

## 论著·临床研究

## c-Myc 基因扩增的原发性胰腺弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 2 例并文献复习

罗丹<sup>1</sup>, 曲桂梅<sup>2Δ</sup>

(1. 滨州医学院第二临床医学院, 山东烟台 264003; 2. 青岛大学附属烟台毓璜顶医院病理科, 山东烟台 264000)

**[摘要]** 目的 探讨发生在胰腺的 c-Myc 基因扩增的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的临床表现、病理特征及预后。方法 回顾性分析 2 例 c-Myc 基因扩增的原发性胰腺 DLBCL 患者的临床病理特征。结果 病例 1, DLBCL, 非生发中心型; 病例 2, DLBCL, 生发中心型。病例 1 未手术治疗, 病例 2 行十二指肠切除术后化疗。2 例患者均采用利妥昔单抗联合阿霉素、环磷酰胺, 长春新碱和泼尼松龙(R-CHOP 方案)化疗, 病例 1 总生存期 18 d, 病例 2 总生存期 15 个月。结论 c-Myc 基因扩增的原发性胰腺 DLBCL 患者临床表现与胰腺癌相似, 病情易进展, 预后很差, 美罗华 R-CHOP 方案化疗方案治疗效果不佳, 建议采取更激进的治疗方式改善预后。

**[关键词]** 胰腺肿瘤; c-Myc 基因扩增; 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 病例报告

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.01.017 中图法分类号: R733

文章编号: 1009-5519(2025)01-0084-04

文献标识码: A

### Two cases of primary pancreatic diffuse large B-cell lymphoma with c-Myc gene amplification and literature review

LUO Dan<sup>1</sup>, QU Guimei<sup>2Δ</sup>

(1. The Second School of Clinical Medicine, Binzhou Medical University, Yantai, Shandong 264003, China; 2. Department of Pathology, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai, Shandong 264000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical manifestations, pathological features and prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with c-Myc gene amplification in the pancreas. **Methods** The clinicopathological features of two patients with primary pancreatic DLBCL with c-Myc gene amplification were retrospectively analyzed. **Results** Case 1, DLBCL, non-germinal center type; Case 2, DLBCL, germinal central type. Case 1 received no operation, case 2 received chemotherapy after duodenectomy. Two patients were treated with rituximab combined with doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone(R-CHOP regimen). Overall survival was 18 days for case 1 and 15 months for case 2. **Conclusion** The clinical manifestations of patients with primary pancreatic DLBCL with c-Myc gene amplification are similar to those of pancreatic cancer. The disease is easy to progress and the prognosis is poor. R-CHOP regimen chemotherapy is not effective. It is recommended to adopt more radical treatment to improve the prognosis.

**[Key words]** Pancreatic tumor; c-Myc gene amplification; Diffuse large B-cell lymphoma; Case report

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是一种来源于 B 淋巴细胞的非霍奇金淋巴瘤(NHL),是具有高度异质性的淋巴系统恶性肿瘤之一,30%左右的患者原发部位为结外,其中胃肠道是最常见的结外器官,而发生在胰腺的 DLBCL 很少见到。胰腺淋巴瘤(PL)是罕见的恶性肿瘤,占有胰腺肿瘤的 0.5%,占有淋巴瘤的 2%,其中 DLBCL 是原发性胰腺淋巴瘤(PPL)和继发性 PL 最常见的组织学亚型<sup>[1]</sup>。在 DLBCL 的众多研究中都表明, c-Myc 基因易位与 DLBCL 的组

织侵袭性和较差的预后相关<sup>[2-3]</sup>,而 c-Myc 基因扩增与预后关系的报道相对较少。本文分析了 2 例发生在胰腺且伴有 c-Myc 基因扩增的 DLBCL,并对该病的临床病理特征和预后做文献复习。

