



液体活检革新肿瘤全程精准管理: 现状与未来*

曾进^{1,2,3}, 张钧^{1,2,3△}

1. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院 检验科(杭州 310016); 2. 浙江省医学精准检验与监测研究重点实验室(杭州 310016);

3. 临床检验装备智造浙江省工程研究中心(杭州 310016)

【摘要】 肿瘤是世界级公共卫生问题,导致了全球每年约六分之一的死亡。在诊断、治疗和监测的每个阶段实现对患者的精准化管理,既是当前临床实践中的一大挑战,也可作为提升患者生存率的重要策略。液体活检相较于传统检测具有创伤性小、可反复采样的优势。通过对患者身体易于重复获取的生物样本进行检测,液体活检能够在疾病诊断、治疗及预后随访全阶段提供信息,成为临床上实现对肿瘤微创、实时、全面监控的极具前景的组织样本替代方法。本文系统综述了肿瘤领域中常见的液体活检标志物及其最新检测技术,涵盖脑脊液、粪便等非血液样本的检测方案,并提出了基于“多标志物联合+全样本覆盖”的肿瘤全程精准管理新框架。文中也探讨了当前将液体活检发展为成熟临床检测项目所面临的一系列挑战,包括样本检测流程标准化、标准化报告制度的建立,以及如何平衡检测方法的普及性与成本控制等问题,以推动液体活检在肿瘤早筛、治疗革新与广泛应用方面的发展。我们期望通过构建从基础研究到转化生产、临床应用的全链条体系,开发一体化检测平台,建立标准化报告流程与完善监管机制,为患者提供从诊断到康复的全周期精准管理,最终使肿瘤从“不治之症”转变为“可防可控”的慢性疾病。

【关键词】 液体活检 肿瘤标志物 微小残留病灶 疾病管理 综述

Liquid Biopsy Revolutionizes the Precise Management of Tumors Across the Entire Course: Current Situation and Future Prospects

ZENG Jin^{1,2,3}, ZHANG Jun^{1,2,3△}. 1. Department of Clinical Laboratory, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China; 2. Key Laboratory of Precision Medicine in Diagnosis and Monitoring Research of Zhejiang Province, Hangzhou 310016, China; 3. Zhejiang Engineering Research Center for Intelligent Manufacturing of Clinical Diagnostic Equipment, Hangzhou 310016, China

△ Corresponding author, E-mail: jameszhang2000@zju.edu.cn

This work was supported by Noncommunicable Chronic Diseases-National Science and Technology Major Project (No. 2023ZD0509504) and National Natural Science Foundation of China (No. 82302612).

[Abstract] Tumors represent a global public-health concern, accounting for approximately one-sixth of all fatalities worldwide annually. Attaining precise management of patients across all stages of diagnosis, treatment, and surveillance is not merely a significant challenge in contemporary clinical practice but also a crucial strategy for enhancing patient survival rates. In comparison with traditional testing approaches, liquid biopsy offers the benefits of being less invasive and enabling repeated sampling. Through the examination of biological specimens that can be readily and repeatedly obtained from the patient's body, liquid biopsy can furnish information throughout the entire continuum of disease diagnosis, treatment, and follow-up prognosis. Consequently, it emerges as a highly prospective substitute for tissue samples in the minimally invasive, real-time, and comprehensive monitoring of tumors in clinical contexts. This article conducts a systematic review of the common liquid biopsy markers in the oncology field and their latest detection technologies. It encompasses detection schemes for non-blood samples such as cerebrospinal fluid and feces. Moreover, it proposes a novel framework for the precise management of the entire tumor process based on "multi-marker combination + full sample coverage". The article further deliberates on a series of challenges currently encountered in developing liquid biopsy into a mature clinical testing project. These challenges include the standardization of sample testing procedures, the establishment of standardized reporting systems, and how to strike a balance between the popularity of detection methods and cost control, with the aim of promoting the development of liquid biopsy in tumor early screening, treatment innovation, and extensive application. We anticipate constructing a full-chain system spanning from basic research to transformational production and clinical application. We aim to develop an integrated detection platform,

* 癌症、心脑血管、呼吸和代谢性疾病防治研究国家科技重大专项(No. 2023ZD0509504)和国家自然科学基金(No. 82302612)资助

△ 通信作者, E-mail: jameszhang2000@zju.edu.cn

出版日期: 2026-03-20

establish standardized reporting procedures and a well-established regulatory mechanism, offer patients full-cycle precise management from diagnosis to rehabilitation, and ultimately convert cancer from an "incurable disease" into a "preventable and controllable" chronic disease.

[Key words] Liquid biopsy Tumor biomarker Minimal residual disease Disease management

Review

肿瘤是影响全球的重要社会、公共卫生与经济问题,每年导致约六分之一(16.8%)的全球死亡和四分之一(22.8%)的非传染性疾病预防死亡,已成为延长人类预期寿命的重要障碍,并带来巨大的社会与宏观经济负担^[1]。根据2024年中国国家癌症中心发布的数据,2022年中国新发肿瘤病例为482.5万例,死亡病例为257.4万例^[2]。在肿瘤患者基数庞大的现实背景下,如何实现对每一例患者进行精准化管理,是当前临床实践中的突出挑战。

肿瘤患者管理大致可分为诊断、治疗评估和预后监测3个阶段,任何推动肿瘤诊断、治疗及预后监测发展的研究和技术,均有助于提高患者的总体生存率。传统组织活检作为肿瘤诊断的金标准,是临床疾病分期分型、治疗方案制定和预后评估的主要依据;影像学检查亦是常用的疾病监测手段。然而,这些方法均存在难以克服的局限性:创伤性操作限制了重复取样;单次取样可能导致关键分子事件的遗漏;其敏感性不足难以实时追踪肿瘤进展与耐药演化。一项研究表明,传统单点活检对三阴性乳腺癌分子亚型的误判率高达27%,而多点活检可将亚型诊断一致性提升至89%,该数据进一步揭示了传统单点活检在肿瘤精准分型方面的局限^[3]。

生物标志物是用于测定正常生物学过程、致病性异常以及对暴露或干预反应的指标,对于准确进行临床评估——包括疾病诊断、预后判断和最佳干预措施的选择——具有至关重要的作用。在肿瘤研究领域,生物标志物主要分为四类:易感性生物标志物、诊断性标志物、分层/分型标志物和预后性生物标志物,这些标志物可作为实现肿瘤患者精准化全程管理的理想工具。

液体活检是一类非侵入性检测方法,通过检测患者体内易于重复采集的生物样本,实现对疾病的动态监测。在肿瘤诊疗中,其检测对象涵盖循环肿瘤细胞、循环肿瘤DNA、非编码RNA、肿瘤源性细胞外囊泡、肿瘤诱导血小板,以及蛋白质和代谢物等多种生物标志物。作为一种微创、实时且全面的监测手段,液体活检已成为极具前景的组织样本替代方案^[4]。肺癌、乳腺癌和结直肠癌均是我国高发癌种。我国《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2024版)》指出,液体活检作为肺癌筛查手段尚处于探索阶段,证据等级为3类推荐;《中国乳腺癌诊疗指南(2025版)》则建议所有晚期乳腺癌患者接受肿瘤组织或

循环肿瘤DNA(ctDNA)多基因检测,以指导个体化治疗;而《2025 CSCO结直肠癌诊疗指南》新增将ctDNA微小残留病灶(MRD)检测作为结直肠癌术后随访的Ⅲ级推荐证据。此外,2025年我国国家癌症中心发布《基于液体活检技术的多癌种联合筛查专家共识(2025版)》,系统阐述了液体活检在多癌种早期筛查中的标准化临床路径^[2]。这些指南与共识的相继出台,标志着我国液体活检技术正从探索阶段迈向临床常规应用的重要跨越。同时,美国国立卫生研究院(NIH)也已注册大量液体活检相关临床试验,覆盖肺癌、结直肠癌、乳腺癌等高发癌种,且数量仍在快速增长^[5](见网络资源附件附表1)。这些研究致力于解决当前临床实践中亟待突破的关键问题,如早期诊断灵敏度不足、耐药机制动态监测困难以及治疗响应预测标志物缺乏等。

本综述围绕常见液体活检标志物及其检测技术的最新进展展开,重点探讨它们在肿瘤全程精准化管理中的当前应用与未来发展方向。

1 液体活检标志物与检测技术

液体活检标志物类型众多,检测技术也随科技发展日新月异,常见的液体活检标志物及检测技术见图1。

1.1 循环肿瘤细胞

循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)起源于实体瘤,通过直接穿透内皮(内渗)或经淋巴系统间接进入血流,被认为是肿瘤发生远处转移的关键因素,也为液体活检提供了便利的检测对象^[6]。据统计,每克肿瘤组织每天可释放数百万个CTCs进入循环,但由于其易被破坏,平均半衰期仅为40~260 s,因此CTCs在血液中的比例极低,约每 $10^6 \sim 10^7$ 个白细胞中仅有1个CTC^[7]。此外,早期肿瘤血液中的CTCs数量仅为转移性疾病的约1/100^[8],若采用常规方法,往往需要采集数百毫升血液,甚至连续外周循环监测,才可能在肿瘤早期获得可靠的CTCs信号。因此,对CTCs进行有效富集是实现其准确检测的前提。

将外周血离心并裂解以去除血小板和红细胞,是富集CTCs的第一步。此步骤后每毫升血液中仍含有约5万至10万个白细胞,因此需要进一步富集,常见技术见网络资源附件附表2。CTCs的富集可基于其物理特征,如细

