证据。术后多时间点检测ctDNA阳性的患者可以考虑进行辅助化疗，以获得良好的预后；相反，ctDNA结果阴性的患者可减少或放弃不必要的化疗，避免相关的不良反应和并发症[24]。ctDNA状态可以识别真正受益于辅助化疗治疗的患者，以避免无效辅助化疗的不良反应，改善患者的预后和生活质量[25]。因此，早期行ctDNA检测评估MRD状态对在辅助治疗开始的标准时间窗内做出治疗决策至关重要。

对于大多数实体肿瘤的治疗，部分患者手术切除肿瘤后继续进行辅助化疗来彻底消灭可能存在的肿瘤细胞或防止复发，手术治疗后，部分患者实际上已经达到完全缓解状态，是否需要再行辅助化疗，仍然是临床上需要解决的重要问题。应用可靠的生物标志物评估筛选出适合辅助化疗的患者，可以避免过度治疗导致的药物毒性。ctDNA MRD分析通过提供肿瘤基因组数据方式，帮助指导系统性治疗的时间、强度、治疗方案和类型，制定无转移性肿瘤更个性化的临床决策。另外，ctDNA也可以作为影像学技术的补充，判断辅助化疗的效果，帮助选择非手术治疗的患者，指导有不同复发风险的患者选择不同的治疗策略。通过利用MRD检测结果，可实现对临床肿瘤患者的个体化辅助治疗。

2.4 发展方向及临床应用前景

尽管早期ctDNA动态检测与预后和复发关系密切，且在临床进展前或影像学复发前可以发现耐药突变或MRD，但根据这些结果采取相应的措施是否可以改善预后，还需进行随机干预的临床试验来评估ctDNA监测的效果。在目前已发表的相关研究中，大多数样本量相对较小，且多为回顾性研究，未来需开展更多的、样本量更大的前瞻性队列研究，并在建立一个统一的临床标准下，才能将ctDNA技术作为常规化临床检测。同时可基于从游离DNA中提取的肿瘤基因组特征来指导个性化治疗[26]。此外，在NGS和PCR技术的基础上，国内外学者也在开发更多新的检测方法应用到临床实践，随着检测技术的发展，ctDNA检测工作流程将会进一步被简化，检测成本也将进一步降低，检测的特异度和灵敏度将会得到提高。

3 ctDNA的检测方法

3.1 NGS

目前有几种方法用于ctDNA检测，最普遍的是从血浆中提取所有ctDNA片段的综合分析，称之为“液体活检”，也被称为基因组测序。NGS技术具有高通量和能够检测几乎所有类型的突变类型，如*SNV*、*indel*、融合和拷贝数变异（copy number variation, CNV）的优点，可用于同时对多个基因和变异进行测序，也可用于鉴定新的基因修饰和分析克隆进化[27]。另外，采用“液体活检”的方法，也避免了传统影像学检查带来的电离辐射，其灵敏度达0.01%[28]。但该方法需测定所有遗传序列，且需要非常高的测序深度和复杂的数据分析，因此其工作量较大，花费也相对较高，故而在重复应用时效率和成本效益较低[29]。基于NGS并进行改良的另一种基因组测序方法，称为全基因组重测序（whole genome sequencing, WGS），该方法可减少常规NGS存在的不足，实现更高的测序覆盖率[30]。

3.2 PCR

现常用的另一种方法，是基于定量聚合酶链式反应（quantitative polymerase chain reaction, qPCR）或数字聚合酶链式反应（digital polymerase chain reaction, dPCR）的标准突变检测方法，是一种在肿瘤组织中发现DNA突变，随后利用已知突变的信息，在血浆ctDNA中进行分析的方法。qPCR和dPCR都是以等位基因特异性的形式进行，每种检测方法都设计用于检测特定序列位点上的特定突变。液滴式dPCR具有较高的灵敏度和绝对定量。Link-Lenczowska等[31]应用qPCR和液滴式

dPCR方法在63例骨髓增生性肿瘤患者中进行监测和比较，结果显示这两种PCR方法均能检测到*JAK2*基因V617F突变，且具有较高的灵敏度，分别为0.12%和0.01%。PCR可以检测特异性基因变化，具有较高的检测灵敏度，且实验设置简单，不需要复杂的信息学支持，相对成本较低，很适用于MRD的重复检测[32]。但该方法特异性相对不足，且在实际应用中，一份血浆样本只能检测到2~3个已知突变[29]。且检测需要已知的“肿瘤信息”，也不太适用于肿瘤的初始诊断。

