

原发性乳腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤 1 例报道及文献复习^①

王娟¹, 黄炳臣², 卢运龙², 黄赞松², 罗春英², 吴雪铭²,
梁家东², 马凤艳¹, 成迎迎¹, 龙喜带², 黄小英^{2②}

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000

E-mail: 827640076@qq.com;

2. 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000)

摘要: **目的** 通过观察原发性乳腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)的临床资料、病理学特征和免疫组化检测结果, 探讨其诊断、鉴别诊断和治疗方法。**方法** 通过分析彩超、HE 形态学改变和免疫组化结果, 对右江民族医学院附属医院(以下简称我院)收治的 1 例原发性乳腺 DLBCL 进行确诊, 并温习相关文献进行讨论。**结果** 彩超示左乳探及一大小 40 mm×35 mm×25 mm 低回声团块, 边界尚清。光镜下见乳腺组织被弥漫浸润的异型淋巴细胞所取代, 肿瘤细胞大部分区域排列成单列。免疫组化标记物: CD20、CD79a、Mum-1、Bcl-2、CD45、Ki67 均阳性表达, ER、PR、HerbB-2、E-cadherin 均阴性表达。综合彩超、组织形态学及免疫组化结果证实为原发性乳腺 DLBCL。**结论** 原发性乳腺 DLBCL 相对少见, 与乳腺癌难以辨别, 诊断主要依靠组织形态学与免疫组化进行确诊, 治疗主要以全身化疗及局部放疗为主。

关键词: 原发性乳腺弥漫大 B 细胞性淋巴瘤; 诊断; 治疗; 鉴别诊断

中图分类号: R733.1; R737.9

文献标识码: C

文章编号: 1001-5817(2017)05-0388-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2017.05.014

Primary breast diffuse large B cell lymphoma: a case report and literature review

Wang Juan¹, Huang Bingchen², Lu Yunlong², Huang Zansong², Luo Chunying²,
Wu Xueming², Liang Jiadong², Ma Fengyan¹, Cheng Yingying¹, Long Xidai², Huang Xiaoying²

(1. Graduate School of Youjiang Medical University For Nationalities, Baise 533000, Guangxi,

E-mail: 827640076@qq.com;

2. Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi)

Abstract: **Objective** To investigate the diagnosis, the differential diagnosis and the treatment of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) by observing the clinical data, pathologic features and immunohistochemical results of primary breast diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). **Methods** A case of primary breast DLBCL was confirmed at Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities (Hereinafter referred to as our hospital) by analyzing morphological changes of tissues on color ultrasound, HE staining and immunohistochemical results, and the case was discussed by reviewing related literature. **Results** Color ultrasound showed a size of 40 mm×35 mm×25 mm low echo mass in the left breast, and the boundary was clear. Breast tissues were replaced by diffusely infiltrated heterotypic lymphoid cells, and most of the tumor cells arranged in single row. The immunohistochemical markers: CD20, CD79a, Mum-1, Bcl-2, CD45 and Ki67 were all positive expressions, and ER, PR, HerbB-2, E-cadherin were all negative expressions. Comprehensive analysis of color ultrasound, histomorphology and immunohistochemical results identified that the mass was primary breast diffuse large B cell lymphoma. **Conclusion** The primary breast DLBCL is relatively

① 基金项目: 右江民族医学院 2016 年广西学位与研究生团队教育改革课题-02(右医研[2016]7 号)

② 通信作者, E-mail: huangxiaoying3770@163.com

rare, and it's very difficult to distinguish the primary breast DLBCL from the breast cancer. The diagnosis depends mainly on histomorphology and immunohistochemical results. The main treatment methods for this tumore are systemic chemotherapy and local radiotherapy.

Key words: primary breast diffuse large B-cell lymphoma; diagnosis; treatment; differential diagnosis

原发性乳腺淋巴瘤(primary breast lymphoma, PBL)是一种相对少见的女性恶性肿瘤,其恶性水平较高。PBL 的病理类型多为 B 细胞来源,其中以弥漫大 B 细胞型最为常见,占 PBL 的半数以上,预后较差,临床易被误诊。本文通过对我院 1 例原发性乳腺 DL-BCL(primary breast diffuse large B-cell lymphoma, PBDLBCL)患者的临床资料、病理学特性及免疫组化结果的分析,并温习相关文献,进一步探讨 PBDLBCL 的诊断、鉴别诊断和治疗。

