

基于 ctDNA 与 MRD 探讨亚肺叶切除术治疗 早期周围型肺腺癌的围术期疗效评估

陈涛¹, 王翠莲², 钟新², 钟智森², 谢群燕², 饶鼎宇³,
朱慎钰³, 章祖雄³, 古亮³, 廖国亮², 唐志贤^{2,3}

(1. 赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州 341000; 2. 龙南市第一人民医院, 江西 龙南 341706;
3. 赣南医科大学第一附属医院胸外科, 江西 赣州 341000)

摘要:目的:拟通过监测血浆游离DNA(Cell-free DNA, cfDNA)和循环肿瘤DNA(Circulating tumor DNA, ctDNA)及微小残留病灶(Minimal residual disease, MRD)水平,评估亚肺叶切除术治疗早期周围型肺腺癌的手术创伤和肿瘤学疗效差异。方法:回顾性分析2023年1月—2024年6月行亚肺叶手术治疗的25例IA期周围型肺腺癌患者临床资料,其中肺段切除术患者13例为肺段切除组,肺楔形切除术患者12例为肺楔形切除组。对所有患者肿瘤组织进行全外显子测序(Whole exome sequencing, WES),筛选患者个体化高频突变位点(中位数36个)定制MRD监测Panel,利用超高深度测序检测血浆中的ctDNA,评估MRD状态,于术前、术后第3d采集外周血,检测cfDNA含量。结果:术后25例样本中有3例检测出变异,3例样本均只有1个变异,2组术后MRD阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。肺段切除组术后cfDNA水平及增量均显著高于楔形切除组($P<0.05$)。术后肺部发生感染的患者,其血浆cfDNA水平显著高于未发生感染的患者($P<0.05$)。结论:肺段切除术较肺楔形切除术有更显著的手术创伤反应,术后cfDNA动态变化可作为评估组织损伤和预测并发症的潜在生物标志物。

关键词:肺腺癌;亚肺叶切除术;循环肿瘤DNA;微小残留病灶;血浆游离DNA

中图分类号:R734.2 文献标志码:A 文章编号:2097-7174(2026)01-0026-06

DOI:10.3969/j.issn.2097-7174.2026.01.004

Circulating tumor DNA and minimal residual disease for evaluating the efficacy of different sublobar resections in treating early-stage peripheral lung adenocarcinoma

CHEN Tao¹, WANG Cuilian², ZHONG Xin², ZHONG Zhisen², XIE Qunyan², RAO Dingyu³,
ZHU Shenyu³, ZHANG Zuxiong³, GU Liang³, LIAO Guoliang², TANG Zhixian^{2,3}

(1. The First Clinical Medical School of Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000; 2. Longnan First
People's Hospital, Longnan, Jiangxi 341706; 3. Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery,
The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000)

Abstract: Objective: To evaluate the differences in surgical trauma and oncological efficacy between sublobar resection types for early-stage peripheral lung adenocarcinoma by monitoring plasma cell-free DNA (cfDNA), circulating tumor DNA (ctDNA), and minimal residual disease (MRD) levels. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 25 patients with stage IA peripheral lung adenocarcinoma who underwent sublobar surgery from January 2023 to June 2024. Among them, 13 patients underwent segmentectomy (Lung_segment group) and 12 underwent wedge resection (Lung_wedge group). Tumor tissue was subjected to whole exome sequencing (WES) to screen for patient-specific high-frequency mutation sites (median 36). An individualized MRD monitoring panel was designed, and

基金项目:江西省卫生健康委员会科技计划青年项目(202510456);江西省卫生健康委员会科技计划项目(202312165)

通信作者:唐志贤,男,博士,教授,主任医师,硕士生导师,研究方向:早期肺癌微创诊断和精准治疗。E-mail:
tangzhixian@gmu.edu.cn

plasma ctDNA was detected using ultra-deep sequencing to evaluate MRD status. Peripheral blood samples were collected preoperatively and on postoperative day 3 to measure cfDNA concentration. **Results**: Among the 25 postoperative samples, ctDNA variants were detected in 3 cases, with only one variant identified in each of the positive samples. There was no statistically significant difference in the postoperative MRD-positive rate between the two groups ($P>0.05$). Postoperative cfDNA levels and their increment were significantly higher in the segmentectomy group than in the wedge resection group ($P<0.05$). Patients who developed postoperative pulmonary infections had significantly higher plasma cfDNA levels than those without infections ($P<0.05$). **Conclusion**: Segmentectomy is associated with a more significant surgical trauma response compared to wedge resection. The dynamic changes in postoperative cfDNA levels may serve as a potential biomarker for assessing tissue injury and predicting complications.

