

乳腺原发弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 2 例报道并文献复习

章再军, 周倩, 吴慧

[摘要]目的:探讨乳腺原发性弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)的临床及病理形态学特点、组织发生、诊断及鉴别诊断。方法:应用免疫组织化学染色及形态学观察对 2 例乳腺原发性 DLBCL 进行分析,并复习文献。结果:2 例均发生于左乳房,发病年龄分别为 46 及 42 岁,肿块境界清楚,组织学为肿瘤细胞弥漫浸润,核圆形或不规则形,部分瘤细胞核明显大,伴凋亡现象及小灶性坏死,部分区见小淋巴细胞散在。结论:原发于乳腺的 DLBCL 是一种罕见结外起源的 DLBCL,形态及发生机制与其他部位的 DLBCL 类似,免疫组织化学技术结合大体标本及镜下形态学观察有助于与乳腺癌、肉瘤的鉴别。

[关键词] 淋巴瘤; 淋巴瘤; 大 B 细胞; 弥漫性; 细胞学; 免疫组织化学; 乳腺

[中国图书资料分类号] R 733.4 [文献标识码] A

Primary diffuse large B cell lymphoma of the breast: 2 cases report and review of the literatures

ZHANG Zai-jun, ZHOU Qian, WU Hui

(Department of Pathology, Haian Chinese Medicine Hospital, Haian, Jiangsu 226600, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical pathologic characteristics, histogenesis, diagnosis and differential diagnosis of primary diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) of the breast. Methods: Two cases of breast DLBCL were analyzed by immunohistochemistry and morphology, and the related literatures were reviewed. Results: Two patients both noticed a mass in their left breast, and their ages were 46 and 42 years. The tumors were well circumscribed accompanied by the focal region proliferation response of lymphocyte. The tumor cells widespreadly infiltrated in the surrounding tissue. The nucleus of tumor cells were round, irregular and unusual large, accompanied by apoptosis and focal necrosis. Conclusions: Primary DLBCL of the breast, which the tumorigenesis and morphology are similar to lymphoma in other parts, is a rare subtype lymphoma of non-lymph node origin. The recent development of immunohistochemical markers may be useful to distinguish the breast cancer and sarcoma in addition to conventional histological criteria for diagnosis.

[Key words] lymphoma; lymphoma; large B-cell; diffuse; cytology; immunohistochemistry; breast

原发性乳腺淋巴瘤的发生率远比乳腺癌低,占乳腺恶性肿瘤的 0.04%~0.74%,高者可达 1.1%,占结外所有非霍奇金淋巴瘤的 2% 左右^[1]。大部分乳腺原发性淋巴瘤的组织形态为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)。本文通过 2 例乳腺原发性 DLBCL 病例进行临床病理分析并文献复习,旨在探讨其临床与病理特征,提高对该病的认识,避免误诊。

1 资料与方法

1.1 一般资料 例 1 女性 46 岁。发现左乳房渐增大性肿块 4 年余入院。体格检查:双乳房对称,乳头无溢液及橘皮样改变。左乳内下象限扪及 5 cm × 4 cm 的包块,质硬,界限清,活动度可,触痛(-),双腋下淋巴结(-)。无消瘦,无发热,无体表淋巴结肿大。CT 检查胸部、上腹部未见异常。X 线检查两肺未见明显病变。B 超检查肝、胆、脾、胰未见异

常。巨检:类圆形肿块 6 cm × 6 cm × 5 cm,似有被膜,表面不平整,切面灰黄色,质嫩。术中行快速冷冻切片,发现乳腺结构破坏,瘤细胞弥漫浸润,有透亮细胞质,有淋巴细胞,周边少量梭形细胞,须排除肌上皮性肿瘤或淋巴造血系统肿瘤,建议待石蜡常规。石蜡常规切片镜下观察:肿瘤细胞呈弥漫性生长,周围与正常乳腺组织有一明显界限,瘤细胞核呈圆形或不规则形,胞质少或透明,单个瘤细胞凋亡较多,表现为细胞体积变小,核固缩,质红染。部分瘤细胞核大,有 1~2 个核仁,质少,散在小淋巴细胞背景。肿瘤周围见到正常乳腺导管结构。