3.3 其他新兴技术

为提高ctDNA检测的特异度及灵敏度，一些新兴技术也在研发之中，如片段长度分析、变性毛细管电泳检测法、基因组和表观基因组癌症特征的血浆ctDNA检测、癌症个性化分析等也已被用于检测ctDNA。Vessies等[33]对36例患者的血浆中检测到的21 705个片段进行长度分析，并结合变异检测对ctDNA长短进行比对和分析发现，来源于肿瘤的DNA片段相对较短。这种方法提高了检测MRD的灵敏度，同时也排除了细胞的正常凋亡、炎症刺激等向血液释放细胞DNA带来的影响。在肿瘤特异性突变检测结果的基础上进行分析，既增加了ctDNA检测的灵敏度，又排除了非肿瘤源性改变带来的假阳性。基因组和表观基因组癌症特征分析是在肿瘤基因未知的情况下通过血浆ctDNA进行MRD检测，该方法有以下几个优势：（1）周转时间更快；（2）成本相对较低；（3）可降低检测的复杂性，但其特异度和灵敏度有待更多的临床研究进行系统评估[34]。

目前用于检测MRD的方法几乎都依赖于肿瘤组织的初始基因组图谱，以识别特定于每个患者的肿瘤衍生突变，ctDNA检测可以精确评估这些改变。

4 总结

ctDNA检测与传统检测方法相比具有无创性、低成本、无辐射等优点，并可用于疾病进展和预后评估。通过监测患者ctDNA水平的变化，对患者血浆中肿瘤特异性DNA突变的检测和量化，提供更明智或适当的治疗决策，指导临床辅助化疗应用，这与传统的组织活检和放射扫描相比更有优势，将成为监测和管理实体肿瘤患者的重要方法。但现有的检测技术尚未成熟，其特异度及灵敏度仍不能满足临床应用要求，有待进一步提高。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33. PMID: 35020204. DOI: 10.3322/caac.21708.

[2] Seidel MG, Kashofer K, Moser T, et al. Clinical implementation of plasma cell-free circulating tumor DNA quantification by digital droplet PCR for the monitoring of Ewing sarcoma in children and adolescents[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 926405. PMID: 36046479. PMCID: PMC9420963. DOI: 10.3389/fped.2022.926405.

[3] Zhou L, Zhao H, Shao Y, et al. Serial surveillance by circulating tumor DNA profiling after chimeric antigen receptor T therapy for the guidance of r/r diffuse large B cell lymphoma precise treatment[J]. J Cancer, 2021, 12(18): 5423-5431. PMID: 34405005. PMCID: PMC8364638. DOI: 10.7150/jca.60390.

[4] Marsavela G, McEvoy AC, Pereira MR, et al. Detection of clinical progression through plasma ctDNA in metastatic melanoma patients: a comparison to radiological progression[J]. Br J Cancer, 2022, 126(3): 401-408. PMID: 34373567. PMCID: PMC8810871. DOI: 10.1038/s41416-021-01507-6.

[5] Waldeck S, Mitschke J, Wiesemann S, et al. Early assessment of circulating tumor DNA after curative-intent resection predicts tumor recurrence in early-stage and locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. Mol Oncol, 2022, 16(2): 527-537. PMID: 34653314. PMCID: PMC8763652. DOI: 10.1002/1878-0261.13116.

[6] Chen L, Mu W, Gu J, et al. TP53-Mutated circulating tumor DNA for disease monitoring in lymphoma patients after CAR T cell therapy[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(5): 844. PMID: 34066756. PMCID: PMC8151854. DOI: 10.3390/diagnostics11050844.

[7] Ruhen O, Lak NSM, Stutterheim J, et al. Molecular characterization of circulating tumor DNA in pediatric rhabdomyosarcoma: a feasibility study[J]. JCO Precis Oncol, 2022, 6: e2100534. PMID: 36265118. PMCID: PMC9616639. DOI: 10.1200/PO.21.00534.

[8] 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. PMID: 32393783. PMCID: PMC7214415. DOI: 10.1038/s41419-020-2531-z.

[9] 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. PMID: 30013197. DOI: 10.1038/s41591-018-0101-z.