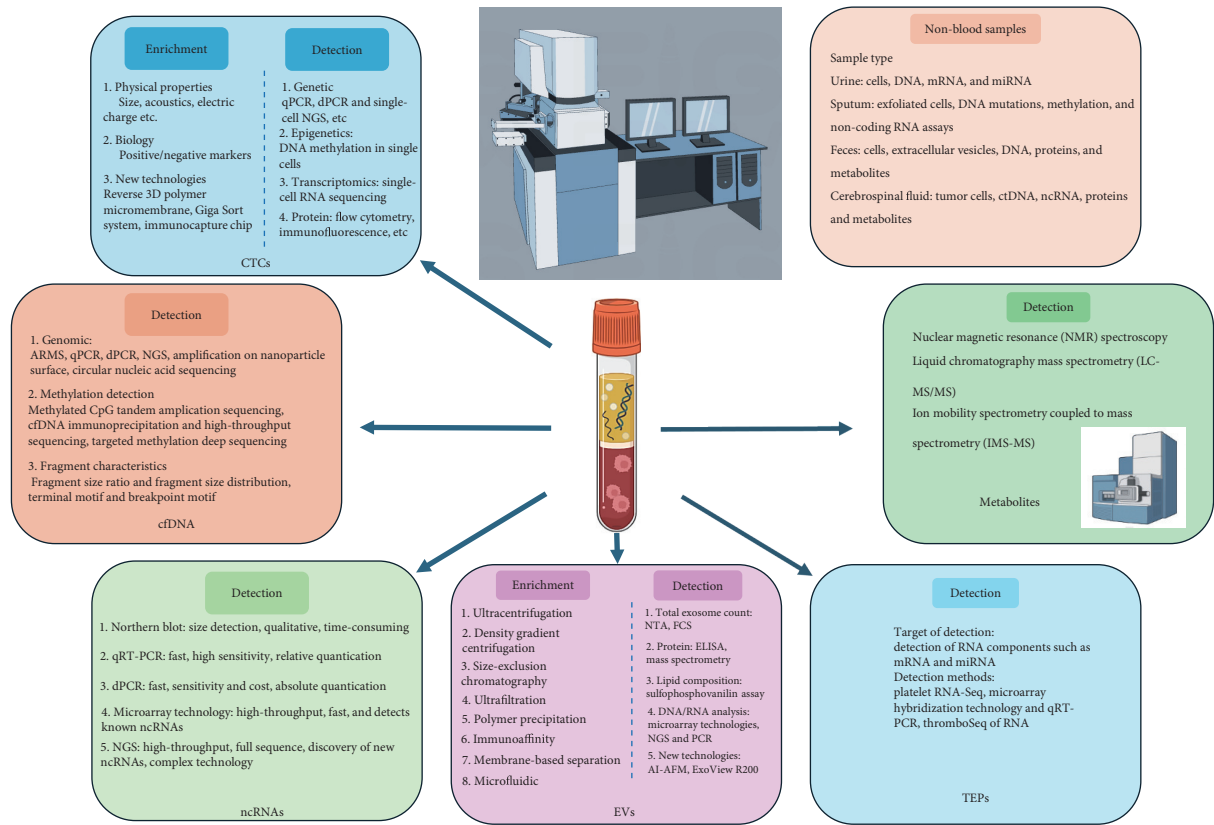


图 1 常见液体活检标志物与检测技术

Fig 1 Common biomarkers for liquid biopsy and their detection techniques

This is an overview of the enrichment and detection technologies for liquid biopsy biomarkers, including circulating tumor cells (CTCs), cell-free DNA (cfDNA), non-coding RNAs (ncRNAs), extracellular vesicles (EVs), tumor-educated platelets (TEPs), and metabolites.

胞大小^[9]、声学特性^[10]、生物电性质^[11]等。此外,大多数实体瘤起源于上皮细胞,CTCs通常保留上皮细胞表面抗原(EpCAM)的表达,其经典表面标志为EpCAM⁺、细胞角蛋白8/18/19⁺且CD45⁻,该特征也常用于CTCs富集^[12-13]。然而,部分肉瘤和黑色素瘤细胞可表现为细胞角蛋白与CD45双阴性,因此近年来也发展出基于新型分子材料构建的富集技术^[14]。

CTCs可通过对其核酸及蛋白等组分进行检测(见网络资源附件附表3)。基于突变^[15]、表观遗传学^[16]及转录组学^[17]的核酸分析能够反映原发肿瘤的遗传信息,是研究肿瘤异质性的的重要手段。流式细胞术常用于CTCs定量及蛋白表达分析^[18],免疫组织化学染色与免疫荧光技术则可特异性检测CTCs中蛋白质的表达与定位^[19],并辅助亚型判定,对肿瘤分类、分期及个体化治疗具有指导意义。综合运用上述技术,可在多个功能层面全面表征CTCs,进而实现对患者肿瘤异质性动态变化的有效监测。

1.2 循环肿瘤DNA和游离DNA

游离DNA(cell-free DNA, cfDNA)主要通过细胞凋亡、坏死或活性分泌等途径释放到血液中,其与循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)最主要的区别在于

缺乏肿瘤特异性,健康人群中也可检测到,但在肿瘤患者中含量通常更高^[20]。ctDNA片段长度约为160~200个碱基对,约占外周血cfDNA的0.01%~90%,由肿瘤细胞凋亡或脱落进入循环系统。作为一种独特的肿瘤生物标志物,ctDNA能够反映血液中微量的肿瘤痕迹,不仅携带肿瘤特异性的分子特征,而且在乳腺癌、结直肠癌、胃食管癌等多种癌症中,晚期患者的ctDNA水平普遍高于早期^[21]。此外,ctDNA既可源于原发肿瘤,也可来自转移灶,相较于肿瘤组织样本,它受肿瘤空间异质性的影响较小,更能全面反映肿瘤的基因组多样性。同时,ctDNA的半衰期较短,约15 min~2.5 h,相比传统血液蛋白标志物,能更实时地反映肿瘤状态,并提供肿瘤动态演化的信息^[22]。这些优势使ctDNA成为新一代液体活检标志物,不仅有助于肿瘤早期诊断,也为预后评估及复发/转移监测提供了新途径。

对cfDNA和ctDNA的检测主要包括突变分析、甲基化状态及微卫星不稳定性等。目前用于ctDNA定性和定量分析的技术主要有突变阻滞扩增系统(ARMS)、定量PCR(qPCR)^[23]、数字PCR(dPCR)以及二代测序(NGS)等。在临床实践中,如需快速确认患者是否携带特定驱动

动基因突变以指导靶向治疗, ARMS-PCR是首选方法; 对于低丰度ctDNA的精准定量监测, 则优先采用dPCR; 若患者无明确已知靶点, 或需同时检测多种变异类型(如突变、融合、拷贝数变异), 通常推荐使用NGS。常用的检测特征涵盖基因组检测、甲基化分析^[24-25], 以及片段特征检测^[26](见网络资源附件附表4)。XU等^[27]同时采用ARMS-PCR和dPCR检测肺癌患者血浆中的表皮生长因子受体(EGFR)突变, 以评估其对奥希替尼治疗的敏感性。结果表明, dPCR在保持高特异性的同时, 显著提升了ctDNA中EGFR突变的检测灵敏度, 可使更多接受奥希替尼治疗的患者获益。此外, 基因编辑技术、纳米材料及其他综合检测策略也可与现有ctDNA检测方法结合, 通过富集突变片段来增强对靶基因突变的识别能力^[28-29]。在非小细胞肺癌(NSCLC)患者中, 血浆ctDNA的检出率可超过80%, 提示ctDNA分析是一种有效的活检替代手段。基于ctDNA突变的检测方法具有较低的检测限, 适用于早期肿瘤的检测与诊断。若与其他生物标志物联合检测, 还可用于多种癌症的筛查和溯源定位^[30]。

1.3 非编码RNA

非编码RNA(non-coding RNA, ncRNAs)由基因编码, 可通过膜囊泡(如外泌体、微囊泡等)或与RNA结合蛋白结合、形成脂蛋白复合物等形式被转运至细胞外。根据其长度、结构及定位, ncRNAs可分为不同类型, 其中微小RNA(miRNA)、长链非编码RNA(lncRNA)、环状RNA(circRNA)和与PIWI蛋白互作的非编码RNA(piRNA)是四种主要类别, 它们通过不同机制调控相应靶基因的表达^[31]。

肿瘤细胞分泌的胞外囊泡数量约为正常细胞的十倍, 其携带的ncRNAs经循环系统转运, 可在全身范围内发挥肿瘤抑制因子或癌基因的作用。人类高通量RNA研究(包括微阵列与RNA测序)也表明, 外周血中存在组织特异性的ncRNAs, 其中miRNA因其稳定性强、体积小且具有基因表达调控功能, 已成为新一代生物标志物的研究热点^[32]。已有研究发现, 肿瘤患者的血浆、血清、尿液及唾液等多种体液中均存在游离miRNA^[33], 因此检测miRNA对肿瘤的早期诊断和预后预测具有重要意义。目前用于ncRNAs检测与定量的分子生物学方法包括Northern blot、qRT-PCR、dPCR、NGS及微阵列技术等, 其中qPCR被广泛视为检测ncRNAs表达的金标准^[31-32, 34](见网络资源附件附表5)。

1.4 细胞外囊泡

细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)是所有细胞主动分泌的纳米级磷脂双层囊泡, 可携带单链/双链

DNA、mRNA、miRNA、lncRNA、脂质及蛋白质等多种生物分子。EVs具有良好的穿透与迁移能力, 在特定生理和病理条件下通过细胞间通讯参与肿瘤的发生发展及免疫微环境的调节。根据其来源与特征, EVs主要可分为外泌体(exosome)、微囊泡(microvesicles)及凋亡囊泡等, 其中外泌体因稳定性强、穿透能力突出, 是目前研究最广泛的类型^[35]。EVs广泛存在于血液(血浆和血清)、尿液、胸腔积液、唾液、脑脊液和精液等多种体液中。值得注意的是, 与外周血中含量稀少的ctDNA及可能来源于坏死的CTCs相比, 由活细胞释放的EVs及其携带的分子更能实时、准确地反映肿瘤病灶的动态信息^[36]。

