

# 循环肿瘤 DNA 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的 临床应用研究\*

王佳萍<sup>1</sup> 宋妮妮<sup>1</sup> 盛立霞<sup>1</sup> 欧阳桂芳<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:循环肿瘤 DNA(ctDNA)为检测和评估恶性肿瘤提供了一种微创方法,其在血液系统恶性肿瘤中的应用价值主要是观察缓解深度,进而判断是否与预后相关,并监测早期复发。本研究探讨基于免疫球蛋白重链基因(IgH)VDJ 重排的 ctDNA 检测在弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的辅助诊断、疗效预测及预后评估中的潜在价值。**方法:**收集初诊未经治疗的 DLBCL 患者 38 例,于标准方案化疗前采集外周血标本通过二代测序法行 IgH VDJ 重排的 ctDNA 检测,初始 ctDNA 阳性的患者于 2 个疗程化疗后再次复检 ctDNA,分析 ctDNA 在 DLBCL 患者中发病时的表达情况及 2 个疗程化疗后的表达改变,探讨其与患者临床特征的关系以及在化疗疗效和预后判断中的价值。**结果:**初始化疗前 31 例 ctDNA 检测呈阳性,阳性率为 81.6%。初始 ctDNA 阳性组患者 Bcl-2/MYC 双表达比例显著升高( $P=0.038$ ),其余临床特征差异无统计学意义。2 组患者在 4 个疗程化疗后的疗效评估及预后上差异亦无统计学意义。2 个疗程化疗后 17 例 ctDNA 转阴,14 例仍阳性。ctDNA 仍阳性组具有更晚的疾病分期( $P=0.021$ ),伴有 B 症状( $P=0.031$ ),升高的乳酸脱氢酶水平( $P=0.012$ ),高风险 IPI 评分( $P<0.0001$ )及骨髓累及( $P=0.012$ )。4 个疗程后完全缓解患者的 ctDNA 转阴率明显高于部分缓解患者(90.9% vs 38.9%, $P=0.005$ )。ctDNA 转阴组 1 年无进展生存率估计值为 91.7%,1 年总生存率估计值为 100.0%,均显著优于未转阴组( $P=0.036$ , $P=0.030$ )。**结论:**初诊 DLBCL 患者 ctDNA 检测具有较高的阳性率,有助于 DLBCL 的辅助诊断。2 个疗程化疗后 ctDNA 能否转阴,有助于早期进行疗效预测及短期疗效评估。

**[关键词]** 循环肿瘤 DNA;弥漫大 B 细胞淋巴瘤;疗效;预后

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2022.01.006

**[中图分类号]** R733.4 **[文献标志码]** A

## Clinical application of circulating tumor DNA in diffuse large B-cell lymphoma

WANG Jiaping SONG Nini SHENG Lixia OUYANG Guifang

(Department of Hematology, Ningbo First Hospital, Ningbo, 315000, China)

Corresponding author: OUYANG Guifang, E-mail:nbougf@163.com

**Abstract Objective:** Circulating tumor DNA(ctDNA) has offered a minimally invasive approach for the detection and measurement of cancer. Its application value in hematological malignancies is mainly to observe the depth of remission, and then determine whether it is related with prognosis and monitor early recurrence. This study was to investigate the potential value of ctDNA based on IgH VDJ rearrangement in diagnosis, efficacy prediction and prognostic evaluation of diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL). **Methods:** The peripheral blood samples from 38 newly diagnosed DLBCL patients were collected before standard chemotherapy. Next-generation sequencing was used to detect the ctDNA. Patients with initial ctDNA positive will be re-detected after 2 courses of chemotherapy. Then, the expression of ctDNA at diagnosis and after 2 courses of chemotherapy were analyzed, so as to explore the relationship between ctDNA and the clinical features and its value in the judgment of efficacy and prognosis. **Results:** Thirty-one patients had positive ctDNA before initial treatment, while 7 patients were negative. The positive rate was 81.6%. The ratio of Bcl-2/MYC dual expression was significantly higher in the initial ctDNA positive group( $P=0.038$ ). There was no significant difference in other clinical features. Similarly, there was also no significant difference in the efficacy after 4 courses of chemotherapy and prognosis between the two groups. After 2 courses of chemotherapy, 17 cases turned ctDNA negative, while 14 cases were persistently positive. The ctDNA persistently positive group had a later stage( $P=0.021$ ), B symptoms( $P=0.031$ ), increased LDH level( $P=0.012$ ), high-risk IPI score( $P<0.0001$ ) and bone marrow involvement( $P=0.012$ ). The rate of the ctDNA turning negative after 4 courses of chemotherapy in patients with complete remission was significantly higher than that in patients with partial remission(90.9% vs 38.9%,  $P=0.005$ ). Patients with ctDNA turning negative had a better progression-free survival and overall survival( $P=0.036$ ,  $P=0.030$ ) with the estimated 1-

