



· 论 著 ·

原发性胃弥漫大B细胞淋巴瘤临床病理学观察及预后因素分析

孙阳阳¹, 耿翔², 周晓莉¹, 王更方¹, 顾文贤¹, 张旭东²

1. 南京医科大学附属常州市第二人民医院病理科, 江苏 常州 213000;
2. 南京医科大学附属常州市第二人民医院普外科, 江苏 常州 213000

[摘要] **背景与目的:** 原发性胃弥漫大B细胞淋巴瘤 (primary gastric diffuse large B-cell lymphoma, PG-DLBCL) 是胃淋巴瘤最常见的组织学亚型, 缺乏特异性临床表现, 内镜检查易与胃癌、溃疡或其他炎症性病变混淆, 病变组织学形态表现复杂, 诊断困难。探索PG-DLBCL的临床病理学特征并分析患者的预后影响因素及生存率。**方法:** 回顾性分析2008年1月—2018年7月南京医科大学附属常州市第二人民医院收治的104例PG-DLBCL患者的临床病理学资料。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验, 应用Kaplan-Meier法计算生存率并绘制生存曲线, Log-rank检验和COX回归模型进行单因素及多因素预后影响分析。**结果:** 104例PG-DLBCL患者, 男性45例, 女性59例, 中位发病年龄68岁。104例患者均获得随访, 随访时间6.0~103.0个月, 中位随访时间71.0个月, 患者中位生存时间56.8个月, 1、3和5年总体生存率分别为90.1%、76.8%和47.6%。病理学分类: 生发中心样B细胞 (germinal center B cell-like, GCB) 型40例, 非生发中心样B细胞 (non-germinal center B cell-like, non-GCB) 型64例。荧光原位杂交技术 (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 检测结果显示: *c-Myc* 基因异常27例 (占26%, 其中17例为多拷贝, 10例为重排), B细胞淋巴瘤-2 (B-cell leukemia/lymphoma 2, *BCL-2*) 基因异常26例 (占25.2%, 其中17例为多拷贝, 9例为重排), *BCL-6* 基因异常32例 (占31%, 其中23例为多拷贝, 9例为重排)。单因素分析结果显示, 血清CA125水平、血清乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平、淋巴瘤国际预后指数 (international prognostic index, IPI) 评分、改良Ann Arbor分期、骨髓侵犯、治疗方法、病理学类型non-GCB型、*BCL-2*/*BCL-6*/多发性骨髓瘤原癌基因-1 (multiple myeloma protooncogene-1, *MUM-1*) /细胞分裂周期蛋白7 (cell division cyclin 7, *CDC7*) /微小染色体维持蛋白2 (minichromosome maintenance protein 2, *MCM2*) 蛋白表达水平均是影响PG-DLBCL患者预后的相关因素 ($P < 0.05$)。多因素分析结果显示, 改良Ann Arbor临床分期III E~IV E期、IPI评分 ≥ 2 、病理学类型非生发中心亚型、*CDC7*蛋白高表达、*MCM2*蛋白高表达、FISH检测*BCL-2*基因重排是影响PG-DLBCL患者预后的独立危险因素。**结论:** PG-DLBCL发病以老年人为主, 临床表现无特殊性, 内镜检出率较高, 确诊依赖于病理学检查, R (利妥昔单抗)-CHOP (环磷酰胺+表多柔比星+长春新碱+泼尼松) 化疗方案作为首选治疗方法。

[关键词] 弥漫大B细胞淋巴瘤; 临床病理学观察; 预后因素分析; 荧光原位杂交技术

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.09.006

中图分类号: R733.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)09-0715-08

Clinicopathologic observation and prognostic factor analysis of primary gastric diffuse large B-cell lymphoma SUN Yangyang¹, GENG Xiang², ZHOU Xiaoli¹, WANG Gengfang¹, GU Wenxian¹, ZHANG Xudong² (1. Department of Pathology, the Second People's Hospital, Changzhou City, Nanjing Medical University, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China; 2. Department of General Surgery, the Second People's Hospital, Changzhou City, Nanjing Medical University, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China)

Correspondence to: GENG Xiang E-mail: 874639437@qq.com

[Abstract] **Background and purpose:** Primary gastric diffuse large B-cell lymphoma (PG-DLBCL) is the most common histological subtype of gastric lymphoma, lacking specific clinical manifestations, and it is confused with gastric cancer, ulcer or

