临床病理分析 文章编号:0253-3626(2009)05-0650-04

12 例原发性乳腺弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的临床病理分析

李 丹[1],米 粲[1],姜清明[2],叶秀峰[1],李 昱[1],高敏娜[3],罗 强[4]

(1. 重庆医科大学基础医学院病理学教研室,重庆 400016;2. 重庆市肿瘤研究所病理科,重庆 400030;
3. 重庆市第二人民医院病理科,重庆 402160;4. 武警重庆总医院病理科,重庆 400061)

【摘 要】目的:观察原发性乳腺弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(Diffuse large B cell lymphoma,DLBCL)的临床病理、免疫表型特征及治疗情况,探讨该肿瘤的诊断、治疗及预后。方法:采用 SP 法对每例行 CD20、CD79a、CD3、CD45RO、CD10、Bcl6、MUM1、Ki-67、CK 和 EMA 等免疫组织化学染色。按 WHO(2008 年)淋巴瘤分类标准,收集 12 例 DLBCL 并对每例进行详细的病理分型及随访。结果:女性 10 例,男性 2 例,中位年龄 49 岁,右乳 7 例,左乳 5 例。12 例均为 Ann Arbor Ⅰ E 期,1 例 IPI 2 分,2 例 IPI 1 分,9 例 IPI 0 分。单侧乳腺无痛性肿块是最常见的临床表现。6 例(50%)获得随访资料,其中 4 例存活,存活时间 11～31 个月;2 例死亡,存活时间分别 7、19 个月。5 例(41.7%)有淋巴上皮病变(Lymphoepithelial lesions,LEL)。7 例(58.3%)为中心母细胞性变型,5 例(41.7%)为免疫母细胞性变型。8 例(66.7%)Bcl6 阳性表达,12 例(100%)MUM1 阳性表达,12 例(100%)CD10 阴性表达,免疫套餐分型 12 例 DLBCL(100%)全部为 non GCB 型。Ki-67 指数中位 40%,7 例(58.3%)≥40%。结论:原发性乳腺 DLBCL 罕见,表现为 non GCB 型,病理活检加免疫表型检测有助确诊,治疗以联合化疗为主加放疗等的综合治疗方案为宜。

【关键词】乳腺;淋巴瘤,B 细胞;淋巴瘤,大细胞,弥漫型;免疫表型分型;预后

【中国图书分类法分类号】R733.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-12-08

Primary breast diffuse large B cell lymphoma: a clinicopathologic study of twelve cases

LI Dan, et al

(*Department of Pathology, College of Basic Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the clinicopathologic features, immunohistochemical foundings and prognosis of primary breast diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). *Methods*: Twelve cases of primary breast DLBCL, diagnosed according to the 2008 World Health Organization staging standards for haematopoietic and lymphoid tumors, were retrospectively studied. Immunochemical study was perfomed and follow-up information analyzed. The histopathologic and immunophenotypic features of all cases were summarized. Subclassification was carried out when CD10 and/or Bcl 6 positivity and negativity for MUM1 were considered indicative of germinal center B cell like type DLBCL(GCB DLBCL) and the opposite expression as non germinal center B cell like subtype(non GCB DLBCL). *Results*: Female 10 patients, male 2 patients. Median age of patients was 49 years. 7 patients in right breast, 5 patients in left. 12(100%) patients in stage Ⅰ E. The International Prognostic Index (IPI) of 1 patients was 2, which of 2 patients was 1, and which of 9 patients was 0. Follow-up information was available in 6 patients (50%), four of which were still alive and two died (survived 7 and 19 months respectively). The patients usually presented with unilateral painless enlargement of breast. Morphologically, the lymphoma cells of 7 DLBCL cases showed a centroblastic variant, 5 a immunoblastic variant. 5 patients with lymphoepithelial lesions(LEL). Expression of Bcl6 and MUM1 protein was observed in 8 and 12 cases, respectively, and without expression of CD10 in 12 cases. All of 12 patients with DLBCL belong to the non GCB DLBCL. Most cases demonstrated high proliferation index, the median of Ki-67 index was 40% and more than 40% was found in 7 cases (58.3%). *Conclusion*: Primary breast diffuse large B cell lymphoma is a rare entity, and shows a non germinal center B cell phenotype, accurate pathologic diagnosis relies on detailed histologic examination and immunochemical study, and treated mainly by chemotherapy combining with other therapies.