1 资料与方法

1.1 临床资料 患者女性,43 岁。主要因发现左侧乳腺肿物 1 月余,未予以任何治疗收住入院。入院查体:双侧乳房不对称,乳头对称,无凹陷,于左乳腺外上象限触及一肿物,大小约 4.0 cm×3.0 cm×3.0 cm,质中偏硬,表面尚规则,边界尚清,可推动,其余双侧乳腺组织均可触及多处片状大小不等、质韧增厚的肿块,边界不清,无压痛,挤压双侧乳头无溢血、溢液。双侧锁骨上未触及肿大的淋巴结。彩超所见:双侧乳房对称,结构层次清,皮下脂肪层未见异常,右乳腺体层见一大小约 6 mm×2 mm 无回声结节,边界清,双乳 9 点钟方向各见一大小约 6 mm×4 mm×3 mm(右侧)、6 mm×6 mm×4 mm(左侧)低回声结节,边界清,内回声欠均匀,另左乳一点钟方向探及一大小 40 mm×35 mm×25 mm 低回声团块,边界尚清,形态欠均匀。综合病史、症状、体征及相关辅助检查临床诊断考虑:左乳腺癌。为明确诊断,于 2017 年 5 月 24 日在我院行左乳肿物切除术。

1.2 组织切片 先通过快速冰冻切片判断手术切除

肿物标本的良恶性后,用 10% 中性福尔马林固定标本,常规石蜡包埋,4 μm 厚持续切片,HE 染色,通过光镜进行观察。

1.3 免疫组化染色 采用免疫组织化学法(IHC),实验组:所用一抗分别为 CD20、CD79a、Mum-1、Bcl-2、Bcl-6、CD10、CD21、CD3、CD5、CD8、CD15、CD30、CD45RO、CD56、CD57、CD68、CD45、CD34、Ki67、ALK、EMA、CyclineD1、TdT、S-100、Vimentin、GrB、TIA、ER、PR、HerbB-2、E-cadherin、P53,原位杂交:EBER。对照组:使用 PBS 缓冲液替代一抗为阴性对照。抗体和试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司,所有操作步骤均按照说明书上描述进行。

2 结果

2.1 眼观 乳腺肿物切除标本:灰红近椭圆形组织一块,大小为 5.5 cm×4 cm×3 cm,无包膜,切面灰白,实性、质中,肿物完整切除。

2.2 镜检 乳腺正常结构被破坏,被弥漫浸润的异型淋巴样细胞所取代,部分区域可见残存导管及淋巴滤泡样结构,肿瘤细胞大部分区域排列成单列,肿瘤细胞中等大小,细胞核圆形或卵圆形,细胞核膜略厚,细胞质细腻,双嗜性或嗜碱性,可见核旁空晕(见图 A)。

2.3 免疫表型 肿瘤细胞表达 CD20(见图 B)、CD79a、Bcl-2、CD45、Ki67(增殖数>90%,见图 C)、Mum-1(见图 D),不表达 Bcl-6、CD10、CD21、CD3、CD5、CD8、CD15、CD30、CD45RO、CD56、CD57、CD68、CD34、ALK、EMA、CyclineD1、TdT、S-100、Vimentin、GrB、TIA、ER、PR、HerbB-2、E-cadherin、P53,原位杂交:EBER(-)。

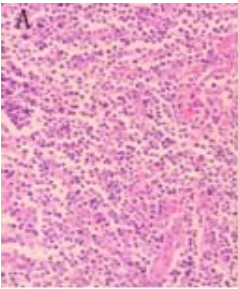


图 A 原发性乳腺 DLBCL 组织形态学改变

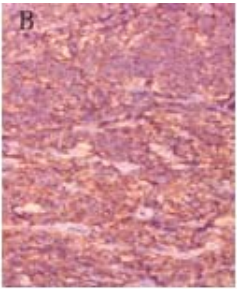


图 B CD20 细胞膜阳性表达

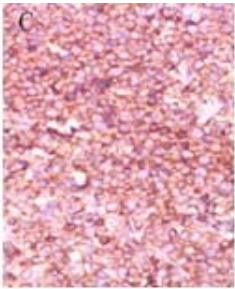


图 C Ki67 细胞核高表达

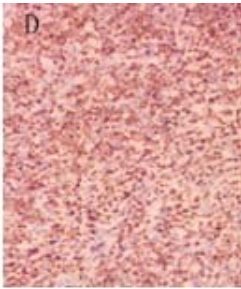


图 D Mum-1 细胞核阳性表达

2.4 病理诊断 ①快速冰冻病理诊断:(左乳)考虑为

淋巴瘤,具体类型待常规确定。②常规病理诊断:(左

乳)原发性乳腺 DLBCL,非生发中心源型(non-GCB)。

3 讨论

原发性乳腺 DLBCL 是一种相对罕见的女性乳腺恶性肿瘤,其预后相对较差,患者在诊断后 2 年内死亡

率较高^[1]。近些年来有关原发性乳腺 DLBCL 的报道逐渐增多,本文温习国内外相关文献(见表 1),结合收治的 1 例进行讨论如下:

表 1 108 例原发性乳腺 DLBCL 随访资料

病例	文献	年龄(岁)	性别	主要症状	免疫表型	治疗	随访及预后
1-9	韦中玲等 ^[2]	28~75	女	无痛性进行性增大乳腺包块	CD20、CD79a、Mum-1、Ki67(+)	CHOP	18 个月,3 例死亡,3 例复发,3 例存活
10-20	黎骋 ^[3]	30~78	女	乳房无痛性肿块	CD20、CD79a、Mum-1、Ki67(+)	CHOP	5 年,16 例存活,13 例死亡,2 例不详
21-32	Huang Y 等 ^[4]	33~80	女	乳腺肿块	CD20、Mum-1、Ki67(+)	CHOP	具体不详
33-45	林丽等 ^[5]	34~92	12 女,1 男	乳腺肿块	不详	CHOP	5 年,6 例复发,6 例死亡
46-51	白信花等 ^[6]	29~75	女	乳腺无痛性包块	LCA、CD20、CD79a、Ki67(+)	化疗	47 个月,3 例死亡,2 例失访,1 例存活
52-58	刘银华等 ^[7]	28~75	女	乳房肿块	CD20、CD79a、CD10、Mum-1、Ki67(+)	CHOP	18 个月,3 例存活,4 例死亡
59-71	刘小五等 ^[8]	31~69	女	乳腺肿块	CD20、CD79a、PAX-5、Mum-1(+)	CHOP	2 年,随访 2 例,其中 1 例死亡,1 例存活
72-102	Abbondanzo SL 等 ^[9]	26~90	29 女,2 男	乳腺肿块	不详	化疗	不详
103-108	Lokesh KN 等 ^[10]	33~56	女	乳腺肿物	不详	化疗	不详

3.1 临床特征 文献报道的 108 例 DLBCL 患者年龄 26~92 岁,主要发生于女性患者,以单侧乳腺发病者常见,右侧多于左侧^[11],呈多结节性且病变多数位于外上象限,原因未明。在临床上与乳腺癌无显著区别,大多数患者常以无痛性乳腺肿块为首发临床症状,且大多数患者初诊时易以乳腺癌收治入院^[12]。原发性乳腺 DLBCL 的临床表现和影像学表现不典型,与乳腺其他肿瘤难以区分。本例患者与文献报道的病例表现相似,余无其他不适,行病理活检时予以确诊。

3.2 诊断 原发性乳腺 DLBCL 是少见病,缺乏大样本回顾性研究,对其诊断上存在一定差异。学者通过对原发性乳腺 DLBCL 进行研究,发现原发性乳腺 DLBCL 的 X 线表现和病理切片结果并无相关性。近些年来,超声弹性成像技术在乳腺体检中具有重要的价值,可以提高乳腺疾病的检出率^[13]。目前,对于原发性乳腺 DLBCL 的诊断主要是通过组织形态学和免疫组化方法进行确诊。

3.3 鉴别诊断 由于原发性乳腺 DLBCL 相对少见,临床和病理易被误诊和漏诊,需与以下疾病相鉴别:①乳腺浸润性癌:主要表现为乳腺正常结构被破坏,纤维性间质内浸润的癌细胞巢,可见到乳腺导管或小叶结构,瘤细胞 ER、PR、HerbB-2、E-cadherin 阳性。②炎性乳癌、髓样癌、未分化癌:镜下观肿瘤细胞可呈巢状或腺样排列。主要使用特殊的免疫组化标记物 EMB、CD20、ER、PR、HerbB-2、E-cadherin、CD79a、CD45、Bcl-2、Mum-1 对此进行辨别。③浸润性小叶癌:常表现为同侧多灶性或双侧发生的病变,镜下可见单个细胞散在分布或呈单列线状排列的肿瘤细胞构成列兵样浸润方式排列,也可围绕导管呈同心圆或靶样的方式生长。④弥漫性神经内分泌癌:镜下见组织结构各异,

细胞形态多样、分化不同,中等大小,肿瘤间质多少不等。免疫组化 CgA、Syn、CD56、NSE 可呈不同程度阳性表达。

3.4 治疗 原发性乳腺 DLBCL 是一种恶性程度较高且少见的恶性肿瘤,若未及时诊断和治疗,患者会在短期内死亡,但有研究者发现多种药物联合化疗可能治愈^[14]。原发性乳腺 DLBCL 治疗上缺乏大样本回顾性研究,没有形成统一的治疗模式。单纯的乳房切除术治疗对乳腺原发性 DLBCL 治疗效果较差,因此全身化疗及局部放疗为本病最为重要的治疗手段。目前,化疗方案为 CHOP 方案,获得完全缓解后至少再化疗 6 个周期,以后在无肿瘤期间仍需每年定期化疗 1~2 个周期,持续 2~3 年。