基金项目: 国家青年基金项目 (81702323)。

通信作者: 耿翔 E-mail: 874639437@qq.com

other inflammatory lesions upon endoscopic examination. The pathological and histological manifestations are complex, and it is difficult to diagnose PG-DLBCL. This study aimed to explore the clinicopathological features of PG-DLBCL and analyze the prognostic factors and survival rate. **Methods:** The clinical and pathological data of 104 PG-DLBCL patients admitted to the Second People's Hospital, Changzhou City from January 2008 to July 2018 were retrospectively analyzed. The chi-square test was used for the comparison of counting data between the two groups. Kaplan-Meier method was used to calculate the survival rate and draw the survival curve. The Log-rank test and COX regression model were used for the analysis of single and multiple prognostic factors. **Results:** There were 104 PG-DLBCL patients, including 45 males and 59 females. The median age of onset was 68 years. All 104 patients were followed up for 6.0-103.0 months. The median follow-up time was 71.0 months. The median survival time was 56.8 months. The 1-year, 3-year and 5-year overall survival rates were 90.1%, 76.8% and 47.6%, respectively. Pathological classification: 40 cases of germinal center B cell-like (GCB) and 64 cases of non-germinal center B cell-like (non-GCB). The results from fluorescence *in situ* hybridization (FISH) detection showed that there were 27 cases of *c-Myc* gene abnormality (accounting for 26%, among which 17 cases had multiple copies and 10 cases had rearrangements), 26 cases of B-cell leukemia/lymphoma 2 (*BCL-2*) gene abnormality (accounting for 25.2%, among which 17 cases had multiple copies and 9 cases had rearrangements), 32 cases of *BCL-6* gene abnormality (accounting for 31%, among which 23 cases had multiple copies and 9 cases had rearrangements). The results of single-factor analysis showed that serum CA125 level, serum lactate dehydrogenase (LDH) level, international prognostic index (IPI) score, modified Ann Arbor stage, bone marrow invasion, treatment method, pathological non-germinal center subtype and *BCL-2*/*BCL-6*/multiple myeloma protooncogene-1 (*MUM-1*)/cell division cyclin 7 (*CDC7*)/minichromosome maintenance protein 2 (*MCM2*) protein expression level were all related factors affecting the prognosis of PG-DLBCL patients ($P < 0.05$). Multi-factor analysis results showed that the improved Ann Arbor clinical stage III E-IV E, IPI grade 2 or more, pathological type of germinal center subtype, high *CDC7* protein expression, *MCM2* expression, FISH detection of the *BCL-2* gene rearrangement were independent risk factors for the prognosis of patients with PG-DLBCL. **Conclusion:** The onset of PG-DLBCL is mainly in the elderly, with no particularity in clinical manifestations. Endoscopic detection rate is high, and the diagnosis depends on pathology. R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, hydroxydaunomycin, oncovin and prednisone) chemotherapy is the preferred treatment method.

[**Key words**] Diffuse large B-cell lymphoma; Clinical pathological observation; Analysis of prognostic factors; Fluorescence *in situ* hybridization

原发性胃恶性淋巴瘤 (primary gastric lymphoma, PGL) 只占胃恶性肿瘤的一小部分, 但有证据表明其发病率呈上升趋势。几乎所有的病例均为非霍奇金淋巴瘤, 绝大部分为B细胞源性, 最常见的组织学类型有两种, 分别为弥漫大B细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 和黏膜相关淋巴组织 (mucosa associated lymphoid tissue, MALT) 淋巴瘤。原发性胃弥漫大B细胞淋巴瘤 (primary gastric diffuse large B-cell lymphoma, PG-DLBCL) 缺乏特异性临床表现, 内镜及大体检查易与胃癌、溃疡或其他炎症性病变混淆, 且病理表现复杂, 诊断困难, 使治疗也变得复杂, 准确的预后判断有助于初治方案的选择, 多个治疗前临床因素与PG-DLBCL患者的生存预后有关^[2]。另外, 随着分子遗传学、细胞生物学的进展, 淋巴瘤的研究和诊断也已深入到蛋白和基因层面, 分子生物

学特征与淋巴瘤患者预后密切相关^[3]。本研究通过回顾性分析104例PG-DLBCL患者的病史资料, 了解该病的临床特征及病理学特点, 分析不同临床病理学因素及分子因素对其预后的影响, 并以此为依据制定合理的治疗方案, 以提高患者的生存率。

1 资料和方法

1.1 一般资料

采用回顾性队列研究方法。收集2008年1月—2018年7月南京医科大学附属常州市第二人民医院收治的104例PG-DLBCL患者的临床病理学资料及随访资料。

1.2 随访

以病理学确诊之日开始计算生存期, 对所有患者采用电话、门诊、住院等方式随访至2019年3月30日。

1.3 统计学处理

应用SPSS 18.0软件进行统计学分析。计数资料比较采用 χ^2 检验，应用Kaplan-Meier法绘制患者生存曲线，Log-rank检验和COX回归模型进行生存分析及预后因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