对EVs的研究依赖其精确高效的分离。研究人员基于EVs的大小、密度、形态、表面蛋白及脂质成分等特性, 已开发出多种分离方法。常用的主要包括超速离心与密度梯度离心法^[37]、排阻层析法^[38]、超滤法^[39]、聚合物沉淀法^[40]、免疫亲和法^[41], 以及微流控技术等^[35](见网络资源附件附表6)。

EVs所含组分丰富, 为其检测提供了多样的靶点。例如, 可通过纳米粒子跟踪分析(NTA)、流式细胞术、荧光相关光谱(FCS)和电子显微镜(EM)等方法对其进行直接计数^[42]; 也可基于外泌体中的蛋白质、脂质和核酸等组分进行检测^[43-44]。近年来, 还不断涌现出新的技术, 进一步提升了外泌体检测的灵敏度与效率^[45-48](见网络资源附件附表7)。

1.5 肿瘤诱导血小板

在肿瘤组织发育过程中, 肿瘤细胞可通过信号分子与受体调控, 影响血小板的RNA与蛋白水平, 诱导肿瘤诱导血小板(tumor educated bloodplatelets, TEPs)的形成。相应地, TEPs可介导肿瘤细胞与其他细胞之间的相互作用, 参与肿瘤发生、血管生成、播散及转移等过程, 并提供丰富的RNA谱, 为肿瘤血液检测提供了潜在生物标志物。例如, 肿瘤来源的血小板因子4(PF4, CXCL4)能促进NSCLC患者中骨髓巨核细胞介导的血小板生成, 而循环血小板则可通过调节肿瘤免疫反应进一步推动肿瘤进展^[49]。

血小板RNA测序(RNA-seq)、微阵列杂交技术和qRT-PCR等方法已广泛用于检测TEPs中的mRNA、miRNA等RNA组分^[50]。ANTUNES-FERREIRA等^[51]开发了一种名为“thromboSeq”的检测方法, 通过对血小板全部RNA进行测序, 并结合机器学习算法识别其中与肿瘤相关的RNA, 从而判断肿瘤是否存在。研究显示, 在局限性及转移性肿瘤患者中, TEPs的mRNA谱可用于区分健康个体与肿瘤患者, 并有助于原发肿瘤的定位。该方法所需

RNA量极少,仅约100~500 pg。在一项匹配年龄、吸烟状况及血液储存时间的验证对照研究中,该算法对NSCLC的诊断准确率高达91%^[52],但由于样本量有限,仍需进一步验证。未来还需优化血小板RNA提取与测序流程,以降低ctDNA和EVs等其他标志物对TEPs检测造成的干扰与污染,同时缩短检测时间并控制成本。

1.6 代谢物

肿瘤进展通常伴随机体代谢状态的改变。肿瘤细胞通过代谢重塑以适应不断变化的微环境,同时将代谢产物释放至循环系统。这些代谢物可作为液体活检中的肿瘤标志物,用于疾病的早期诊断、预后评估、治疗反应监测及复发检测。葡萄糖是肿瘤代谢的主要能源,在细胞增殖与转移过程中至关重要。其代谢产生多种中间分子,如2-羟基戊二酸、琥珀酸和延胡索酸,这些物质可作为信号分子,通过调节表观遗传酶活性与DNA修复机制参与肿瘤进展,并与患者生存及预后相关^[53]。乳酸作为糖酵解的主要终产物,通过组蛋白乳酸化修饰参与基因表达调控和肿瘤微环境重塑,进而促进肿瘤进展^[54]。此外,肿瘤的脂质与氨基酸代谢调控也是促进转移的重要途径。例如,花生四烯酸通过中性粒细胞重编程介导三阴性乳腺癌的免疫抑制与治疗抵抗,血浆中的脂质代谢物(如花生四烯酸和亚油酸)被认为是潜在的临床诊断标志物^[55];氨基酸代谢物,包括色氨酸、亮氨酸和缬氨酸,也可作为区分肿瘤与非肿瘤患者的生物标志物^[56]。

代谢组学以核磁共振(NMR)和质谱(MS)技术为基础,其发展促进了肿瘤代谢物的全面检测与准确定量。NMR作为一种光谱技术,近年来已广泛用于代谢指纹图谱研究;MS常与色谱分离技术联用,以提高代谢物的广谱分析与定量效率。由于外周血中代谢物水平较低、样本制备流程复杂,这些客观需求也推动了代谢组学技术的持续发展^[57]。通过离子迁移谱-质谱联用(IMS-MS)等方法,可有效避免检测重叠并扩展代谢物的检测范围^[58]。然而,肿瘤代谢的复杂性导致代谢物处于动态演变中,这为其准确检测带来较大挑战。因此,未来仍需进一步改进代谢组学技术,以克服当前检测覆盖范围有限、灵敏度不足、定性定量准确性不高,以及缺乏肿瘤空间信息等方面的局限。

1.7 非血液样本的液体活检标志物

除血液样本外,液体活检可用的样本类型还包括尿液、唾液、痰液、脑脊液和粪便等。

尿液可通过全尿、离心取上清与沉渣、过滤收集细胞等方式,获取肿瘤来源的DNA、mRNA、miRNA等标志物^[59]。例如,尿液中GSTP1、RARβ和APC等基因的甲基化

组合显示出作为膀胱癌生物标志物的潜力,其灵敏度为53%~55%,特异度为76%~80%^[60]。包含GSTP1在内的甲基化组合还对膀胱癌具有预后价值:GSTP1与APC甲基化可区分高、低转移性肿瘤^[61],而GSTP1、APC、CRIP3和HOXD8的组合有助于评估患者的治疗反应^[62]。人附睾蛋白4(HE4)是继CA125之后首个获FDA批准用于监测卵巢癌复发的生物标志物,肿瘤特异性较高。相比血清HE4,尿液HE4的综合灵敏度与特异度更为优越^[63]。

除组织活检外,痰液脱落细胞学检查也直接用于肺癌诊断,尤其在医疗条件相对落后的地区应用较广,但其总体敏感度约为60%^[64]。此外,痰液样本亦可用于检测DNA突变、甲基化及非编码RNA。研究发现,肺癌与非肺癌患者痰液中miRNA表达谱差异显著:miR-205、miR-210与miR-708联合检测诊断肺鳞癌的灵敏度为73%、特异度为96%^[65];miR-21、miR-200b、miR-375与miR-486联合检测诊断肺腺癌的敏感度为81%、特异度为92%^[66]。

粪便来源的胞外囊泡代谢组学分析显示,实体瘤患者与健康人群具有不同的代谢表型,该特征可用于肿瘤诊断与个体化治疗分析^[67]。脑脊液则含有肿瘤来源细胞、ctDNA、非编码RNA、蛋白质及代谢物等,是中枢神经系统肿瘤液体活检的重要样本^[68]。脑脊液代谢组学分析表明,不同级别的神经胶质母细胞瘤患者代谢特征各异,其中高水平的谷氨酸与腐胺可能作为疾病的潜在诊断与分级标志物^[69]。此外,脑脊液ctDNA检测可作为非小细胞肺癌脑转移的早期标志物,其拷贝数与患者不良总体预后相关^[70]。

与血液样本相比,上述样本(除脑脊液外)具有无创、采样成本效益高、易于获取等优势。

2 液体活检革新肿瘤全程管理:从诊断、治疗到预后监测

在疾病进展过程中,液体活检凭借微创采样、动态监测和全面解析肿瘤信息等核心优势,正在深刻重构肿瘤全程管理的范式,并在诊断、治疗与预后监测各环节展现出革命性潜力。在诊断层面,液体活检以非侵入性方式实现早期筛查与辅助诊断,突破了传统组织活检的时空限制;在治疗阶段,基于ctDNA分析的基因分型可为靶向治疗及免疫治疗提供实时决策支持,并能通过动态监测及早发现耐药克隆的出现;在预后管理中,通过检测微小残留病灶(MRD)可使复发风险预警较传统影像学检查提前数月成为可能。这种“液体全景监测”模式的核心在于其能够实现高频次、动态化的分子层面监控,从而为真正意义上的个体化精准医疗奠定技术基础(图2)。