\*基金项目:浙江省医药卫生科研基金(No:2018PY052);浙江省自然科学基金(No:LGF21H080002)

<sup>1</sup>宁波市第一医院血液科(浙江宁波,315000)

通信作者:欧阳桂芳,E-mail:nbougf@163.com

year progression-free survival rate 91.7% and 1-year overall survival rate 100.0%. **Conclusion:** The ctDNA detection in newly diagnosed DLBCL patients has a high positive rate and may assist the diagnosis of DLBCL. Whether the ctDNA turned negative after 2 courses of chemotherapy is conducive to early prediction of efficacy and short-term efficacy assessment.

**Key words** circulating tumor DNA; diffuse large B cell lymphoma; efficacy; prognosis

循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 是指肿瘤细胞 DNA 经细胞凋亡、死亡或分泌后释放到循环血液中, 是一种特征性的肿瘤生物标记物<sup>[1-2]</sup>。近年来随着二代测序(next generation sequencing, NGS) 技术的飞速发展, ctDNA 检测的灵敏度大幅提高, 可同时检测各种类型的突变<sup>[3-5]</sup>。研究表明<sup>[6]</sup>, 基于免疫球蛋白重链(immunoglobulin heavy chain, IgH) 基因 VDJ 重排的血浆 ctDNA 检测具有微创、敏感、可连续采样等优势, 对实现弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 的动态分子监测、疗效评估和复发预测等方面具有重要意义。复旦大学附属金山医院肝胆外科监测原发性肝癌患者术后外周血 ctDNA 的水平变化, 发现 ctDNA 的表达水平越高, 患者的无进展生存期越短, 有助于临床医生对患者术后的预后状况进行判断<sup>[7]</sup>。而国内关于 ctDNA 在 DLBCL 中的相关研究鲜见。因此, 本研究试图通过利用 NGS 技术进行 DLBCL 患者 IgH 基因 VDJ 重排的血浆 ctDNA 检测, 探讨 ctDNA 在中国 DLBCL 患者中临床应用的潜在价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选取 2018 年 10 月—2020 年 2 月在宁波市第一医院收治的初诊未经治疗的 DLBCL 患者 38 例, 其中男 21 例, 女 17 例; 年龄 31~77 岁, 中位 61.5 岁。所有患者均经组织病理和免疫组织化学染色确诊, 诊断标准参照 2008 年 WHO 淋巴造血系统肿瘤分类标准<sup>[8]</sup>。记录入组患者的临床特征, 根据 Ann Arbor 系统评估 DLBCL 分期, 根据有无全身症状分组, 依据 Hans 模型将 DLBCL 分为生发中心(GCB)和非生发中心(non-GCB)分子亚型, 采用国际预后指数评估系统进行 IPI 评分。免疫组织化学 Bcl-2 表达超过 50% 且 MYC 表达超过 30% 定义为 Bcl-2/MYC 双表达。入组患者初始治疗采用标准 R-CHOP 方案免疫化学治疗并至少接受 4 个及以上疗程化疗, 中位疗程数 6(4~8) 个, 参照 Cheson 2007 疗效标准评估疾病治疗效果。

### 1.2 主要试剂和仪器

QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit(德国 Qiagen 公司), LymphoTrack IGH assay kit(美国 InvivoScribe 公司), Invitrogen Qubit kit(美国 Thermo 公司), KAPA Hyper Prep Kit(上海

