

# 胃原发性弥漫大 B 细胞淋巴瘤合并同时性早期胃癌 1 例报告

关 馨 黄永辉 张贺军 牛占岳 王 晔 宁 静 丁士刚\*

(北京大学第三医院消化科, 北京 100191)

文献标识: D 文章编号: 1009-6604(2022)03-0278-05

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2022.03.019

胃腺癌和胃淋巴瘤是 2 种最常见的胃恶性肿瘤, 发生和发展均与幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染有关, 但胃淋巴瘤合并胃腺癌非常罕见<sup>[1]</sup>。本文报道 1 例胃原发性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (primary gastric-diffuselarge B-cell lymphoma, PG-DLBCL) IE A 期 (Ann Arbor 分期) 合并同时性早期胃癌且 *H. pylori* 阳性的诊治经过。

## 1 临床资料

男, 83 岁, 因“腹痛 3 个月”2019 年 3 月就诊。就诊前 3 个月患者无明显诱因出现上腹隐痛, 伴烧心、嗝气、腹胀。既往史无特殊, 无吸烟、饮酒史。体格检查无阳性体征。胃镜检查示胃体上部偏后壁至移行部大弯巨大溃疡 (图 1A), 贲门处未见明确病变 (图 1B), 病理诊断为弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 非特指型, 生发中心 B 细胞起源 (Hans), 见图 1C, WS-。原位杂交结果: EBV-EBER (-); 免疫组化结果: CD19(+), CD20(+), PAX-5(+), Ki-67(90%+), C-MYC(50%+), BCL2(30%+), BCL6(+), CK(上皮+)(图 1D~G)。2019 年 5 月于血液科住院, LDH 151 U/L (我院正常值范围 120~250 U/L), PET-CT 示胃体大弯侧局限性增厚, 胃窦局限性放射性浓聚灶, 符合淋巴瘤表现, 全身淋巴结及其他系统未见累及。骨髓活检示骨髓增殖功能正常, 造血细胞三系均可见, 未见明确淋巴瘤细胞累及。明确诊断为非霍奇金淋巴瘤, 胃原发性弥漫大 B 细

胞淋巴瘤 IE A 期, 国际预后指数 (International Prognostic Index, IPI) 评分为 1 分, 低危型。根据 NCCN 淋巴瘤治疗指南<sup>[2]</sup>, 为患者制定 6 个周期 R-CHOP 化疗方案 (利妥昔单抗 600 mg D0, 环磷酰胺 1 g D1, 长春地辛 4 mg D1, 多柔比星 20 mg D1, 甲泼尼龙 60 mg D1~5)。2019 年 5~7 月患者 R-CHOP 方案化疗 3 个疗程后复查 PET-CT 示原胃体大弯侧及胃窦局限代谢活跃灶消失, 根据 Lugano 标准<sup>[3]</sup>, 病灶完全缓解。

2019 年 7 月复查胃镜示贲门后壁侧扁平白色结节 (图 2A), 胃体至移行部多发白色瘢痕 (图 2B), 病理提示轻度慢性炎, WS++ (图 2C), 贲门后壁扁平白色结节高分化管状腺癌 (图 2D), WS-。进一步完善精查胃镜, 白光内镜下观察贲门后壁直径约 0.6 cm 大小 IIb 型病变, 中央略凹陷, 病变粗糙不平, 黏膜发红, 局部有自发出血 (图 3A)。联动成像 (linked color imaging, LCI) 技术见病变局部发红 (图 3B)。蓝激光成像 (blue laser imaging, BLI) 观察病变处呈深褐色, 病变边界清晰 (图 3C)。BLI 放大观察见病变处白区不明显, 微结构消失, 周边微结构扩大, 大小不均匀。微血管呈网格状, 分布紊乱, 血管稍不规则迂曲, 符合早期胃癌表现 (图 3D)。根据形态特点, 考虑病变局限于黏膜层, 与前次病理结果相符, 根据日本早期胃癌内镜切除指南<sup>[4]</sup>, 病变符合内镜下治疗适应证。2019 年 8 月行内镜黏膜下剥离术 (endoscopic submucosal dissection,

