



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.012
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.012
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(3):337-342.

· 文献综述 ·

循环肿瘤 DNA 在胰腺癌中的临床应用进展

李威威, 刘金龙

(承德医学院附属医院 肝胆外科, 河北 承德 067000)

摘要

胰腺癌作为世界上最致命的恶性肿瘤之一, 预后极差。由于缺乏特定症状, 发病隐匿且发展迅速, 导致大部分患者被诊断时已经处于为晚期, 从而丧失有利的治疗时机。目前临床上患者多数通过影像学检查、生化检查和组织活检等方式综合诊断胰腺癌, 但各有缺陷。随着近年来对肿瘤机制研究的不断深入以及液体活检技术的不断发展, 循环肿瘤 DNA (ctDNA) 逐渐引起众人的关注, 并且发挥着越来越重要的作用。笔者针对胰腺癌的早期诊断、评估预后和化疗效果、指导靶向治疗等方面, 就 ctDNA 在胰腺癌中的临床应用进展做一综述。

关键词

胰腺肿瘤; 液体活组织检查; 循环肿瘤 DNA; 综述
中图分类号: R735.9

Advances in clinical application of circulating tumor DNA in pancreatic cancer

LI Weiwei, LIU Jinlong

(Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China)

Abstract

Pancreatic cancer is one of the most lethal malignancies in the world, and has an extremely poor prognosis. Because of the non-specific symptoms with insidious onset and rapid development, most patients are diagnosed at an advanced stage, which deprives them of adequate treatment opportunities. At present, most patients with pancreatic cancer are diagnosed by imaging examination, biochemical examination and tissue biopsy. Each of the existing methods has its own imperfections. In recent years, with the deepening research on tumor mechanism and the development of liquid biopsy technology, circulating tumor DNA (ctDNA) has gradually attracted extensive attention and played an increasingly important role. In this review, the authors describe the clinical application of ctDNA in pancreatic cancer in terms of early diagnosis, prognosis evaluation, chemotherapy efficacy, and targeted therapy.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Liquid Biopsy; Circulating Tumor DNA; Review
CLC number: R735.9

胰腺癌是世界范围内最致命的恶性肿瘤之一, 预后极差, 5年生存率仅为9%^[1-2]。大部分患

者因缺乏特定症状, 诊断时即为晚期, 而失去宝贵的手术治疗机会。临床上胰腺癌多通过影像学检查、生化检查进行诊断, 通过组织活检确诊。影像学检查敏感度较低且高度依赖于病变的大小^[3]; CA19-9是目前胰腺癌中最重要并且应用最广泛的一种生物标志物, 但其低阳性预测值意味着它在无症状患者的大规模筛查中作用有限, 而只适

收稿日期: 2020-09-17; 修订日期: 2021-02-19。

作者简介: 李威威, 承德医学院附属医院硕士研究生, 主要从事肝胆外科方面的研究。

通信作者: 刘金龙, Email: liujl800813@163.com

用于监测治疗反应和疾病复发的标志^[4]。循环肿瘤DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 是肿瘤细胞凋亡、坏死释放或活性释放而释放出来的一部分循环游离DNA (circulating cell-free DNA, cfDNA), 携带肿瘤基因组的全部表观遗传特征^[5]。近年来, ctDNA检测在胰腺癌的早期诊断、评估预后和化疗效果、指导靶向治疗中发挥越来越重要的作用。本文就ctDNA在胰腺癌中的临床应用进展进行综述。

1 ctDNA

1.1 ctDNA 简介

血液中含有多种生物物质, 如循环细胞、血小板、细胞外小泡、mRNA、miRNA、蛋白质和cfDNA。在癌症患者的血液中, 有一部分cfDNA是由肿瘤细胞通过凋亡、坏死或活性释放而释放出来的, 这种DNA被称为ctDNA^[6]。ctDNA只占据cfDNA总量的一小部分 (<1.0%), 平均长度约<180 bp (碱基对), 浓度为3.6~5.0 ng/mL^[7], 且在循环中的半衰期非常短, 最多只有几个小时^[8]。

