

· 论著 ·

原发性乳腺弥漫大B细胞淋巴瘤的临床病理特征与治疗模式对其预后的影响

熊文艳* 刘志洋 曹波 徐征

信阳市中心医院血液科 (河南 信阳 464000)

【摘要】目的 探究原发性乳腺弥漫大B细胞淋巴瘤的临床病理特征与治疗模式对其预后的影响。方法 原发性乳腺弥漫大B细胞淋巴瘤病例是本次研究的主要对象，一共选取50例，对50例患者的临床资料进行回顾性分析，比如治疗方法、预后和临床病理特征等，而对于影响患者预后的因素，选择单因素和多因素检验法进行分析。结果 在50例患者病理特征中，肿物位于右侧所占比较高，临床分期以ⅡE期最为常见，所占60.00%；IPI0-1分所占比最高。在随访病例中，行根治手术联合化疗10例、单纯化疗30例、放疗联合10例；单因素结果显示，临床分期、LDH水平、IPI评分、BCL-2、BCL-6蛋白的表达在患者3年总生存率和5年总生存率方面比较，差异有统计学意义($P<0.05$)；COX风险比例回归模型分析结果显示，IPI评分($HR=0.633$ 、95%可信区间1.211~2.851)为原发性乳腺弥漫大B细胞淋巴瘤独立不良预后因素。结论 原发性乳腺弥漫大B细胞淋巴瘤的影像学征象和临床表现无特异性，需依靠病理活检和免疫组化确诊，在治疗方面以放疗联合为主，而该治疗方案不会对患者预后造成影响，而IPI危险分级增加是影响患者预后不良的重要因素，临床需引起重视。

【关键词】原发性乳腺弥漫大B细胞淋巴瘤；临床病理特征；治疗模式；预后

【中图分类号】R256

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.06.019

Clinicopathological Characteristics of Primary Diffuse Large B-cell Lymphoma of the Breast and the Influence of Treatment Modes on its Prognosis

XIONG Wen-yan*, LIU Zhi-yang, CAO Bo, XU Zheng.

Department of Hematology, Xinyang Central Hospital, Xinyang 464000, Henan Province, China

Abstract: *Objective* To explore the clinical and pathological characteristics of primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast and the influence of treatment modes on its prognosis. *Methods* The primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast was the main object of this study. A total of 50 cases were selected, and the clinical data of 50 patients were retrospectively analyzed, such as treatment methods, prognosis, and clinicopathological characteristics. For the factors affecting the prognosis of patients, single factor and multivariate tests were selected for analysis. *Results* Among the 50 patients with pathological characteristics, the tumor on the right side accounted for a relatively high proportion. The clinical stage was the most common stage IIE, accounting for 60.00%; the IPI0-1 score accounted for the highest proportion. In the follow-up cases, 10 cases underwent radical surgery combined with chemotherapy, 30 cases with chemotherapy alone, and 10 cases with radiotherapy and chemotherapy. The univariate results showed that clinical stage, LDH level, IPI score, BCL-2 and BCL-6 protein expression were in the patients. The difference between 3-year overall survival rate and 5-year overall survival rate was statistically significant ($P<0.05$); COX risk proportional regression model analysis showed that IPI score ($HR=0.633$, 95% confidence interval 1.211~2.851) is an independent poor prognostic factor for primary breast diffuse large B-cell lymphoma. *Conclusion* The imaging signs and clinical manifestations of primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast are not specific. It needs to be confirmed by pathological biopsy and immunohistochemistry. The treatment is mainly combined with radiotherapy and chemotherapy, and this treatment plan will not be correct. The prognosis of patients is affected, and the increase of IPI risk grade is an important factor affecting the poor prognosis of patients, and clinical attention should be paid to it.

Keywords: Primary Diffuse Large B-cell Lymphoma of the Breast; Clinicopathological Features; Treatment Mode; Prognosis

原发性乳腺弥漫大B细胞淋巴瘤为临床罕见的恶性肿瘤疾病，但恶性程度较高，临床需引起重视^[1]。由于该疾病的进展十分迅速，也非常少见，并且症状容易与其他部位的肿瘤混淆，导致诊断困难增加，故此需加强该疾病的诊治。而研究发现，临床学者对于该类疾病的治疗尚未明确，主要是由于该疾病的发生率较低，十分罕见，但普遍使用化疗联合放疗治疗，而不同的治疗方案能对患者预后造成不同影响^[2-3]。在此背景下，本研究旨在分析影响原发性乳腺弥漫大B细胞淋巴瘤预后的原因，为其应用提供参考依据，具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将收治时间在2016年1月至2020年12月的50例原发性乳腺弥漫大B细胞淋巴瘤患者作为试验对象，患者均因右侧乳腺肿块入院，经体格检查发现双侧乳房不对称，并且右侧乳腺可触及肿物，肿物大小在7cm×4cm，边界清晰、可推动。年龄24~79岁之间，平均年龄(51.52±3.52)岁。