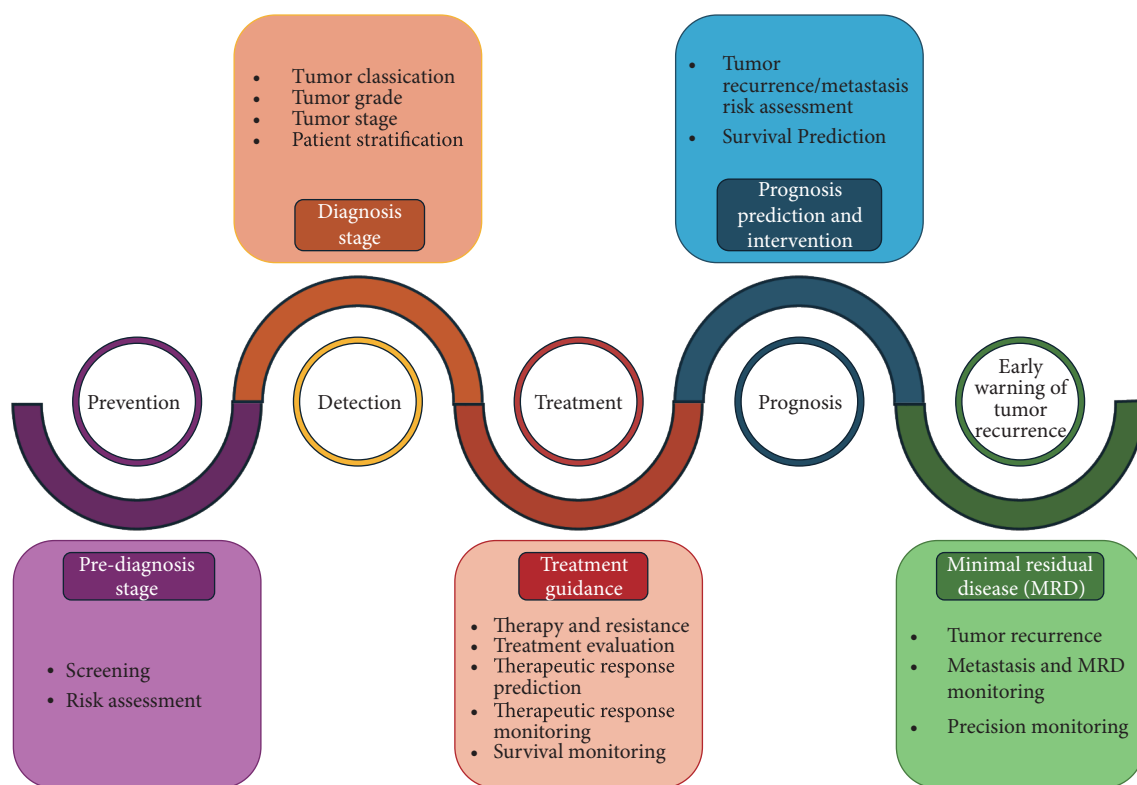


图 2 液体活检在肿瘤全程精准管理的应用

Fig 2 The application of liquid biopsy in the comprehensive and precise management of tumors throughout the entire course

This figure briefly outlines the prospective applications of liquid biopsy throughout the whole-stage management of cancer patients, spanning prevention, diagnosis, treatment, prognosis prediction, and recurrence warning.

2.1 早期诊断与分型

肿瘤分期与分级是影响患者预后的关键因素,而肿瘤转移是导致患者死亡的主要原因。早期诊断能够显著提高患者的5年生存率,同时降低治疗负担。筛查作为一种重要的公共卫生干预措施,有助于实现肿瘤早期发现,并进一步检测肿瘤的分子分型,从而为患者提供最佳的个体化治疗和更精准的疾病轨迹预测,最终改善患者结局。

COHEN等^[71]将循环蛋白表达和ctDNA突变数据与人工智能(AI)结合,开发了基于血清检测的多癌种早筛平台CancerSEEK。该平台整合了16种ctDNA突变基因与8种肿瘤相关血清蛋白检测,以提高肿瘤筛查灵敏度。在一项回顾性研究中,纳入1 005例 I ~ III期肿瘤患者的血液样本,该方法对8种癌症的中位灵敏度为70%,检出率随分期不同而变化,对 I 期疾病的中位灵敏度为43%。一项靶向ctDNA甲基化的多癌检测前瞻性病例对照研究共纳入1 010名个体(包括505名结直肠癌、食管癌、肝癌、肺癌、卵巢癌和胰腺癌患者)。结果显示,该检测对上述6种目标肿瘤类型的灵敏度为69.1%,特异度为98.9%^[72]。机器学习算法常用于多组学或全基因组数据分析。在基于cfDNA甲基化、拷贝数变异和片段组学的独立特征检

测中,多癌种检测灵敏度分别为77.2%、61.4%和60.5%;而同时整合上述3种特征的算法模型,其检测灵敏度与特异度分别提升至89%和95.2%^[73]。LEE等^[74]通过机器学习算法筛选出15个参与肿瘤免疫微环境重构的基因(如CCL5、CXCR4、VEGFA等),构建了基于外周血样本的HELP-15 mRNA模型,以克服胰腺癌早期诊断中灵敏度不足及Lewis抗原阴性人群易漏诊的局限性。针对早期NSCLC,有研究者通过与非癌患者配对的血浆样本筛查了754种循环miRNA,提出可用于肺癌早期检测的多种miRNA组合^[75]。外周血circRNA在肿瘤与非肿瘤及不同肿瘤分型中的差异表达谱,已被用于胰腺癌、胃癌和恶性胶质瘤的微创筛查及肿瘤分期^[76]。另有研究表明,食管癌患者外周血中的血小板携带特异性snoRNA谱,可作为食管癌早期诊断的循环生物标志物^[77]。一项研究采用全基因组简化甲基化测序(RRBS)检测了179例小细胞肺癌(SCLC)患者血浆ctDNA的甲基化水平,结合机器学习方法发现了不同的SCLC亚型,并证实SCLC表型可在疾病进展中发生动态变化,提示基于DNA甲基化的生物标志物有助于识别临床相关的SCLC亚型,这是将精准生物标志物导向治疗应用于临床的关键一步^[78]。多项研究证实,TEPs的数量与分子谱与是否罹患肿瘤、肿瘤部位及分子

表型等临床信息相关^[50],且与部分肿瘤患者的死亡率增加也存在关联^[79]。BEST等^[80]通过对283例血小板样本进行mRNA测序,成功识别了96%的局限性和转移性肿瘤患者;同时,TEPs的mRNA谱还可区分人表皮生长因子受体2(HER2)阳性以及携带KRAS、EGFR或PIK3CA突变的肿瘤。

2.2 治疗响应与耐药监测

液体活检标志物可以实时全面地反映肿瘤的整体信息,可应用于治疗和疾病监测。

2.2.1 靶向治疗耐药管理

EGFR基因的继发性点突变与肿瘤复发相关,并介导了肺腺癌患者对吉非替尼和厄洛替尼的耐药。对于接受EGFR酪氨酸激酶抑制剂治疗的NSCLC患者以及接受抗EGFR治疗的结直肠癌患者,明确EGFR及KRAS突变状态对指导治疗至关重要。结直肠癌患者的单个CTC分子特征检测显示,患者对EGFR抑制剂的敏感性差异与不同个体间EGFR及其相关基因(如KRAS、PIK3CA)的突变状态异质性密切相关^[15]。CTCs的拷贝数变异(CNA)检测有助于分析和追踪肿瘤演化过程中的分子特征。CARTER等^[81]发现,肺癌CTCs表现出与转移瘤相似的可重复CNA模式,且不同来源的肺癌CTCs具有共同的CNA特征。在SCLC中,基于CNA的CTCs分类法可准确预测83.3%的患者对化疗的敏感性。HER2是改善HER2阳性转移性胃癌患者生存的重要靶点。研究表明,基于ctDNA分析的HER2状态与肿瘤组织检测结果高度一致,并且ctDNA还能动态监测HER2拷贝数变化及扩增克隆的演变,提示可能出现的治疗耐药^[82]。在许多晚期胃肠间质瘤患者中,ctDNA检测可识别KIT/PDGFR关键突变位点,其突变特征是评估患者二线药物耐药模式及敏感性的有效指标,从而指导个体化用药^[83]。儿童弥漫性中线胶质瘤恶性程度高、临床预后差,超过70%的患者携带H3K27M突变,该突变与不良临床结局相关。PANDITHARATNA等^[84]证实,通过脑脊液来源的ctDNA检测可识别H3K27M突变,其含量变化与放疗疗效相关,因此可用于患者疗效评估与动态监测。

2.2.2 免疫治疗疗效评估

CTCs的免疫学特性与其逃避免疫监视的能力密切相关。CTCs水平升高通常提示机体处于免疫抑制状态,伴随免疫细胞活性下降。此外,不同部位来源的CTCs可能比局部组织样本更全面地反映PD-L1表达的异质性。在肺癌患者中,若血液中持续检出CTCs且伴随PD-L1表达,往往预示患者对免疫检查点抑制剂(ICIs)缺乏持续应答,并与较短的无进展生存期及总生存率显著相关,提示需及时调整治疗策略^[85]。在接受ICIs治疗的PD-L1阳性乳

腺癌患者中,CTCs水平的下降可能与良好治疗应答相关。同时,有研究表明,ctDNA分析可用于识别PD-L1阻断治疗中获得长期缓解患者的MRD,并预测疾病进展风险^[86]。此外,PD-L1⁺外泌体亦参与乳腺癌进展及免疫应答调控。研究者利用生物传感技术发现,转移性乳腺癌患者血清中循环PD-L1⁺外泌体浓度显著升高,其水平与肿瘤分期及疾病进展呈正相关^[87]。上述研究提示,液体活检有助于筛选可从免疫治疗中获益的肿瘤患者,从而提高免疫治疗的临床效益。

