

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.23.041

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者循环肿瘤 DNA 与 PET-CT 基线肿瘤参数动态变化及相关性研究*

郎涛 李雪国 翟顺生 王如民 徐艳芳 古再丽努尔·吾甫尔[△]

(新疆维吾尔自治区人民医院血液病科 新疆 乌鲁木齐 830001)

摘要目的:研究弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的 ctDNA 与 PET-CT 基线肿瘤参数动态变化以及相关性。**方法:**将 2020.1~2022.2 血液科诊治的 63 例弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者为观察组,同期 22 例非肿瘤患者患者为对照组,测定并比较相关指标,并分析相关性。**结果:**观察组患者的 ctDNA、SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG 高于对照组患者 ($P<0.05$);观察组内 ctDNA、SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG 在 Ann-Arbor 分期中逐渐上升,在不同治疗时间段中逐渐下降 ($P<0.05$);Spearman 相关性显示:ctDNA 与 SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG 均呈正相关性 ($P<0.05$)。**结论:**弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的 ctDNA、PET-CT 基线肿瘤参数均随着 Ann-Arbor 分期的上升而升高,化疗疗程的增加而下降,且 ctDNA 与 SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG 呈正相关性。

关键词:弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;循环肿瘤 DNA;正电子发射计算机断层显像

中图分类号:R733.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)23-4549-03

Dynamic Changes and Correlation between Circulating Tumor DNA and Tumor Parameters of PET-CT at Baseline in Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma*

LANG Tao, LI Xue-guo, ZHAI Shun-sheng, WANG Ru-min, XU Yan-fang, Guzailinur·Wufur[△]

(Department of Hematology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, 830001, China)

ABSTRACT Objective: The dynamics and correlation of ctDNA and PET-CT baseline tumor parameters in patients with diffuse large B-cell lymphoma. **Methods:** 63 patients with diffuse large B cell lymphoma treated by hematology department from 2020.1 to 2022.2 were in the observation group, and 22 non-tumor patients were in the matched group. Relevant indicators were determined and compared, and the correlation was analyzed. **Result:** The ctDNA, SUVmax, SUVmean, TMTV, and TLG were higher than those in the observation group ($P<0.05$); ctDNA, SUVmax, SUVmean, TMTV, TLG gradually increased in Ann-Arbor stage and decreased in different treatment periods ($P<0.05$); Spearman correlation showed positive cDNA with SUVmax, SUVmean, TMTV, and TLG ($P<0.05$). **Conclusion:** The baseline tumor parameters of ctDNA and PET-CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma increase with the increase of Ann Arbor stage, while decrease with the increase of chemotherapy course. ctDNA is positively correlated with SUVmax, SUVmean, TMTV, TLG.

Key words: Diffuse Large B-cell Lymphoma; Circulating Tumor DNA; Positron Emission Computed Tomography

Chinese Library Classification(CLC): R733.4 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2024)23-4549-03

前言

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤为非霍奇金淋巴瘤典型代表,经过规范的 R-CHOP 方案治疗后患者普遍能够取得较好的预后,总体治愈率能够达到 60%~70%^[1]。PET-CT 为该疾病重要评估手段,指标包括 SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG^[2]。但 PET-CT 检查费用高昂,需患者自行支付,加重家庭经济负担。ctDNA 优势在于能够更为准确的反映肿瘤的整体情况,弱化了肿瘤在体内组织来源异质性的问题且能够为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的精细化分子分型、靶向药物的选择以及疾病转化的判断提供翔

实的信息且该指标检测具有无创性特点^[3]。虽然 ctDNA 以及 PET-CT 基线肿瘤参数均可用于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的肿瘤负荷判断、预测治疗反应和预后工作中,但基线 PET/CT 上确定的肿瘤表型与循环 DNA 之间的联系还有待探索,故绕此方面内容展开分析以探讨 ctDNA 的推广使用价值成为本研究的核心目的。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2020.1~2022.2 诊治的 63 例弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2020D01C093)

作者简介:郎涛(1982-),男,硕士研究生,副主任医师,研究方向:血液系统恶性肿瘤诊治及造血干细胞移植,E-mail: 84277680@qq.com

△ 通讯作者:古再丽努尔·吾甫尔(1977-),女,本科,副主任医师,研究方向:血液系统恶性肿瘤诊治,E-mail: guzailinuer197712@163.com