一些解剖位置较为特殊的肿瘤, 如胰腺癌解剖部位较深, 肿瘤组织不易获取, 传统组织活检方式存在一定的困难与风险。ctDNA可在血液和其他体液中检测到, 如尿液、唾液、痰、粪便、胸膜液和脑脊液等^[9], 因此它的取样涉及无创或微创手术, 减少了传统组织活检的并发症, 同时便于重复多次取样, 以便于动态监测肿瘤的异质性, 是传统组织活检很好的补充^[10]。ctDNA可用于检测早期疾病, 也可用于纵向监测肿瘤的基因组图谱, 并在临床症状或进展的影像学证据出现之前检测晚期环境中基因改变的出现。因此, ctDNA分析可以指导临床决策, 并通过与其他固体和液体活检技术的结合, 最终使癌症的治疗个性化^[11]。

1.2 ctDNA 检测技术

在体液样本中, 因为ctDNA只占cfDNA的小部分, 所以需要高灵敏度的检测。目前已被普遍接受的新的测序技术, 如数字聚合酶链反应 (digital polymerase chain reaction, dPCR) 和下一代测序 (next generation sequencing, NGS), 较传统的ctDNA定量方法, 如分光光度法、比色DNA定量法和聚合酶链反应 (polymerase chain reaction,

PCR) 等, 在检测敏感度和检测效率方面有了极大的提高。这些进展使得在基因组的广泛范围内检测超罕见的ctDNA突变成为可能^[12-14]。

dPCR有着高灵敏度和靶点富集特点, 为检测ctDNA中罕见的肿瘤突变提供了一个选择平台。尽管dPCR功能强大, 但在单个试验中可检测的突变数量是有限的, 不能检测未知突变。另一种方法NGS可以检测许多基因的多个突变, 从而提高了单个样本的利用率^[15]。但是, 在检测ctDNA中的肿瘤突变方面, NGS敏感度目前不如dPCR, 检测限制为0.1%~10%MAF, 而基于dPCR的方法为0.001%^[16]。同时dPCR比NGS有着更短的检测周期, 意味着能够更加快速检测ctDNA的突变。这两种方法在流程上可能是互补的, 例如NGS可用于分析原发肿瘤和识别感兴趣的核酸变异体, 然后特异的突变可以通过特异的dPCR检测在血浆中捕获。但是这种工作流程可能无法在治疗过程或后续随访中识别新突变^[9], 这有待进一步的探索。

虽然已经存在几种具有良好检测限的分析方法, 但仍需开展工作, 以开发可以重复使用、更便宜、操作更简单且能够在学术实验室之外实施的分析方法, 或提高已具有这些特性的已有技术的分析灵敏度和特异度^[17]。近年来, 微流体技术在化学、生命科学等领域得到了广泛的应用。与微流体技术相结合的生物传感器将实验室中不同单元的操作整合在一块芯片上, 具有先进的自动化和集成度。微流控芯片在ctDNA检测和分析方面具有巨大的潜力^[18]。

2 ctDNA 在胰腺癌中的临床应用

2.1 DNA 突变检测

想要探索ctDNA在胰腺癌中的临床应用, 首先要清楚胰腺癌患者中的ctDNA有着怎样的变化。Li等^[19]对223例胰腺癌患者的血样进行ctDNA序列分析, 共有152例 (68.2%) 患者从ctDNA中检测到至少一种可报告的基因组改变, 经常改变的基因是KRAS (53.5%), 其次是TP53 (52.8%) 和CDKN2A (15.1%)。其中KRAS突变患者中, 87.0%的患者出现KRAS G12突变, 分别为G12D (53.6%)、G12I (1.2%)、G12R (9.5%) 和G12V (22.6%), 其次为Q61H/L/R、V186I和

N85H等突变。这些ctDNA中检测到的突变与胰腺癌患者的组织样本有着类似频率的基因组改变。沈璟等^[20]回顾性分析接受根治性胰腺切除术并接受靶向测序分析的247例胰腺癌患者,研究发现KRAS突变可能与肿瘤分化程度和病理T分期相关,TP53突变可能与肿瘤分化程度和切缘相关,CDKN2A突变可能与性别相关。