2.3 预后评估与复发预警

液体活检样本具有易获得性使得肿瘤的长期监测变得更为简便,提高了患者的依从性,有利于及时发现早期复发性疾病。

2.3.1 微小残留病灶检测

MRD是评估患者生存预后、指导精准治疗的重要指标。多项研究表明,CTCs与ctDNA对临床MRD评估具有重要提示价值。CTCs计数与患者生存时间密切相关。一项纳入72例胃癌患者的研究显示,每7.5 mL外周血中CTCs数量 ≥ 5 的患者,其无复发生存期(RFS)显著差于CTCs < 5 者;此外,N-cadherin⁺CTCs的数量可作为提示胃癌复发风险的有效生物标志物^[88]。相较传统影像学方法,ctDNA分析可在术后数月即识别出乳腺癌、结直肠癌、肺癌及前列腺癌等肿瘤的存在。在早期乳腺癌中,采用个性化靶向数字测序(TARDIS)识别ctDNA特异性肿瘤突变,可作为新辅助化疗后MRD检测的可靠工具^[89]。MRD检测多采用dPCR及NGS技术。其核心定义为:在术后或治疗后外周血中检测到与肿瘤组织一致的特定ctDNA序列。然而,各检测平台判定阈值与标准存在差异,目前尚缺乏跨平台统一校准体系。《实体瘤分子残留病灶检测共识》推荐,实体瘤MRD的Landmark检测多选择于根治性治疗后1个月内进行;其中推荐意见9(2B类)指出,检测时机应综合肿瘤类型与治疗方式而定,并强调术后短期内(如1周)易受手术创伤、炎症等因素干扰导致假阳性,影响结果解读。在结果判读方面,需有效排除假阳性干扰,核心在于区分肿瘤来源ctDNA与克隆性造血(CH)相关突变。优先选用肿瘤特异性标志物,并通过多技术平台交叉验证,结合长期临床监测数据,可显著降低假阳性率。前瞻性多中心队列研究(LUNGCA-1)针对NSCLC表明,基于ctDNA突变检测的MRD状态是独立于病理亚型、EGFR突变状态及TNM分期的复发强效预测因子;同时,MRD阳性并接受辅助治疗者的RFS显著优于未接受辅助治疗者^[90]。在胰腺导管癌中,术后ctDNA状态亦可作为疾病复发的强效预测指标:术后ctDNA阳性患

者的无病生存期(DFS)显著短于阴性者,且与较差的总生存期(OS)相关^[91]。一项纳入美国多家治疗机构的 I ~ III 期结肠癌患者($n=795$,共5 971份血浆样本)的临床队列研究显示,采用商业化ctDNA检测平台(Signatera™)检测血浆ctDNA含量,术后ctDNA状态可有效预测可切除结肠癌患者的复发风险,并评估其能否从新辅助化疗中获益。该研究提示,液体活检为患者个体化监测与干预提供了可行路径^[92]。

2.3.2 预后评估

CTCs基因检测可揭示肿瘤转移相关基因启动子区域的DNA甲基化状态,该变化与患者发生转移及不良预后密切相关。LYBEROPOULOU等^[93]在前列腺癌和结肠癌患者来源的CTCs中,检测到VEGF、SFRP2等血管生成相关基因呈现异常甲基化谱。上述结果表明,CTCs中遗传及表观遗传特征的变化可用于监测患者疗效、辅助预后判断,并为治疗方案的调整提供依据。KANDIMALLA等^[94]构建了包含9种miRNA(miR-192-5p、194-5p、194-3p、215-5p、375-3p、552-3p、1 251-5p)的胰腺导管癌(PDAC)风险模型,用于预测患者生存结局。结果显示,高危评分组PDAC患者的5年总生存率显著低于低危组[8.6% vs. 48.4%; HR=2.85(95%CI: 1.41 ~ 5.76); $P=0.02$],提示该模型有助于临床识别高危患者并优化预后分层。血浆EVs浓度是胶质母细胞瘤患者的独立预后指标。术后EVs浓度迅速降至正常水平,其下降幅度与肿瘤切除程度相关;疾病稳定期EVs维持低水平,而肿瘤复发时再度升高。部分患者中,EVs检测可早于磁共振成像提示复发信号^[95]。在肝细胞癌(HCC)患者中,外周血血小板计数 $\geq 225 \times 10^9 L^{-1}$ 及CTCs $> 5/5 mL$ 均为肿瘤早期复发的独立危险因素。Kaplan-Meier生存曲线分析显示,血小板或CTCs水平升高的HCC患者RFS显著较差,而二者联合可进一步提升预后预测效能^[96]。该研究再次印证,液体活检凭借其微创、可连续重复取样等优势,在肿瘤预后评估中具有重要的临床应用价值。

2.4 罕见癌种中的应用

液体活检现有的研究与临床实践证据多集中于肺癌、结直肠癌等高发癌种,在罕见肿瘤中的应用仍面临多重挑战。具体而言:患者基数少导致临床研究样本获取困难;基因组学背景薄弱制约有效标志物的发现;产业化投入不足限制技术迭代速度;检测结果与靶向药物可及性之间尚存转化断层。这些现实困境提示,未来液体活检的发展亟需构建更具包容性的技术生态。可通过开发经济型泛癌种检测技术、建立跨中心罕见肿瘤研究联盟,以及推动基于分子分型的适应性临床试验设计等路径,最

终实现液体活检技术红利普惠于所有肿瘤患者的目标。

3 临床转化挑战与策略

当前,肿瘤标志物研究已广泛覆盖肿瘤发生发展、治疗反应监测及相关分子机制探索的各个阶段。然而,液体活检的临床推广仍面临多重挑战:分析前及分析流程缺乏标准化共识,临床验证不足,监管审批滞后,导致结果可重复性低、技术和生物学变异性大、数据解读困难等问题。此外,液体活检尚无法完全替代组织活检,其核心局限主要体现在低丰度标志物捕获困难、肿瘤异质性引起的信息偏倚、检测特异性和灵敏度不足、缺乏统一标准、成本较高以及临床证据积累有限等方面。因此,现阶段液体活检仍需与传统检测手段互为补充。为应对上述挑战,可从以下几个方面推进策略:

3.1 检测系统优化

3.1.1 样本标准化与预处理

为确保液体活检结果的准确性、可重复性及临床相关性,不同实验室和机构须遵循标准化的样本采集、处理与分析流程。针对不同肿瘤类型、分期及样本类型,应分别制定相应的标准操作规程,涵盖样本选择、采集方式及处理步骤等关键环节。只有在标准化方法和工作流程的基础上,医疗保健提供者方能获得可靠、具备临床意义的检测结果,并有效促进多中心信息互通与数据整合,从而提升液体活检在肿瘤全程管理中的临床应用价值。

3.1.2 检测技术优化

随着生物技术的快速发展,多种创新组学技术不断涌现,使研究人员能够从基因组、表观基因组、转录组、蛋白质组、代谢组等多个维度全面获取生物学信息。然而,面对呈指数级增长的多组学数据,亟需开发高效的算法以降低数据维度,从中提取具有临床价值的核心信息。AI,尤其是深度学习,因其在整合与分析多模态、高维度数据方面的优势,已逐步应用于肿瘤早期筛查、精准诊断、疗效评估及预后预测等多个场景,并展现出广阔的应用前景^[97]。需要指出的是,AI方法高度依赖大规模、高质量的数据集,因此,在保障患者隐私与数据安全的前提下,推动跨机构数据共享机制建设,对于提升模型泛化能力、减少算法偏倚至关重要。此外,如何有效应对多模态数据中固有的异质性与复杂性,实现体内影像信息与体外分子检测数据的有机融合,仍是当前探索多模态特征生物学意义的关键难题^[98]。综上所述,未来需进一步开展系统性研究,着力破解上述瓶颈问题,推动基于AI的多组学分析技术持续演进,从而助力肿瘤精准诊疗实现创新性发展。

3.2 建立标准的报告制度,提高临床可靠性

为避免过度医疗或治疗不当,亟需依据国家标准制定适用于临床的液体活检报告解读指南。CTCs、ctDNA、甲基化测序等检测技术覆盖较广的基因组区域,所产生的检测信息体量庞大、维度复杂。建立标准化的报告制度,不仅有助于形成稳定的实验室质量管理体系,也能提升临床医生与患者对检测结果的信任度,从而推动相关技术的规范化应用与推广。在报告解读层面,应制定具有临床可操作性的标准化指南,推动报告内容的结构化呈现。具体而言,报告应采用分层设计,清晰区分核心结论与详细信息,统一使用标准术语,明确关键指标的定义、阈值及其临床意义,并配套提供循证医学依据及可能的诊疗路径参考。同时,可借助可视化图表与临床行动分级提示,提高信息传递效率,辅助临床快速决策。更为关键的是,应构建基于临床反馈的动态修订机制,形成融合技术进步、指南更新与实践优化的持续改进体系。此外,报告解读的分级体系与标准设定,需依托国家政策导向与权威医学论著支持,以确保其合法性与科学性。

3.3 建立分析流程的标准化共识

全流程标准化的缺失仍是液体活检临床转化中的核心瓶颈,这一挑战贯穿“样本前处理-分析中-分析后”全过程。在样本前处理阶段,亟需统一血液采集管类型、保存运输条件及标志物提取方法,以降低因溶血、白细胞裂解或提取效率差异所引入的背景噪声。在分析过程中,建库策略、测序深度及质控体系(如标准品与质控品的使用)的标准化,是保障低丰度突变检测准确性、灵敏度与可重复性的关键。在分析后阶段,生物信息学流程的规范化以及临床报告参数的统一(包括检测下限设定、变异丰度解读标准等)直接影响结果的临床可比性与操作可行性。推动标准化的核心路径在于:由行业协会、监管机构与企业协同制定覆盖全流程的操作共识指南及性能验证标准;推广经临床验证的一体化检测系统,以降低实验室自建方法带来的结果变异性;并通过建立系统化的室内质评计划,持续提升实验室间检测结果的一致性。唯有实现从“采血管”到“报告单”的全链条标准化,液体活检方有望从前沿技术真正转化为可信赖的常规临床工具,从而为肿瘤全程精准管理提供坚实支撑。

3.4 普及性与成本控制

为提升液体活检技术在基层医疗单位的可及性与可负担性,亟需从技术、模式、政策三个层面协同发力。在技术层面,应依托检测仪器的国产替代与试剂耗材的本土化生产,持续优化检测流程、降低单次检测成本。同时,通过开发高灵敏度、低成本的新一代检测平台,从源