(收稿日期:2024-05-16 接受日期:2024-06-20)

者为观察组,同期 22 例非肿瘤患者患者为对照组。纳入标准:确诊患者;精神状态及认知状态良好者;均接受 6 个疗程的 R-CHOP 化疗者;知情同意。排除标准:ctDNA 以及 PET-CT 检查前接受过化疗或者是服用过中药方剂 / 中成药者;化疗期间病情急速恶化死亡者;合并其他类型的终末期恶性肿瘤者;对氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液过敏者。本研究经通过医院伦理审批。

1.2 方法

1.2.1 指标测定方法 清晨抽取空腹静脉血 3~5 mL。离心、收集血浆并检测 ctDNA。PET-CT 检查设备为 Biograph 16 PET-CT 机(德国西门子股份公司),通过静脉注射的方式注入氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液,给药剂量为 3.7 MBq/kg~5.6 MBq/k。在注射完毕的 1 h 后于采集模式下获取受试者的影像信息,扫描范围由大腿中央位置至颅顶。

1.2.2 治疗方法 依据指南予以治疗^[4],即:R-CHOP,利妥昔单抗注射液 365 mg/kg²,第 1 d 静脉滴注;环磷酰胺 750 mg/kg²,第 2 d 静脉滴注;长春新碱 1.4 mg/kg²,第 2 d 静脉注射;阿霉素 50 mg/kg²,第 2 d 静脉滴注;强的松 100 mg 口服给药,每天 1

次,从第 2 d 到第 6 d。

1.3 观察指标

两组患者 ctDNA、SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG:均在 R-CHOP 治疗前测定。观察组内不同 Ann-Arbor 分期的 ctDNA、SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG:在 R-CHOP 治疗前测定。观察组内不同治疗时间段的 ctDNA、SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG:于治疗前、治疗中期(完成 3 个疗程的化疗)、治疗结束时(完成 6 个~8 个疗程的化疗)测定。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0,计量资料采用($\bar{x} \pm s$),F 检验,t 检验,计数资料采用率(%), χ^2 检验,采用 Spearman 相关性分析法, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较

两组患者的性别、年龄数值相近($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较
Table 1 Comparison of the general data between the two patient groups

Groups	n	Gender		Age (year)	Ann Anbor Staging			Number of external lesions	
		Male	Female		Stage I + II	Stage III	Stage IV	Within 2	2 or more
Matched group	22	13(59.09)	9(40.91)	55.51± 5.82	-	-	-	-	-
Observation group	63	37(58.73)	26(41.27)	55.46± 5.78	23(36.51)	35(55.56)	5(7.94)	34(53.97)	29(46.03)

Note: "-" is for no data.

2.2 两组受试者的 ctDNA、SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG 比较

与对照组体检者相比,观察组患者各指标数值均显著更高($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组受试者的 ctDNA、SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG 比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of ctDNA, SUVmax, SUVmean, TMTV, TLG($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	ctDNA(ng/mL)	SUVmax	SUVmean	TMTV(cm ³)	TLG(cm ³)
Matched group	22	0.85±0.23	7.66±1.24	2.89±1.21	0.23±0.03	0.43±0.10
Observation group	63	8.33±1.67 [#]	19.33±2.57 [#]	12.02±1.87 [#]	81.54±2.36 [#]	1021.77±45.33 [#]

Note: compared with Matched group, [#] $P < 0.05$.

2.3 不同 Ann Anbor 分期的 ctDNA、SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG 比较

观察组内 ctDNA、SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG 在 Ann-Arbor 分期中逐渐上升($P < 0.05$),见表 3。

2.4 观察组内不同时间段的 ctDNA、SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG 比较

与治疗前相比,观察组患者治疗中期、治疗结束时的 ctDNA、SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG 均呈下降趋势($P <$

表 3 ctDNA、SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG 的比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of ctDNA, SUVmax, SUVmean, TMTV and TLG($\bar{x} \pm s$)

Stage	n	ctDNA(ng/mL)	SUVmax	SUVmean	TMTV(cm ³)	TLG(cm ³)
Stage I + II	23	2.78±0.62	12.51±2.21	5.89±1.11	5.25±1.75	16.21±1.82
Stage III	35	5.89±1.23*	18.69±2.50*	11.42±1.79*	78.97±2.19*	999.96±42.18*
Stage IV	5	16.32±3.34 [#]	26.79±3.32 [#]	18.74±2.43 [#]	160.40±10.23 [#]	2023.74±123.58 [#]
F		6.211	8.459	8.234	45.659	129.870
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: compared with Stage I + II, * $P < 0.05$; compared with Stage III, [#] $P < 0.05$.