\* 通讯作者, E-mail: dingshigang222@163.com

ESD), 术后病理示贲门下 II b 型黏膜内高分化管状腺癌, 完全切除, 背景黏膜呈重度慢性萎缩性胃炎伴肠化, 轻度异型增生, 灶性轻至中度异型增生 (图 3E, F), 免疫组化结果示 *H. pylori* (+)。2019 年 9 月四联 (阿莫西林 1 g bid, 克拉霉素 0.5 g bid, 枸橼酸铋钾 220 mg bid, 埃索美拉唑 20 mg bid) 根除 *H. pylori* 治疗 2 周, 复查<sup>13</sup>C 呼气试验阴性。此后患者继续按计划接受 3 个周期 R-CHOP 化疗方案。

2019 年 11 月 (ESD 术后 3 个月) 复查胃镜示贲门后壁术后溃疡形成, 胃体至移行部多发白色瘢痕

(图 4A, B), 病理示贲门下小弯黏膜慢性炎 (轻度活动) 伴肠化, WS - (图 4C)。同期复查 PET-CT 未见淋巴瘤复发。分别于 2020 年 1 月、2021 年 11 月复查胃镜均提示胃体多发瘢痕形成, ESD 术后瘢痕形成, 组织病理学提示黏膜呈慢性萎缩性胃炎伴肠化, WS -, 未见胃癌和 PG-DLBCL 复发。

*H. pylori* 根除前后炎症因子白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 8 (interleukin-8, IL-8) 在胃黏膜中的浸润情况见图 5, *H. pylori* 根除后 IL-6, IL-8 在胃黏膜中浸润明显减少。

