



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.002

http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.002

Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(9):1236-1241.

· 述评 ·

# 精准医疗大环境下血游离 DNA 突变检测对胰腺癌诊治发展的临床意义

秦仁义, 赵炎

(华中科技大学同济医学院附属同济医院 胆胰外科, 湖北 武汉 430030)



**专家介绍:** 秦仁义, 华中科技大学同济医学院附属同济医院主任医师, 博士, 博士后, FACS, 博士研究生、博士后导师。同济医院手术总监部主任, 同济医院肝胆胰研究所副所长, 胆胰外科中心主任。胆道、胰腺外科学术带头人。

国际肝胆胰协会委员, 中国抗癌协会胰腺专业委员会常务委员, 国家自然科学基金评审专家, 教育部留学回国人员科研启动基金评审专家, 教育部科技奖励评审专家, 中华医学会外科学分会中青年委员, 中华医学会外科学分会胰腺外科学组委员, 中国抗癌协会胰腺专业委员会常务委员、中国医疗保健国际交流促进会胰腺疾病分会胰腺疾病微创治疗学组组长、中国抗癌协会胰腺专业委员会微创学组副组长、湖北省医学会普外学会常务委员, 湖北省胰腺外科学组副组长, 湖北省胰腺病学会副主任委员, 中国医药教育协会腹部肿瘤专委会副主任委员。《Clinics in Oncology》、《Surgical Oncology》、《中华实验外科杂志》、《中华外科杂志》、《中华胰腺病学杂志》、《中华消化外科杂志》、《中华普通外科杂志》、《中国实用外科杂志》、《世界华人消化杂志》、《中国普通外科杂志》、《中华肝胆外科杂志》等多本杂志编委、常务编委。

从事医疗、科研工作近 30 年; 曾在德国和香港进修外科和微创技术; 在胆道、胰腺、肝脏、胃肠、甲状腺、乳腺等疾病的诊断及外科治疗方面积累了丰富的经验和具有较高造诣, 尤其擅长胆道、胰腺疾病的传统和微创手术治疗。主持了 5 项国家自然科学基金、1 项国家“十一五”科研支撑项目子课题和 10 多项其它基金资助项目; 发表学术论文 200 多篇, 其中 SCI 收录论文 40 多篇; 培养博士、硕士 50 余人; 曾获湖北省科技成果进步二等奖、武汉市科技进步一等奖, 武汉市十大杰出青年科技创新奖、中华医学科技成果进步三等奖, 并获得国家专利 3 项。

## 摘要

精准医疗是以个体化医疗为基础、随着基因组测序技术快速进步以及生物信息与大数据科学的交叉应用而发展起来的新型医学概念与医疗模式, 并且日益在恶性肿瘤临床治疗中显示出价值。胰腺癌是致死率最高的恶性实体瘤之一, 近些年胰腺外科手术技术日臻成熟, 影像、手术器械、能量平台、辅助治疗、靶向药物等相关学科发展, 为胰腺癌治疗跨入个体化阶段提供了基础和可能性。循环游离肿瘤 DNA (ctDNA) 能反映肿瘤的基因特征, 该文阐述检测 ctDNA 突变对胰腺癌诊疗精准化发展的临床意义。

## 关键词

胰腺肿瘤; 血游离 DNA; 精准医疗  
中图分类号: R735.9

收稿日期: 2016-08-01; 修订日期: 2016-08-20。

通信作者: 秦仁义, Email: ryqin@tjh.tjme.edu.cn

# Clinical significance of circulating tumor DNA detection for development of diagnosis and treatment of pancreatic cancer under the concept of precision medicine

QIN Renyi, ZHAO Yan

(Department of Biliary and Pancreatic Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

**Abstract** Precision medicine is a novel medical concept and model, which developed from the base of personalized medicine, and with the rapid progress of genome sequencing technology and cross penetration of bioinformatics and big data science, and has increasingly shown its value in clinical treatment of malignant tumors. Over the recent years, the surgical techniques in pancreatic surgery has become more mature, along with the rapid development in a range of disciplines such as imaging technology, surgical instruments, energy platform, adjuvant therapies and targeted drugs, which provide a foundation and possibility for the treatment of pancreatic cancer, one of the most lethal solid malignant tumors, stepping into individualized stage. Circulating tumor DNA (ctDNA) bears the genetic characteristics of the tumors, and in this article, the authors address the clinical significance of ctDNA mutation detection in precision development direction of diagnosis and treatment of pancreatic cancer.