104例PG-DLBCL患者占南京医科大学附属常州市第二人民医院同期DLBCL的23.5%（104/442例），占同期胃恶性肿瘤的1.5%（104/7 109例），男性45例，女性59例，年龄26~88岁，中位年龄68岁，63例患者以上腹部不适、胃胀、嗝气反酸、呕吐就诊，104例患者均行内镜检查并行活体组织病理学检查，幽门螺杆菌阳性率44.2%（46/104），内镜下病灶以溃疡+糜烂型为主（91/104例），21例为糜烂，45例溃疡灶 ≤ 2 cm， 2 cm $<$ 21例溃疡灶 ≤ 5 cm，4例溃疡灶 > 5 cm。好发部位为胃窦、胃角（93/104例），病变位于贲门胃底部6例，胃体5例。初次胃镜活检准确率为83.5%，二次活检准确率为98.0%，14例患者因术前诊断不明确而行胃癌根治手术。临床分期ⅠE~ⅡE期75例，ⅢE~ⅣE期29例。有B症状（盗汗、不明原因发热 > 38 °C持续时间超过3 d、半年内不明原因体质量减轻 $> 10\%$ ）者37例。应用淋巴瘤国际预后指数（international prognostic index, IPI）评分进行评价，0~1分69例， ≥ 2 分35例。美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）评分0~1分64例， ≥ 2 分40例；发生骨髓浸润15例（图1）。

2.2 实验室检查结果

初诊时血清乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）升高（ > 250 mg/mL）54例，贫血（血红蛋白 < 11.0 mg/mL）38例，低白蛋白血症（ < 3.0 g/mL）48例，血清CA125水平 > 35 U/mL 44例。

2.3 病理学检查结果

组织学形态：弥漫成片的淋巴母细胞样细胞浸润并破坏胃黏膜，胃黏膜固有腺体减少，部分

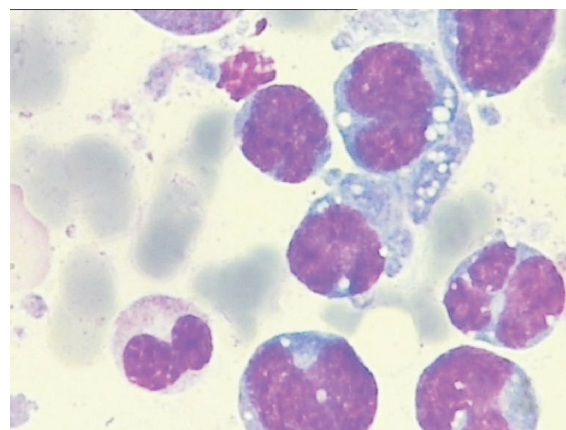


图1 PG-DLBCL淋巴瘤细胞浸润骨髓

病例肿瘤细胞侵犯破坏胃壁肌层，肿瘤细胞体积大，核分裂象多见，散在坏死（图2A~B）。

免疫组织化学分析结果：根据淋巴细胞表面膜抗原分子-10（cluster of differentiation 10, CD10）、B细胞白血病/淋巴瘤-6（B-cell leukemia/lymphoma 6, BCL-6）基因和多发性骨髓瘤原癌基因-1（multiple myeloma oncogene-1, MUM-1）免疫组织化学染色将细胞来源分为生发中心样B细胞（germinal center B cell-like, GCB）型或非生发中心样B细胞（non-germinal center B cell-like, non-GCB）型；CD10⁺、BCL-6⁻或CD10⁻、BCL-6⁺、MUM-1⁻归于GCB组，CD10⁻、BCL-6⁻或CD10⁻、BCL-6⁺、MUM-1⁺归于non-GCB组。本组104例PG-DLBCL患者，GCB型40例（38.8%），non-GCB型64例（61.2%）。CD20阳性104例（100.0%），CD79 α 阳性104例（100.0%），CD10阳性38例（36.9%），BCL-6阳性26例（25.0%），MUM-1阳性63例（61.0%），C-Myc阳性59例（56.7%），BCL-2阳性39例（37.5%），细胞分裂周期蛋白7（cell division cyclin 7, CDC7）阳性60例（57.7%），微小染色体维持蛋白2（minichromosome maintenance protein 2, MCM2）阳性41例（39.4%）（图2C~F）。

荧光原位杂交技术（fluorescence *in situ* hybridization, FISH）检测结果显示：*c-Myc*基因异常27例（占26%，其中17例为多拷贝，10例为重排），*BCL-2*基因异常26例（占25.2%，其中