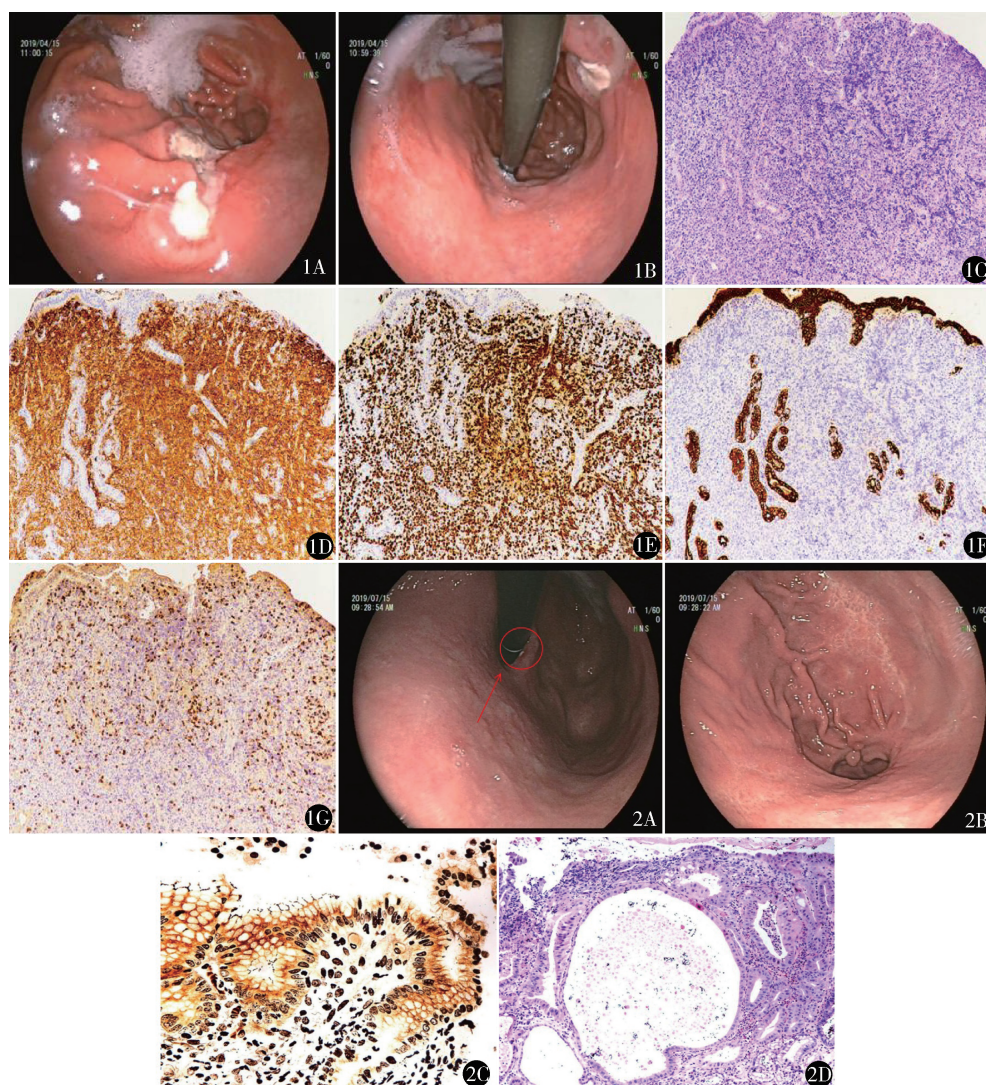


图 1 首次胃镜、病理组织学及免疫组化 A. 胃镜下见胃体上部偏后壁至移行部大弯巨大溃疡; B. 胃镜下见贲门口不松弛, 未见明显病变; C. 显微镜下见体积增大的恶性淋巴细胞, 核分裂相可见 (HE 染色  $\times 100$ ); D. 免疫组化 CD20 阳性 ( $\times 100$ ); E. 免疫组化 Ki-67 阳性 ( $\times 100$ ); F. 免疫组化 CK (上皮) 阳性 ( $\times 100$ ); G. 免疫组化 CD3 阴性 ( $\times 100$ ) 图 2 第 3 次化疗后复查胃镜及病理组织学 A. 胃镜下见贲门后壁侧扁平白色结节; B. 胃镜下见胃体至移行部多发白色瘢痕; C. WS 染色 ++; D. 显微镜下见细胞形态不规则, 大小不等, 核浆比增大, 胞浆粉染, 可见核分裂像, 细胞极性消失, 可见大量炎性细胞浸润, 腺管大小不一, 形态不规则, 基底膜破坏, 符合高分化管状腺癌 (HE 染色  $\times 200$ )