**Key words** Pancreatic Neoplasms; Circulating Tumor DNA; Precision Medicine

**CLC number:** R735.9

胰腺癌是致死率最高的恶性实体瘤之一,近年来胰腺外科手术技术日臻成熟,影像、手术器械、能量平台、辅助治疗、靶向药物等相关学科及治疗手段的快速发展,胰腺癌手术切除率显著提高<sup>[1]</sup>,晚期胰腺癌患者的总体生存期限也相对延长<sup>[2-3]</sup>,但胰腺癌的预后仍形势严峻,胰腺癌总的发病率和病死率呈平行升高趋势,可能在2030年成为恶性肿瘤致死率第2位。局部进展期胰腺癌患者占15%~20%,平均生存期为9~11个月,已发生转移的胰腺癌患者占60%~70%,其生存期仅有6~8个月,目前仅有不足20%的胰腺癌患者在起初诊断时有手术切除的机会<sup>[4]</sup>,因此胰腺癌的诊治依然极具挑战。

## 1 精准医疗的概念

精准医疗 (precision medicine) 是指以个人基因组信息为基础,结合蛋白质组、代谢组等相关内环境信息,为患者量身设计出最佳治疗方

案,是一种基于患者“定制”的医疗模式。在这种模式下,医疗的决策、实施等都是针对每一个患者个体特征而制定的,疾病的诊断和治疗是在合理选择患者自己的遗传、分子或细胞学信息的基础上进行的<sup>[5]</sup>。随着大规模生物学数据库不断完善,强大的疾病特征分析方法的建立,以及信息统计分析技术的不断更新,通过严格的数据获取及统计分析,获取最佳证据最终是个体化医疗的实施有了更强大的数据和技术支持,精准医疗的时代即将到来<sup>[6]</sup>。精准医疗通过各种检测技术对异质性疾病进行亚组分类,实现诊疗方案的精准应用,提高治疗效果,减少不必要的副作用<sup>[7]</sup>。精准医疗注重个体患者的最佳诊疗需求,强调通过整合患者群的临床特征及生物学特征,采取最有效的检测分析方法,将疾病划分成更精细的疾病亚型,在临床整体及分子生物学水平上为疾病亚型人群制定更精确的诊疗方案,将有效的防治措施应用于正确的疾病群体,注重新的疾病亚型人群的最佳诊疗需求。

## 2 精准医疗与胰腺癌

### 2.1 胰腺癌的诊断

肿瘤高度异质性导致不同临床特征或生物学特征的胰腺癌患者相应的最佳治疗方式及疗效存在明显差异，准确的临床分期对判断预后具有重要价值，这也是实现胰腺癌精准医疗的关键。

目前常用的胰腺癌分期标准有日本胰腺协会（JPS）、国际抗癌联盟（UICC）及美国癌症联合会（AJCC）等标准，尤以JPS和UICC分期运用最广，但两者存在一定差异，由于分期界定标准和参考的因素不同，两者对预后的判断可得出不同结果。CT、MRI、超声内镜、ERCP、血管造影、血清标志物检测、基因诊断等的发展，及其对胰腺癌精确诊断效价评估的研究越来越多，对胰腺癌的精确诊断提供了丰厚的理论和实践基础<sup>[8-12]</sup>。笔者根据术前的CT和三维血管重建可较准确地评估肠系膜上静脉（SMV）/门静脉（PV）、肠系膜上动脉（SMA）、肝动脉（HA）、脾动脉（SA）、脾静脉（SV）、腹腔动脉干（CA）等是否受肿瘤压迫或侵犯，并可根据肿瘤位置和其与上述血管的关系将胰腺癌进行分型，为指导胰腺癌根治性胰十二指肠切除术入路的选择提供了一种参考标准<sup>[12]</sup>；又如，有报道<sup>[11]</sup>发现CA125水平升高预示着胰腺癌已出现淋巴结和远处转移（尤其是肝脏转移），CA125水平持续高水平提示已出现转移或者胰腺癌切除术后出现转移。