#### 1 临床资料

**1.1 病例介绍** 病例 1,男,34 岁,因上腹部持续钝痛 6 d 入院,于外院就诊行 CT 检查示“腹腔占位”,为进一步治疗于本院就诊,查体示左颈部触及多个淋巴结,质韧无触痛,左上腹部扪及肿块,活动度差。实验

室检查:CA125 186.9 U/mL, CA19-9 1.23 U/mL, 总胆红素 10.7  $\mu\text{mol/L}$ , 乳酸脱氢酶(LDH) 1 092 U/L。影像学检查示胰腺体尾部体积增大, 其内密度弥漫性减低, 结构显示不清, 增强扫描轻度不均匀强化, 腹腔腹膜增厚, 腹腔内及腹膜后见多发淋巴结, 提示胰腺癌并腹腔及腹膜后转移, 不排除淋巴瘤可能。

病例 2, 女, 年龄 55 岁, 因皮肤巩膜黄染 15 d 入院, 于外院行 CT 检查示“胰腺形态饱满胆系扩张”, 本院门诊以“梗阻性黄疸”收入院, 查体示皮肤瘙痒、大便陶土样。实验室检查: CA125 25.04 U/mL, CA19-9 > 1 000 U/mL, 总胆红素 271.6  $\mu\text{mol/L}$ , LDH 335 U/L。影像学检查示胰头区见一团片状稍低密度影, 病灶边界欠清, 增强扫描轻度不均匀延迟性强化, 考虑胰腺癌。

**1.2 方法** (1) 免疫组织化学染色及原位杂交 EBER: CD10、Bcl-6 等抗体及 EBER 探针均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。所有标本均经 4% 中性甲醛溶液固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 3  $\mu\text{m}$  连续切片, 使用罗氏 BenchMarkXT 全自动免疫组织化学染色仪进行自动免疫组织化学染色。根据试剂盒说明书严格按照步骤进行 EBER 原位杂交检测, 采用 3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色方法, 阳性部位为棕黄色。(2) 荧光原位杂交(FISH): 采用 3  $\mu\text{m}$  石蜡组织切片进行 FISH 检测。使用 c-Myc 双色断裂点分离探针(北京金菩嘉医疗技术有限公司), 具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。结果判定: 正常细胞 c-Myc 基因显示为 2 个红色和绿色荧光融合的信号, c-Myc 基因易位细胞显示 1 红 1 绿 1 黄信号, c-Myc 基因扩增细胞显示  $\geq 3$  个黄色信号。

### 1.3 病理结果

**1.3.1 大体检查** 病例 1: 淋巴结 3 枚, 最大者 1.5

cm $\times$ 1.0 cm $\times$ 0.6 cm, 切面灰白质韧。病例 2: 切除部分胃、胰腺、十二指肠标本 1 件, 胃体积约 6 cm $\times$ 4 cm $\times$ 3 cm, 十二指肠长 10 cm, 直径 3 cm, 胰腺体积 6 cm $\times$ 6 cm $\times$ 5 cm, 胆管长 6 cm, 上附胆囊, 大小 7 cm $\times$ 3 cm $\times$ 2 cm, 距胆管切缘 1.5 cm, 胆管呈外压性狭窄, 周围胰腺组织切面质地较实, 分叶状结构不明显, 最大范围 6 cm $\times$ 5 cm $\times$ 4 cm, 累及十二指肠乳头处。

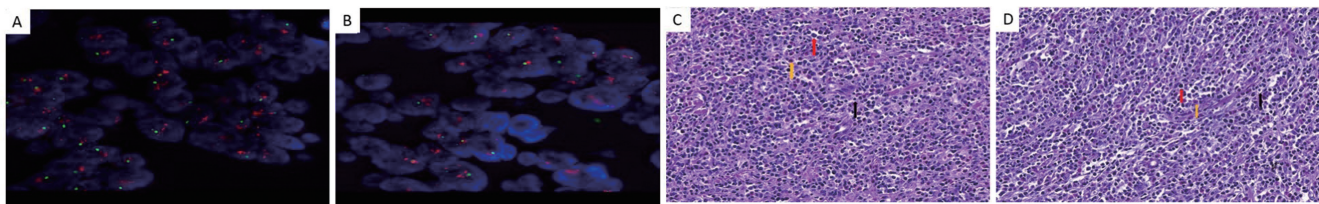
**1.3.2 显微镜下观察** 病例 1 及病例 2 示组织结构破坏, 镜下肿瘤细胞中等大小, 大小为小淋巴细胞的 2~3 倍, 细胞核卵圆形或多边形, 可见核仁, 细胞异型性明显, 可见核分裂, 间质伴有小淋巴细胞及嗜酸性粒细胞浸润。