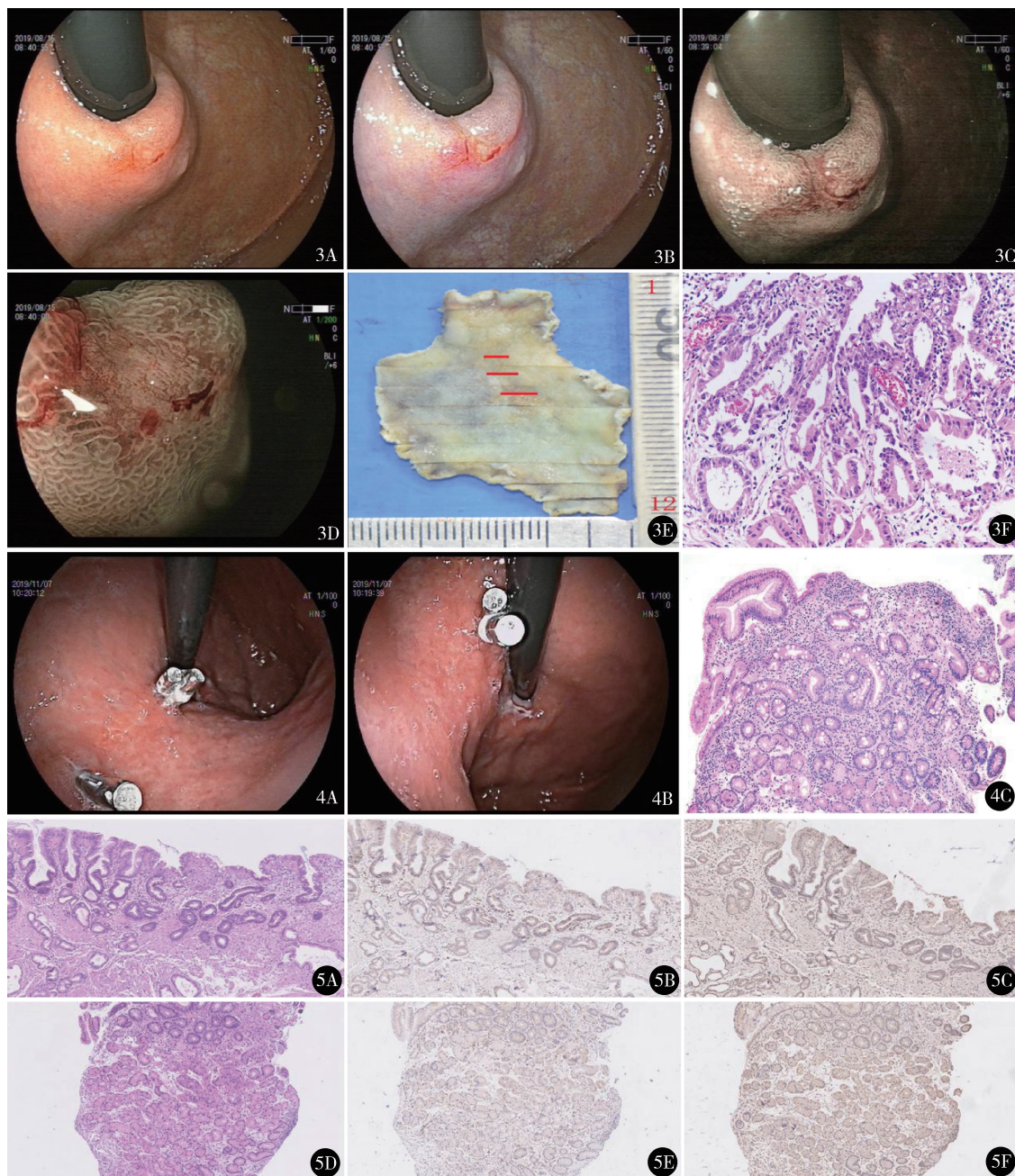


图3 精查胃镜、ESD标本及病理 A. 白光内镜下见贲门后壁可见直径约0.6 cm大小Ⅱb型病变,中央略凹陷,病变粗糙不平,黏膜发红,局部有自发出血;B. LCI下见病变局部发红;C. BLI下见病变处呈深褐色,病变边界清晰;D. BLI放大后见病变处白区不明显,微结构消失,周边微结构扩大,大小不均匀,微血管呈网格状,分布紊乱,血管稍不规则迂曲;E. ESD固定标本,体积约36 mm×30 mm×1 mm,连切12块,第4~6块组织可见癌组织(红线);F. 显微镜下见细胞大小不等,核浆比增大,胞浆粉染,细胞极性消失,腺管结构扭曲,可见异常分支,基底膜破坏,符合高分化管状腺癌(HE染色×200) 图4 ESD 3个月复查胃镜及病理组织学 A. B. 胃镜下见贲门后壁不规则形溃疡,胃体及移行部多发白色瘢痕;C. 显微镜下见炎细胞浸润,可见大量杯状细胞,符合慢性炎症及肠化生(HE染色×100) 图5 *H. pylori*根除前后病理和免疫组化 A. *H. pylori*根除前:细胞大小不等,极性消失,腺管结构扭曲,可见炎细胞浸润(HE染色×100);B. *H. pylori*根除前免疫组化IL-6阳性(×100);C. *H. pylori*根除前免疫组化IL-8阳性(×100);D. *H. pylori*根除后显微镜下见炎细胞浸润,符合慢性炎症表现(HE染色×100);E. *H. pylori*根除后免疫组化IL-6强度较图5B减弱(×100);F. *H. pylori*根除后免疫组化IL-8强度较图5C减弱(×100)