Key words: Lung adenocarcinoma; Sublobar resection; Circulating tumor DNA; Minimal residual disease; Cell-free DNA

肺癌是全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,2022年全球癌症统计数据显示,肺癌新发病例约250万例,死亡病例超过180万例^[1]。非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的85%^[2]。对于早期NSCLC患者,外科手术仍是主要的根治性治疗手段^[3]。然而,随着人口老龄化和低剂量计算机断层扫描(Computed tomography, CT)筛查的普及,更多老年和肺功能较差的患者被诊断为早期肺癌,对传统肺叶切除术提出了挑战^[4]。

近年来,胸腔镜手术广泛应用于NSCLC治疗,其中肺段切除术和肺楔形切除术成为早期周围型肺癌的主要术式^[5]。肺楔形切除术创伤小、恢复快,但可能存在切缘不足,肺段切除术可保证切缘充分并保留更多肺功能,但手术难度较大^[6-7]。目前,关于2种术式的优劣仍存在争议^[8-10]。

尽管JCOG0802/WJOG4607L与CALGB140503等研究为亚肺叶切除术治疗早期肺癌提供了高级别证据,但关于肺段切除术与肺楔形切除术孰优孰劣,尤其是对局部复发风险的影响,目前尚无定论。此外,以肿瘤为中心的解剖性部分肺叶切除术等新术式,其肿瘤学疗效也需要进一步验证。因此,深入探讨不同亚肺叶切除术式,特别是肺楔形切除术的潜在价值,具有重要意义^[11-13]。

传统方法评估术后肿瘤残留或复发主要依赖影像学 and 病理检查,但这2种方法在敏感性和特异性方面存在局限^[14]。血浆游离DNA(Cell-free DNA, cfDNA)是存在于体液中的细胞外DNA片段,当其来源于肿瘤细胞时,则称为循环肿瘤DNA(Circulating tumor DNA, ctDNA),ctDNA检测可实时反映肿瘤负荷和分子特征^[15]。微小残留病灶(Minimal residual disease, MRD)指根治性治疗后残留的少量癌细胞或分子标志物,对预测复发和指导辅助治疗具有重要意义^[16]。本研究通过动态监测血浆cfDNA水平和

基于ctDNA的MRD状态,从分子水平评估不同亚肺叶切除术治疗早期周围型肺腺癌的效果,为临床决策提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究为一项回顾性队列研究,经赣南医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准(批号:临2024165)。由于研究使用既往存档的匿名化临床资料与样本,不对患者造成额外风险,且所有数据经脱敏处理,伦理委员会批准豁免患者知情同意,符合《赫尔辛基宣言》及相关伦理规范。

共纳入2023年1月至2024年6月符合标准的IA期周围型肺腺癌患者25例。所有患者术前均签署知情同意书。纳入标准:(1)术前胸部CT显示单发周围型结节,直径 ≤ 2 cm,实性成分 $\leq 50\%$;(2)术中冰冻病理确诊为肺腺癌;(3)ECOG评分0~1分。排除标准:(1)既往恶性肿瘤病史;(2)术前新辅助治疗史;(3)合并严重心肺疾病。根据术中确定的术式,将患者分为肺段切除组($n=13$)和肺楔形切除组($n=12$),所有患者的肿瘤组织及配对血液样本成功完成全外显子测序(Whole exome sequencing, WES)、Panel构建及MRD检测。所有手术均由同一高年资医师团队完成。