头压缩技术应用门槛。在服务模式层面,可构建“区域检测中心+基层采样网点”的分级服务网络:基层机构负责样本采集与预处理,集中运送至区域中心完成高通量检测,借助标准化物流与集约化运营,显著提升资源配置效率,实现规模效应下的成本分摊。在制度保障层面,应加强医疗机构、产业界与监管部门的协同联动,以产学研用一体化机制推动技术创新与成本控制^[9]。此外,建议将经临床充分验证的液体活检项目有序纳入基层医保报销目录,并建立与分级诊疗制度相衔接的临床路径规范。通过政策引导与支付激励,系统性降低技术应用门槛与经济负担,切实保障不同地区、不同层级医疗机构的患者均能平等享有液体活检带来的精准诊疗红利,最终改善肿瘤患者治疗效果与生存结局。

4 展望

随着液体活检技术的持续进步,其在肿瘤诊疗中的应用前景正不断拓展。新型纳米材料等前沿技术的引入显著提升了检测灵敏度,而我国新版《基于液体活检技术的多癌种联合筛查专家共识》的发布,已将规范化临床路径正式纳入新型肿瘤诊疗流程,这标志着液体活检已从探索性研究迈入临床常规应用的新阶段。展望未来,液体活检的纵深发展将高度依赖AI与多组学数据的深度融合。以“技术工具+数据解析”为核心的双轮驱动模式,将推动液体活检从单纯的“标志物检测”向“疾病动态规律解读”实现质的跨越,从而大幅提升其在肿瘤全程管理中的临床价值。与此同时,临床转化的规范化与普及化仍是液体活检发展的核心命题。亟需构建从研究开发、转化生产到临床应用的全链条体系,推动一体化检测平台落地,开展前瞻性队列验证,建立标准化报告制度与完善监管机制。唯有如此,方能真正实现从诊断到康复的精准化全程管理,助力肿瘤逐步从“不治之症”转变为“可控可控”的慢性疾病。

* * *

作者贡献声明 曾进负责论文构思、经费获取、调查研究和初稿写作,张钧负责经费获取、研究项目管理、提供资源、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution ZENG Jin is responsible for conceptualization, funding acquisition, investigation, and writing--original draft. ZHANG Jun is responsible for funding acquisition, project administration, resources, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

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. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
- [2] 陈万青, 陈可欣, 贺宇彤, 等. 基于液体活检技术的多癌种联合筛查专家共识(2025版). *中华肿瘤杂志*, 2025, 47(7): 558-574. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20250605-00257.
- [3] CHEN W Q, CHEN K X, HE Y T, *et al.* Expert consensus on liquid biopsy-based multi-cancer early detection (2025 edition). *Chinese Journal of Oncology*, 2025, 47(7): 558-574. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20250605-00257.
- [4] FAN L, WANG Z H, MA L X, *et al.* Optimising first-line subtyping-based therapy in triple-negative breast cancer (FUTURE-SUPER): a multi-cohort, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2024, 25(2): 184-197. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00579-X.
- [5] WU G, XU X, ZHANG H, *et al.* Liquid biopsy in biliary tract cancers: early diagnosis, precision therapy, and prognostic evaluation. *Front Oncol*, 2025, 15: 1705162. doi: 10.3389/fonc.2025.1705162.
- [6] SHEN F, ZAIIAIE S A, CHIU B, *et al.* Liquid biopsy - a narrative review with an update on current US governmental clinical trials targeting immunotherapy. *Future Sci OA*, 2025, 11(1): 2527598. doi: 10.1080/20565623.2025.2527598.
- [7] AZIZI Z, ER URGANCI B, ACIKBAS I. Breast cancer stem cells and circulating tumor cells: Dual drivers of progression and relapse. *World J Stem Cells*, 2025, 17(12): 112990. doi: 10.4252/wjsc.v17.i12.112990.
- [8] TIAN C, XU X, WANG Y, *et al.* Development and Clinical Prospects of Techniques to Separate Circulating Tumor Cells from Peripheral Blood. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 7263-7275. doi: 10.2147/CMAR.S248380.
- [9] BAYOU N, HENRETTA S, MUNOZ-ARCOS L, *et al.* Quantitative HER2 profiling on circulating tumor cells using an EpCAM-independent platform in metastatic breast cancer. *Cancer Cell Int*, 2025, 25(1): 439. doi: 10.1186/s12935-025-04036-x.
- [10] COHEN E N, JAYACHANDRAN G, MOORE R G, *et al.* A Multi-Center Clinical Study to Harvest and Characterize Circulating Tumor Cells from Patients with Metastatic Breast Cancer Using the Parsortix((R)) PC1 System. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(21): 5238. doi: 10.3390/cancers14215238.
- [11] AUGUSTSSON P, KARLSEN J T, SU H W, *et al.* Iso-acoustic focusing of cells for size-insensitive acousto-mechanical phenotyping. *Nat Commun*, 2016, 7: 11556. doi: 10.1038/ncomms11556.
- [12] Di TRAPANI M, MANARESI N, MEDORO G. DEPArray system: An automatic image-based sorter for isolation of pure circulating tumor cells. *Cytometry A*, 2018, 93(12): 1260-1266. doi: 10.1002/cyto.a.23687.
- [13] LAWRENCE R, WATTERS M, DAVIES C R, *et al.* Circulating tumour cells for early detection of clinically relevant cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(7): 487-500. doi: 10.1038/s41571-023-00781-y.
- [14] DONATO C, SZCZERBA B M, SCHEIDMANN M C, *et al.* Micromanipulation of Circulating Tumor Cells for Downstream Molecular Analysis and Metastatic Potential Assessment. *J Vis Exp*, 2019, 147: e59677. doi: 10.3791/59677.
- [15] GUPTA R, ANDHARI S, NANDI S, *et al.* Inverse 3D 'lab-on-a-chip' polymeric microfilms for selective capture of circulating tumor cells from patients' blood. *Lab Chip*, 2025, 25(19): 4909-4919. doi: 10.1039/d4lc01105h.
- [16] GASCH C, BAUERNHOFER T, PICHLER M, *et al.* Heterogeneity of epidermal growth factor receptor status and mutations of KRAS/PIK3CA in circulating tumor cells of patients with colorectal cancer. *Clin Chem*, 2013, 59(1): 252-260. doi: 10.1373/clinchem.2012.188557.
- [17] GKOUNTELA S, CASTRO-GINER F, SZCZERBA B M, *et al.* Circulating Tumor Cell Clustering Shapes DNA Methylation to Enable Metastasis Seeding. *Cell*, 2019, 176(1/2): 98-112.e114. doi: 10.1016/j.cell.2018.11.046.
- [18] CHENG Y H, CHEN Y C, LIN E, *et al.* Hydro-Seq enables contamination-free high-throughput single-cell RNA-sequencing for circulating tumor cells. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2163. doi: 10.1038/s41467-019-10122-2.
- [19] LOWES L E, ALLAN A L. Circulating Tumor Cells and Implications of the Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Adv Clin Chem*, 2018, 83: 121-181. doi: 10.1016/bs.acc.2017.10.004.
- [20] LEE D H, YOON W, LEE A, *et al.* Multi-biomarker panel prediction model for diagnosis of pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2023, 30(1): 122-132. doi: 10.1002/jhbp.986.
- [21] ANNAPRAGADA A V, NIKNAFS N, WHITE J R, *et al.* Genome-wide repeat landscapes in cancer and cell-free DNA. *Sci Transl Med*, 2024, 16(738): ead9283. doi: 10.1126/scitranslmed.ad9283.
- [22] LIN C, LIU X, ZHENG B, *et al.* Liquid Biopsy, ctDNA Diagnosis through NGS. *Life (Basel)*, 2021, 11(9): 890. doi: 10.3390/life11090890.
- [23] LI Y Z, KONG S N, LIU Y P, *et al.* Can Liquid Biopsy Based on ctDNA/cfDNA Replace Tissue Biopsy for the Precision Treatment of EGFR-Mutated NSCLC? *J Clin Med*, 2023, 12(4): 1438. doi: 10.3390/jcm12041438.
- [24] EMAUS M N, ANDERSON J L. Allelic discrimination between circulating tumor DNA fragments enabled by a multiplex-qPCR assay containing DNA-enriched magnetic ionic liquids. *Anal Chim Acta*, 2020, 1124: 184-193. doi: 10.1016/j.aca.2020.04.078.
- [25] SHEN S Y, SINGHANIA R, FEHRINGER G, *et al.* Sensitive tumour detection and classification using plasma cell-free DNA methylomes. *Nature*, 2018, 563(7732): 579-583. doi: 10.1038/s41586-018-0703-0.
- [26] KLEIN E A, RICHARDS D, COHN A, *et al.* Clinical validation of a targeted methylation-based multi-cancer early detection test using an independent validation set. *Ann Oncol*, 2021, 32(9): 1167-1177. doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.806.
- [27] BAO H, WANG Z, MA X, *et al.* Letter to the Editor: An ultra-sensitive assay using cell-free DNA fragmentomics for multi-cancer early detection. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 129. doi: 10.1186/s12943-022-01594-w.
- [28] XU J, WU W, WU C, *et al.* A large-scale, multicentered trial evaluating the sensitivity and specificity of digital PCR versus ARMS-PCR for detecting ctDNA-based EGFR p. T790M in non-small-cell lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(10): 3888-3901. doi: 10.21037/tlcr-21-564.
- [29] ABRAHAM J, DOMENYUK V, PERDIGONES N, *et al.* Validation of an AI-enabled exome/transcriptome liquid biopsy platform for early detection, MRD, disease monitoring, and therapy selection for solid tumors. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 21173. doi: 10.1038/s41598-025-08986-0.
- [30] MAGEE D, DOMENYUK V, ABRAHAM J, *et al.* Characterization of Plasma Cell-Free DNA Variants as of Tumor or Clonal Hematopoiesis Origin in 16, 812 Advanced Cancer Patients. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(13): 2710-2718. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-3335.
- [31] ZHANG K, FU R, LIU R, *et al.* Circulating cell-free DNA-based multi-cancer early detection. *Trends Cancer*, 2024, 10(2): 161-174. doi: 10.1016/j.trecan.2023.08.010.
- [32] HE Q, LIU L, WANG Y, *et al.* miR-155-5p in the spinal cord regulates hypersensitivity in a rat model of bone cancer pain. *Mol Pain*, 2022, 18: 17448069221127811. doi: 10.1177/17448069221127811.
- [33] HO P T B, CLARK I M, LE L T T. MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7167. doi: 10.3390/ijms23137167.
- [34] INETAS-YENGIN G, OMEROGU-UZLU Z, SAHIN F, *et al.* Evaluation of Plasma-Derived Cell-Free RNA isolation methods using PCR-Based quantification. *Mol Biol Rep*, 2026, 53(1): 249. doi: 10.1007/s11033-025-11410-5.
- [35] AMIN M, ISLAM F, GOPALAN V, *et al.* Detection and Quantification of MicroRNAs in Esophageal Adenocarcinoma. *Methods Mol Biol*, 2018, 1756: 257-268. doi: 10.1007/978-1-4939-7734-5_22.
- [36] ZHANG F, GUO J, ZHANG Z, *et al.* Application of engineered extracellular vesicles for targeted tumor therapy. *J Biomed Sci*, 2022, 29(1): 14. doi: 10.1186/s12929-022-00798-y.