## 2 讨论

原发性胃淋巴瘤是最常见的结外非霍奇金淋巴瘤,PG-DLBCL 是其中一种常见类型<sup>[5-7]</sup>。胃淋巴瘤的临床症状是非特异的,55%~60%的体格检查并无阳性体征<sup>[8]</sup>,组织病理学检查是诊断的金标准。PG-DLBCL 与 *H. pylori* 感染相关,根除 *H. pylori* 对于早期 *H. pylori* 阳性的 DLBCL 有效<sup>[9]</sup>。70%~90% 的 PG-DLBCL 在诊断时为早期<sup>[10]</sup>,IPI 评分通常为 0~1 分。虽然大多数 PG-DLBCL 的预后良好,但仍要警惕同时或异时癌发生的可能性。

多原发癌(multiple primary carcinoma, MPC)的概念是指同一患者同时或先后发生 2 种及 2 种以上的原发性恶性肿瘤,2 种癌的诊断间隔时间在 6 个月以内称为同时癌,大于 6 个月称为异时癌,异时癌较同时癌多见<sup>[11,12]</sup>。原发性胃淋巴瘤合并同时性胃腺癌非常罕见,多为个案报道。一项回顾性研究纳入 1952~2006 年胃淋巴瘤合并胃癌 57 例,66.7%(38/57)的患者为早期胃癌,且诊断时淋巴瘤病灶均明显大于腺癌<sup>[13]</sup>,提示淋巴瘤可能在胃腺癌之前发生,胃淋巴瘤可能会增加胃腺癌的发生风险。本例在确诊胃体 PG-DLBCL 3 个月后再次发现贲门同时性早期胃腺癌,提示对于明确诊断原发性胃淋巴瘤的病人,应当重视短期内胃镜随访,并在随访过程中充分评估早期胃癌。

在胃淋巴瘤合并胃癌的患者中,*H. pylori* 感染发生率比单独胃癌或淋巴瘤更高<sup>[12]</sup>,且 *H. pylori* 在东方地区的感染率高于西方地区,在早期胃癌中的感染率高于进展期胃癌<sup>[13]</sup>。本例首次胃镜时经 WS 染色检测 *H. pylori* 为阴性,复查胃镜时再次 WS 染色检测 *H. pylori* 为阳性。综合考虑,初次检测 *H. pylori* 为假阴性的结果可能性大,原因可能与 *H. pylori* 仅在局部胃黏膜定植,内镜活检的取材部位无 *H. pylori* 定植有关。因此,鉴于 *H. pylori* 在胃癌和胃淋巴瘤中的高感染率,对于明确诊断为胃淋巴瘤或早期胃癌的患者,若组织病理学 *H. pylori* 阴性,继续完善<sup>13</sup>C 呼气试验或粪便 *H. pylori* 抗原检测,可能有助于降低 *H. pylori* 的漏诊率。

*H. pylori* 感染胃黏膜后,其毒力因子细胞毒素相关蛋白 A 可通过 IV 型分泌系统促进 IL-6、IL-8 等炎症因子的产生,激活介导炎症和癌变的关键通

路——NF- $\kappa$ B 通路<sup>[14,15]</sup>。本病例根除 *H. pylori* 后胃黏膜中 IL-6 与 IL-8 的浸润明显减少,说明 *H. pylori* 感染后导致的黏膜炎症反应是胃癌、胃淋巴瘤形成的基础。我们既往利用动物模型证明高表达硫氧还蛋白-1(thioredoxin-1, Trx-1)的 *H. pylori* 致病性更强,且 *H. pylori* Trx1 在胃癌病人黏膜组织中的表达显著高于胃炎病人。通过这个病例,我们可以进一步探究在 *H. pylori* 感染的胃淋巴瘤合并胃癌的黏膜组织中 *H. pylori* Trx-1 的表达情况。