17例为多拷贝, 9例为重排), *BCL-6*基因异常32例 (占31%, 其中23例为多拷贝, 9例为重排) (图3)。 *BCL-2*、*BCL-6*、*c-Myc*蛋白的高表达与基因的异常表达无显著相关性 ($P>0.05$)。

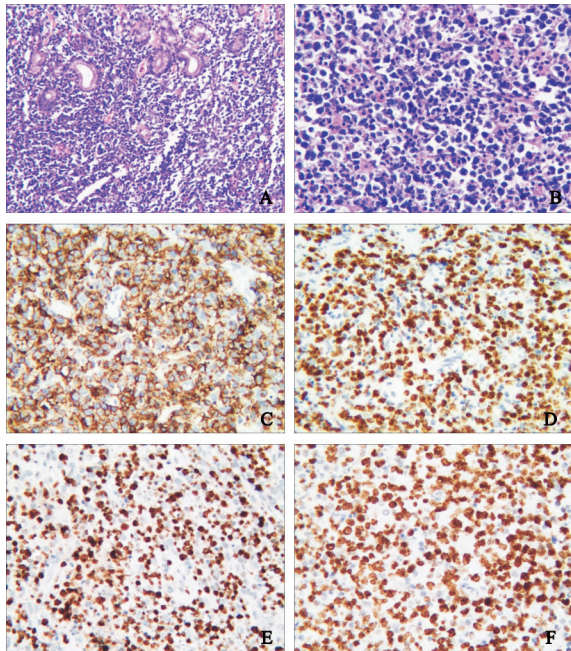


图2 PG-DLBCL组织学形态特点及免疫组织化学结果

Fig. 2 Histological features and immunohistochemical results of PG-DLBCL

A: Tumor cells infiltrate and destroy the mucosa (H-E, $\times 200$); B: Tumor cells are large in size, with more nuclear division and scattered necrosis (H-E, $\times 400$); C: Tumor cell CD20 diffuse (+) (SP, $\times 400$); D: Tumor cell *BCL-6* diffuse (+) (SP, $\times 400$); E: Tumor cell CDC7 (+) (SP, $\times 400$); F: Tumor cell MCM2 (+) (SP, $\times 400$)

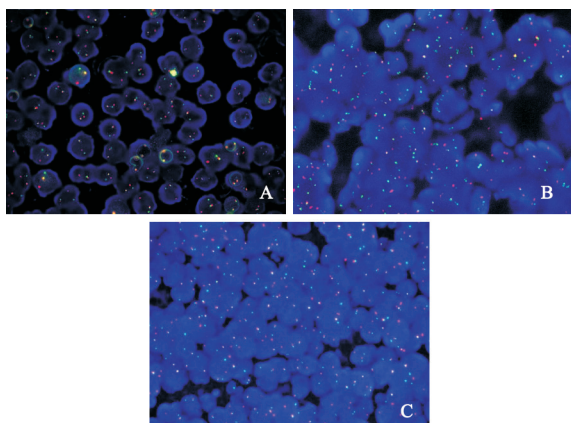


图3 PG-DLBCL FISH检测结果

Fig. 3 PG-DLBCL FISH test results

A: *BCL-2* gene disruption rearrangement (showing a red and a green signal, and a red and green fusion signal); B: *BCL-6* gene disruption rearrangement (showing a red and a green signal in the cell, and a red and green fusion signal); C: *c-Myc* gene break rearrangement (showing a red and a green signal in the cell, and a red and green fusion signal)

2.4 治疗方法

本组104例PG-DLBCL患者中, 仅14例患者因术前诊断不明确而行根治手术, 术后均辅以化疗, 采用CHOP方案 (环磷酰胺+表多柔比星+长春新碱+泼尼松) 或CHOP样方案10例, R (利妥昔单抗)-CHOP方案4例。90例未手术患者采用CHOP方案或CHOP样化疗方案74例, R-CHOP方案16例, 11例术后给予联合放疗, 放疗剂量为30~50 Gy。化疗1~8个周期, 中位疗程为5个周期。

2.5 统计学分析结果

104例患者均获得随访, 随访时间6.0~103.0个月, 中位随访时间71.0个月, 患者中位生存时间58.6个月, 1、3和5年总体生存率分别为90.1%、76.8%和47.6% (图4)。