1.2 方法

1.2.1 样本采集与处理 术前及术后第3 d采集外周血10 mL于EDTA抗凝管中。血液样本在2 h内以1 600 g离心10 min分离血浆, -80 °C保存。手术切除的肿瘤组织经病理确认后,取肿瘤细胞含量 $>30\%$ 的区域进行WES。使用QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit提取血浆cfDNA, Qubit 3.0荧光定量仪测定浓度。肿瘤组织和配对白细胞DNA提取采用QIAamp DNA FFPE Tissue Kit,经Covaris M220片段化仪处理。

1.2.2 WES、MRD Panel 设计与生物信息学分析 WES在Illumina NovaSeq 6000平台完成,平均测序深度为100×。使用BWA软件将测序数据比对至人类参考基因组(GRCh38),采用GATK进行变异检测。筛选肿瘤特异性单核苷酸变异,为保证MRD检测的敏感性,筛选每例患者个体化高频突变位点,每例患者纳入Panel的位点中位数为36个。血浆DNA检测采用多重聚合酶链式反应扩增结合高通量测序,通过梯度稀释实验验证,该技术体系对单一位点的检测灵敏度可达0.02%。定义在术后血浆样本中检测到≥2个个体化Panel内的变异位点即为MRD阳性。

1.3 统计学处理 采用SPSS 26.0软件进行分析,

R 4.3.0软件用于绘图及部分高级统计检验。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用t检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)表示,采用Mann-Whitney U检验。计数资料以n(%)表示,采用χ²检验。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 2组患者临床资料比较 2组患者年龄、性别、吸烟史、肿瘤大小及病理分期等一般资料比较,差异无统计学意义(P>0.05);2组患者手术时间、术中出血量比较,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 2组患者临床资料比较

组别	n	年龄 /岁, $\bar{x}\pm s$	性别/n		吸烟史/n		肿瘤大小 /cm, $\bar{x}\pm s$	病理分期/n			手术时间 /min, $\bar{x}\pm s$	术中出血量 /mL, $\bar{x}\pm s$
			男	女	有	无		IA1	IA2	IA3		
肺段切除组	13	65.2±7.1	6	7	4	9	1.5±0.3	5	6	2	92.5±18.3	55.3±22.6
楔形切除组	12	67.5±5.8	5	7	5	7	1.4±0.4	6	5	1	68.2±15.1	42.7±18.5
<i>t/χ²</i>		0.89	0.04		0.24		0.68	0.67			2.41	2.18
<i>P</i>		0.381	0.834		0.623		0.502	0.712			0.027	0.043

2.2 术前血浆样本中ctDNA变异检测情况 在25例术前血浆样本中,MRD检测发现4例样本检出基因变异,其中3例仅检出1个变异,按照标准判定为MRD阴性;1例样本检出多个(≥2个)变异,判定为MRD阳性。见图1。

2.3 术前、术后血浆样本中ctDNA变异情况 术后25例样本中有3例样本检测出变异,但所有变异均为单一变异,按照标准均判定为MRD阴性(图2A)。在所有检测的血浆样本中,累计识别出39个独特的变异位点,通过对比发现,仅有1个变异位点(NF1:c.2990G>A)同时在术前与术后的配对样本中被检出(图2B)。需要指出的是,由于术后阳性检出率低且检出的均为单一变异,本部分结果的统计检验效力有限,应视为探索性发现。

2.4 术前、术后患者血浆cfDNA含量变化情况 术前血浆cfDNA含量在不同手术组间差异无统计学意义(P=0.810)(图3A)。术后第3d肺段切除组血浆cfDNA含量高于肺楔形切除组,差异有统计学意义(P=0.014)(图3B)。25例样本术后cfDNA含量高于术前cfDNA的含量,差异有统计学意义(P<0.001)(图3C)。术后血浆cfDNA增量(术后cfDNA含量-术前cfDNA含量)肺段切除组显著