例 2 女性 42 岁。因左乳房胀痛,自己扪及有肿块 1 周入院。体格检查:左乳房内上象限扪及 4 cm × 3 cm 肿块,界限清,活动度可。双腋下淋巴结(-)。乳腺红外线检查发现 4 cm × 4 cm 不均匀阴影,血流活跃。影像学检查未发现其他器官及淋巴结异常。巨检:乳房肿块 1 枚,4 cm × 3.5 cm,境界清楚,切面灰白、灰黄色,质地中等。镜下形态与例 1 相似,但瘤细胞凋亡现象更明显。

[收稿日期] 2010-07-16

[作者单位] 江苏省海安县中医院 病理科 226600

[作者简介] 章再军(1976-)男,主治医师。

2例均行乳房肿块切除,术后行环磷酰胺+羟基柔红霉素+长春新碱+泼尼松化疗方案,分别随访48、30个月,病情均稳定,未复发和转移。

1.2 方法 手术切除标本经4%甲醛固定,常规取材、制片。免疫组织化学染色采用EliVision二步法。一抗LCA、CD20、CD79 α 、CD3、CD56、p63、MPO、S-100、CKpan、CK7、CK18、Ki67。抗体及检测试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术开发有限公司。

2 结果

2.1 镜下观察 肿瘤细胞弥漫浸润,乳腺结构被破坏(见图1) 瘤细胞核大、异型明显,卵圆形,胞核淡染,1个或多个小核仁,胞质少或呈透明样(见图2)。部分区瘤细胞核深染,呈片状浸润于纤维性间

质中,似乳腺浸润性癌(见图3)。灶性区见不同程度的细胞凋亡,并见灶性坏死形成(见图4、5)。部分区可见小淋巴细胞背景(见图6)。由于瘤细胞过度增生使乳腺导管难以辨认,但仔细寻找可见残存的导管(见图7)。靠近肿块边缘的区域瘤细胞受到挤压,在纤维间质中呈短梭形,线状排列,与浸润性小叶癌及肌上皮性肿瘤相似(见图8)。肿瘤边缘外见正常的乳腺结构。

2.2 免疫组织化学 2例瘤细胞LCA(1+)、CD20(1+) (见图9)、CD79 α (1+) (见图10)、CD3(-) (见图11)、CD30(-)、CD56(-)、MPO(-)、SMA(-)、CKpan(-) (见图12)、CK7(-)、CK18(-)、S-100(-) (见图13)、Ki67>75% (见图14),导管周肌上皮细胞p63(2+)。病理诊断:乳腺DLBCL。

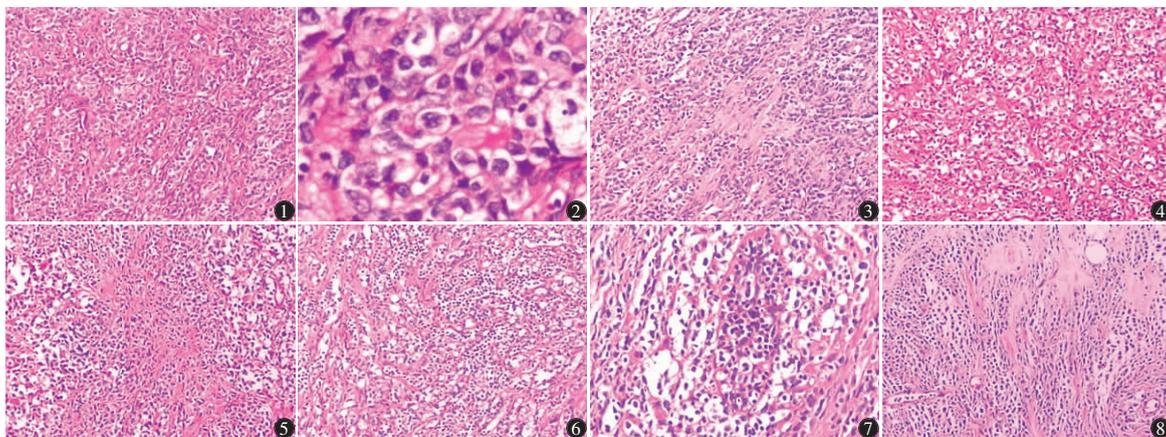


图1 瘤细胞弥漫浸润,乳腺结构破坏 图2 瘤细胞核大、异型明显,卵圆形,1~2个核仁,细胞质少或呈透明样 图3 瘤细胞呈片状浸润于纤维间质中,似浸润性癌 图4、5 灶性区坏死形成 图6 部分区可见小淋巴细胞背景 图7 可找见残存乳腺导管结构 图8 相似于浸润性小叶癌或肌上皮肿瘤(图1~8均为苏木精-伊红染色)