- [36] SI H, DU D, JIAO C, *et al.* Microscale Inertial Flow Enables Direct Separation of Nanoscale Extracellular Vesicles from Whole Blood for Gastric Cancer Proteomic Analysis. *Anal Chem*, 2026, 98(1): 894-904. doi: [10.1021/acs.analchem.5c06130](https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5c06130).
- [37] LIU J, CHEN Y, PEI F, *et al.* Extracellular Vesicles in Liquid Biopsies: Potential for Disease Diagnosis. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6611244. doi: [10.1155/2021/6611244](https://doi.org/10.1155/2021/6611244).
- [38] OEYEN E, Van MOL K, BAGGERMAN G, *et al.* Ultrafiltration and size exclusion chromatography combined with asymmetrical-flow field-flow fractionation for the isolation and characterisation of extracellular vesicles from urine. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7(1): 1490143. doi: [10.1080/20013078.2018.1490143](https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1490143).
- [39] KIM J Y, RHIM W K, YOO Y I, *et al.* Defined MSC exosome with high yield and purity to improve regenerative activity. *J Tissue Eng*, 2021, 12: 20417314211008626. doi: [10.1177/20417314211008626](https://doi.org/10.1177/20417314211008626).
- [40] DASH M, PALANIYANDI K, RAMALINGAM S, *et al.* Exosomes isolated from two different cell lines using three different isolation techniques show variation in physical and molecular characteristics. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2021, 1863(2): 183490. doi: [10.1016/j.bbmem.2020.183490](https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2020.183490).
- [41] RUIVO C F, ADEM B, SILVA M, *et al.* The Biology of Cancer Exosomes: Insights and New Perspectives. *Cancer Res*, 2017, 77(23): 6480-6488. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-17-0994](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0994).
- [42] SINGH S, DANSBY C, AGARWAL D, *et al.* Exosomes: Methods for Isolation and Characterization in Biological Samples. *Methods Mol Biol*, 2024, 2835: 181-213. doi: [10.1007/978-1-0716-3995-5_17](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3995-5_17).
- [43] METZENMACHER M, VARALJAI R, HEGEDUS B, *et al.* Plasma Next Generation Sequencing and Droplet Digital-qPCR-Based Quantification of Circulating Cell-Free RNA for Noninvasive Early Detection of Cancer. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 353. doi: [10.3390/cancers12020353](https://doi.org/10.3390/cancers12020353).
- [44] THERY C, WITWER K W, AIKAWA E, *et al.* Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7(1): 1535750. doi: [10.1080/20013078.2018.1535750](https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1535750).
- [45] GANDHAM S, SU X, WOOD J, *et al.* Technologies and Standardization in Research on Extracellular Vesicles. *Trends Biotechnol*, 2020, 38(10): 1066-1098. doi: [10.1016/j.tibtech.2020.05.012](https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.05.012).
- [46] KALLURI R, MCANDREWS K M. The role of extracellular vesicles in cancer. *Cell*, 2023, 186(8): 1610-1626. doi: [10.1016/j.cell.2023.03.010](https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.010).
- [47] GONG Y, FENG J, LI Q, *et al.* Fluid Nanoforest Interfaces for Efficient Capture and *In Situ* MicroRNA and Protein Profiling of Tumor-Derived Extracellular Vesicles. *ACS Nano*, 2025, 19(30): 27379-27394. doi: [10.1021/acsnano.5c05340](https://doi.org/10.1021/acsnano.5c05340).
- [48] PARK S, KIM Y, KIM J H, *et al.* Deep Learning-Based Classification of NSCLC-Derived Extracellular Vesicles Using AFM Nanomechanical Signatures. *Anal Chem*, 2025, 97(28): 15290-15298. doi: [10.1021/acs.analchem.5c02009](https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5c02009).
- [49] RACHIDI S, METELLI A, RIESENBERG B, *et al.* Platelets subvert T cell immunity against cancer via GARP-TGFbeta axis. *Sci Immunol*, 2017, 2(11): eaai7911. doi: [10.1126/sciimmunol.aai7911](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aai7911).
- [50] IN'T VELD S, ARKANI M, POST E, *et al.* Detection and localization of early- and late-stage cancers using platelet RNA. *Cancer Cell*, 2022, 40(9): 999-1009.e1006. doi: [10.1016/j.ccell.2022.08.006](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.08.006).
- [51] ANTUNES-FERREIRA M, D'AMBROSI S, ARKANI M, *et al.* Tumor-educated platelet blood tests for Non-Small Cell Lung Cancer detection and management. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9359. doi: [10.1038/s41598-023-35818-w](https://doi.org/10.1038/s41598-023-35818-w).
- [52] BEST M G, SOL N, IN'T VELD S, *et al.* Swarm Intelligence-Enhanced Detection of Non-Small-Cell Lung Cancer Using Tumor-Educated Platelets. *Cancer Cell*, 2017, 32(2): 238-252.e239. doi: [10.1016/j.ccell.2017.07.004](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.07.004).
- [53] SULKOWSKI P L, OECK S, DOW J, *et al.* Oncometabolites suppress DNA repair by disrupting local chromatin signalling. *Nature*, 2020, 582(7813): 586-591. doi: [10.1038/s41586-020-2363-0](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2363-0).
- [54] DU D, LIU C, QIN M, *et al.* Metabolic dysregulation and emerging therapeutical targets for hepatocellular carcinoma. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2): 558-580. doi: [10.1016/j.apsb.2021.09.019](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.09.019).
- [55] YU L, LIEBENBERG K, SHEN Y, *et al.* Tumor-derived arachidonic acid reprograms neutrophils to promote immune suppression and therapy resistance in triple-negative breast cancer. *Immunity*, 2025, 58(4): 909-925.e907. doi: [10.1016/j.immuni.2025.03.002](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2025.03.002).
- [56] SIVANAND S, VANDER HEIDEN M G. Emerging Roles for Branched-Chain Amino Acid Metabolism in Cancer. *Cancer Cell*, 2020, 37(2): 147-156. doi: [10.1016/j.ccell.2019.12.011](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.12.011).
- [57] CUI P, LI X, HUANG C, *et al.* Metabolomics and its Applications in Cancer Cachexia. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 789889. doi: [10.3389/fmolb.2022.789889](https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.789889).
- [58] DODDS J N, HOPKINS Z R, KNAPPE D R U, *et al.* Rapid Characterization of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) by Ion Mobility Spectrometry-Mass Spectrometry (IMS-MS). *Anal Chem*, 2020, 92(6): 4427-4435. doi: [10.1021/acs.analchem.9b05364](https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b05364).
- [59] BEIJERT I J, WEVER B M M, HENTSCHEL A E, *et al.* Bladder cancer detection in urine by novel methylation markers. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 28705. doi: [10.1038/s41598-024-77781-0](https://doi.org/10.1038/s41598-024-77781-0).
- [60] SILVA-FERREIRA M, CARVALHO J A, SALTA S, *et al.* Diagnostic Test Accuracy of Urinary DNA Methylation-based Biomarkers for the Detection of Primary and Recurrent Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2024, 10(6): 922-934. doi: [10.1016/j.euf.2024.05.024](https://doi.org/10.1016/j.euf.2024.05.024).
- [61] JATKOE T A, KARNES R J, FREEDLAND S J, *et al.* A urine-based methylation signature for risk stratification within low-risk prostate cancer. *Br J Cancer*, 2015, 112(5): 802-808. doi: [10.1038/bjc.2015.7](https://doi.org/10.1038/bjc.2015.7).
- [62] ZHAO F, OLKHOV-MITSEL E, Van der KWAST T, *et al.* Urinary DNA Methylation Biomarkers for Noninvasive Prediction of Aggressive Disease in Patients with Prostate Cancer on Active Surveillance. *J Urol*, 2017, 197(2): 335-341. doi: [10.1016/j.juro.2016.08.081](https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.08.081).
- [63] JIA M M, DENG J, CHENG X L, *et al.* Diagnostic accuracy of urine HE4 in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 9660-9671. doi: [10.18632/oncotarget.14173](https://doi.org/10.18632/oncotarget.14173).
- [64] PANAKKAL N, LEKSHMI A, KRISHNA K M J, *et al.* Expression of minichromosome maintenance proteins in the exfoliated cells supplement sputum cytology in the diagnosis of lung cancer. *Cytojournal*, 2024, 21: 81. doi: [10.25259/Cytojournal_115_2024](https://doi.org/10.25259/Cytojournal_115_2024).
- [65] XING L, TODD N W, YU L, *et al.* Early detection of squamous cell lung cancer in sputum by a panel of microRNA markers. *Mod Pathol*, 2010, 23(8): 1157-1164. doi: [10.1038/modpathol.2010.111](https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.111).
- [66] YU L, TODD N W, XING L, *et al.* Early detection of lung adenocarcinoma in sputum by a panel of microRNA markers. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2870-2878. doi: [10.1002/ijc.25289](https://doi.org/10.1002/ijc.25289).
- [67] MISHRA S, MALTSEVA A, NIEMINEN A I, *et al.* The metabolome of fecal extracellular vesicles in patients with malignant solid tumors. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 29402. doi: [10.1038/s41598-025-14250-2](https://doi.org/10.1038/s41598-025-14250-2).
- [68] COSTANTINI S, Di GENNARO E, FANELLI G, *et al.* Glioblastoma metabolomics: uncovering biomarkers for diagnosis, prognosis and targeted therapy. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44(1): 230. doi: [10.1186/s13046-025-03497-2](https://doi.org/10.1186/s13046-025-03497-2).
- [69] MOHN N, HOUNCHONOU H F, NAY S, *et al.* Metabolomic profile of cerebrospinal fluid from patients with diffuse gliomas. *J Neurol*, 2024, 271(10): 6970-6982. doi: [10.1007/s00415-024-12667-9](https://doi.org/10.1007/s00415-024-12667-9).
- [70] OLAYODE O O, OGUNOYE B T, OLADEJI E O, *et al.* Cerebrospinal fluid Circulating Tumor DNA (ctDNA) as a biomarker for CNS metastases in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis comparing CSF ctDNA and traditional methods. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 1246. doi: [10.1186/s12885-025-14583-1](https://doi.org/10.1186/s12885-025-14583-1).
- [71] COHEN J D, LI L, WANG Y, *et al.* Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*, 2018, 359(6378): 926-930. doi: [10.1126/science.aar3247](https://doi.org/10.1126/science.aar3247).
- [72] GAO Q, LIN Y P, LI B S, *et al.* Unintrusive multi-cancer detection by circulating cell-free DNA methylation sequencing (THUNDER): development and independent validation studies. *Ann Oncol*, 2023, 34(5):