【Key words】Breast; Lymphoma, B cell; Lymphoma, large cell, diffuse; Immunophenotyping; Prognosis

作者介绍:李 丹(1969-),男,硕士,
研究方向:淋巴造血组织肿瘤病理。

基金项目:重庆医科大学校课题基金资助项目(XBYB2007085)。

乳腺淋巴瘤可以为原发，也可以为其他器官淋巴瘤系统播散累及乳腺而继发。原发性乳腺淋巴瘤（Primary breast lymphoma，PBL）罕见，绝大多数为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（Diffuse large B-cell lymphoma，DLBCL），预后较差，临床极易误诊，国外统计占全部非霍奇金淋巴瘤的 1.7%~2.2%，占所有乳腺恶性肿瘤的 0.04%~1.1%[1]。我们收集 12 例原发性乳腺 DLBCL，复习形态学特征并进行免疫表型检测及分型，探讨临床病理特征、诊断、治疗及预后因素。

1 材料与方法

1.1 病例收集及随访时间

按 WHO（2008 年）淋巴瘤分类标准收集 1998 年 1 月 ~ 2007 年 12 月重庆医科大学附属第一医院、重庆市肿瘤研究所和重庆市第二人民医院原发性乳腺 DLBCL 共 12 例。PBL 按 1972 年 Wiseman 和 Liaor[2]的诊断标准：（1）取得足够的病理标本；（2）病理证实乳腺组织和淋巴瘤浸润关系密切；（3）没有同期全身播散疾病的证据；（4）没有乳腺以外部位淋巴瘤病史（除外同侧腋窝淋巴结伴随）。按 Ann Arbor 临床分期标准进行分期，并进行体格检查、胸片、乳腺钼靶摄片、CT 检查以及骨髓穿刺等。对全部病例以问卷、电话形式进行追踪、随访，开始随访以病理确诊之日起，止于 2008 年 8 月 30 日，按月记录随访结果。

1.2 组织形态学观察及免疫组织化学检测

（1）标本：手术切除标本经 4%甲醛液固定，常规石蜡包埋，4 μm 切片，HE 染色。（2）组织学分型：按 WHO（2008 年）淋巴瘤分类标准，对每例进行详细的病理形态学观察并分型。（3）免疫组织化学染色：每例均行 CD20、CD79a、CD3、CD45RO、CD10、Bcl6、MUM1、Ki 67、CK 和 EMA 等免疫组织化学染色。采用 SP 法，抗原修复采用 10 mmol/L pH 6.0 的枸橼酸缓冲液高压煮沸修复（Ki-67 等染色采用 1 mmol/L pH 9.0 的 EDTA 修复液高压煮沸修复）。所有抗体均为单克隆抗体，抗 Ki-67 和抗 Bcl6 抗体均为浓缩型，稀释度皆为 1:50，其余均为工作液。Ki-67 购自美国 Santa Cruz 公司，Bcl6、CD10、MUM1 购自 Dako 公司，其余购自北京中杉金桥技术有限公司。以 PBS 替代一抗作空白对照，以已知阳性淋巴瘤切片和正常淋巴结切片作阳性对照。评价阳性结果采用半定量方法，参照文献[3]，每一种免疫标记的阳性细胞数＞25%为阳性（+），阳性细胞数≤25%为阴性（-）。Ki-67 阳性结果判断：以肿瘤细胞核出现清晰棕黄色颗粒作为判断阳性标准，在高倍镜（×400）下选取 10 个具有代表性的视野，计算增殖指数 PI=（阳性细胞数 / 瘤细胞总数）× 100%。按 Hans 等[4]提出的免疫套餐分型标准将 DLBCL 分为 GCB 和 non GCB 两型。① GCB 型：$CD10^{+}/Bcl6^{+/-}/MUM1^{+/-}$，$CD10^{-}/Bcl6^{+/-}/MUM1^{-}$；② non-GCB 型：$CD10^{-}/Bcl6^{+/-}/MUM1^{+}$。