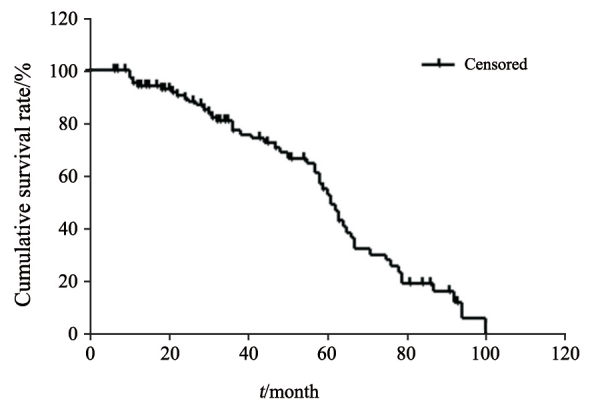


图4 104例PG-DLBCL患者累计生存率

Fig. 4 Cumulative survival rate of 104 PG-DLBCL patients

单因素分析结果显示, 血清CA125水平、血清LDH水平、IPI评分、改良Ann Arbor分期、骨髓侵犯、治疗方法、病理学分子分型、*BCL-2*/*BCL-6*/*MUM-1*/*CDC7*/*MCM2*蛋白表达水平均是影响PG-DLBCL患者预后的相关因素 ($P<0.05$, 表1)。多因素分析结果显示, 改良Ann Arbor临床分期III E~IV E期、IPI评分 ≥ 2 、病理学类型non-GCB型、*CDC7*蛋白高表达、*MCM2*蛋白高表达、FISH检测*BCL-2*基因重排是影响PG-DLBCL患者预后的独立危险因素 ($P<0.05$, 表2)。

表 1 影响104例PG-DLBCL患者预后的单因素分析

Tab. 1 Univariate analysis of clinicopathologic characteristics affecting the prognosis of 104 patients with PG-DLBCL

Clinicopathologic characteristic	Assignment	n	5-year survival rate/%	χ^2	HR value	95% CI	P value
Gender				0.486	3.021	0.475-4.007	>0.05
Male	1	45	54.5				
Female	2	59	56.7				
Age/year				0.663	4.421	1.002-5.478	>0.05
≥ 60	1	60	59.8				
<60	0	44	62.1				
B symptom				0.515	0.735	0.111-1.021	>0.05
With	1	37	55.0				
Without	0	67	56.9				
EGOG score				2.127	4.541	1.316-4.235	>0.05
0-2	0	64	56.9				
>2	1	40	53.7				
IPI score				6.743	4.1765	3.769-5.304	<0.05
0-1	0	69	66.2				
≥ 2	1	35	46.9				
LDH level				11.009	4.164	1.987-3.431	<0.05
Normal	0	50	62.1				
Increase	1	54	46.6				
CA125				5.634	1.657	1.321-3.111	<0.05
Normal	0	60	64.6				
Increase	1	44	56.2				
Hypoalbuminemia				9.012	6.768	5.009-13.461	>0.05
With	1	48	63.7				
Without	0	56	58.4				
Anemia				6.455	4.931	3.113-9.007	>0.05
With	1	38	61.3				
Without	0	66	59.7				
Improved Ann Arbor staging				9.906	2.465	1.784-13.645	<0.05
I E- II E	0	75	66.8				
III E-IV E	1	29	41.8				
Therapy				12.657	6.013	0.765-17.897	<0.05
Chemotherapy	0	89	68.4				
Surgery+chemotherapy	1	14	50.2				
Molecular subtyping				0.815	3.106	2.019-5.797	<0.05
GCB	0	40	67.8				
Non-GCB	1	64	50.9				
BCL-2 protein				4.571	3.554	2.245-8.658	<0.05
Low expression	0	65	64.5				
High expression	1	39	50.7				
BCL-6 protein				6.147	2.561	1.654-10.854	<0.05
Low expression	0	78	62.8				
High expression	1	26	48.5				
MUM-1 protein				2.786	1.328	0.913-6.765	<0.05
Low expression	0	41	60.7				
High expression	1	63	49.1				
CDC7 protein				3.630	1.456	1.012-5.064	<0.05
Low expression	0	44	65.9				
High expression	1	60	49.5				
MCM2 protein				6.105	1.898	2.156-8.712	<0.05
Low expression	0	63	66.1				
High expression	1	41	48.9				
Bone marrow invasion				10.210	6.043	3.451-16.981	<0.05
Without	0	89	62.4				
With	1	15	44.9				

表 2 影响104例PG-DLBCL患者预后的多因素分析

Tab. 2 Multivariate analysis of clinicopathologic characteristics affecting the prognosis of 104 patients with PG-DLBCL