精准医疗要求给肿瘤下基因水平的诊断。癌症研究由细胞生物学水平逐渐转变到分子生物学水平，癌症治疗也正逐渐从宏观层面的对症用药，向更微观的对基因用药转变，从根本上讲，癌症是一个基因组的疾病，许多分子病变是驱动癌症的诱因，不同癌症都有自己的基因印记、肿瘤标记物以及变异类型，癌症之所以难治就是因为基因突变本身很复杂，而且“异质性”很高，所以基于定性定量的肿瘤基因组测序和分析的信息，是比传统的病理报告更精准有效的分型和治疗依据<sup>[13]</sup>。现在对于乳腺癌、肺癌、结直肠癌以及黑色素瘤和白血病患者而言，基因检测已成为诊疗、判断预后不可或缺的一部分。在胰腺癌中，KRAS、TP53、SMAD4和CDKN2A基因突变对胰腺癌发生发展至关重要<sup>[14]</sup>。另有报道<sup>[15]</sup>

根据胰腺癌患者全基因组测序的结果发现以下与胰腺癌发生相关的重要基因：TP53、SMAD4、CDKN2A、ARID1A、ROBO2、KDM6A、PREX2，根据基因突变信息，对胰腺癌进行分型，得出该分型对胰腺癌靶向治疗具有一定的指导意义。

随着检验检查手段的不断进步，以及对这些方法的不断认知加深，胰腺癌诊断将日趋细化成熟，新的胰腺癌诊断手段（如基因诊断）的出现以及运用于临床，是必然，也是一步步接近胰腺癌精准医疗时代的征兆。

### 2.2 胰腺癌的治疗方案选择、疗效评估及预后评价

在个体化理念下，胰腺癌的精准治疗需要根据疾病临床特征及生物学特征进行精细分类分期，包括全面评估患者个体差异如伴随的基础疾病，以及肿瘤个体差异如大小、数目、播散转移及血管浸润等情况，以及患者特殊遗传特性等情况，实现治疗方案的精准化，减少不必要的治疗及可能的副作用<sup>[16]</sup>。

外科手术切除是可能治愈胰腺癌的唯一方法，但这仅限于早期胰腺癌患者<sup>[17]</sup>，近二十年胰腺外科手术技术日臻成熟，影像、手术器械、能量平台、辅助治疗、靶向药物等相关学科及治疗手段的快速发展，使胰腺癌从技术层面讲可以切除<sup>[18]</sup>，但是缺乏对R<sub>0</sub>与R<sub>1</sub>切除的统一判断标准。

几乎所有胰腺癌患者都需要化疗，早期患者为防止复发需要术后化疗，中晚期患者为缓解症状和延长生存期也需要化疗。自20世纪50年代以来，以5氟尿嘧啶（5-FU）为基础的化疗一直是胰腺癌化疗的主要方案<sup>[19]</sup>，吉西他滨（GEMCAP）是第一个可以延长胰腺癌患者生存期的化疗药<sup>[20]</sup>，目前，GEMCAP联合纳米紫杉醇或FOLFIRINOX是胰腺癌治疗的一线药物<sup>[21]</sup>，近20年来化疗在治疗胰腺癌中的作用研究一直非常活跃，研究设计日趋规范，样本量日益扩大，多中心前瞻性研究逐步增多，在方案组成与评价的标准日趋成熟，多款新药也日渐成型<sup>[21-27]</sup>，例如，PEP02是一种应用纳米技术将伊立替康包裹进脂质体中形成纳米颗粒的新型药物，他不仅可以延长伊立替康在人体循环系统中的时间，还能在不增加不良反应的基础上增强药物的功效<sup>[27]</sup>。食品药品监督管理局（FDA）也将PEP02列为胰腺癌联合

用药治疗的药物之一。

一般而言胰腺癌对于单独放疗敏感性较差,但目前放疗技术水平也明显改进,如三维适形放疗,把重点转向改良辐射剂量,逐步提高原发肿瘤的立体定位放疗技术<sup>[25]</sup>。

在肿瘤精准医疗的体系中,生物靶向治疗的意义重大,而且生物靶向治疗在肿瘤治疗中早已初现成效,如曲妥珠单抗治疗HER2异常扩增的乳腺癌,吉非替尼或埃罗替尼治疗EGFR突变的肺癌,伊马替尼治疗CD117过表达的胃肠道间质瘤,维罗非尼治疗BRAF突变的恶性黑色素瘤,西妥昔单抗治疗Kras突变的结直肠癌等<sup>[28]</sup>。在胰腺癌中,已经有多项临床研究,利用针对Kras/RAF/MEK/ERK通路、PI3K/AKT通路以及IGFR通路的关键位点的药物,研究其单独或联合化疗对胰腺癌的治疗作用,例如曲美替尼是一种可逆的MEK1/2抑制剂,已被FDA用于晚期胰腺癌的治疗<sup>[29-33]</sup>。另外,还有针对胰腺癌细胞微环境中细胞外基质治疗,如针对血管内皮生长因子(VEGF)的药物GEMCAP、TL-118,针对硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(HSPG)。