### 1.3.3 免疫组织化学法及 FISH 结果

**1.3.3.1 病例 1 免疫组织化学:** Vim(+), CD20(+), CD79 $\alpha$ (弥漫+), c-Myc(+约 90%), Bcl-2(+约 90%), P53(约 90%, 强+), CD10(-), BCL-6(-), MuM1(-), CD30(-), CyclinD1(-), Ki67 阳性率约 90%。FISH: EBV-EBER(-)。FISH 结果显示 c-Myc 基因未见重排, c-Myc 基因拷贝数簇状扩增(图 1A)。

**1.3.3.2 病例 2 免疫组织化学:** CD20(+), PAX-5(+), BCL-6(部分+), CD10(-), MuM1(-), c-Myc(40%, 弱+), Bcl-2(60%, 弱+), P53(30%+), Ki67 阳性率约 70%。FISH: EBV-EBER(-)。FISH 结果显示 c-Myc 基因未见重排, c-Myc 基因拷贝数簇状扩增(图 1B)。

**1.3.4 病理诊断** 病例 1: DLBCL, 非生发中心(non-GCB)型(图 1C); 病例 2: DLBCL, 生发中心(GCB)型(图 1D)。



注: A、B. c-Myc 基因扩增阳性病例示细胞核内可见  $\geq 3$  个红绿融合的信号。C、D: 组织结构破坏, 间质见肿瘤细胞(红色箭头所示)弥漫浸润, 呈卵圆形或多边形, 并伴有小淋巴细胞(黑色箭头所示)及嗜酸性粒细胞(橙色箭头所示)浸润。

图 1 2 例原发性胰腺 DLBCL 的 FISH 和免疫组织化学(HE 染色, 400 $\times$ )

**1.4 治疗及随访结果** 病例 1: 入院后经地塞米松预处理后行利妥昔单抗联合阿霉素、环磷酰胺、长春新碱和泼尼松龙(R-CHOP 方案)化疗, 患者腹痛腹胀等症状有所减轻, 腹部包块较前缩小, 入院 7 d 后突然出现胸闷、憋气, 后随即出现休克、意识丧失, 最终抢救无效去世, 总生存期 18 d。病例 2: 患者入院手术治疗切除部分胃及胰腺十二指肠后, 给予多次 R-CHOP 方案化疗, 确诊 11 个月后复查腹部 CT 平扫显示肠系

膜根部及网膜囊区腹膜增厚毛糙、密度增高, 腹膜后、盆腔内及皮下软组织多发结节、团块影, 较前明显增多增大, 提示病情有所进展, 后换用二线药物来那度胺+GDP(吉西他滨、顺铂、多西他赛)方案、Gemox(吉西他滨、奥沙利铂)方案化疗, 最终病情恶化去世, 总生存期 15 个月。