1.3 统计学分析

采用 SPSS10.0 软件进行数据分析，存活曲线绘制用乘积极限法（Kaplan-Meier 法）。

2 结 果

2.1 临床特征

女性 10 例，男性 2 例。年龄 24~65 岁，平均 49 岁，中位 49 岁，约 70%的患者年龄小于 60 岁，50%小于 50 岁。右乳 7 例，左乳 5 例。按 Ann Arbor 分期标准，病理确诊时 12 例均为ⅠE 期，1 例有 B 症状，4 例 LDH 升高。1 例 IPI 2 分，2 例 IPI 1 分，9 例 IPI 0 分。病程 1 d~20 多年，单侧乳腺无痛性肿块是最常见的临床表现，5 例肿块界限较清楚。肿块大小直径 2~8 cm，直径大于 5 cm 者 7 例，肿块切面灰白质嫩。7 例临床手术行乳腺切除，其中 6 例单侧乳腺切除，1 例双侧乳腺切除，4 例乳腺切除加同侧腋窝淋巴结清扫；3 例行乳腺包块切除，2 例行手术活检取材或细针穿刺取材。6 例术后行 CHOP 等方案化疗 1~10 个疗程，其中 1 例还用 RCHOP 方案化疗和自体外周血干细胞移植治疗。6 例获得随访资料，其中 4 例存活，存活时间 11~31 个月；2 例死亡，存活时间分别 7、19 个月。4 例复发或转移，复发时间 7~14 个月不等，乳腺局部复发 1 例，全身播散 1 例，骨髓和脾脏转移 1 例，左下肢和腹股沟淋巴结转移 1 例。

2.2 光镜观察

12 例原发性乳腺 DLBCL 中，7 例（58.3%）为中心母细胞性（CB）变型，5 例（41.7%）免疫母细胞性（IB）变型。显微镜下肿块未见包膜，乳腺基本结构破坏，在残存数量不等的乳腺导管或小叶之间有大量弥漫浸润生长的淋巴样细胞，5 例残存导管可见淋巴上皮病变（Lymphoepithelial lesions，LEL）。

7 例 CB 变型中，5 例瘤细胞大，3 例瘤细胞中等大小，瘤细胞呈圆形或卵圆形，核为小淋巴细胞的两倍及以上，泡状，染色质细，有 2~4 个近核膜的核仁，核分裂像较多，2~8 个/HPF。胞质少或无，嗜双色性至嗜碱性。可见少量小淋巴细胞和免疫母细胞，少量瘤细胞可伴浆细胞分化。另见两例背景中组织细胞增生明显。

5 例 IB 变型中，免疫母细胞数量占 90%以上，核分裂像较多，3~10 个/HPF。其中，例 10 肿瘤大面积坏死（超过 10 个低倍视野）及出血，并见沙砾体

形成。1 例背景纤维组织增生明显，并有纤维分隔。

2.3 免疫表型检测

CD20 及 CD79a：分别 12/12，CD10：0/12，Bcl6：8/12。MUM1（图 1）：12/12，CD3 及 CD45RO：分别 0/12。Ki-67 指数 5%~90%，平均 36%，中位 40%，7 例（54%）≥40%。免疫套餐分型结果为，12 例（100%）DLBCL 均为 non-GCB 型。