在精准医疗的时代,癌症治疗过程中实施个体化治疗,以手术治疗结合放化疗和生物靶向治疗的综合治疗体系,将能够大大提高疗效,避免过度治疗和降低患者经济负担,减少医疗资源的浪费并利用这些差异来合理地指导临床治疗。随着治疗手段增加、胰腺癌的发病机制了解深入、精准医疗的提出等,要求根据每个患者对这些治疗方案的敏感性和耐受程度不同,予以最优的个体化治疗方案,从而提高患者的生存期和生活质量。

### 3 血游离DNA(circulating cell-free DNA, cfNDA)检测与胰腺癌

#### 3.1 cfNDA的概念

cfNDA是指存在于血浆中的小片段DNA,1947年由Mandel等<sup>[34]</sup>发现。cfDNA被认为是细胞坏死或凋亡后细胞核中的DNA进入循环形成的<sup>[35]</sup>,其中肿瘤来源cfDNA被称为循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA),带有肿瘤细胞的遗传特质,因此可以被用作一种“液体活检”的指标:诊断肿瘤、预测化疗靶点、判断肿

瘤异质性<sup>[36-39]</sup>,以血液为检测标本,使重复采集检测样本成为了可能,从而有利于对疾病的发展及肿瘤的治疗过程进行跟踪监测。ctDNA只占cfDNA的一小部分,现有检测ctDNA的技术主要有等位基因特异性PCR(allele specific PCR, AS-PCR)、微滴数字PCR(droplet digital PCR, ddPCR)、第二代基因测序技术(next-generation sequencing, NGS)、癌症个体化建档深度测序分析方法(cancer personalized profiling by deep sequencing, CAPP-Seq),其中ddPCR被认为灵敏度高、可重复性好,而NGS较ddPCR可以更广泛的检测ctDNA中的突变<sup>[39-43]</sup>。

ctDNA检测是符合精准医疗特点的,它具有快速、非创伤性、可反复检测等特点,更重要的是,ctDNA检测直接在基因层面为肿瘤诊断、肿瘤治疗方案的制定提供证据。

#### 3.2 ctNDA检测与胰腺癌

目前已有多项研究<sup>[43-47]</sup>关于ctDNA的研究,一项关于结肠癌术后检测的研究,根据术后标本二代测序结果,得出肿瘤特质的基因改变,然后联合检测ctDNA,可提前10~12个月监测到肿瘤转移<sup>[46]</sup>。1篇联合检测肿瘤标本、正常组织、转移灶及ctDNA中基因突变的文献,发现部分病例ctDNA中含有肿瘤原发灶,发现部分病例ctDNA中包含肿瘤标本及转移灶中未出现的基因突变,预示着肿瘤存在未发现的微转移灶<sup>[46]</sup>。有研究通过监测ctDNA探讨肺癌EGFR抑制剂治疗的耐药机制,发现了肺癌对EGFR抑制剂耐药的新的机制<sup>[45]</sup>。

在胰腺癌中,有研究<sup>[48]</sup>报道,术后监测胰腺癌手术标本、术后不同时间点ctDNA突变,发现ctDNA中存在提示预后较好的部分基因:MLL、MLL2、MLL3、ARID1A,并得出监测ctDNA较影像学可提前6.5个月发现肿瘤复发转移。 $\kappa$ -ras基因突变在90%的胰腺癌中可监测出,有研究以监测ctDNA中 $\kappa$ -ras突变为突破口,检测259位胰腺癌患者,在对 $\kappa$ -ras突变阳性的43例样本与已出现转移的 $\kappa$ -ras阴性的5例样本进行深度测序,发现了14例(29.2%)存在潜在生物靶向治疗的突变位点,该文章为以检测ctDNA为切入点,为精准医疗时代背景诊断和制定胰腺癌个体化治疗方案提供了一种参考模式<sup>[49]</sup>。