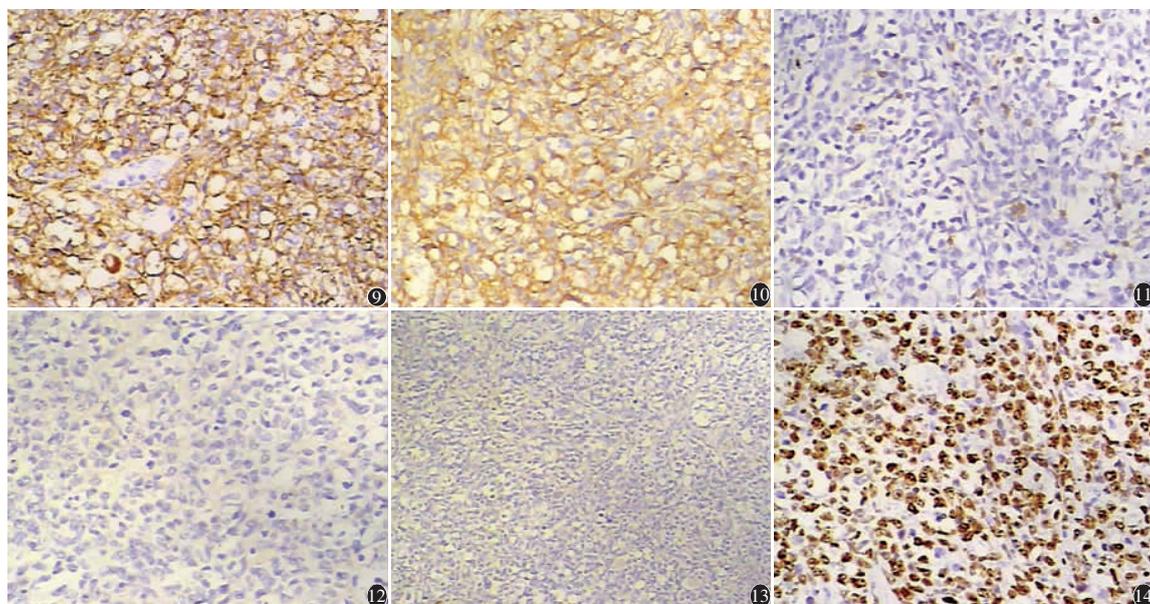


图9 CD20阳性 图10 CD79 α 阳性 图11 CD3阴性 图12 CK阴性 图13 S-100阴性 图14 Ki67>75%(图9~14均为EliVision二步法)

3 讨论

DLBCL 是 REAL 分类的名称, Kiel 分类为: 中心母细胞、B-免疫母细胞、B-大细胞间变型, 属于侵袭性淋巴瘤。乳腺原发性淋巴瘤的临床表现通常与乳腺癌不能区分。常为无痛性肿块, 有时呈多结节状; 近 10% 的包块为双侧乳腺。根据最新 WHO 分类, 大部分乳腺原发性淋巴瘤的组织形态为 DLBCL, 少部分为 Burkitt 淋巴瘤、结外边缘区黏膜相关 B 细胞淋巴瘤、滤泡型淋巴瘤、B 或 T 细胞的淋巴母细胞性淋巴瘤。乳腺恶性淋巴瘤可为原发性或继发性, 两者均少见。乳腺恶性淋巴瘤占乳腺恶性肿瘤的 0.12% ~ 0.53%, 占结外恶性淋巴瘤的 2.25% [2]。没有区分其原发性或继发性淋巴瘤的形态学标准。根据 Wiseman 和 Liao 提出原发性乳腺淋巴瘤的判断标准: (1) 足够充分的组织取材; (2) 淋巴瘤浸润区或周围有乳腺组织存在; (3) 除患侧腋窝淋巴结受累外, 无淋巴结淋巴瘤同时发生; (4) 不存在其他器官或组织的淋巴瘤病史。2 例均符合原发性标准。现通过免疫组织化学方法检测 CD10、bcl-6、MUM-1 的不同表达将 DLBCL 区分成 GCB-DLBCL(生发中心细胞样亚型, CD10、bcl-6 阳性、MUM-1 阴性) 和非 GCB-DLBCL(相对于前者, CD10、bcl-6 阴性、MUM-1 阳性)。不同结外部位 DLBCL 是有不同的分化特征, 乳腺常表达 CD10 和 bcl-6, 多数为 GCB-DLBCL [4]。有研究 [5] 表明, CD10、Mum-1 及 bcl-6 可作为 DLBCL 预后的预测指标, GCB-DLBCL 预后好于非 GCB-DLBCL。