0.05),见表 4。

2.5 ctDNA 与 SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG 的相关性

ctDNA 与 SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG 呈正相关性 ($P<0.05$),见表 5。

表 4 不同时间段的 ctDNA、SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG 比较($\bar{x}\pm s$)
Table 4 Comparison of ctDNA, SUVmax, SUVmean, TMTV, and TLG at different time periods($\bar{x}\pm s$)

Time quantum	n	ctDNA(ng/mL)	SUVmax	SUVmean	TMTV(cm ³)	TLG(cm ³)
Pretherapy	63	8.33±1.67	19.33±2.57	12.02±1.87	81.54±2.36	1021.77±45.33
Treatment medium term	63	5.21±1.25*	14.10±1.89*	7.54±1.56*	45.23±1.99*	459.64±30.23*
At the end of treatment	63	1.37±0.30**	8.24±1.36**	3.47±1.05**	0.40±0.10**	0.59±0.12**
<i>F</i>		5.878	7.897	6.644	22.565	74.321
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: compared with Pretherapy, * $P<0.05$; compared with Treatment medium term, ** $P<0.05$.

表 5 ctDNA 与 SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG 的相关性
Table 5 Correlations of ctDNA with SUVmax, SUVmean, TMTV, and TLG

Index	n	SUVmax		SUVmean		TMTV		TLG	
		<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ctDNA	63	0.53	0.005	0.50	0.009	0.66	<0.001	0.47	0.014

3 讨论

PET-CT 的基线肿瘤参数 TMTV 已被视作是重要的预后参数, SUVmax、SUVmean、TLG 等参数亦与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的发生、发展、化疗效果有关^[5-7]。时至今日 PET-CT 基线肿瘤参数已经成为判断弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者病情严重程度、治疗效果的重要参照依据^[8,9]。但 PET-CT 自身的辐射性较大,造成机体不必要的损伤。所以关于 PET-CT 检测结果与相关肿瘤标记物的相关性倍受医学界重视^[10,11]。ctDNA 是液体活检的重要手段,在肿瘤患者血浆中 ctDNA 由坏死或者是凋亡的肿瘤细胞所分泌,其数值变化反映出肿瘤细胞增殖与凋亡之间的平衡关系^[12],既往弥漫性大 B 细胞淋巴瘤肿瘤标志物与 PET-CT 基线肿瘤参数间的相关性差,而 ctDNA 与之是否有关,且二者之间的动态变化有无规律性与相关性却尚未被医学界证实,故对此方面内容展开深入分析具有重要意义。

本研究发现,与对照组患者相比,观察组患者的 ctDNA、SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG 均显著更高,由此表明以上指标与该肿瘤的发生有关。在不同 Ann Arbor 分期、不同治疗时间段检测结果比较上,弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的 ctDNA、SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG 随着 Ann Arbor 分期的升高而上升,随着治疗时间段的延长而下降,由此提示以上指标与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者临床分期、化疗效果具有着密切的关联性。Spearman 相关性分析结果显示:ctDNA 与 SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG 均呈正相关性 ($P<0.05$),表明通过检测 ctDNA 能够准确体现出弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者 PET-CT 基线肿瘤参数的改变规律,可以替代 PET-CT 检测。总结原因如下:弥漫性大 B 细胞淋巴瘤病灶形成后对于营养物质的需求量激增,而葡萄糖则是人体能量的重要来源途径。SUVmax、SUVmean 反映出葡萄糖的摄取情况,其数值的显著升高往往预示着机体处于高代谢状态,而恶性肿瘤恰恰属于重要