## 2 讨论

DLBCL 是最常见的一种 NHL, 其发病率约占

NHL 的 40%，在临床表现、细胞形态、免疫表型、分子遗传学、治疗反应及预后等诸多方面均表现出高度异质性。DLBCL 的结外部位可发生在全身任何部位，多发生在胃肠道等器官，发生在胰腺者罕见。PPL 在临床上易被误诊为胰腺癌，但其预后要好于胰腺癌，中位生存期约为 6.1 年<sup>[4]</sup>，因此正确诊断尤为重要。胰腺 DLBCL 分为原发性胰腺 DLBCL 和继发性胰腺 DLBCL，其中继发较原发常见。原发性胰腺 DLBCL 多见于老年男性，最常见的受累部位为胰头，其次为胰体和胰尾，其临床表现与胰腺癌相似，均可表现为腹痛、腹部肿块、黄疸、消瘦等症状<sup>[5]</sup>。但 NHL 的典型症状，如发热、发冷和盗汗，并不常见，仅在 2% 的患者中发现<sup>[6]</sup>，影像学及病理学也无特征性表现。有研究表明，影像上肿块呈轻中度持续性强化，核磁共振 DWI 扩散明显受限，包绕血管呈特征性“血管漂浮征”可高度提示 PPL 的可能<sup>[7]</sup>。在实验室检查中，但有文献指出 LDH 升高对临床诊断 PPL 有一定的参考价值<sup>[8]</sup>，且 PPL 患者血清 CA125、CA19-9、CEA 通常在正常范围内。在本文报道的 2 例患者中，临床表现分别以腹痛、黄疸为首发症状入院，前者影像示胰体尾占位，后者示胰头占位，且 2 例患者 LDH 值均明显增高，总生存期均显著低于 PPL 中位生存期。

TAKAHASHI 等<sup>[8]</sup>分析了 1 221 例结外淋巴瘤患者，其中仅 26 例 (2.1%) 涉及胰腺，并且通过单因素分析发现，DLBCL 有特定结外受累的患者包括胰腺，总生存率明显低于没有受累的患者 ( $P < 0.05$ )。另一项研究通过 SEER 数据库发现在 8 204 例结外淋巴瘤患者中肝脏/胰腺患者仅有 417 例 (5.1%)，肝脏/胰腺、呼吸道及消化道部位受累与较差的预后显著相关<sup>[9]</sup>。近十几年来，无论起源部位如何，DLBCL 的一线治疗都是 R-CHOP (利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 阿霉素 + 长春新碱 + 泼尼松)，约大半患者通过这种方法获得缓解和治愈，但还有 30%~40% 患者未被治愈，从而进展为难治/复发患者。某些难治/复发患者使用强化诱导治疗或进行自体造血干细胞移植 (ASCT) 可以延长患者的生存时间<sup>[10]</sup>。SADOT 等<sup>[5]</sup>对 44 例 PPL 进行单独 R-CHOP 方案化疗，完全缓解率高达 75%。对于胰腺难治性 DLBCL 患者二线强化治疗包括 R-ICE 方案 (利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷) 或 R-DHAP 方案 (利妥昔布、地塞米松、大剂量阿糖胞苷和顺铂) 等<sup>[11]</sup>。有研究表明，除单独化疗外，联合治疗有助于提高患者生存期，在 BE-HRNS 等<sup>[12]</sup>的报道中强调与单独化疗相比，放化疗联合治疗可提高患者平均生存期。BATTULA 等<sup>[13]</sup>回顾了 89 例 PPL 报告病例，患者进行手术加辅助化疗方案的完全缓解率高达 100%，长期生存率达 94%。ULLAH 等<sup>[1]</sup>的研究中同样表明，联合手术加化疗患者 1 年和 5 年生存率明显提高。本报道中病例 1 未行手术治疗，病例 2 患者行胰十二指肠切除术