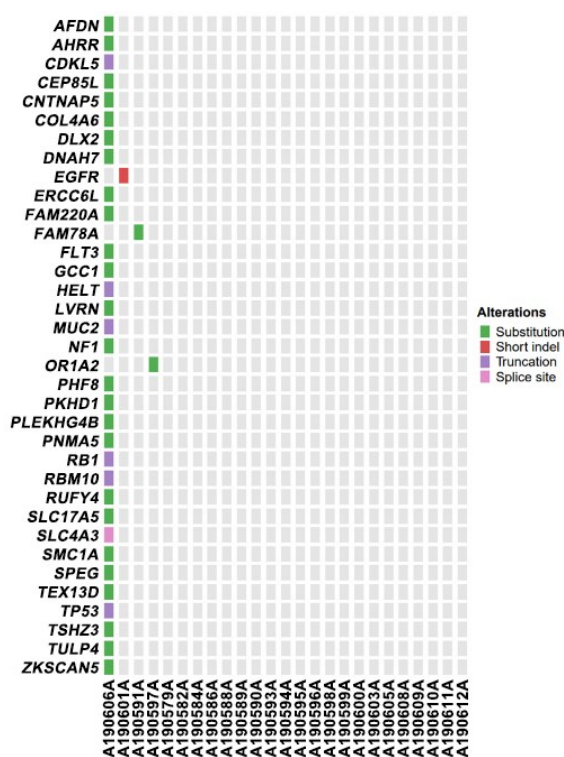
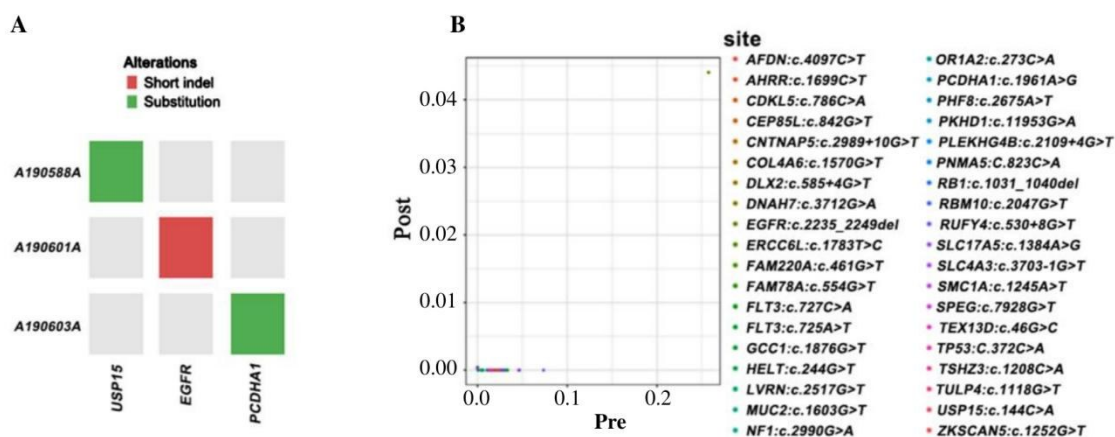