Clinicopathologic characteristic	B value	SE	Wald value	RR value	95% CI	P value
Improved Ann Arbor staging	2.187	1.002	13.004	3.580	1.005-12.874	<0.05
IPI score	0.756	1.012	6.432	2.427	1.325-10.012	<0.05
Non-GCB	2.975	1.632	15.431	4.086	2.769-7.690	<0.05
<i>BCL-2</i> gene recombination detected by FISH	3.279	2.654	6.053	4.548	0.598-11.261	<0.05
CDC7 protein high expression	1.330	1.568	2.097	3.309	0.733-6.795	<0.05
MCM2 protein high expression	4.650	3.845	8.054	6.010	3.167-12.468	<0.05

3 讨 论

据统计, 25%~50%的非霍奇金淋巴瘤发生于结外, 其中胃肠道最多见, 占有非霍奇金淋巴瘤的4%~20%, 其中以MALT淋巴瘤和DLBCL最常见^[4]。PG-DLBCL具有高度侵袭性, 且部分DLBCL是由低度恶性的MALT淋巴瘤转化而来。该病好发于中老年人, 早期诊断比较困难, 易误诊、漏诊为胃溃疡或胃癌, 内镜及组织病理学活检是早期重要的检查手段及确诊的唯一依据。本研究104例PG-DLBCL患者中, 中位年龄68岁, 91例内镜下病灶表现为糜烂+溃疡, 初次胃镜活检准确率为83.5%, 二次活检准确率为98.0%, 与国内外相关研究相一致。

2004年Hans等^[5]研究发现, 应用免疫组织化学技术检测CD10、BCL-6和MUM-1的表达模式能将DLBCL分为预后不同的两种亚型, 即GCB型和non-GCB型。Zhang等^[6]分析了151例原发性胃肠道DLBCL患者的预后, 发现两组患者5年生存率分别为65.2%和36.4%。另有多项研究表明, GCB型DLBCL的预后明显好于non-GCB型DLBCL。本研究104例PG-DLBCL患者中GCB型40例, non-GCB型64例, 单因素分析结果显示, GCB型和non-GCB型患者的5年生存率分别为67.8%和50.9%, 差异有统计学意义($P<0.05$), 结果与国内外报道相符合。

PG-DLBCL是一组高度异质性的恶性肿瘤, 遗传学异常的多样性是导致本病异质性的根本原因, 与其发病密切相关的常见遗传学异常包括*BCL-6*、*BCL-2*和*c-Myc*基因的易位和扩增^[7]。

本研究104例PG-DLBCL患者中, *BCL-6*阳性26例, *MUM-1*阳性63例, *c-Myc*阳性59例, *BCL-2*阳性37例, *c-Myc*基因异常25例, *BCL-2*基因异常26例, *BCL-6*基因异常32例。单因素分析显示, *BCL-2*、*BCL-6*和*c-Myc*过表达组患者的5年生存率明显比低表达组短。此结果独立于GCB或non-GCB亚型对预后的影响, 也独立于IPI。本组数据同时显示, *BCL-2*、*BCL-6*、*c-Myc*蛋白的高表达与基因的异常表达无显著相关性($P>0.05$)。多因素分析结果显示, *BCL-2*基因的重排是影响患者预后的独立危险因素。

*CDC7*基因编码具有激酶活性的细胞分裂周期蛋白, 这种蛋白质对于启动DNA复制至关重要, 并且在调节细胞周期进程中起着重要作用。该基因产物的过表达可能与某些肿瘤的转化有关^[8]。*MCM2*基因是影响染色体有丝分裂稳定性的主要基因, 其编码的*MCM2*蛋白是一种启动DNA复制的蛋白家族中的一员, *MCM2*的激活导致了*MCM*复合物在复制起始处的解旋酶活性。*CDC7*可通过磷酸化*MCM2*调控DNA复制的顺利进行。侯芸等^[9]的研究表明, *CDC7*低表达组患者的生存率明显高于高表达组(57% vs 37%, $P<0.05$)。Obermann等^[10]应用组织芯片法检测112例初治DLBCL患者组织标本的*MCM2*蛋白表达, 结果显示, *MCM2*蛋白阳性表达患者生存率显著低于阴性表达患者。单因素分析结果显示, *MCM2*蛋白表达水平是影响患者预后的不良因素之一。本研究应用免疫组织化学方法分析了104例PG-DLBCL患者的石蜡包埋组织块, 结果显示, *CDC7*蛋白阳性60例(57.7%), *MCM2*蛋白阳性41例(39.4%), *MCM2*、*CDC7*阳性表达组