纳入标准：所有患者的首发部位均为乳腺；临床资料完整，符合本次研究需求；符合弥漫大B细胞淋巴瘤的诊断标准，并且未出现转移；患者和家属均明确本次研究内容、流程，并签署知情同意书。排除标准：伴有精神障碍、语言障碍，无法进行沟通者；患者排除自身存在恶性肿瘤疾病，还存在其他类型的肿瘤；中途退出研究者。

【第一作者】熊文艳，女，主治医师，主要研究方向：淋巴瘤方向。E-mail: xwy135260@163.com

【通讯作者】熊文艳

1.2 方法 选择4%中性福尔马林液固定病变组织，并进行HE染色和石蜡包埋操作；免疫组织化学染色选择适宜的方式进行，选用来自Roche公司、瑞士所产的全自动免疫组织化学染色仪进行检测(型号为BenchMark Ultar Ventana)，以上操作均严格按照说明书进行。

1.3 观察指标 分析50例患者的临床病理特征、治疗模式(根治手术+化疗、单纯化疗、化疗+放疗)。根据患者不同生存期分为3年生存期、5年生存期组，对两组患者的发病年龄、血中LDH浓度、IPI评分、肿瘤分期、BCL-2和BCL-6蛋白表达、治疗方法等资料进行记录，并进行单因素和多因素分析。

1.4 统计学方法 本次研究结果均选择SPSS 20.0统计学软件进行处理，临床病理学指标包括患者的发病年龄、血中LDH浓度、IPI评分、肿瘤分期、BCL-2和BCL-6蛋白表达、治疗方法和3年、5年生存期；生存情况用Kaplan-Meier法、单因素分析选择Log-rnk检验、多因素分析结果用Cox比例风险回归模型进行检验，差异有统计学意义时，用 $P<0.05$ 表示。

2 结果

2.1 临床病理特征 本组50例患者中，均为女性，年龄在24~79岁，平均年龄在51.5岁，均以乳腺肿块作为首发症状，肿瘤直径在2~10cm。肿物位置在左侧有20例，所占比30.00%；右侧25例，所占比25.00%；双侧5例，所占比10.00%。原发乳腺淋巴瘤临床分期：I E期主要是病变局限于患者的单侧乳腺，该病例一共15例，所占比30.00%；II E期是指病变局限患者的单侧乳腺侵犯同侧腋窝淋巴结，一共有30例，所占比60.00%；IV期主要是指病变伴有腋窝淋巴结转移或发生在患者的双侧乳腺中，该病例一共5例，所占比10.00%。IPI0-1分共30例，所占比60.00%；2分有10例，所占比20.00%；3~4分10例，所占比20.00%。

2.2 治疗及预后 在随访病例中，行根治手术联合化疗10例、单纯化疗30例、放疗联合10例；化疗方案包括CHOP±R方案；患者在化疗1个月后，在患者累及部位进行化疗，放疗中位剂量在50Gy；1例患者经治疗后达到完全缓解的目标后，实施巩固治疗；49例患者均获得随访，随访时间在5~146个月。

治疗结局：在50例患者中，20例患者死亡，均因肿瘤致死；30例患者伴有肿瘤转移，其中10例患者发生同侧乳腺复发、骨髓移植7例、转移至对侧乳腺5例、6例发生脑转移、2例发生盆腔卵巢转移。

2.3 影响预后的单因素分析结果 单因素结果显示，临床分期($P=0.021$)、LDH水平($P=0.000$)、IPI评分($P=0.022$)、BCL-2($P=0.001$)、BCL-6蛋白的表达($P=0.001$)在患者3年总生存率和5年总生存率方面比较，差异有统计学意义($P<0.05$)；患者年龄、CD10蛋白的表达、治疗方案对患者预后的影响无明显差异，($P>0.05$)，如表1。

2.4 多因素回归分析结果 COX风险比例回归模型分析结果显示，IPI评分($HR=0.633$ 、95%可信区间1.211~2.851)为原发性乳腺弥漫大B细胞淋巴瘤独立不良预后因素，如表2。