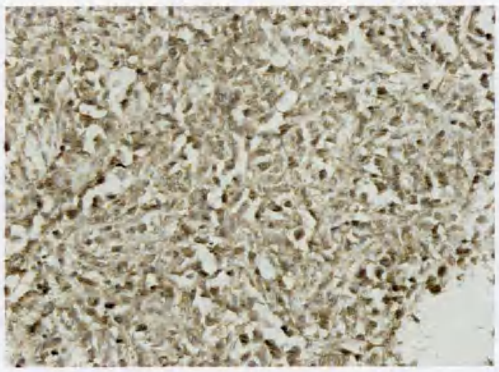


图 1 原发性乳腺 DLBCL 瘤细胞 MUM1 阳性表达（SP 法 中倍放大）

2.4 存活分析

用 Kaplan-Meier 法绘制有随访资料的 6 例原发性乳腺 DLBCL 的存活曲线，存活分析表明，1、2 年存活率分别为 83%、56%（图 2）。

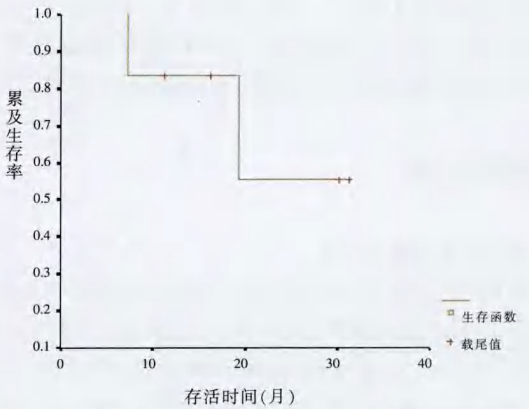


图 2 6 例原发性乳腺 DLBCL 的存活曲线，1、2 年存活率分别为 83%、56%

3 讨 论

约 30%的非霍奇金淋巴瘤（Non-hodgkinlymphoma，NHL）原发结外，DLBCL 最常累及的结外部位是胃肠道，原发乳腺的仅占 1%[5,6]。1972 年 Wiseman 和 Liao[2]提出的 PBL 诊断标准定义很严格，早期文献多按照此标准来定义 PBL，所以国内外文献报道病例数常较少。最近几年，特别是国际结外淋巴瘤研究小组（International extranodal lymphoma study group，IELSG）对结外原发淋巴瘤定义标准相对放宽，界定为“以结外病变为主要表现，伴/不伴区域淋巴结侵犯”[7,8]，亦即“肿瘤局限于单侧或双侧乳腺，伴/不伴区域淋巴结侵犯”者即可定义为 PBL[8]。本研究病例全部符合 Wiseman 和 Liao 的标准，诊断时皆为 IE 期。

本组患者发病平均年龄 49 岁，中位 49 岁，年轻于日本和欧美国家约 10 多岁[8,9]。多数患者首发症状是单侧无痛性活动性的乳房肿块，绝大多数（95%以上）为女性，双侧乳腺都可累及，右侧略高于左侧[1,5,6]。PBL 临床极易误诊为乳腺癌，但诊断时肿瘤体积常比乳腺癌大，而且与皮肤无粘连，很少有皮肤收缩、红斑、橘皮样外观、乳头溢液等表现[10,11]。本组 10 例（83.3%）为女性，2 例（16.7%）为男性，其中 1 例男性患者在乳腺发育二十多年后出现右乳肿块，揭示 PBL 的发生可能与体内雌激素水平升高刺激作用有关[11~13]。

PBL 的临床表现并无特异性，临床病理诊断加免疫组化检测有助确诊、分型和判断预后。取材方式多为细针穿刺、肿块活检或乳腺切除。显微镜下乳腺基本结构破坏，在残存乳腺导管或小叶之间有大量淋巴样细胞弥漫浸润生长时要考虑淋巴瘤可能。免疫组化检测，上皮标记 CK 或 EMA 阴性表达，淋巴细胞标记 CD45、B 细胞标记（CD20、CD79a）或 T 细胞标记（CD3、CD2、CD45RO）阳性表达，癌又除外，PBL 诊断即可明确。PBL 绝大多数为 B 细胞源性 NHL，以 DLBCL 最为常见（约占 46%~71%），其次为结外边缘区 B 细胞淋巴瘤（即黏膜相关淋巴瘤），前者为侵袭性（即中度恶性），后者为惰性（即低度恶性）[1,2,6,8~14]。DLBCL 瘤细胞多呈弥漫型生长模式，瘤细胞核等于或大于正常的巨噬细胞核，或超过 2 个正常淋巴细胞。细胞学形态多样，可以分成很多变型，以 CB 最常见，其次为 IB。部分原发性乳腺 DLBCL 病例可由结外边缘区 B 细胞淋巴瘤演进而来，本组 5 例有 LEL，可能为结外边缘区 B 细胞淋巴瘤演进的证据。

鉴别诊断：（1）慢性乳腺炎，组织学背景中多为成熟的小淋巴细胞和浆细胞，免疫标记无免疫球蛋

白限制性轻链表达。(2)炎性乳癌、髓样癌、未分化癌,晚期乳腺癌多与皮肤有粘连,多有皮肤收缩、红斑、橘皮样外观、乳头溢液等表现,组织学瘤细胞常有巢状结构或腺样排列,上皮标记(CK 或 EMA)阳性表达,而淋巴细胞标记(CD45、CD20、CD79a、CD3、CD45RO)阴性表达有助鉴别。