患者的5年生存率显著低于阴性组 ($P < 0.05$)，表明MCM2、CDC7可以成为PG-DLBCL患者特异性预后指标。

改良Ann Arbor临床分期、血清LDH水平和IPI评分是指导淋巴瘤临床治疗及影响预后的重要指标，但对PG-DLBCL是否也具有指导治疗和影响预后的作用存在较大争议。有研究表明，IPI评分可以预测预后^[11]，评分为 ≥ 2 分患者的预后显著差于0~1分的患者，单因素分析显示，改良Ann Arbor临床分期、血清LDH水平和IPI评分对患者的总生存率具有显著影响。多因素分析提示，初诊时血清LDH水平升高和晚期（Ⅲ~Ⅵ期）患者的死亡风险较高。血清LDH反映了肿瘤的增殖活性。Cheng等^[12]对DLBCL患者进行CA125检测的结果显示，CA125与疾病的分期、LDH水平、肿瘤大小等相关，提示DLBCL的CA125可能是一个重要的预后指标。本研究结果显示，血清CA125升高组与正常组、血清LDH水平升高组与正常组、IPI评分 ≥ 2 分与 < 2 分、改良Ann Arbor分期ⅢE~ⅣE期与ⅠE~ⅡE期差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)，以上结果与国内外多项关于PG-DLBCL的研究结果均相符合^[13]。

关于PG-DLBCL的治疗，国内外仍存在较大争议。多数学者认为尽管手术对PG-DLBCL的诊断及临床分期有重大意义，但治疗效果仍存在争议^[14-16]。在一项对589例PG-DLBCL患者大型的随机对照临床研究发现，单纯手术和手术+放疗组患者的10年无事件生存率分别为28%和23%，而手术+化疗和单纯化疗组分别为82%和92%，可见单纯的手术治疗是不够的，联合化疗可显著提高患者的无病生存率，单纯化疗可获得与手术+化疗相当的无事件生存率。本研究结果显示，手术+化疗组和单纯化疗组的5年生存率分别为50.2%和68.4%，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。手术在PG-DLBCL患者治疗中的价值尚需大样本的前瞻性随机对照研究进一步验证。

PG-DLBCL在临床上较少见，是具有高度异质性和侵袭性的恶性肿瘤，好发于中老年人，以早期病变常见，内镜及活组织病理学检查是主要

的检查方法及确诊依据。改良Ann Arbor临床分期ⅢE~ⅣE期、IPI评分高危组、血清LDH及CA125高表达是预后不良因素。全身化疗可提高患者的生存率。non-GCB亚型、CDC7及MCM2高表达的PG-DLBCL患者预后差，这些分子预后标志在临床预后评估系统的基础上进一步将PG-DLBCL患者的预后分为不同亚层。随着精准医学时代的到来，应将临床与分子预后因素相结合，建立更加完善的DLBCL预后评估体系，同时充分应用靶向治疗的优势，从而实施更加精准的个体化治疗，提高患者的生存率。

[参 考 文 献]

- [1] PSYRR A, PAPAGEORGIOU S, CONOMOPOULOS T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(12): 1992-1999.
- [2] GHIMIRE P, WU G Y, ZHU L. Primary gastrointestinal lymphoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(6): 697-707.
- [3] MA J, XING W, COFFEY G, et al. Cerdulatinib, a novel dual SYK/JAK kinase inhibitor, has broad anti-tumor activity in both ABC and GCB types of diffuse large B cell lymphoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(41): 43881-43896.
- [4] SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L, et al. World Health Organization classification of tumours. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon: IARC Press, 2008: 280-283.
- [5] HANS J Z, WEISEBVURGER D D, TIMOTHY C, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray [J]. *Blood*, 2004, 103(1): 275-282.
- [6] ZHANG S T, WANG L, YU D, et al. Localized primary gastrointestinal diffuse large B cell lymphoma received a surgical approach: an analysis of prognostic factors and comparison of staging systems in 101 patients from a single institution [J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 3(1): 1-8.
- [7] LI S, SEEGMILLER A C, LIN P, et al. B-cell lymphomas with concurrent MYC and BCL-2 abnormalities other than translocation behave similarly to MYC/BCL-2 double-hit lymphomas [J]. *Mod Pathol*, 2015, 28(2): 208-217.
- [8] TENCA P, BROTHERTON P, MONTAGNOLI A, et al. Cdc7 is an active kinase in human cancer cells undergoing replication stress [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(1): 208-215.
- [9] 侯 芸, 付 凯, 王华庆. CDC7/MCM2在弥漫大B细胞淋巴瘤预后和治疗中的作用 [J]. *Chin J Clin Oncol*, 2013, 40(11): 678-681.
- [10] OBERMANN E C, WENT P, ZIMPFER A, et al. Expression of minichromosome maintenance protein 2 as a marker for proliferation and prognosis in diffuse large B-cell lymphoma: a