表1 影响预后的单因素分析结果[n(%)]

		例数(n)	3年总生存率	5年总生存率	P
年龄(岁)	<40	11	7(63.64)	4(36.36)	>0.05
	40~60	25	20(80.00)	10(40.00)	
	>60	24	12(50.00)	5(20.83)	
临床分期	I E期	15	15(10.00)	6(40.00)	<0.05
	II E期	30	15(50.00)	12(34.29)	
	IV期	5	0	0	
LDH水平(U/L)	<240	25	18(72.00)	13(52.00)	<0.05
	240~500	15	6(40.00)	5(33.33)	
	>500	10	1(10.00)	0	
IPI评分(分)	0~1	30	21(70.00)	16(53.33)	<0.05
	2	10	3(30.00)	20(20.00)	
	3	10	0	0	
BCL-2蛋白	阴性	5	1(20.00)	0	<0.05
	阳性	45	25(55.56)	18(40.00)	
CD10蛋白	阴性	40	22(55.00)	15(37.50)	>0.05
	阳性	10	3(30.00)	2(20.00)	
BCL-6蛋白	阴性	15	5(33.33)	3(20.00)	<0.05
	阳性	35	19(54.29)	14(40.00)	
治疗方案	根治手术+化疗	10	8(80.00)	6(60.00)	>0.05
	单纯化疗	30	11(36.67)	5(16.67)	
	化疗+放疗	10	6(60.00)	5(50.00)	

表2 COX风险比例回归模型多因素分析

影响因素	参数估计值	标准误	χ^2 值	P值	危险比(95%可信区间)
IPI	0.633	0.189	12.520	0.000	1.525(1.211~2.851)

3 讨论

原发性乳腺弥漫大B细胞淋巴瘤在临床十分罕见，但也是一种可治愈性疾病，该疾病的特征与乳腺恶性肿瘤十分相似。其一般发生在女性群体中，在男性中少见，根据资料显示，亚洲国家发病年龄在45~53岁之间。而研究发现，明确该疾病的病理特征、病理类型，有利于后期治疗方案的选择^[4-5]。研究认为，不同治疗方案能够对患者预后造成不同影响，故本研究通过分析原发性乳腺弥漫大B细胞淋巴瘤的临床病理特征与治疗模式对其预后的影响，并对影响因素进行单因素和多因素分析，以明确预后的影响因素^[6]。

研究发现，本研究病例通常以乳腺无痛性肿块作为首发症状，约有61%的人群出现该症状，一般为双侧或单侧乳腺肿块，以单侧乳腺发病最为常见；少部分患者存在体重减轻、盗汗、发热等症状，而腋窝淋巴结受累所占比为40%~50%。乳腺弥漫大B细胞淋巴瘤的临床表现和其他部位的疾病比较，具有十分相似的特点^[7]，而积极诊治，能够明确疾病类型，从而确定治疗方案。而在临床中，一般选择活检方式确诊，通过明确患者病理特征和类型，能够有利于改善患者疾病预后^[8-10]。在本研究中，选择原发性乳腺弥漫大B细胞淋巴瘤作为研究病例，研究发现，该类疾病的原有乳腺结

构遭到破坏,并在组织学形态中呈现中-大的异型肿瘤细胞呈结节状浸润,与此同时还伴有残存的乳腺导管、小淋巴细胞等,通过鉴别以上特点,能够区别于其他类型^[11]。

临床发现,对于该疾病的治疗仍存在争议,主要是由于该疾病十分罕见,导致临床中尚未形成标准的治疗方案。在早期报道中,一般使用单纯乳房切除术、改良根治术、根治术等方式治疗,但术后结果显示,早期远处转移瘤在50%以上。手术虽然能够利于病理分期和组织分型,能够使患者局部病变程度得到控制,从而降低患者死亡风险^[12-13],但手术切除易导致患者肿瘤负荷得以降低,使得患者治疗效果不佳。而在治疗方面,可选择其他方式进行治疗,比如手术过程中进行区段切除、切除患者乳腺肿块、进行乳腺的单纯切除等等,但不推荐大范围的手术。但根据以往研究发现,放疗治疗是首选的方式,该种方式虽然能够控制局部的病变情况,但单一使用该种方式治疗效果不佳,而放疗和化疗的联合效果明显优于单纯化疗^[14],由于本次研究病例是一种全身性疾病,经治疗后易出现复发转移情况,故此在治疗方面应以全身放化疗为主。IPI评价体系作为评估患者预后的重要指标,并且在单因素分析结果中,发现各组患者5年生存率之间存在明显差异性,而通过进一步多因素分析研究显示,IPI评分>2分是影响原发性乳腺弥漫大B细胞淋巴瘤患者预后的独立危险因素^[15-17]。