[10] Chabon JJ, Hamilton EG, Kurtz DM, et al. Integrating genomic

features for non-invasive early lung cancer detection[J]. Nature, 2020, 580(7802): 245-251. PMID: 32269342. PMCID: PMC8230734. DOI: 10.1038/s41586-020-2140-0.

[11] Wang DS, Yang H, Liu XY, et al. Dynamic monitoring of circulating tumor DNA to predict prognosis and efficacy of adjuvant chemotherapy after resection of colorectal liver metastases[J]. Theranostics, 2021, 11(14): 7018-7028. PMID: 34093868. PMCID: PMC8171084. DOI: 10.7150/thno.59644.

[12] Schraa SJ, van Rooijen KL, van der Kruijssen DEW, et al. Circulating tumor DNA guided adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer (MEDOCC-CrEATE): study protocol for a trial within a cohort study[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 790. PMID: 32819390. PMCID: PMC7441668.
DOI: 10.1186/s12885-020-07252-y.

[13] Chen M, Jian D, Sidorov M, et al. Pitfalls and rewards of setting up a liquid biopsy approach for the detection of driver mutations in circulating tumor DNAs: our institutional experience[J]. J Pers Med, 2022, 12(11): 1845. PMID: 36579573. PMCID: PMC9692455. DOI: 10.3390/jpm12111845.

[14] Dhakal B, Sharma S, Balcioglu M, et al. Assessment of molecular residual disease using circulating tumor DNA to identify multiple myeloma patients at high risk of relapse[J]. Front Oncol, 2022, 12: 786451. PMID: 35186734. PMCID: PMC8848740. DOI: 10.3389/fonc.2022.786451.

[15] Benesova L, Ptackova R, Halkova T, et al. Detection and quantification of ctDNA for longitudinal monitoring of treatment in non-small cell lung cancer patients using a universal mutant detection assay by denaturing capillary electrophoresis[J]. Pathol Oncol Res, 2022, 28: 1610308. PMID: 35837614. PMCID: PMC9274771. DOI: 10.3389/pore.2022.1610308.

[16] Wang S, Li M, Zhang J, et al. Circulating tumor DNA integrating tissue clonality detects minimal residual disease in resectable non-small-cell lung cancer[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 137. PMID: 36183093. PMCID: PMC9526343.
DOI: 10.1186/s13045-022-01355-8.

[17] Loupakis F, Sharma S, Derouazi M, et al. Detection of molecular residual disease using personalized circulating tumor DNA assay in patients with colorectal cancer undergoing resection of metastases[J]. JCO Precis Oncol, 2021, 5: PO.21.00101. PMID: 34327297. PMCID: PMC8315303. DOI: 10.1200/PO.21.00101.

[18] Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. Analysis of plasma cell-free DNA by ultradeep sequencing in patients with stages I to III colorectal cancer[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(8): 1124-1131. PMID: 31070691. PMCID: PMC6512280.
DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0528.

[19] Yue D, Liu W, Chen C, et al. Circulating tumor DNA predicts neoadjuvant immunotherapy efficacy and recurrence-free survival in surgical non-small cell lung cancer patients[J]. Transl Lung Cancer Res, 2022, 11(2): 263-276. PMID: 35280315. PMCID: PMC8902085. DOI: 10.21037/tlcr-22-106.

[20] Wang Y, Yang L, Bao H, et al. Utility of ctDNA in predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy and prognosis assessment in locally advanced rectal cancer: a prospective cohort study[J]. PLoS Med, 2021, 18(8): e1003741. PMID: 34464382. PMCID: PMC8407540.
DOI: 10.1371/journal.pmed.1003741.

[21] Moding EJ, Liu Y, Nabet BY, et al. Circulating tumor DNA dynamics predict benefit from consolidation immunotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. Nat Cancer, 2020, 1(2): 176-183. PMID: 34505064. PMCID: PMC8425388. DOI: 10.1038/s43018-019-0011-0.

[22] Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Circulating tumor DNA analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(12): 1710-1717. PMID: 31621801. PMCID: PMC6802034.
DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.3616.

[23] Madanat-Harjuoja LM, Renfro LA, Klega K, et al. Circulating tumor DNA as a biomarker in patients with stage III and IV Wilms tumor: analysis from a children's oncology group trial, AREN0533[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(26): 3047-3056. PMID: 35580298. PMCID: PMC9462535. DOI: 10.1200/JCO.22.00098.