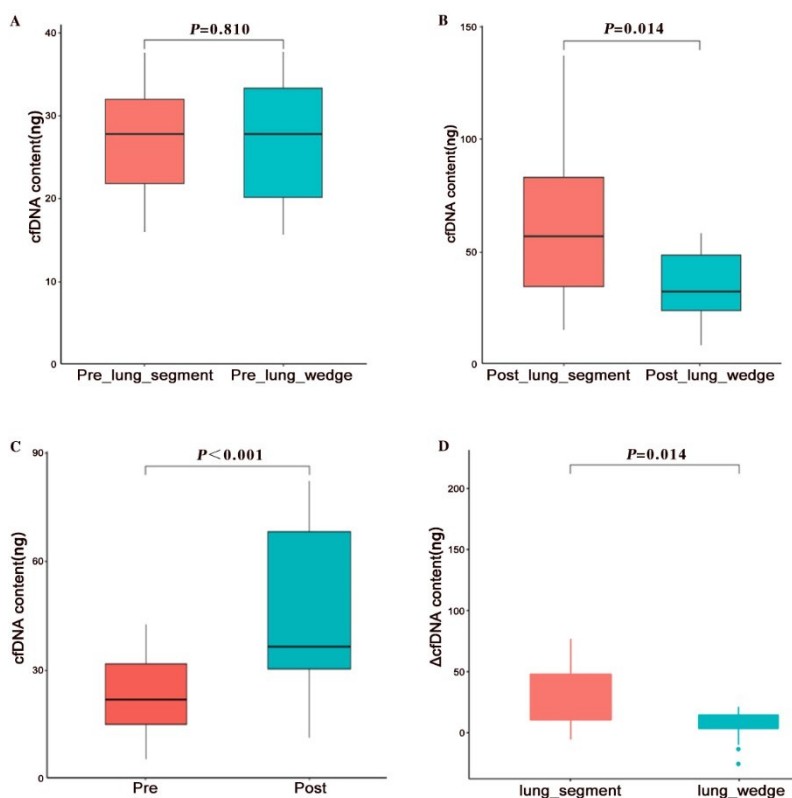
图1 术前血浆样本中ctDNA变异检测情况

高于肺楔形切除组,差异有统计学意义(P=0.014)(图3D)。



A: 术后血浆中检测到的变异情况; B: 术前、术后检出的变异位点。Short indel: 短插入缺失; Substitution: 碱基替换。Pre: 术前; Post: 术后。

图2 术前、术后血浆样本中 ctDNA 变异情况

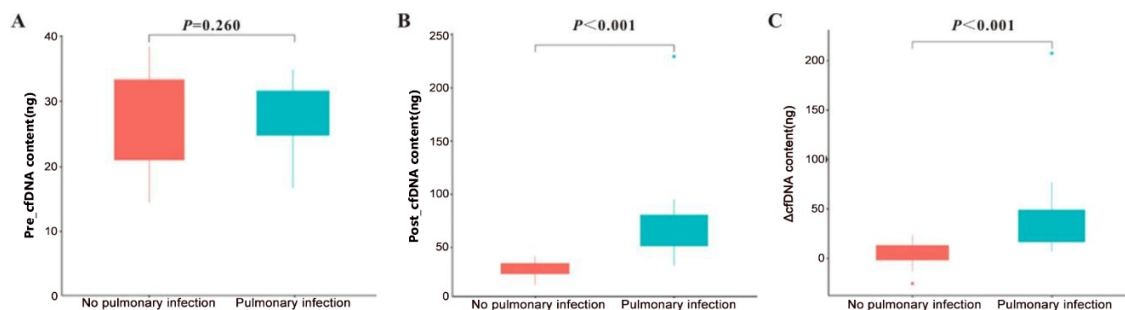


A: 术前 2 组患者 cfDNA 含量; B: 术后 2 组患者 cfDNA 含量; C: 患者术前、术后 cfDNA 含量; D: 2 组患者 cfDNA 增量。Pre: 术前; Post: 术后。Lung_segment: 肺段切除组; Lung_wedge: 肺楔形切除组。cfDNA content: cfDNA 含量; Δ cfDNA content: cfDNA 增量(术后 cfDNA 含量-术前 cfDNA 含量)。

图3 术前、术后患者血浆 cfDNA 含量变化情况

2.5 患者血浆 cfDNA 含量与术后肺部感染的关系 术前血浆 cfDNA 含量与术后有肺部感染无显著相关性($P=0.260$) (图 4A)。术后有肺部感染患者的术后血浆 cfDNA 含量明显高于术后无肺部感染

患者($P<0.001$) (图 4B)。且术后有肺部感染患者的血浆 cfDNA 增量(术后 cfDNA 含量-术前 cfDNA 含量)明显高于术后无肺部感染患者($P<0.001$) (图 4C)。



A: 术后有无肺部感染患者的术前 cfDNA 含量; B: 术后有无肺部感染患者的术后 cfDNA 含量; C: 术后有无肺部感染患者的 cfDNA 增量。No pulmonary infection: 无肺部感染; Pulmonary infection: 有肺部感染。cfDNA content: cfDNA 含量; Δ cfDNA content: cfDNA 增量(术后 cfDNA 含量-术前 cfDNA 含量)。