Roche 公司), MiSeq Reagent Kit V2(美国 Illumina 公司), 外周血游离 DNA 保存真空采血管(上海源奇生物医药科技有限公司), Illumina 测序仪(美国 Illumina 公司)。

### 1.3 血浆分离及 ctDNA 的检测

入组患者在首次化疗前采集外周血 10 mL 于外周血游离 DNA 保存真空采血管中, 于 6~35℃ 存放, 5 d 内离心将分离的血浆置于 -80℃ 保存备用。按 QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit 说明书进行血浆游离 DNA 的提取并用 Invitrogen Qubit 试剂盒及荧光计进行质量评价。用 LymphoTrack IGH assay kit 捕获 IgH 目标基因组区域并扩增。使用 KAPA Hyper Prep Kit 构建 DNA 文库。将文库加入 MiSeq Reagent Kit V2 试剂盘中, 用 Illumina MiSeq 测序仪进行二代测序。测序完成后导出 FASTQ 文件, 用 LymphoTrack 软件进行数据分析。当检测出的克隆序列频率 > 5% 时, 则认为此克隆序列为单克隆性重排序列。初始 ctDNA 检测阳性患者于 2 个疗程化疗后再次采集外周血 10 mL 按上述方法复检 ctDNA。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 Fisher 确切概率法。应用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 绘制生存曲线, 各组生存曲线比较采用 log-rank 检验。双侧  $P$  值 < 0.05 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 诊断时 ctDNA 检测结果与患者临床特征的关系

入组化疗前 38 例 DLBCL 患者中 31 例 ctDNA 检测呈阳性, 7 例呈阴性, 阳性率为 81.6%。根据初诊时 ctDNA 检测结果将入组患者分为 2 组: ctDNA 阳性组和阴性组, 比较 2 组间临床特征发现, ctDNA 阳性组患者呈 Bcl-2/MYC 双表达 19 例(61.3%), 而 ctDNA 阴性组仅 1 例(14.3%) 呈 Bcl-2/MYC 双表达, 差异有统计学意义( $P = 0.038$ ); 2 组患者间其他临床特征比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 详见表 1。

### 2.2 诊断时 ctDNA 阳性和阴性患者免疫化疗的疗效比较

ctDNA 阳性及阴性患者经过标准 R-CHOP 方案化疗 4 个疗程后进行疗效评估, 达完全缓解

(CR)者分别为 11 例和 3 例,达部分缓解(PR)者分别为 18 例和 4 例,总缓解人数分别为 29 例和 7 例,未缓解(NR)者分别为 2 例和 0 例。ctDNA

阴性组 CR 率和总有效率(ORR)均高于阳性组(42.9% vs 35.5%和 100.0% vs 93.5%),但差异无统计学意义( $P=1.000$ 、 $P=1.000$ )(表 2)。

表 1 初诊时 ctDNA 阳性组和阴性组临床特征比较

例(%)

临床特征	初诊时 ctDNA 情况		P	临床特征	初诊时 ctDNA 情况		P
	阳性(31 例)	阴性(7 例)			阳性(31 例)	阴性(7 例)	
性别			0.427	IPI 评分			0.656
男	16(51.6)	5(71.4)		0~2 分	22(71.0)	4(57.1)	
女	15(48.4)	2(28.6)		3~5 分	9(29.0)	3(42.9)	
年龄			0.410	骨髓累及情况			0.592
≤60 岁	16(51.6)	2(28.6)		否	26(83.9)	5(71.4)	
>60 岁	15(48.4)	5(71.4)		是	5(16.1)	2(28.6)	
疾病分期			0.656	Ki-67			1.000
I~II 期	9(29.0)	3(42.9)		≥80%	18(58.1)	4(57.1)	
III~IV 期	22(71.0)	4(57.1)		<80%	13(41.9)	3(42.9)	
分组			1.000	CD5			0.307
不伴有 B 症状	20(64.5)	5(71.4)		阳性	8(25.8)	0	
伴有 B 症状	11(35.5)	2(28.6)		阴性	23(74.2)	7(100.0)	
乳酸脱氢酶			0.675	Bcl-2/MYC 表达情况			0.038
正常	17(54.8)	5(71.4)		表达	19(61.3)	1(14.3)	
升高	14(45.2)	2(28.6)		不表达	12(38.7)	6(85.7)	
病理分型			0.569				
GCB	6(19.4)	0					
non-GCB	25(80.6)	7(100.0)					