## 4 展 望

综上，胰腺癌的诊治任重道远。但是，随着胰腺癌组学数据及临床数据的不断更新、饱满，胰腺癌精准医疗的实施具备了强大的数据支持；现有影像学、生化检测、基因检测技术的日趋进步与完善，胰腺癌诊断进入精准时代；手术器械、能量平台、辅助治疗、基因诊断指导的靶向药物治疗等相关学科和技术的快速发展，胰腺癌的治疗进入个体化，步入精准医疗的时代。

### 参考文献

- [1] 杨尹默. 精准理念在胰头癌外科治疗中的应用与实践[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(31):2506-2507.  
Yang YM. Application and practice of precision concept in surgical treatment of pancreatic head carcinoma[J]. National Medical Journal of China, 2015, 95(31):2506-2507.
- [2] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 364(19):1817-1825.
- [3] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine[J]. N Engl J Med, 2013, 369(18):1691-1703.
- [4] Hidalgo M. Pancreatic cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 362(17):1605-1617.
- [5] Dong J, Yang S, Zeng J, et al. Precision in liver surgery[J]. Semin Liver Dis, 2013, 33(3):189-203.
- [6] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine[J]. N Engl J Med, 2015, 372(9):793-795.
- [7] Jameson JL, Longo DL. Precision medicine--personalized, problematic, and promising[J]. N Engl J Med, 2015, 372(23):2229-2234.
- [8] Soriano A, Castells A, Ayuso C, et al. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(3):492-501.
- [9] 郭小平, 杨军乐, 银小辉, 等. MR及CT对胰腺癌术前分期及可切除性评估的价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2011, 9(5):6-8.  
Wu XP, Yang JL, Yin XH, et al. Value of MR and CT in Preoperative Staging and Resectability Assessment of Pancreatic Carcinoma[J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2011, 9(5):6-8.
- [10] 田艳涛, 王成锋, 单毅, 等. 不同影像学方法对胰腺癌T、N、M分期及可切除性的评估[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(40):2829-2832.  
Tian YT, Wang CF, Shan Y, et al. Prospective evaluation of ultrasonography, multi-slice spiral CT, endoscopic ultrasonography, and magnetic resonance imaging in assessment of TNM staging and assessment of resectability in pancreatic carcinoma[J]. National Medical Journal of China, 2008, 88(40):2829-2832.
- [11] Liu L, Xu HX, Wang WQ, et al. Serum CA125 is a novel predictive marker for pancreatic cancer metastasis and correlates with the metastasis-associated burden[J]. Oncotarget, 2016, 7(5):5943-5956.
- [12] 高恒毅, 纪浩洋, 张航, 等. 新型胰头癌分型在胰头癌治疗中的应用价值[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(8):623-629.  
Gao HY, Ji HY, Zhang H, et al. Application value of a new classification of the pancreatic head cancer in treatment[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2015, 14(8):623-629.
- [13] Bedard PL, Hansen AR, Ratain MJ, et al. Tumour heterogeneity in the clinic[J]. Nature, 2013, 501(7467):355-364.
- [14] Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS, et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes[J]. Nature, 2012, 491(7424):399-405.
- [15] Waddell N, Pajic M, Patch A M, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer[J]. Nature, 2015, 518(7540):495-501.
- [16] Seufferlein T, Mayerle J. Pancreatic cancer in 2015: Precision medicine in pancreatic cancer--fact or fiction?[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(2):74-75.
- [17] Pelzer U, Sinn M, Stieler J, et al. Multimodal treatment of pancreatic cancer[J]. Internist (Berl), 2014, 55(1):31-36.
- [18] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺癌诊治指南(2014)[J]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2014, 8(6):1-7.  
Pancreatic Surgery Group, Surgery Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of pancreatic cancer (2014)[J]. Chinese Archives of General Surgery:Electronic Version, 2014, 8(6):1-7.
- [19] Moertel CG. Chemotherapy of gastrointestinal cancer[J]. N Engl J Med, 1978, 299(19):1049-1052.
- [20] Burris HR, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(6):2403-2413.
- [21] Gourgou-Bourgade S, Bascoulet-Mollevi C, Desseigne F, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(1):23-29.
- [22] Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(15):3509-3516.
- [23] Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(23):3778-3785.