的慢性消耗性疾病之一。TMTV 以及 TLG 则是凸显出患者肿瘤负荷情况,数值越高预示着肿瘤负荷越重。ctDNA 为肿瘤细胞凋亡、坏死所释放出来的物质,且其数值的高低仅与肿瘤细胞有关^[13]。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤病灶形成之后肿瘤细胞快速分裂增殖过程中势必会竞争性掠夺正常细胞的营养物质,由此使其 SUVmax、SUVmean 大幅提高,而肿瘤病灶的形成以及不断扩大导致机体肿瘤负荷加重,又会导致 TMTV、TLG 的增加。肿瘤细胞分裂、增殖、凋亡速度均较正常细胞更快,此点也是其突破机体正常调控的重要原因,随着肿瘤细胞的不断凋亡,ctDNA 的含量急剧上升。因此,ctDNA 数值变化与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的 PET-CT 基线肿瘤参数保持着同步变化态势。但与后者相比,ctDNA 通过采集弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的外周静脉血即可以完成检测,避免了 PET-CT 所致的辐射损伤,也有效降低了检测费用,且由于患者承受的创伤更小并能够实时监测,使其在临床中具有较高的推广使用可行性以及可操作性。

综上,弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的 ctDNA 与 PET-CT 基线肿瘤参数(SUVmax、SUVmean、TMTV、TLG)呈正相关性,通过测定 ctDNA 有助于评估临床疗效。

参考文献(References)

- [1] 李巧,王珂. 利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2021, 28(10): 1162-1164.
- [2] Masamoto Y, Kurokawa M. Role of FDG-PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Rinsho Ketsueki, 2021, 62(9): 1359-1366.
- [3] Al-Ibraheem A, Mottaghy FM, Juweid ME. PET/CT in Hodgkin Lymphoma: An Update[J]. Semin Nucl Med, 2023, 53(3): 303-319.
- [4] 许鹏鹏, 赵维莅. 中国临床肿瘤学会淋巴瘤诊疗指南解读之弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的规范治疗[J]. 华西医学, 2019, 34(4): 351-354.
- [5] Hawkes EA, Barraclough A, Sehn LH. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma[J]. Blood, 2022, 139(6): 822-834.