表 2 诊断时 ctDNA 阳性组和阴性组免疫化疗的疗效比较

例(%)

组别	CR	PR	NR	ORR
诊断时 ctDNA 阳性组(31 例)	11(35.5)	18(58.1)	2(6.4)	29(93.5)
诊断时 ctDNA 阴性组(7 例)	3(42.9)	4(57.1)	0	7(100.0)

2.3 诊断时 ctDNA 阳性和阴性患者预后比较

38 例 DLBCL 患者最长随访时间 17 个月,中位随访时间 9 个月。随访截止,出现疾病进展包括复发、难治或死亡共 8 例,其中 ctDNA 阴性组 1 例,1 年无进展生存(PFS)率估计值为 85.7%;ctDNA 阳性组 7 例,1 年 PFS 率估计值为 68.9%;2 组间 PFS 比较差异无统计学意义( $P=0.454$ )(图 1)。

ctDNA 阳性组死亡 4 例,1 年总生存(OS)率估计值为 79.6%;ctDNA 阴性组死亡 1 例,1 年 OS 率估计值为 85.7%;2 组间 OS 比较差异亦无统计学意义( $P=0.873$ )(图 2)。

2.4 化疗后 ctDNA 转阴和未转阴与患者临床特征的关系

通过对初诊 ctDNA 的表达情况与患者临床特征、化疗疗效及预后的关系进行分析,发现 ctDNA

阳性和阴性患者在除 Bcl-2/MYC 双表达外的其他临床特征以及对 R-CHOP 的治疗反应和预后上均差异无统计学意义。而既往研究报道动态监测 ctDNA 可以反映治疗效果,2 个疗程化疗后 ctDNA 的分子学改变可以评估疗效及预后。因此,我们对初始 ctDNA 检测阳性的患者于 2 个疗程化疗后再次复检 ctDNA,探索 2 个疗程化疗后 ctDNA 表达的改变与患者临床特征、化疗疗效及预后的关系。结果显示入组化疗前 31 例 ctDNA 检测阳性患者于 2 个疗程化疗后复检 ctDNA,转阴者 17 例(54.8%),仍阳性者 14 例(45.2%)。比较 2 个疗程化疗后 ctDNA 转阴组与未转阴组的临床特征,结果显示 ctDNA 仍阳性组具有更晚的疾病分期( $P=0.021$ ),伴有 B 症状( $P=0.031$ ),升高的乳酸脱氢酶水平( $P=0.012$ ),高风险 IPI 评分( $P<0.0001$ )及骨髓累及( $P=0.012$ )(表 3)。

2.5 化疗后患者疗效与 ctDNA 转阴情况比较

31 例诊断时 ctDNA 阳性的 DLBCL 患者于标准 R-CHOP 方案化疗 4 个疗程后进行影像学疗效评估,达 CR 者 11 例,其中 10 例(90.9%)ctDNA 转阴,1 例未转阴;达 PR 者 18 例,7 例(38.9%) ctDNA 转阴,11 例未转阴;另外 2 例治疗无效的患者 ctDNA 未转阴。CR 患者的 ctDNA 转阴率明显高于 PR 患者(90.9% vs 38.9%),差异有统计学意义( $P=0.005$ )。