- [24] Stathopoulos GP, Syrigos K, Aravantinos G, et al. A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(5):587-592.
- [25] Rougier P, Riess H, Manges R, et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase III study evaluating aflibercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(12):2633-2642.
- [26] Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale[J]. *Cancer*, 2002, 94(4):902-910.
- [27] Drummond DC, Noble CO, Guo Z, et al. Development of a highly active nanoliposomal irinotecan using a novel intraliposomal stabilization strategy[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(6):3271-3277.
- [28] Villanueva A, Llovet JM. Impact of intra-individual molecular heterogeneity in personalized treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2012, 56(6):2416-2419.
- [29] Eser S, Schnieke A, Schneider G, et al. Oncogenic KRAS signalling in pancreatic cancer[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(5):817-822.
- [30] Sachdev D, Yee D. Disrupting insulin-like growth factor signaling as a potential cancer therapy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(1):1-12.
- [31] Macdonald JS, McCoy S, Whitehead RP, et al. A phase II study of farnesyl transferase inhibitor R115777 in pancreatic cancer: a Southwest oncology group (SWOG 9924) study[J]. *Invest New Drugs*, 2005, 23(5):485-487.
- [32] Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(8):1430-1438.
- [33] Bodoky G, Timcheva C, Spigel DR, et al. A phase II open-label randomized study to assess the efficacy and safety of selumetinib (AZD6244 [ARRY-142886]) versus capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer who have failed first-line gemcitabine therapy[J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(3):1216-1223.
- [34] Mandel P, Metais P. Les acides nucleiques du plasma sanguin chez l'homme[J]. *CR Acad Sci Paris*, 1948, 142: 241-243.
- [35] Kamat AA, Baldwin M, Urbauer D, et al. Plasma cell-free DNA in ovarian cancer: an independent prognostic biomarker[J]. *Cancer*, 2010, 116(8):1918-1925.
- [36] Diaz LJ, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(6):579-586.
- [37] Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2010, 467(7319):1114-1117.
- [38] Campbell PJ, Yachida S, Mudie LJ, et al. The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2010, 467(7319):1109-1113.
- [39] Dressman D, Yan H, Traverso G, et al. Transforming single DNA molecules into fluorescent magnetic particles for detection and enumeration of genetic variations[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(15):8817-8822.
- [40] Kiss MM, Ortoleva-Donnelly L, Beer NR, et al. High-throughput quantitative polymerase chain reaction in picoliter droplets[J]. *Anal Chem*, 2008, 80(23):8975-8981.
- [41] Didelot A, Kotsopoulos SK, Lupo A, et al. Multiplex picoliter-droplet digital PCR for quantitative assessment of DNA integrity in clinical samples[J]. *Clin Chem*, 2013, 59(5):815-823.
- [42] Laurent-Puig P, Pekin D, Normand C, et al. Clinical relevance of KRAS-mutated subclones detected with picodroplet digital PCR in advanced colorectal cancer treated with anti-EGFR therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(5):1087-1097.
- [43] Newman AM, Lovejoy AF, Klass DM, et al. Integrated digital error suppression for improved detection of circulating tumor DNA[J]. *Nat Biotechnol*, 2016, 34(5):547-555.
- [44] Butler TM, Johnson-Camacho K, Peto M, et al. Exome Sequencing of Cell-Free DNA from Metastatic Cancer Patients Identifies Clinically Actionable Mutations Distinct from Primary Disease[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e136407. doi: 10.1371/journal.pone.0136407.
- [45] Chabon JJ, Simmons AD, Lovejoy AF, et al. Circulating tumour DNA profiling reveals heterogeneity of EGFR inhibitor resistance mechanisms in lung cancer patients[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11815. doi: 10.1038/ncomms11815.
- [46] Reinert T, Scholer LV, Thomsen R, et al. Analysis of circulating tumour DNA to monitor disease burden following colorectal cancer surgery[J]. *Gut*, 2016, 65(4):625-634.
- [47] Jansen MP, Martens JW, Helmijr JC, et al. Cell-free DNA mutations as biomarkers in breast cancer patients receiving tamoxifen[J]. *Oncotarget*, 2016, [Epub ahead of print]
- [48] Sausen M, Phallen J, Adleff V, et al. Clinical implications of genomic alterations in the tumour and circulation of pancreatic cancer patients[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:7686. doi: 10.1038/ncomms8686.
- [49] Takai E, Totoki Y, Nakamura H, et al. Clinical utility of circulating tumor DNA for molecular assessment in pancreatic cancer[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:18425. doi: 10.1038/srep18425.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 秦仁义, 赵炎. 精准医疗大环境下血游离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

Cite this article as: 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