这些研究有助于更好地了解胰腺癌患者的ctDNA谱,血源性ctDNA测序可被视为对组织检测有意义的补充,这就为探索ctDNA在胰腺癌中的临床应用提供了更有针对性的信息。最常见的ctDNA突变如KRAS突变等,可为胰腺癌的早期诊断和评估疗效等方面提供方向。此外,还可以从胰腺癌患者的ctDNA谱中发现特定的药物靶点,进行针对性的靶向治疗,进而实现个性化的精准医疗。目前来说仍需要更多大型的前瞻性临床研究,进一步构建和完善胰腺癌患者的ctDNA谱。

2.2 早期诊断

胰腺癌作为一类高致死性疾病,因起病隐匿、早期缺乏特定症状,大部分患者在被诊断时已经处于晚期,失去了根治性手术的机会^[21],所以胰腺癌的早期诊断显得尤为重要。但早期发现胰腺癌有很多挑战,包括它的无症状性、缺乏能够及时检测到较小病变的影像学检查以及迄今为止缺乏高敏感度和特异度的肿瘤标志物,如CEA、CA19-9等血清学肿瘤标志物升高虽然常见于恶性肿瘤患者,但是特异度较差,不能明确肿瘤的来源,且不能排除良性病变引起的相关标志物水平升高^[14, 22]。因此寻找稳定可靠且敏感度高特异度强的肿瘤标志物,仍是胰腺癌早期诊断中需要解决与关注的问题^[23]。

Cohen等^[24]通过研究221例可切除胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)患者ctDNA的KRAS突变,以182例未发现癌症的患者作为对照组。在66例胰腺癌患者的血浆中检测到KRAS突变(30%),同时血浆中发现的每个突变都与随后在患者原发肿瘤中发现的突变完全一致(100%)。来自对照队列的182份血浆样本中,只有一份DNA或蛋白质生物标记呈阳性(99.5%的特异度)。这意味着ctDNA中的KRAS突变可能是一种有前途的胰腺癌诊断的生物标志物,但是单纯ctDNA的检测敏感度相对较低,这就

大大影响了对胰腺癌的早期诊断。

Wang等^[25]把突变体KRAS-ctDNA与CA19-9进行联合检测,发现其对胰腺癌(尤其是在早期癌症阶段)诊断的敏感度明显提高。Cohen等^[24]尝试通过结合ctDNA的KRAS突变和CA19-9与其他蛋白质生物标记物进一步提高敏感度,通过试验筛选出另外三种蛋白生物标志物:癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)。最终KRAS与四种蛋白质生物标记物联合使用可将敏感度由单独KRAS突变的30%提高到64%。这些研究都表明ctDNA和蛋白质生物标记物联合检测优于单一标记物,这为ctDNA应用于胰腺癌的早期诊断开拓了新的视野,但需要更多更大型的前瞻性研究来补充。

2.3 评估预后

目前胰腺癌患者预后评估主要靠影像学和蛋白质肿瘤标记物(如CA19-9、CEA等),但影像学检查有一定的延后性,不能及时反映患者病情的进展,蛋白质肿瘤标记物敏感度又较低,所以需要一种新的评估方式^[26]。Strijker等^[27]对58例未经治疗的转移性PDAC患者进行了回顾性分析,在26例(44.8%)样本中检测到ctDNA致病性突变,且检测到ctDNA与未检测到患者的中位总生存时间(overall survival, OS)相比明显缩短。Hadano等^[28]分析了105例行胰十二指肠切除术的PDAC患者,33例(31%)血浆中检测到ctDNA。检测到ctDNA的患者中位OS持续时间比没有ctDNA的患者明显缩短,前者预后明显较差。这些研究结果显示血浆样本中ctDNA的存在可能是胰腺癌患者较差生存的一个重要而有力的评估因素,临床应用中可以评估患者预后,在治疗前或治疗中给予高危患者更多的综合治疗手段,有益于获得更高的效益。