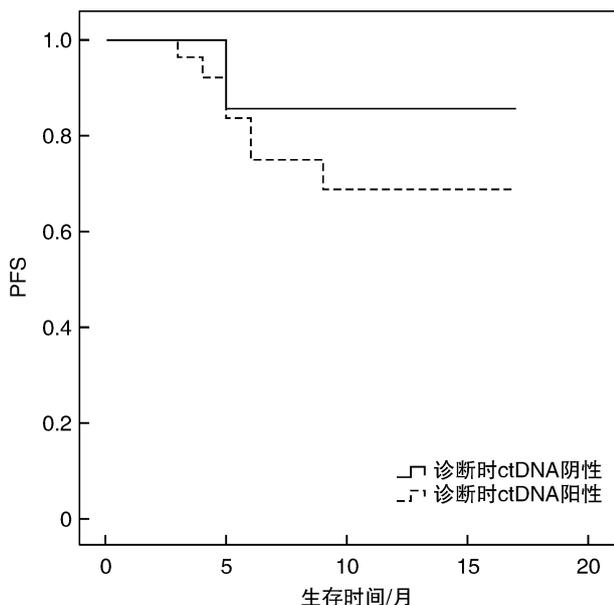


图 1 诊断时 ctDNA 阳性和阴性患者 PFS 曲线

2.6 化疗后 ctDNA 转阴和未转阴患者预后比较

随访截止,2 个疗程化疗后 ctDNA 转阴的 17 例患者中 1 例出现疾病进展,1 年 PFS 率估计值为 91.7%,所有患者均存活,1 年 OS 率估计值为 100.0%;ctDNA 仍阳性的 14 例患者中 6 例出现疾病进展,1 年 PFS 率估计值为 49.0%,死亡 4 例,1 年 OS 率估计值为 59.4%。2 个疗程化疗后 ctDNA 转阴组的 PFS 和 OS 均显著优于未转阴组 ( $P=0.036$  和  $P=0.030$ )(图 3 和 4)。

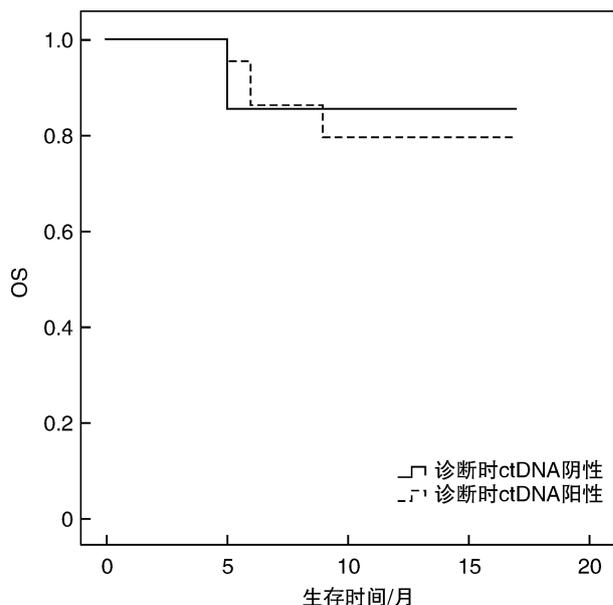


图 2 诊断时 ctDNA 阳性和阴性患者 OS 曲线

表 3 2 个疗程化疗后 ctDNA 转阴组和未转阴组临床特征比较

临床特征	2 个疗程化疗后 ctDNA 情况		P	临床特征	2 个疗程化疗后 ctDNA 情况		P
	阴性(17 例)	阳性(14 例)			阴性(17 例)	阳性(14 例)	
性别			0.479	IPI 评分			<0.000 1
男	10(58.8)	6(42.9)		0~2 分	17(100.0)	5(35.7)	
女	7(41.2)	8(57.1)		3~5 分	0	9(64.3)	
年龄			0.156	骨髓累及情况			0.012
≤60 岁	11(64.7)	5(35.7)		否	17(100.0)	9(64.3)	
>60 岁	6(35.3)	9(64.3)		是	0	5(35.7)	
疾病分期			0.021	Ki-67			0.717
I~II 期	8(47.1)	1(7.1)		≥80%	9(52.9)	9(64.3)	
III~IV 期	9(52.9)	13(92.9)		<80%	8(47.1)	5(35.7)	
分组			0.031	CD5			0.412
不伴有 B 症状	14(82.4)	6(42.9)		阳性	3(17.6)	5(35.7)	
伴有 B 症状	3(17.6)	8(57.1)		阴性	14(82.4)	9(64.3)	
乳酸脱氢酶			0.012	Bcl-2/MYC 表达情况			0.461
正常	13(76.5)	4(28.6)		表达	9(52.9)	10(71.4)	
升高	4(23.5)	10(71.4)		不表达	8(47.1)	4(28.6)	
病理类型			0.664				
GCB	4(23.5)	2(14.3)					
non-GCB	13(76.5)	12(85.7)					