后化疗，后者生存期明显高于前者。

c-Myc 基因隶属于 Myc 基因家族，最早在伯基特 (Burkitt) 淋巴瘤中被发现，位于染色体 8q24 上，是一个具有基因激活或抑制功能的转录因子，调控着细胞的增殖、生长、分化、凋亡和组织重塑，c-Myc 基因结构的异常与多种肿瘤的发生发展密切相关。其中已有多项研究表明，在 DLBCL 中，c-Myc 基因易位与较差的预后相关<sup>[14-15]</sup>。而 c-Myc 基因扩增与预后关系的报道却相对较少，但早在 YOON 等<sup>[16]</sup>的研究中就已发现 Myc 基因的扩增与 DLBCL 患者生存期缩短存在相关性，尤其是 GCB 型，且 Myc 基因扩增是一个独立的不良预后因素。QUESADA 等<sup>[17]</sup>研究也显示与 Myc 基因正常患者相比，Myc 基因扩增的患者总生存期减少，且强化诱导化疗 (R-EPOCH 或 R-Hyper-CVAD) 有益于患者总生存期，在近期 SCHIEP-PATI 等<sup>[18]</sup>的报道中进一步表明 c-Myc 基因扩增 (拷贝数 > 7) 的 DLBCL 具有更强的侵袭性，预后更差，且使用强化治疗 DA-EPOCH，患者生存率会更高。本文 2 例患者，第 1 例仅使用 1 周 R-CHOP 方案化疗，总生存期 (18 d) 较短，第 2 例使用 R-CHOP 约 11 个月病情进展，后换用二线药物来那度胺 + GDP 及 Gemox 化疗方案，总生存期 (15 个月) 较前者有所提高。

综上所述，原发性胰腺 DLBCL 是一种罕见的胰腺肿瘤，病理检查是其诊断的“金标准”，其预后较差，常用 R-CHOP 方案予以化疗。本文报道了 2 例原发性胰腺 DLBCL，2 例均有 c-Myc 基因扩增，且 R-CHOP 治疗效果差，生存期短，前者生存期 18 d，后者在中途换用二线药物，生存期有所延长 (生存期 15 个月)，但最终仍然恶化去世。因此，c-Myc 基因扩增可能与 DLBCL 不良预后有关，且发生在胰腺的患者，更易出现不良预后，相比于标准治疗 R-CHOP 或许采用二线强效治疗可以延长患者的总生存期。尽管胰腺 DLBCL 罕见，但在评估胰腺肿瘤时，应将胰腺 DLBCL 纳入鉴别诊断范围，且在确诊 DLBCL 后，建议行 FISH 检测确定是否为 c-Myc 基因扩增病例，从而进行更积极的治疗，改善预后。

## 参考文献

- [1] ULLAH A, LEE K T, MALHAM K, et al. Pancreatic diffuse large B-cell lymphoma in the US Population [J/OL]. Cureus, 2023 [2024-02-05]. <https://www.cureus.com/articles/160484-pancreatic-diffuse-large-b-cell-lymphoma-in-the-us-population>.
- [2] NITSU N, OKAMOTO M, MIURA I, et al. Clinical significance of 8q24/c-MYC translocation in diffuse large B-cell lymphoma [J]. Cancer Sci, 2009, 100(2): 233-237.
- [3] AKKAYA B, SALIM O, AKKAYA H, et al. C-MYC and BCL2 translocation frequency in diffuse large B-cell lymphomas: a study of 97 patients [J]. Indian J Pathol Micro-