- 486-495. doi: 10.1016/j.annonc.2023.02.010.
- [73] KIM S Y, JEONG S, LEE W, *et al.* Cancer signature ensemble integrating cfDNA methylation, copy number, and fragmentation facilitates multi-cancer early detection. *Exp Mol Med*, 2023, 55(11): 2445-2460. doi: 10.1038/s12276-023-01119-5.
- [74] LEE J C, KANG S W, SIM E J, *et al.* Novel mRNA biomarker-based liquid biopsy for the detection of resectable pancreatic cancer. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 762. doi: 10.1186/s12885-025-14124-w.
- [75] REIS P P, DRIGO S A, CARVALHO R F, *et al.* Circulating miR-16-5p, miR-92a-3p, and miR-451a in Plasma from Lung Cancer Patients: Potential Application in Early Detection and a Regulatory Role in Tumorigenesis Pathways. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8): 2071. doi: 10.3390/cancers12082071.
- [76] XU C, JUN E, OKUGAWA Y, *et al.* A Circulating Panel of circRNA Biomarkers for the Noninvasive and Early Detection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 2024, 166(1): 178-190.e116. doi: 10.1053/j.gastro.2023.09.050.
- [77] ZHANG Q, BI Z, SONG X, *et al.* Tumor-educated platelet SNORA58, SNORA68 and SNORD93 as novel diagnostic biomarkers for esophageal cancer. *Future Oncol*, 2023, 19(9): 651-661. doi: 10.2217/fon-2023-0129.
- [78] HEEKE S, GAY C M, ESTECIO M R, *et al.* Tumor- and circulating-free DNA methylation identifies clinically relevant small cell lung cancer subtypes. *Cancer Cell*, 2024, 42(2): 225-237.e225. doi: 10.1016/j.ccell.2024.01.001.
- [79] ZAKI-DIZAJI M, TAHERI Z, HEIAT M, *et al.* Tumor-educated platelet, a potential liquid biopsy biosource in pancreatic cancer: A review. *Pathol Res Pract*, 2025, 270: 155986. doi: 10.1016/j.prp.2025.155986.
- [80] BEST M G, SOL N, KOOI I, *et al.* RNA-Seq of Tumor-Educated Platelets Enables Blood-Based Pan-Cancer, Multiclass, and Molecular Pathway Cancer Diagnostics. *Cancer Cell*, 2015, 28(5): 666-676. doi: 10.1016/j.ccell.2015.09.018.
- [81] CARTER L, ROTHWELL D G, MESQUITA B, *et al.* Molecular analysis of circulating tumor cells identifies distinct copy-number profiles in patients with chemosensitive and chemorefractory small-cell lung cancer. *Nat Med*, 2017, 23(1): 114-119. doi: 10.1038/nm.4239.
- [82] SHODA K, ICHIKAWA D, FUJITA Y, *et al.* Monitoring the HER2 copy number status in circulating tumor DNA by droplet digital PCR in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1): 126-135. doi: 10.1007/s10120-016-0599-z.
- [83] SHULMAN D S, CROMPTON B D. Emerging Role of Blood-based Biomarkers in Sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2025, 39(4): 679-692. doi: 10.1016/j.hoc.2025.04.002.
- [84] PANDITHARATNA E, KILBURN L B, ABOIAN M S, *et al.* Clinically Relevant and Minimally Invasive Tumor Surveillance of Pediatric Diffuse Midline Gliomas Using Patient-Derived Liquid Biopsy. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(23): 5850-5859. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1345.
- [85] JANNING M, KOBUS F, BABAYAN A, *et al.* Determination of PD-L1 Expression in Circulating Tumor Cells of NSCLC Patients and Correlation with Response to PD-1/PD-L1 Inhibitors. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(6): 835. doi: 10.3390/cancers11060835.
- [86] QIU B, GUO W, ZHANG F, *et al.* Dynamic recurrence risk and adjuvant chemotherapy benefit prediction by ctDNA in resected NSCLC. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6770. doi: 10.1038/s41467-021-27022-z.
- [87] CAO Y, WANG Y, YU X, *et al.* Identification of programmed death ligand-1 positive exosomes in breast cancer based on DNA amplification-responsive metal-organic frameworks. *Biosens Bioelectron*, 2020, 166: 112452. doi: 10.1016/j.bios.2020.112452.
- [88] ZHANG Z, WU H, CHONG W, *et al.* Liquid biopsy in gastric cancer: predictive and prognostic biomarkers. *Cell Death Dis*, 2022, 13(10): 903. doi: 10.1038/s41419-022-05350-2.
- [89] MARKOU A, TZANIKOU E, LIANIDOU E. The potential of liquid biopsy in the management of cancer patients. *Semin Cancer Biol*, 2022, 84: 69-79. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.03.013.
- [90] 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). *Clin Cancer Res*, 2022, 28(15): 3308-3317. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3044.
- [91] KITAHATA Y, KAWAI M, HIRONO S, *et al.* Circulating Tumor DNA as a Potential Prognostic Marker in Patients with Borderline-Resectable Pancreatic Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Pancreatectomy. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(3): 1596-1605. doi: 10.1245/s10434-021-10985-0.
- [92] COHEN S A, AUSHEV V N, LALIOTIS G, *et al.* Real-world Monitoring of ctDNA Reliably Predicts Cancer Recurrence and Treatment Efficacy in Patients with Resected Stages I - III Colon Cancer. *Ann Surg*, 2025. doi: 10.1097/SLA.0000000000006887.
- [93] LYBEROPOULOU A, GALANOPOULOS M, ARAVANTINOS G, *et al.* Identification of Methylation Profiles of Cancer-related Genes in Circulating Tumor Cells Population. *Anticancer Res*, 2017, 37(3): 1105-1112. doi: 10.21873/anticancer.11423.
- [94] KANDIMALLA R, SHIMURA T, MALLIK S, *et al.* Identification of Serum miRNA Signature and Establishment of a Nomogram for Risk Stratification in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*, 2022, 275(1): e229-e237. doi: 10.1097/SLA.0000000000003945.
- [95] RICKLEFS F L, WOLLMANN K, SALVIANO-SILVA A, *et al.* Circulating extracellular vesicles as biomarker for diagnosis, prognosis, and monitoring in glioblastoma patients. *Neuro Oncol*, 2024, 26(7): 1280-1291. doi: 10.1093/neuonc/noae068.
- [96] LU Z, HUANG Y, HUANG J, *et al.* High Platelet Count is a Potential Prognostic Factor of the Early Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in the Presence of Circulating Tumor Cells. *J Hepatocell Carcinoma*, 2023, 10: 57-68. doi: 10.2147/JHC.S398591.
- [97] HE X, LIU X, ZUO F, *et al.* Artificial intelligence-based multi-omics analysis fuels cancer precision medicine. *Semin Cancer Biol*, 2023, 88: 187-200. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.12.009.
- [98] BOEHM K M, KHOSRAVI P, VANGURI R, *et al.* Harnessing multimodal data integration to advance precision oncology. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(2): 114-126. doi: 10.1038/s41568-021-00408-3.
- [99] BAO Y, ZHANG D, GUO H, *et al.* Beyond blood: Advancing the frontiers of liquid biopsy in oncology and personalized medicine. *Cancer Sci*, 2024, 115(4): 1060-1072. doi: 10.1111/cas.16097.

(2025 - 10 - 22 收稿, 2026 - 02 - 25 修回)

编辑 余琳



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0 国际许可协议 (CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2026 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*