[24] Kasi PM, Sawyer S, Guilford J, et al. BESPOKE study protocol: a multicentre, prospective observational study to evaluate the impact of circulating tumour DNA guided therapy on patients with colorectal cancer[J]. BMJ Open, 2021, 11(9): e047831. PMID: 34561256. PMCID: PMC8475162.
DOI: 10.1136/bmjopen-2020-047831.

[25] Qiu B, Guo W, Zhang F, et al. Dynamic recurrence risk and adjuvant chemotherapy benefit prediction by ctDNA in resected NSCLC[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 6770. PMID: 34799585. PMCID: PMC8605017. DOI: 10.1038/s41467-021-27022-z.

[26] 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. PMID: 34250420. PMCID: PMC8232837.
DOI: 10.1200/PO.20.00276.

[27] Rossi D, Diop F, Spaccarotella E, et al. Diffuse large B-cell lymphoma genotyping on the liquid biopsy[J]. Blood, 2017, 129 (14): 1947-1957. PMID: 28096087.
DOI: 10.1182/blood-2016-05-719641.

[28] Sánchez R, Dorado S, Ruíz-Heredia Y, et al. Detection of kinase domain mutations in BCR: ABL1 leukemia by ultra-deep sequencing of genomic DNA[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 13057. PMID: 35906470. PMCID: PMC9338264.
DOI: 10.1038/s41598-022-17271-3.

[29] Xu J, Pu Y, Lin R, et al. PEAC: an ultrasensitive and cost-effective MRD detection system in non-small cell lung cancer using plasma specimen[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 822200. PMID: 35308511. PMCID: PMC8928926.
DOI: 10.3389/fmed.2022.822200.

[30] Ganesamoorthy D, Robertson AJ, Chen W, et al. Whole genome deep sequencing analysis of cell-free DNA in samples with low tumour content[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 85. PMID: 35057759. PMCID: PMC8772083.
DOI: 10.1186/s12885-021-09160-1.

[31] Link-Lenczowska D, Pallisgaard N, Cordua S, et al. A

comparison of qPCR and ddPCR used for quantification of the JAK2 V617F allele burden in Ph negative MPNs[J]. Ann Hematol, 2018, 97(12): 2299-2308. PMID: 30056580. PMCID: PMC6208664. DOI: 10.1007/s00277-018-3451-1.

[32] Elazezy M, Joosse SA. Techniques of using circulating tumor DNA as a liquid biopsy component in cancer management[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2018, 16: 370-378. PMID: 30364656. PMCID: PMC6197739. DOI: 10.1016/j.csbj.2018.10.002.

[33] Vessies DCL, Schuurbiers MMF, van der Noort V, et al. Combining variant detection and fragment length analysis improves detection of minimal residual disease in postsurgery circulating tumour DNA of stage II-IIIA NSCLC patients[J]. Mol Oncol, 2022, 16(14): 2719-2732. PMID: 35674097. PMCID: PMC9297781. DOI: 10.1002/1878-0261.13267.

[34] Parikh AR, Van Seventer EE, Siravegna G, et al. Minimal residual disease detection using a plasma-only circulating tumor DNA assay in patients with colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(20): 5586-5594. PMID: 33926918. PMCID: PMC8530842. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0410.

（本文编辑：邓芳明）

（版权所有©2023 中国当代儿科杂志）

·消息·

《中国当代儿科杂志》入选“第六届中国精品科技期刊”

2023年9月20日上午，由科技部中国科学技术信息研究所主办的“2023年中国科技论文统计结果发布会”在线上和线下同时举行，揭晓了“第六届中国精品科技期刊”的评选结果，我刊成功入选。这标志着我刊再次迈上新的台阶。

“中国精品科技期刊”是由中国科学技术信息研究所“精品科技期刊服务与保障系统项目组”于2008年首次遴选产生，已分别于2008年、2011年、2014年、2017年和2020年公布5届，每3年评选一次，对提升优秀学术期刊质量和影响力、带动我国科技期刊整体水平进步起到了推动作用。此次公布的第六届中国精品科技期刊名单是该项目组根据中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价的结果，在2 000余本中国科技核心期刊中评出了327本中国精品科技期刊。

衷心感谢各位编委、作者和读者对《中国当代儿科杂志》的热情支持和帮助。我们将继续秉持办刊宗旨，砥砺前行。

《中国当代儿科杂志》编辑部
2023年9月20日