推测肿瘤细胞起源于生发中心或生发中心后 B 细胞, 可发生在结内和结外, 原发结外的可高达 40%, 最常见结外部位是胃肠道(胃和回盲部), 其他部位如皮肤、中枢神经、乳腺、骨、睾丸、软组织、腮

腺、肺、女性生殖道、肝、肾、脾和 Waldeyer 环 [6]。

鉴别诊断: (1) 乳腺浸润性癌: 主要表现为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或见过渡形态, 瘤细胞 CK 阳性。(2) 上皮肌上皮瘤: 瘤细胞含有丰富嗜酸性胞质或透明胞质, 围绕上皮细胞增生, 挤压小管, 肿瘤细胞 S100、SMA、p63 阳性 [7]。(3) 髓外白血病(粒细胞肉瘤): 瘤细胞胞质少, 嗜碱性, 核染色质呈块状, 可见核仁, 瘤细胞 MPO 阳性。

乳腺原发性 DLBCL 虽然发生较少, 但随着对其研究的深入, 其报道也会逐渐增多, 尤其是在术中快速诊断时, 不要误诊为乳腺浸润性癌, 因为它跟乳腺癌的治疗和预后是完全不一样的, 只需单纯切除肿块加化疗。

[参 考 文 献]

- [1] 许良中. 乳腺病理学 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1999: 205.
- [2] Kuroda H, Tamaru J, Takeuchi I *et al.* Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast [J]. *Breast Cancer*, 2007, 14(3): 317 - 322.
- [3] 程虹, 戴林, 郭双平, 等. 乳腺及女性生殖器官肿瘤病理学和遗传学 [M] // Fattaneh A, Tavassoli, Devilee P. 世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 127 - 129.
- [4] 陆锦标, 李小秋, 张培红, 等. 结外弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的免疫表型和分化特征及预后的比较 [J]. *中华病理学杂志*, 2007, 36(7): 470 - 473.
- [5] 叶子茵, 曹严兵, 林桐榆, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤免疫表型与预后的关系 [J]. *中华病理学杂志*, 2007, 36(10): 654 - 659.
- [6] 周小鸽, 陈辉树. 造血与淋巴组织肿瘤病理学和遗传学 [M] // Jaffe ES, Harris NL, Stein N, 等. 世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 187 - 192.
- [7] 关剑, 江昌新. 原发性乳腺神经内分泌癌 1 例 [J]. *诊断病理学杂志*, 2009, 16(6): 451 - 458.

(本文编辑 刘璐)

(上接第 138 页) 在腹股沟处, 穿衣容易掩盖, 患者乐于接受。治疗大隐静脉曲张采用多种手术方式联合互补, 可有效地提高手术疗效和安全性, 减少手术并发症的发生。

[参 考 文 献]

- [1] 冯友贤. 血管外科学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1992: 504 - 514.
- [2] Min RJ, Zimmet SE, Lsaacs MN *et al.* Endovenous laser treatment of the incompetent greater saphenous vein [J]. *Vasc Interv Radiol*, 2001, 12(10): 1167 - 1171.

- [3] Proebstle TM, Leher HA, Kargl A *et al.* Endovenous treatment of the greater saphenous vein with a 940-nm diode laser: thrombotic occlusion after endoluminal thermal damage by laser generated steam bubbles [J]. *Vasc Surg*, 2002, 35(4): 729 - 736.
- [4] 赵正国. 腔内激光与剥脱术治疗大隐静脉曲张的对比观察 [J]. *第四军医大学学报*, 2007, 28(17): 1592.
- [5] 张丽峰, 何春水, 曾伟, 等. 腔内激光闭合术联合点式切口治疗下肢静脉曲张 [J]. *中国普通外科杂志*, 2008, 17(6): 620 - 622.
- [6] 唐言华, 耿协强, 耿玲, 等. 大隐静脉曲张腔内激光治疗术与抽剥术临床疗效比较 [J]. *西南国防医药*, 2009, 19(4): 397 - 398.

(本文编辑 章新生)