图4 患者血浆 cfDNA 含量与术后肺部感染的关系

3 讨论

本研究通过动态监测围术期 cfDNA 水平及基于 ctDNA 的 MRD 状态,从分子层面评估了肺段切除术与肺楔形切除术治疗早期肺腺癌的差异。主要发现如下:

3.1 术后 cfDNA 可作为评估手术创伤的生物标志物 cfDNA 是细胞损伤或凋亡后释放入血的核酸片段,其含量在组织损伤后短期内会急剧升高,由于半衰期极短(约 16 min 至 2.5 h),能实时、灵敏地反映手术创伤程度^[17]。Katopodis P 等^[18]研究表明,开胸手术创伤更大,会导致术后 cfDNA 水平显著高于胸腔镜手术。与本研究结果相符合。本研究结果显示,即使在胸腔镜微创技术下,解剖结构更复杂的肺段切除术,其术后 cfDNA 含量及 cfDNA 增量也显著高于操作相对简单的肺楔形切除术,这从分子水平证实了肺段切除术的确会引发更大的机体创伤反应。更重要的是,本研究还发现,术后有肺部感染患者的 cfDNA 含量显著高于术后无肺部感染患者,提示术后早期监测 cfDNA 有望成为预测并发症风险的潜在预警指标。

3.2 MRD 状态在评估肿瘤学疗效中的价值

MRD 是指恶性肿瘤患者在经过根治性治疗后,体内残留的微量肿瘤细胞或相关的分子标志物,基于 ctDNA 的 MRD 检测是目前预测肿瘤复发最前沿的技术之一^[16]。对于早期肺癌亚肺叶切除术的疗效,近期 CALGB140503 等研究已从临床生存角度证实其不劣于肺叶切除术^[9,13]。本研究则从分子层面提供了支持性证据:2 种亚肺叶切除术后第 3 d 的 MRD 阳性率差异无统计学意义,提示在经严格筛选的早期患者中,肺段切除与肺楔形切除均能实现有效的肿瘤根除。

3.3 个体化 MRD 监测方案的可行性与挑战

基于肿瘤组织 WES 构建个体化 Panel 并进行超高深度测序,是实现超高灵敏度 MRD 检测的关键策略,旨在克服早期肿瘤患者 ctDNA 含量低、克隆性造血干扰等挑战^[15]。本研究所有患者均纳入中位数为 36 个的 Panel 位点,验证了该临床路径的可行性。选择术后第 3 d 进行监测,旨在评估高背景 cfDNA 环境下的技术边界,建立术后分子基线。结果提示,该时间点下检出的 ctDNA 信号特异性极高,或可识别极高复发风险患者,但其检测灵敏度可能受背景 cfDNA 稀释的影响。这也部分解释了本研究中的低阳性率结果。未来可在术后更晚时间点(1 个月后)开展监测以规避此干扰,如采用“基线+随访”动态模式以优化策略^[14]。基于 ctDNA 的 MRD 检测是预测肿瘤复发的有力工具。本研究在术后第 3 d 对所有患者进行 MRD 检测,结果未发现 MRD 阳性病例(MRD 阳性定义为 ≥ 2 个变异)。需要明确指出的是,由于本研究样本量有限($n=25$),且未观察到术后 MRD 阳性事件(发生率为 0%),因此无法评估 MRD 状态与临床复发之间的关联。这一阴性结果可能与多种因素有关,包括本研究选择的早期检测时间点(术后第 3 d)尚处于手术相关 cfDNA 释放的高峰期,可能对低水平 ctDNA 信号的检测灵敏度造成影响。本研究的阴性结果应谨慎解读,其确切的肿瘤学疗效及 MRD 的预测价值,亟需结合长期随访和多时间点监测来验证。

3.4 研究局限性与展望

本研究存在一定局限性:(1)样本量少。样本量严重不足极大限制了研究的统计效力,尤其是对于 MRD 阳性率这类低概率事件,可能导致 II 类错误(即假阴性);(2)单中心回顾性研究且时间点单一。本研究为单中心回顾性研究,