综上所述,原发性乳腺弥漫大B细胞淋巴瘤临床分期以II E期为主,在治疗方面以放疗联合化疗较为常见,而该治疗方法不会对患者预后造成影响,IPI评分>2分是影响原发性乳腺弥漫大B细胞淋巴瘤患者预后的独立危险因素。

参考文献

- [1]樊月,董磊,欧阳斌,等.原发性CD5阳性的弥漫性大B细胞淋巴瘤的临床病理学特征[J].中华病理学杂志,2020,49(5):448-453.
- [2]胡代宏,闫文莉,白晓川.MYC、BCL-2、BCL-6蛋白共表达弥漫性大B细胞淋巴瘤的临床病理特征分析[J].重庆医学,2020,49(4):548-553.

- [3]金旭,田秀春,张子兰,等.原发性乳腺弥漫大B细胞淋巴瘤临床病理分析(附8例)[J].现代肿瘤医学,2020,28(14):2486-2489.
- [4]Fukuzaki H,Fukuda K,Sato A,et al.Primary cardiac diffuse large B-cell lymphoma promptly and safely diagnosed with pericardial effusion cytology: A case report[J].Intern Med,2020,59(16):25-29.
- [5]刘鹏,姜时雨,何小慧,等.老年弥漫大B细胞淋巴瘤患者一线治疗方案疗效比较和预后分析[J].中华肿瘤杂志,2020,42(3):234-241.
- [6]龚子希,杨野梵,冯奕菲,等.复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤的临床病理学特征[J].中华病理学杂志,2020,49(10):1015-1020.
- [7]袁振亚,王明华,翁阳.激活转录因子-2在非特指型弥漫大B细胞淋巴瘤中的表达及其与临床病理特征的关系[J].广东医学,2020,41(6):575-579.
- [8]范林音,邵国良,朱秀,等.原发性乳腺弥漫性大B细胞淋巴瘤的临床特点、MRI表现、治疗方式与预后关系分析[J].医学影像学杂志,2020,30(8):1388-1393.
- [9]张娜,顾宏涛,董宝侠,等.乳腺弥漫大B细胞淋巴瘤临床特点及预后分析[J].现代肿瘤医学,2020,28(8):1358-1361.
- [10]Nagata A,Kanemasa Y,Sasaki Y,et al.Clinical impact of Controlling Nutritional Status(CONUT) score on the prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma[J].Hematol Oncol,2020,38(3):36-39.
- [11]杨铭,张清媛.外周血检测指标在弥漫大B细胞淋巴瘤预后评估中应用价值的研究进展[J].癌症进展,2020,18(7):657-660.
- [12]邓保明.复方斑蝥胶囊配合CHOP方案治疗非霍奇金淋巴瘤的效果及对癌因性疲乏、生活质量的影响[J].罕少疾病杂志,2018,25(6):66-68.
- [13]付永亮,薛学敏,沈贵华,等.伴有MYD88 L265P突变的弥漫性大B细胞淋巴瘤肿瘤细胞及肿瘤微环境PD-L1的表达特征[J].中华病理学杂志,2021,50(7):751-755.
- [14]Hu J,Xu J,Yu M,et al.An integrated prognosis model of pharmacogenomic gene signature and clinical information for diffuse large B-cell lymphoma patients following CHOP-like chemotherapy[J].J Transl Med,2020,18(1):52-58.
- [15]邹思平,杨瑜,陈道光,等.ICE和GDP方案治疗复发、难治性弥漫大B细胞淋巴瘤的临床观察[J].罕少疾病杂志,2018,25(6):3-4.
- [16]林心怡,齐菲,桂琳,等.R-CDOP样方案一线治疗伴有心血管疾病或危险因素的弥漫大B细胞淋巴瘤患者的疗效及安全性[J].中国药理学杂志,2020,55(13):1122-1127.
- [17]刘艳雯,刘琴,梁锐烘,等.原发性肺弥漫大B细胞淋巴瘤的CT表现[J].中华放射学杂志,2020,54(8):769-773.

(收稿日期:2021-09-03)