2.4 评估化疗效果

化疗是改善中晚期胰腺癌患者预后的主要手段,及时评估化疗敏感度并根据结果调整化疗方案对于治疗尤为重要。Del Re等^[29]对27例晚期PDAC并接受一线5-氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂或吉西他滨和纳布紫杉醇治疗的患者在开始化疗前(基线)和治疗第15天进行ctDNA分析,并且每次临床随访。19例患者在基线血浆样本中显示了KRAS突变。在第15天采集的样本中,ctDNA

增加患者的无进展生存时间 (progression-free survival, PFS) 和OS明显缩短。这项研究表明 ctDNA 中的KRAS接受化疗前后的变化与胰腺癌化疗患者预后有关。Kruger等^[30]研究54例接受吉西他汀化疗的晚期胰腺癌患者也发现, 化疗期间突变体KRAS-ctDNA水平的降低是肿瘤对化疗敏感的早期指标, 而CA19-9、CEA或CYFRA21-1的动态改变与化疗敏感度无显著相关。

这些研究都说明 ctDNA 分析可能作为一种新的化疗敏感度评估方式, 可以根据 ctDNA 的变化评估化疗敏感度进而判断治疗效果, 及时有针对性的调整治疗方案, 从而可以获得更大治疗效果。同时因为 ctDNA 的半衰期比CA19-9的半衰期要短很多, 大约为2 h, 因此它更适合作为短期动力学的标记物^[31], 意味着 ctDNA 水平的变化比蛋白质肿瘤标志物的变化更加迅速和明显, 具有显著的优越性。但目前仍需要大规模的试验来形成标准的评估体系。

2.5 指导选择抗肿瘤药物

Li等^[19]从胰腺癌患者的 ctDNA 中检测到几个潜在的靶点, 如NTRK家族基因 (拉罗替尼的靶点) 和DNA损伤反应相关基因BRCA1和BRCA2 (奥拉帕尼的靶点)。这些靶点基因可能将指导选择抗肿瘤药物。Drilon等^[32]将55例TRK融合阳性的局部晚期或转移性肿瘤患者纳入研究并接受拉罗替尼治疗, 总有效率为75% (95% CI=61~85)。研究表明拉罗替尼在TRK融合阳性的癌症患者中具有显著且持久的抗肿瘤活性。Golan等^[33]将154例具有种系BRCA1或BRCA2突变以及转移性胰腺癌患者随机分组并试验干预 (92例接受奥拉帕尼治疗, 62例接受安慰剂治疗)。试验结果显示在具有种系BRCA1或BRCA2突变以及转移性胰腺癌的患者中奥拉帕尼组的无进展生存期显著长于安慰剂组 (7.4个月 vs. 3.8个月, $P=0.004$)。

美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 在最新指南中提出, 对于转移性胰腺癌和已确认的种系BRCA突变患者, 奥拉帕尼可能被推荐作为维持治疗的一种选择。对于存在NTRK1/2/3基因的肿瘤患者, 建议使用拉罗替尼或恩特雷西替尼治疗^[34]。除了以上基因靶点, Cheng等^[35]在转移性胰腺癌患者的 ctDNA

中还发现了另外几种潜在的有临床意义的基因突变, 如EGFR、KDR和ERBB2等等。一项三期临床试验证实, 口服EGFR酪氨酸激酶抑制剂药物埃罗替尼联合吉西他滨可延长总生存期^[36], 因此携带 ctDNA 的EGFR突变的胰腺癌患者可能受益于EGFR酪氨酸激酶抑制剂药物治疗。这些靶点和靶向药物的出现为胰腺癌患者的治疗带来了新的突破。

基于 ctDNA 的液体活检样本进行靶基因测序的分析可以指导选择抗肿瘤药物, 进而探索精准个体化治疗方法。这意味着患者在治疗前可以通过对 ctDNA 的靶基因测序分析, 根据个人情况选择合适的治疗方法, 更有针对性与效率性。随着技术的提高、分析方法的改进和更多的药物靶点的发现, ctDNA 可以成为定制个性化治疗的有力的辅助手段。

3 小结

总体来说, ctDNA 在胰腺癌中的临床应用进展非常迅速, 但还需要更多更大规模的研究。尽管存在很多技术或生物学挑战, ctDNA 仍然展现了其在早期诊断, 评估预后与化疗效果以及指导选择抗肿瘤药物等方面的巨大潜力。相信随着技术的逐渐发展与研究的不断深入, ctDNA 在胰腺癌的诊治领域将会发挥更大的作用。