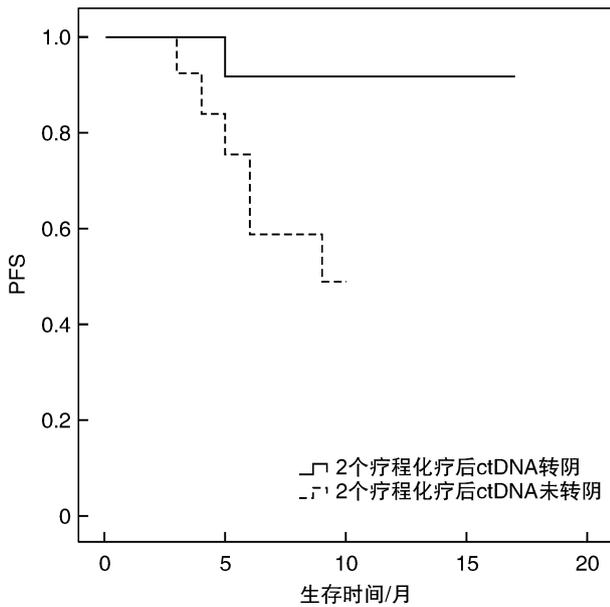


图 3 2 个疗程化疗后 ctDNA 转阴和未转阴患者 PFS 曲线

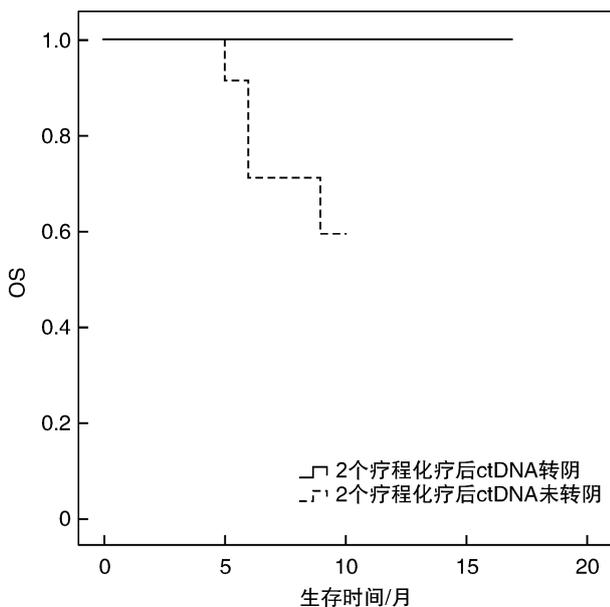


图 4 2 个疗程化疗后 ctDNA 转阴和未转阴患者 OS 曲线

### 3 讨论

DLBCL 是由个别 B 淋巴细胞受到抗原作用后增殖分化至浆细胞的某一分化阶段发生突变致恶性克隆性增生所致,呈单克隆性,而每个 B 淋巴细胞从原始的胚系构型到分化成熟的过程中,其 IgH 受体基因的 3 个片段包括可变性(V)、多样性(D)和连接(J)基因通过基因重排形成特异的 VDJ 序列。基于此原理,IgH 受体基因 VDJ 序列的检测能够指导对 B 淋巴细胞克隆性的判断,并可作为 DLBCL 分子监测的标记物。现代平台利用 IgH 受体 VDJ 区域的通用引物将 VDJ 基因片段扩增与 NGS 相结合,从而在各型 B 细胞淋巴瘤患者的血浆中进行 ctDNA 的检测,灵敏度达到了  $1 \times$