- [4] 王卫忠, 王明芳, 杨志, 等. 甲泼尼龙片辅助治疗间质性肺疾病的疗效分析[J]. 中国实用医药, 2020, 15(2): 126-128.
- [5] 王子元, 王檀, 王科举, 等. 间质性肺疾病中医证型分布与季节相关性的临床研究[J]. 吉林中医药, 2023, 43(1): 44-47.
- [6] 赵永凯. 温肺通痹汤联合醋酸泼尼松治疗间质性肺疾病临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(5): 634-635.
- [7] 钟南山, 王辰. 呼吸内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 278.
- [8] 国家中医药管理局医政司. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019: 2-3
- [9] Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's respiratory questionnaire[J]. Respir Med, 1991, 85(Suppl B): 25-31.
- [10] Luppi F, Sebastiani M, Silva M, et al. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a clinical review [J]. Clin Exp Rheumatol, 2020, 126(4): 291-300.
- [11] 沈波, 张浩, 毛爽, 等. 甲泼尼龙片对老年间质性肺疾病患者的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(3): 69-72.
- [12] 郎波, 雷军旗, 李建领. 甲泼尼龙片治疗对老年间质性肺疾病患者临床体征、气道重塑及纤维化相关指标的影响[J]. 医药论坛杂志, 2020, 41(11): 56-59.
- [13] 梁亦欣, 黄小娟, 刘小平, 等. 基于“燥、毒、瘀”理论探讨中医治疗干燥综合征合并间质性肺疾病 [J]. 西部中医药, 2023, 36(12): 37-41.
- [14] 仕丽, 王檀, 胡少丹, 等. 温肺通痹颗粒治疗间质性肺疾病(寒饮伏肺, 肺络痹阻)患者 36 例临床观察[C]. 2014: 656-658.
- [15] 颜菲, 范观止, 刘一平, 等. 血清肿瘤标志物检测在结缔组织病相关间质性肺疾病患者中的临床意义 [J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(2): 153-159.
- [16] 郭红红, 金红阳, 曹珊, 等. 结缔组织病相关间质性肺疾病的 HRCT 定量评估方法对比[J]. 放射学实践, 2023, 38(11): 1399-1408.
- [17] 潘继波, 张莉娜, 方丽华, 等. 升补宗气法联合甲泼尼龙、环磷酰胺片治疗结缔组织病相关性间质性肺疾病的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(7): 1436-1439.
- [18] 郭烽. 环磷酰胺联合温肺通痹汤对间质性肺疾病患者 IL-6、TNF- α 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(32): 3611-3613.
- [19] 张淋迪. 对王檀教授治疗肺痹夏季用药的经验总结[D]. 吉林: 长春中医药大学, 2020.
- [20] Shimizu H, Sakamoto S, Isshiki T, et al. Association of serum high-mobility group box protein 1 level with outcomes of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia[J]. PLoS One, 2018, 13(5): e0196558.
- [21] 李传浩. Kallistatin 及 HMGB-1 在间质性肺疾病中的诊断及临床意义[D]. 安徽: 安徽医科大学, 2022.
- [22] Wang Y, Chen S, Zheng S, et al. The role of lung ultrasound B-lines and serum KL-6 in the screening and follow-up of rheumatoid arthritis patients for an identification of interstitial lung disease: review of the literature, proposal for a preliminary algorithm, and clinical application to cases[J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1): 212.
- [23] 王冉冉, 朱剑, 张江林. KL-6 在间质性肺疾病诊治中的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(4): 354-357.
- [24] Matsuo T, Hashimoto M, Ito I, et al. Interleukin-18 is associated with the presence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study[J]. Scand J Rheumatol, 2019, 48(2): 87-94.
- [25] 通晴, 任钦. 甲泼尼龙片口服治疗老年间质性肺疾病临床疗效观察[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(6): 791-792.
- [26] 王栋, 王晓龙, 陈海红, 等. 基于网络药理学与分子对接探讨甘草干姜汤治疗特发性肺纤维化作用机制 [J]. 山东中医药大学学报, 2022, 46(3): 331-344.
- [27] 李雪, 赵婧含, 吴文轩, 等. 桂枝的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(5): 111-114.
- [28] 徐丽伟, 徐帅, 王菁, 等. 稀莪草药理作用研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(3): 704-708.
- [29] 左琳. 中医 - 中西医结合治疗间质性肺疾病概况 [J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(4): 86-88
- [30] 张妍妍, 韦建华, 卢澄生, 等. 桃仁化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(1): 234-241
- [31] 邓静, 叶梦倩, 彭杰, 等. 桃仁炮制历史沿革及现代研究进展[J]. 中成药, 2023, 45(11): 3713-3717.

(上接第 4551 页)

- [6] Zaroni L, Bezzi D, Nanni C, et al. PET/CT in Non-Hodgkin Lymphoma: An Update[J]. Semin Nucl Med, 2023, 53(3): 320-351.
- [7] 孙寒, 丁重阳, 丁威, 巩等. 基线 ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数在 ENKTL 中的预后价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2023, 43(2): 249-256.
- [8] Albano D, Treglia G, Gazzilli M, et al. ^{18}F -FDG PET or PET/CT in Mantle Cell Lymphoma[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020, 20(7): 422-430.
- [9] 张帆, 刘景华, 周凡. 基线和中期 ^{18}F -FDG-PET/CT 应用于淋巴瘤预后评估的研究进展[J]. 武警医学, 2022, 33(10): 911-914.
- [10] Kurch L, Hüttmann A, Georgi TW, et al. Interim PET in Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. J Nucl Med, 2021, 62(8): 1068-1074.
- [11] 方姝, 高春记, 黄文荣. 循环肿瘤 DNA 在淋巴瘤中的应用[J]. 国际输血及血液学杂志, 2018, 41(1): 69-73.
- [12] Wu FT, Lu L, Xu W, et al. Circulating tumor DNA: clinical roles in diffuse large B cell lymphoma[J]. Ann Hematol, 2019, 98(2): 255-269.
- [13] Li M, Ding N, Mi L, et al. Liquid biopsy in diffuse large B-cell lymphoma: utility in cell origin determination and survival prediction in Chinese patients[J]. Leuk Lymphoma, 2022, 63(3): 608-617.