3.5 总结与展望 原发性乳腺 DLBCL 病例较少,随访时间长短不一,对于该病患者的预后文献报道各不相同,但大多数认为其死亡率较高,预后较乳腺癌差。因此,我国对原发性乳腺 DLBCL 应开展大规模研究,获得中国 PBDLBCL 的发生率、死亡率、临床特征等相关信息,在此基础上,结合我国基本情况制订出最优化的中国 PBDLBCL 的诊断、治疗及预后方案,为 PBDLBCL 及相关肿瘤患者提供理想的诊断、治疗及预防措施。

参考文献:

[1] Martin-Arruti M, Vaquero M, Diaz DE, et al. Bcl-2 and BLIMP-1 expression predict worse prognosis in gastric diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) while other markers for nodal DLBCL are not useful[J]. Histopathology, 2012, 60(5): 785-792.

[2] 韦中玲,黄东平,苏贵平,等. 9 例原发性乳腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床病理分析[J]. 中国实验血液学杂志,

2015,23(2):435-440.

[3] 黎骋. 乳腺原发性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤临床病理观察[J]. 中国医学创新, 2014, 11(3): 54-56.

[4] Huang Y, Wang L, Fan L, et al. Primary Breast Diffuse Large B Cell Lymphoma: Summarization of 12 Cases[J]. Journal of Experimental Hematology, 2016, 24(2): 452-456.

[5] 林丽, 陆滢, 刘旭辉, 等. 原发乳腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤 13 例临床分析[J]. Modern Practical Medicine, 2016, 28(12): 1558-1559.

[6] 白信花, 郝彦勇, 武艳, 等. 原发性乳腺弥漫大 B 细胞性淋巴瘤临床病理分析[J]. 吉林医学, 2016, 37(10): 2488-2489.

[7] 刘银华, 王素芬, 徐洪海, 等. 原发性乳腺弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 7 例临床病理及预后分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(5): 518-522.

[8] 刘小五, 李楠, 卞建军. 原发性乳腺弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 13 例临床分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(4): 361-364.

[9] Abbondanzo SL, Seidman JD, Lefkowitz M, et al. Primary

diffuse large B-cell lymphoma of the breast. A clinicopathologic study of 31 cases[J]. Pathol Res Pract, 1996, 192(1): 37-43.

[10] Lokesh KN, Sathyanarayanan V, Lakshmaiah KC, et al. Primary breast diffuse large B cell lymphoma—report of 6 cases from South India with review of literature[J]. Indian J Surg Oncol, 2013, 4(4): 368-373.

[11] Hosein PJ, Maragulia JC, Salzb erg MP, et al. A multicentre study of primary breast diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era[J]. Br J Haematol, 2014, 165(3): 358-363.

[12] Surov A, Holzhausen HJ, Wienke A, et al. Primary and secondary breast lymphoma: prevalence, clinical signs and radiological features[J]. Br J Radiol, 2012, 85(1014): e195-205.

[13] 韦羽娟. 超声弹性成像在乳腺体检中的应用价值研究[J]. 右江民族医学院学报, 2016, 38(3): 300-301.

[14] 丁华野. 乳腺病理诊断和鉴别诊断[J]. 医学信息, 2014, 21(3): 270-272.

收稿日期: 2017-07-11; 修回日期: 2017-10-16

(上接第 385 页)

[5] 任刚, 于国, 晋薇, 等. 原发性心包恶性间皮瘤的临床病理和免疫组化分析[J]. 解放军医学杂志, 2007, 32(8): 853-855.

[6] 李荣华. 尿毒症性心包炎临床诊治探究[J]. 吉林医学, 2012, 33(12): 2612.

[7] 肖军, 邓帆. 心肌梗死后综合征 1 例[J]. 保健医学研究与实践, 2007, 4(3): 95-96.

[8] 邓改芬, 靳之英, 朱天刚. 多因素心包积液患者的临床特点分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(2): 160-162.

[9] 王创畅, 吴伟, 魏伟超. 症状性大量心包积液的病因和诊

疗及预后研究进展[J]. 中国全科医学, 2016, 19(35): 4403-4407.

[10] 胡成平. 2014 恶性胸腔积液诊断和治疗专家共识要点解读[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(8): 765-766.

[11] 张天龙, 訾杰, 申芳芳, 等. 血性心包积液病因分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7(1): 111-112.

[12] 齐国先. 心包积液临床诊治思路[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(7): 519-521.

[13] 智昱, 王慧峰, 季青, 等. 心包积液 237 例病因分析[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(15): 1807-1808.

收稿日期: 2017-09-01; 修回日期: 2017-10-16