$10^{-6}$ [9]。利用上述方法,Kurtz 等[10]在 82%的初诊和 100%的复发 DLBCL 患者的血浆中检测到与原发肿瘤组织中克隆型相同的免疫球蛋白受体基因序列。He 等[11]研究结果也表明,即使不能进行肿瘤活检,利用免疫球蛋白受体基因捕获测序法能直接从一些 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者的血浆中检测出单克隆重排的基因片段,而健康对照组均未检出。本研究采用上述特异性的捕获测序法进行 IgH 受体基因 VDJ 重排的 ctDNA 检测,阳性率达 81.6%,与 Kurtz 等[10]的研究结果相符。7 例 DLBCL 患者诊断时 ctDNA 检测呈阴性,其中 5 例分别原发于盆壁软组织,胃,扁桃体,小肠,肾脏和输尿管,诊断前均行局部肿块全切术,术后经病理确诊,推测原发肿瘤全切术后致肿瘤负荷降低,可能影响 ctDNA 检测的阳性率;其余 2 例原发于淋巴结,其中 1 例疾病分期 II 期,乳酸脱氢酶水平正常,另 1 例疾病分期 IV 期,乳酸脱氢酶水平 297 U/L。比较诊断时 ctDNA 阳性和阴性组临床特征发现,ctDNA 阳性组患者 Bcl-2/MYC 双表达比例显著高于 ctDNA 阴性组( $P = 0.038$ ),2 组间其他临床特征比较差异均无统计学意义。Bcl-2/MYC 双表达是 DLBCL 分子预后标志之一,伴 Bcl-2/MYC 双表达的 DLBCL 侵袭性强,一线 R-CHOP 方案治疗下往往仍预后不佳[12]。于是我们思考 ctDNA 阳性和阴性患者对于 R-CHOP 免疫化疗的早期治疗反应及预后是否存在差异。本研究对 38 例 DLBCL 患者于 4 个疗程 R-CHOP 方案化疗后进行疗效评估,结果显示初诊时 ctDNA 阴性组 CR 率和 ORR 率均高于阳性组(42.9% vs 35.5% 和 100.0% vs 93.5%),但差异并无统计学意义( $P = 1.000$ 、 $P = 1.000$ ),可能与入组病例数偏少有关。在随访时间内,2 组 PFS 和 OS 比较均差异无统计学意义。上述研究结果提示,IgH VDJ 重排的 ctDNA 检测具有较高的阳性率,并且其阳性率不受疾病分期、累及部位等因素影响,有助于 DLBCL 的早期辅助诊断,尤其适用于临床高度怀疑而活检困难者。

化疗中期疗效评估,从而早期筛选出对初始化疗反应欠佳的患者,及时调整治疗方案,对进一步改善 DLBCL 患者的预后具有重要意义。目前,化疗中期 PET/CT 检查在 DLBCL 中的预后价值基本被认可,但就中期 PET/CT 检查的最佳时机及判读标准仍存在较多争议。其次,PET/CT 检查费用昂贵,具有辐射暴露的风险和不可忽视的高假阳性率[13]。ctDNA 检测因微创,无辐射暴露,可以连续多次采样且具有高度的肿瘤特异性等优势,与 PET/CT 相比,中期 ctDNA 的监测可能更具有潜在的优势[14]。美国国家癌症研究所的研究组对 126 例 DLBCL 患者于不同时期进行 IgH 基因