- biol, 2016, 59(1):41-46.
- [4] 孙颖昊, 李佳宁, 何昆, 等. 原发性胰腺淋巴瘤临床特征分析[J]. 中华胰腺病杂志, 2024, 24(1):52-56.
- [5] SADOT E, YAHALOM J, DO R K G, et al. Clinical features and outcome of primary pancreatic lymphoma[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(4):1176-1184.
- [6] NISHIMURA R, TAKAKUWA T, HOSHIDA Y, et al. Primary pancreatic lymphoma: clinicopathological analysis of 19 cases from Japan and review of the literature[J]. Oncology, 2001, 60(4):322-329.
- [7] 郑杰, 杨琰昭. 原发性胰腺弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的影像学表现[J]. 浙江实用医学, 2022, 27(1):62-65.
- [8] TAKAHASHI H, TOMITA N, YOKOYAMA M, et al. Prognostic impact of extranodal involvement in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era[J]. Cancer, 2012, 118(17):4166-4172.
- [9] CASTILLO J J, WINER E S, OLSZEWSKI A J. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database[J]. Am J Hematol, 2014, 89(3):310-314.
- [10] MAJOR A, SMITH S M. DA-R-EPOCH vs R-CHOP in DLBCL: how do we choose? [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2021, 19(11):698-709.
- [11] GISSELBRECHT C, GLASS B, MOUNIER N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(27):4184-4190.
- [12] BEHRNS K E, SARR M G, STRICKLER J G. Pancreatic lymphoma: is it a surgical disease? [J]. Pancreas, 1994, 9(5):662-667.
- [13] BATTULA N, SRINIVASAN P, PRACHALIAS A, et al. Primary pancreatic lymphoma: diagnostic and therapeutic dilemma[J]. Pancreas, 2006, 33(2):192-194.
- [14] KAWAMOTO K, MIYOSHI H, YOSHIDA N, et al. MYC translocation and/or BCL 2 protein expression are associated with poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Cancer Sci, 2016, 107(6):853-861.
- [15] NIITSU N, OKAMOTO M, MIURA I, et al. Clinical significance of 8q24/c-MYC translocation in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Cancer Sci, 2009, 100(2):233-237.
- [16] YOON S O, JEON Y K, PAIK J H, et al. MYC translocation and an increased copy number predict poor prognosis in adult diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), especially in germinal centre-like B cell (GCB) type[J]. Histopathology, 2008, 53(2):205-217.
- [17] QUESADA A E, MEDEIROS L J, DESAI P A, et al. Increased MYC copy number is an Independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Mod Pathol, 2017, 30(12):1688-1697.
- [18] SCHIEPPATI F, BALZARINI P, FISOGNI S, et al. An increase in MYC copy number has a progressive negative prognostic impact in patients with diffuse large B-cell and high-grade lymphoma, who may benefit from intensified treatment regimens [J]. Haematologica, 2020, 105(5):1369-1378.

(收稿日期: 2024-05-21 修回日期: 2024-11-10)

(上接第 83 页)

- [5] LE G J R, LEMESHOW S, SAULNIER F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study[J]. JAMA, 1993, 270(24):2957-2963.
- [6] BAUE A E, DURHAM R, FAIST E. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? [J]. Shock, 1998, 10(2):79-89.
- [7] IBRAHIM Z M, WU H, HAMOUD A, et al. On classifying sepsis heterogeneity in the ICU: insight using machine learning[J]. J Am Med Inform Assoc, 2020, 27(3):437-443.
- [8] DARABI S, KACHUEE M, FAZELI S Y, et al. TAPER: time-aware patient EHR representation[J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2020, 24(11):3268-3275.
- [9] GONG M G, PAN K, XIE Y, et al. Preserving differential privacy in deep neural networks with relevance-based adaptive noise imposition[J]. Neural Netw, 2020, 125:131-141.
- [10] LORETO M, LISBOA T, MOREIRA V P. Early prediction of ICU readmissions using classification algorithms [J]. Comput Biol Med, 2020, 118:103636.
- [11] HASHIR M, SAWHNEY R. Towards unstructured mortality prediction with free-text clinical notes[J]. J Biomed Inform, 2020, 108:103489.
- [12] TOOTOONI M S, PASUPATHY K S, HEATON H A, et al. CCMapper: an adaptive NLP-based free-text chief complaint mapping algorithm [J]. Comput Biol Med, 2019, 113:103398.
- [13] ADLUNG L, COHEN Y, MOR U, et al. Machine learning in clinical decision making[J]. MED, 2021, 2(6):642-665.
- [14] UPADHYAY D, MANERO J, ZAMAN M, et al. Gradient boosting feature selection with machine learning classifiers for intrusion detection on power grids[J]. IEEE Transact Network Service Manag, 2021, 18(1):1104-1116.
- [15] LIU D Y, WU Y L, LI X, et al. Medi-Care AI: predicting medications from billing codes via robust recurrent neural networks[J]. Neural Networks, 2020, 124:109-116.

(收稿日期: 2024-07-01 修回日期: 2024-11-03)