PBL(包括原发乳腺 DLBCL)的标准治疗方案目前尚未确立,多数主张以化疗(CHOP 或 RCHOP 方案)联合放疗等多种综合治疗方案[15]。手术只要能获取满足病理确诊的组织标本即可,乳腺切除以及腋窝淋巴结清扫对患者预后有害无益并应该避免[9-11,16]。本研究 1 例患者尝试了化疗(IP、CHOP、RCHOP)加自体外周血干细胞移植等治疗,取得了较好的疗效(现存活 11 月),为新的治疗方向。由于本病发病率低,本组资料随访时间短且半数病例失访,无法进行准确的预后分析,需积累病例进一步研究。原发性乳腺 DLBC 患者预后较差,国外文献报道原发性乳腺 DLBCL 患者 5 年和 10 年总存活率分别为 53%和 47%, 预后略好于原发性中枢神经系统 DLBCL(2 年存活率 37%)和原发性睾丸 DLBCL(5 年存活率 17%~48%),但差于甲状腺、韦氏环、胃肠道(五年存活率 63%~79%)[14,17]。有价值的好的预后因素有:低 IPI[6,8,10]、低 LDH[6]、分期(IE 期)[6,9,16]、肿瘤大小(直径<4 cm~5 cm)[11,15]、腋窝淋巴结无转移[11]、年龄(<64 岁)[9]、化疗[6,8,10,11]、放疗[9,11,16],而 IPI、分期、治疗选择(化疗和(或)放疗)、免疫分型(GCB 型或 non-GCB 型)预后价值更大,并且众多研究表明乳腺手术切除治疗无益于预后。

参 考 文 献

[1] Gholam D, Bibeau F, El Weshi A, et al. Primary breast lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2003, 44(7): 1173-1178.

[2] Wiseman C, Liao K T. Primary lymphoma of the breast[J]. Cancer, 1972, 29(6): 1705-1712.

[3] Colomo L, Lopez-Guillermo A, Perales M, et al. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Blood, 2003, 101(1): 78-84.

[4] Hans C P, Weisenburger D D, Greiner T 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.

[5] Lopez-Guillermo A, Colomo L, Jimenez M, et al. Diffuse large B cell lymphoma: clinical and biological characterization and outcome according to the nodal or extranodal primary origin[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(12): 2797-2804.

[6] Ganjoo K, Advani R, Mariappan M R, et al. Non-Hodgkin lymphoma of the breast[J]. Cancer, 2007, 110(1): 25-30.

[7] Zucca E, Conconi A, Mughal T I, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(1): 20-27.

[8] Ryan G, Martinelli G, Kuper-Hommel M, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: prognostic factors and outcomes of a study by the International Extranodal Lyphoma Study Group[J]. Ann Oncol, 2008, 19(2): 233- 241.

[9] Jeanneret-Sozzi W, Taghian A, Epelbaum R, et al. Primary breast lymphoma: Patient profile, outcome and prognostic factors. A multicentre Rare Cancer Network study[J]. BMC Cancer, 2008, 8(86): 1-7.

[10] Stasi R, Evangelista M L, Brunetti M, et al. Analysis of differential therapeutic strategies for primary breast lymphoma: two case reports[J]. Med Oncol, 2009, 26(1): 22-26.

[11] Jennings W C, Baker R S, Murray S S, et al. Primary breast lymphoma: The role of mastectomy and the importance of lymph node status [J]. Annals of Surgery, 2007, 245(5): 784-789.

[12] Hugh J C, Jackson F I, Hanson J, et al. Primary breast lymphoma: An immunohistologic study of 20 new cases[J]. Cancer, 1990, 66(12): 2602-2611.

[13] Miyoshi I, Yamamoto K, Saito T, et al. Burkitt lymphoma of the breast[J]. American Journal of Hematology, 2006, 81(2): 147-148.

[14] Yoshida S, Nakamura N, Sasaki Y, et al. Primary breast diffuse large B-cell lymphoma shows a non-germinal center B-cell phenotype[J]. Mod Pathol, 2005, 18(3): 398-405.

[15] 孙治君,姚榛祥,管小琴.乳腺原发性恶性淋巴瘤诊断和治疗[J].重庆医科大学学报,2003,28(4):537-538.

[16] Liu M T, Hsieh C Y, Wang A Y, et al. Primary breast lymphoma: A pooled analysis of prognostic factors and survival in 93 cases[J]. Ann Saudi Med, 2005, 25(4): 288-293.

[17] 李 丹,米 粲,赵 涌,等.14 例原发性睾丸弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的临床病理及预后研究[J].中华病理学杂志,2007,36(7):461-465.

(责任编辑:冉明会)

消息

更 正

《重庆医科大学学报》2009 年第 3 期 269 页基金项目为:重庆市科委课题(编号:CSTC2006BB5281),特此更正。

本刊编辑部