VDJ 重排的 ctDNA 检测,发现经过 2 个疗程化疗后 ctDNA 被清除的患者更有可能获得 5 年疾病无进展生存(80.2% vs 41.7%,  $P < 0.0001$ )<sup>[6]</sup>。本研究中对于初始 31 例 ctDNA 阳性的患者,于 2 个疗程化疗后再次复检 ctDNA,结果显示 54.8% 的患者 ctDNA 转阴,45.2% 的患者 ctDNA 仍阳性,比较 2 个疗程化疗后 ctDNA 转阴组和未转阴组临床特征,发现疾病晚期者、伴有 B 症状者、乳酸脱氢酶水平升高者、IPI 评分高风险者,伴骨髓累及者 2 个疗程化疗后 ctDNA 更难被清除,提示 2 个疗程化疗后 ctDNA 的表达改变在一定程度上能够反映肿瘤负荷。2 组患者于标准 R-CHOP 方案化疗 4 个疗程后进行疗效评估,CR 患者的 ctDNA 转阴率明显高于 PR 患者(90.9% vs 38.9%),差异有统计学意义( $P = 0.005$ ),提示初诊 DLBCL 患者对于一线 R-CHOP 方案免疫化疗 ORR 较高,2 个疗程化疗后 ctDNA 转阴的患者疗效更佳,治疗反应更深,更有可能早期获得 CR。与此一致的是,在随访时间内转阴组 PFS 和 OS 均显著优于未转阴组( $P = 0.036$  和  $P = 0.030$ )。中期 ctDNA 的监测对于 DLBCL 患者的疗效及预后评估具有一定的预测价值,但目前相关研究均处于早期探索阶段,迫切需要更多大样本、前瞻性的研究来进一步论证。

综上所述,初诊 DLBCL 患者 ctDNA 检测阳性率高,早期 ctDNA 的检测有助于 DLBCL 的辅助诊断,治疗过程中 ctDNA 的监测有助于疗效评估、监测早期复发。但基于 NGS 的方法过程较复杂,影响因素多,成本高,尚未建立统一的检测标准及质控,目前不能替代影像学检查的价值,其在临床上的广泛应用尚需时日<sup>[15]</sup>。随着测序技术的推广改进以及对 DLBCL 基因组学的研究进展,将会有越来越多的研究来进一步论证 ctDNA 在 DLBCL 中的临床效用,最终有助于实现 DLBCL 的个体化治疗,进一步改善 DLBCL 患者的预后。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Jahr S, Hentze H, Englisch S, et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients; quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(4): 1659-1665.
- [2] Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(6): 426-437.
- [3] Shu Y, Wu X, Tong X, et al. Circulating tumor DNA mutation profiling by targeted next generation sequencing provides guidance for personalized treatments in multiple cancer types[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 583.
- [4] Sefrioui D, Beaussire L, Perdrix A, et al. Direct circulating tumor DNA detection from unpurified plasma using a digital PCR platform[J]. *Clin Biochem*, 2017, 50(16-17): 963-966.
- [5] 霍雨佳, 赵维莅. 液体活检在淋巴瘤中的应用进展[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(7): 517-520.
- [6] Roschewski M, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Circulating tumour DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: a correlative biomarker study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5): 541-549.
- [7] 丁薇, 贾春花. 原发性肝癌术后外周血循环肿瘤 DNA 的临床意义[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(4): 245-247, 252.
- [8] Sabattini E, Bacci F, Sagrmoso C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview[J]. *Pathologica*, 2010, 102(3): 83-87.
- [9] Kwok M, Wu SP, Mo C, et al. Circulating tumor DNA to monitor therapy for aggressive B-cell lymphomas[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2016, 17(9): 47.
- [10] Kurtz DM, Green MR, Bratman SV, et al. Noninvasive monitoring of diffuse large B-cell lymphoma by immunoglobulin high-throughput sequencing[J]. *Blood*, 2015, 125(24): 3679-3687.
- [11] He J, Wu J, Jiao Y, et al. IgH gene rearrangements as plasma biomarkers in non-Hodgkin's lymphoma patients[J]. *Oncotarget*, 2011, 2(3): 178-185.
- [12] 王书楠, 白鸥. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床预后系统与分子预后因素的研究进展[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(6): 538-541.
- [13] Casasnovas RO, Ysebaert L, Thieblemont C, et al. FDG-PET-driven consolidation strategy in diffuse large B-cell lymphoma: final results of a randomized phase 2 study[J]. *Blood*, 2017, 130(11): 1315-1326.
- [14] Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Dynamic monitoring of circulating tumor DNA in non-Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2016, 127(25): 3127-3132.
- [15] Scheijen B, Meijers R, Rijntjes J, et al. Next-generation sequencing of immunoglobulin gene rearrangements for clonality assessment: a technical feasibility study by EuroClonality-NGS[J]. *Leukemia*, 2019, 33(9): 2227-2240.

(收稿日期: 2021-09-06)