且仅在术后第 3 d 进行单时间点 MRD 监测,无法捕捉 MRD 的动态变化;缺乏长期临床终点:目前缺乏术后复发和生存数据,无法将 MRD 状态与最重要的临床结局(如无病生存期)相关联,削弱了结果的临床转化意义。未来研究方向应着力于:(1)开展多中心、大样本的前瞻性队列研究,以提供更可靠的证据;(2)优化 MRD 监测时间点,建立包含术后基线(如 1 个月)及规律随访(如 3、6、12 个月)的动态监测方案;(3)延长随访时间至 3~5 年,以明确 MRD 状态对长期预后的预测价值;(4)探索将 cfDNA 与影像学、传统肿瘤标志物等多维度信息整合,构建更精准的围术期疗效与预后评估模型。

综上所述,本研究通过动态监测围术期 ctDNA 与 MRD 水平,从分子层面证实肺段切除术较肺楔形切除术有更显著的手术创伤反应,术后 cfDNA 水平可作为评估组织损伤和预测并发症的潜在生物标志物。尽管 2 种术式术后均未检测到 MRD 阳性信号,支持了亚肺叶切除术对早期肺腺癌的根治效果,但个体化 MRD 监测方案在术后早期高背景噪声下的检测灵敏度仍需要优化。

所有作者均声明不存在利益冲突关系。

参考文献:

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024,74(3):229-263.
- [2] Reck M, Rabe K F. Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017,377(9):849-861.
- [3] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2016,11(1):39-51.
- [4] 王大伟,吴彦峥,杨广义. 电视辅助胸腔镜手术与后外侧开胸手术对早期非小细胞肺癌患者术后免疫功能的影响 [J]. *临床肺科杂志*, 2018,23(7):1198-1201.
- [5] 夏漫辉,冷云华,丁学武,等. 胸腔镜下肺段切除术在老年非小细胞肺癌治疗中应用 [J]. *临床军医杂志*, 2020,48(4):403-404.
- [6] Zhang H, Liu C, Tan Z, et al. Segmentectomy versus wedge resection for stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *J Surg Res*, 2019,243:371-379.
- [7] Brunelli A. Segmentectomy is the surgical procedure of choice for peripheral early-stage non-small cell lung cancer (most likely!) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2023,30(8):4553-4555.
- [8] Tsutani Y, Handa Y, Shimada Y, et al. Comparison of cancer control between segmentectomy and wedge resection in patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021,162(4):1244-1252. e1.
- [9] Altorki N, Wang X, Kozono D, et al. Lobar or sublobar resection for peripheral stage IA non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2023,388(6):489-498.
- [10] Abbosh C, Birkbak N J, Wilson G A, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution [J]. *Nature*, 2017,545(7655):446-451.
- [11] Muriana P. Anatomical partial lobectomy: implications in the light of JCOG0802/WJOG4607L and CAL-GB140503 (Alliance) trials [J]. *J Thorac Dis*, 2024,16(6):4072-4074.
- [12] Qiu B, Ji Y, Zhang F, et al. Outcomes and experience of anatomical partial lobectomy [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022,164(3):637-647. e1.
- [13] Suzuki K, Saji H, Aokage K, et al. Comparison of pulmonary segmentectomy and lobectomy: safety results of a randomized trial [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019,158(3):895-907.
- [14] 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.
- [15] Pellini B, Chaudhuri A A. Circulating tumor DNA minimal residual disease detection of non-small-cell lung cancer treated with curative intent [J]. *J Clin Oncol*, 2022,40(6):567-575.
- [16] 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.
- [17] Zhao X, Dai F, Mei L, et al. The potential use of dynamics changes of ctDNA and cfDNA in the perioperative period to predict the recurrence risk in early NSCLC [J]. *Front Oncol*, 2021,11:671963.
- [18] Katopodis P, Anikin V, Kishore U, et al. Circulating tumour cells and circulating cell-free DNA in patients with lung cancer: a comparison between thoracotomy and video-assisted thoracoscopic surgery [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2021,8(1):e000917.

(收稿:2025-07-04)(修回:2025-11-28)

(责任编辑:睦荣燕)