参考文献

- [1] Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors[J]. World J Oncol, 2019, 10(1):10-27. doi: 10.14740/wjon1166.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- [3] Chu LC, Goggins MG, Fishman EK. Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer[J]. Cancer J, 2017, 23(6):333-342. doi: 10.1097/PPO.0000000000000290.
- [4] Singh S, Tang SJ, Sreenarasimhaiah J, et al. The clinical utility and limitations of serum carbohydrate antigen (CA19-9) as a diagnostic tool for pancreatic cancer and cholangiocarcinoma[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(8):2491-2496. doi: 10.1007/s10620-011-1709-8.
- [5] Hou J, Li X, Xie KP. Coupled liquid biopsy and bioinformatics for

- pancreatic cancer early detection and precision prognostication[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):34. doi: 10.1186/s12943-021-01309-7.
- [6] Chen M, Zhao H. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection[J]. *Hum Genomics*, 2019, 13(1):34. doi: 10.1186/s40246-019-0220-8.
- [7] Suzuki N, Kamataki A, Yamaki J, et al. Characterization of circulating DNA in healthy human plasma[J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 387(1/2):55-58. doi: 10.1016/j.cca.2007.09.001.
- [8] Nagai M, Sho M, Akahori T, et al. Application of liquid biopsy for surgical management of pancreatic cancer[J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2020, 4(3):216-223. doi: 10.1002/ags3.12317.
- [9] Franczak C, Filhine-Tresarrieu P, Gilson P, et al. Technical considerations for circulating tumor DNA detection in oncology[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2019, 19(2):121-135. doi: 10.1080/14737159.2019.1568873.
- [10] 秦仁义, 赵炎. 精准医疗大环境下游离DNA突变检测对胰腺癌诊治发展的临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(9):1236-1241. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.002.
- Qin RY, Zhao Y. Clinical significance of circulating tumor DNA detection for development of diagnosis and treatment of pancreatic cancer under the concept of precision medicine[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(9):1236-1241. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.002.
- [11] Buono G, Gerratana L, Bulfoni M, et al. Circulating tumor DNA analysis in breast cancer: Is it ready for prime-time?[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 73:73-83. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.01.004.
- [12] Gorganzhad L, Umer M, Islam MN, et al. Circulating tumor DNA and liquid biopsy: opportunities, challenges, and recent advances in detection technologies[J]. *Lab Chip*, 2018, 18(8):1174-1196. doi: 10.1039/C8LC00100F.
- [13] Kamyabi N, Bernard V, Maitra A. Liquid biopsies in pancreatic cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2019, 19(10):869-878. doi: 10.1080/14737140.2019.1670063.
- [14] Lee JS, Park SS, Lee YK, et al. Liquid biopsy in pancreatic ductal adenocarcinoma: current status of circulating tumor cells and circulating tumor DNA[J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(8):1623-1650. doi: 10.1002/1878-0261.12537.
- [15] Bonner ER, Saoud K, Lee S, et al. Detection and Monitoring of Tumor Associated Circulating DNA in Patient Biofluids[J]. *J Vis Exp*, 2019, (148). doi: 10.3791/59721.
- [16] Stewart CM, Kothari PD, Moulire F, et al. The value of cell-free DNA for molecular pathology[J]. *J Pathol*, 2018, 244(5):616-627. doi: 10.1002/path.5048.
- [17] Rodda AE, Parker BJ, Spencer A, et al. Extending Circulating Tumor DNA Analysis to Ultralow Abundance Mutations: Techniques and Challenges[J]. *ACS Sens*, 2018, 3(3):540-560. doi: 10.1021/acssensors.7b00953.
- [18] Li X, Ye M, Zhang W, et al. Liquid biopsy of circulating tumor DNA and biosensor applications[J]. *Biosens Bioelectron*, 2019, 126:596-607. doi: 10.1016/j.bios.2018.11.037.
- [19] Li H, Di Y, Li J, et al. Blood-based Genomic Profiling of Circulating Tumor DNA from Patients with Advanced Pancreatic Cancer and its Value to Guide Clinical Treatment[J]. *J Cancer*, 2020, 11(15):4316-4323. doi: 10.7150/jca.43087.
- [20] 沈璟, 高绥之, 王欢, 等. 四种驱动基因突变状态对根治性切除胰腺癌患者预后的评估价值[J]. *中华外科杂志*, 2019, 57(11):840-847. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.11.009.
- Shen J Gao SZ, Wang H, et al. Prognostic value of important driver gene mutations in patients with radical resection of pancreatic cancer[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2019, 57(11):840-847. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.11.009.
- [21] Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, et al. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2016, 388(10039):73-85. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0.
- [22] Fahrman JF, Bantis LE, Capello M, et al. A Plasma-Derived Protein-Metabolite Multiplexed Panel for Early-Stage Pancreatic Cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(4):372-379. doi: 10.1093/jnci/djy126.
- [23] 梁夏宜, 孙娟, 刘军杰. 肿瘤标志物对胰腺癌诊断及预后评估作用的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(3):355-361. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.014.
- Liang XY, Sun J, Liu JJ. Research progress of tumor markers for diagnosis and prognosis estimation of pancreatic cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(3):355-361. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.014.
- [24] Cohen JD, Javed AA, Thoburn C, et al. Combined circulating tumor DNA and protein biomarker-based liquid biopsy for the earlier detection of pancreatic cancers[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(38):10202-10207. doi: 10.1073/pnas.1704961114.
- [25] Wang ZY, Ding XQ, Zhu H, et al. KRAS Mutant Allele Fraction in Circulating Cell-Free DNA Correlates With Clinical Stage in Pancreatic Cancer Patients[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1295. doi: 10.3389/fonc.2019.01295.
- [26] 刘鹏, 刘合利. 结直肠癌液体活检的临床应用进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(9):1143-1149. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.017.
- Liu P, Liu HL. Advances in clinical applications of liquid biopsies for colorectal cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(9):1143-1149. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.017.
- [27] Strijker M, Soer EC, de Pastena M, et al. Circulating tumor DNA quantity is related to tumor volume and both predict survival in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(5):1445-1456. doi: 10.1002/ijc.32586.
- [28] Hadano N, Murakami Y, Uemura K, et al. Prognostic value of circulating tumour DNA in patients undergoing curative resection for pancreatic cancer[J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(1):59-65. doi:

- 10.1038/bjc.2016.175
- [29] Del Re M, Vivaldi C, Rofi E, et al. Early changes in plasma DNA levels of mutant KRAS as a sensitive marker of response to chemotherapy in pancreatic cancer[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):7931. doi: 10.1038/s41598-017-08297-z.
- [30] Kruger S, Heinemann V, Ross C, et al. Repeated mutKRAS ctDNA measurements represent a novel and promising tool for early response prediction and therapy monitoring in advanced pancreatic cancer[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(12):2348-2355. doi: 10.1093/annonc/mdy417.
- [31] Perets R, Greenberg O, Shentzer T, et al. Mutant KRAS Circulating Tumor DNA Is an Accurate Tool for Pancreatic Cancer Monitoring[J]. *Oncologist*, 2018, 23(5):566-572. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0467.
- [32] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8):731-739. doi: 10.1056/NEJMoa1714448.
- [33] Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4):317-327. doi: 10.1056/NEJMoa1903387.
- [34] Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(24):2545-2556. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9636.
- [35] Cheng H, Liu C, Jiang J, et al. Analysis of ctDNA to predict prognosis and monitor treatment responses in metastatic pancreatic cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(10):2344-2350. doi: 10.1002/ijc.30650.
- [36] Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(15):1960-1966. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9525.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 李威威, 刘金龙. 循环肿瘤DNA在胰腺癌中的临床应用进展[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(3):337-342. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.012

Cite this article as: Li WW, Liu JL. Advances in clinical application of circulating tumor DNA in pancreatic cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(3):337-342. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.012

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(QR)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备条件以分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等)应可能给出具体的 P 值(如 $P=0.0238$); 当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出95%置信区间。

中国普通外科杂志编辑部