胃淋巴瘤合并胃腺癌除 *H. pylori* 感染外,针对胃淋巴瘤进行的化疗和放疗造成的胃黏膜损伤<sup>[13]</sup>可能也会促进胃癌的发生。此外,淋巴瘤细胞对胃腺体的浸润和破坏,使胃黏膜逐渐演变为肠上皮化生和异型增生等胃癌前病变,同样需要关注<sup>[16]</sup>。本例存在胃黏膜肠化生及异型增生,需要定期随访和胃镜监测,以便及时发现异时性胃癌。

综上所述,确诊原发性胃淋巴瘤并治疗的患者,建议短期内复查胃镜,并定期随访,以免漏诊同时性癌。此外,还需规律复查胃镜,监测癌前病变的发生与进展<sup>[17]</sup>,以早期发现异时性癌。本例为高龄患者,诊断胃淋巴瘤、胃腺癌及时,通过化疗使胃淋巴瘤完全缓解,同时完成 ESD 治疗胃腺癌,治疗效果良好,避免创伤大、并发症多的手术治疗。随访结果显示预后较好,充分体现出早期诊断和治疗以及定期随访的重要性。此外,充分评估 *H. pylori* 感染,减少假阴性结果,可能有助于取得更好的疗效和预后。

## 参考文献

- 1 Namikawa T, Muneke E, Fukudome I, et al. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes of synchronous gastric adenocarcinoma and gastric lymphoma. *Anticancer Res*, 2014, 34(9):5067-5074.
- 2 Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al. NCCN guidelines insights: B-cell lymphomas, Version 3. 2019. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(6):650-661.
- 3 Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27):3059-3068.
- 4 Hatta W, Gotoda T, Koike T, et al. History and future perspectives in Japanese guidelines for endoscopic resection of early gastric cancer. *Dig Endosc*, 2020, 32(2):180-190.



5

Ishikawa E, Nakamura M, Shimada K, et al. Prognostic impact of PD-L1 expression in primary gastric and intestinal diffuse large B-cell lymphoma. J Gastroenterol,2020,55(1):39–50.

6

秦燕,何小慧,周生余,等. 126 例原发胃弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床特点及预后分析. 中国肿瘤临床,2016,43(14):620–625.

7

Qin Y, Liu P, Yang JL, et al. Clinical characteristics and treatment strategies for early-stage primary gastric diffuse large B-cell lymphoma. Zhonghua Yi Xue Za Zhi,2018,98(24):1945–1950.

8

Juarez-Salcedo LM, Sokol L, Chavez JC, et al. Primary gastric lymphoma, epidemiology, clinical diagnosis, and treatment. Cancer Control,2018, 25(1):1146213520.

9

Kuo SH, Yeh KH, Wu MS, et al. Helicobacter pylori eradication therapy is effective in the treatment of early-stage H pylori-positive gastric diffuse large B-cell lymphomas. Blood, 2012, 119(21):4838–4844, 5057.

10

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. Ann Hematol,2012,91(3):383–390.

11

孙俊杰,李双庆. 多原发癌病因及发病机制的探索. 中国全科医学,2017,20(9):1136–1141.

12

熊媛媛,刘志娟,陈琳,等. 淋巴瘤同时合并原发实体肿瘤 17

例临床分析. 中华血液学杂志,2018,39(4):277–280.

13

Hamaloglu E, Topaloglu S, Ozdemir A, et al. Synchronous and metachronous occurrence of gastric adenocarcinoma and gastric lymphoma: A review of the literature. World J Gastroenterol,2006, 12(22):3564–3574.

14

Peng C, Ouyang Y, Lu N, et al. The NF-κB signaling pathway, the microbiota, and gastrointestinal tumorigenesis: Recent advances. Front Immunol,2020,11:1387.

15

Muzaheed. Helicobacter pylori oncogenicity: Mechanism, prevention, and risk factors. Sci World J,2020,2020:3018326.

16

Zullo A, Licci S. Why does intestinal metaplasia develop early on gastric mucosa of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma patients? Ann Gastroenterol,2020,33(1):103.

17

Pimentel-Nunes P, Libanio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. Endoscopy,2019,51(4):365–388.

(收稿日期:2021–12–23)

(修回日期:2022–01–20)

(责任编辑:李贺琼)