- tissue microarray and clinico-pathological analysis [J]. BMC Cancer, 2005, 5(11): 162.
- [11] IBRAHIM E M, EZZAT A A, ELWESHI A N, et al. Primary intestinal diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: clinical features, management, and prognosis of 66 patients [J]. Ann Oncol, 2001, 12(1): 53-58.
- [12] CHENG X, GOU H F, LIU J Y, et al. Clinical significance of serum CA125 in diffuse malignant mesothelioma [J]. Springer Plus, 2016, 5(1): 1-8.
- [13] LEOPARDO D, LORENZO G, RENZO A, et al. Efficacy of rituximab in gastric diffuse large B cell lymphoma patients [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(20): 2526-2530.
- [14] SOHN B S, KIM S M, YOON D H, et al. The comparison between CHOP and R-CHOP in primary gastric diffuse large B cell lymphoma [J]. Ann Hematol, 2012, 91(11): 1731-1739.
- [15] TANAKA T, SHIMADA K, YAMAMOTO K, et al. Retrospective analysis of primary gastric diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: a multicenter study of 95 patients in Japan [J]. Ann Hematol, 2012, 91(3): 383-390.
- [16] LIU X, FANG H, TIAN Y, et al. Intensity modulated radiation therapy for early-stage primary gastric diffuse large B-cell lymphoma: dosimetric analysis, clinical outcome, and quality of life [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 95(2): 712-720.

(收稿日期: 2019-03-25 修回日期: 2019-06-26)

瑞·智汇—打造中国乳腺肿瘤外科治疗共识

2019年9月6日, 首场瑞·智汇—乳腺肿瘤外科“十大热点”高峰论坛在青岛成功召开。复旦大学附属肿瘤医院邵志敏教授、青岛大学附属医院王海波教授担任论坛主席。该论坛是由中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组、《中国癌症杂志》主办, 江苏恒瑞医药股份有限公司承办。会议前期通过线上投票收集了乳腺领域专家最为关注的“十大热点”问题, 本次论坛对于乳腺癌新辅助治疗的三个热点进行了充分的讨论。

热点一: 新辅助半程后有效 (CR/PR) 患者的手术时机——乘胜追击 or 见好就收?

最终投票结果: 乘胜追击 (继续完成新辅助标准疗程) 88%

见好就收 (直接手术) 12%

总结: 临床评估半程CR的患者, 应完成既定的新辅助化疗方案。对于半程PR的患者, 如果是肿瘤退缩50%以上, 建议完成所有化疗后, 尤其是HER2阳性患者。但是对于肿瘤退缩较小的PR, 如继续完成新辅助化疗, 后续pCR率较低。由此引发的思考是如何提早筛选出non-pCR患者, 进行手术后做强化 (辅助化疗), 来达到同样的疗效。

热点二: 新辅助治疗过程中出现SD、PD——换方案 or 手术?

最终投票结果:

SD: 80%更换方案, 20%手术

PD: 47%更换方案, 53%手术

NCCN指南提到, 如果该患者可手术, PD后可考虑更换新辅助化疗方案或手术; 《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2017年版)》提到, SD患者建议更改治疗方案重新评估, 或改变总体治疗方案如手术和放疗等其他措施; 《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 乳腺癌诊疗指南》(2018版) 则建议再给患者一次全身治疗的机会, 如果缓解不佳, 及时调整治疗化疗方案及周期, 如调整后仍欠佳需考虑手术; 《中国乳腺癌新辅助治疗专家共识 (2019年版)》强调: 新辅助化疗2个周期进行一次评价, 2个疗程后疗效不佳者, 应及时调整治疗策略, 谨慎更换化疗方案或者是尽早改为手术治疗。

总结: 应根据患者实际情况决定, 对患者情况进行综合评估, 谨慎处理。

热点三: 局部晚期HER2阳性乳腺癌的靶向使用时机——起始加入 or 序贯加入?

投票结果: 起始加入为88%, 序贯加入为12%

总结: 针对HER2阳性乳腺癌, 应初始加入靶向治疗, 且双靶较单靶更好, 能达到pCR的患者, 尽可能争取达到pCR。

白蛋白结合型紫杉醇在乳腺癌新辅助化疗中的思考及展望

总结: 白蛋白结合型紫杉醇的疗效、安全性均优于溶剂型紫杉醇及多西他赛, 是乳腺癌新辅助治疗的优选方案。

期待之后更多临床上的热点问题的讨论, 真正帮助医师解决临床问题, 同时寻找更多的临床研究方向, 更好地指导未来中国的临床实践。