

原发性乳腺恶性淋巴瘤 28 例

封伟亮, 谢尚闹, 杨红健
(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: [目的] 探讨原发性乳腺恶性淋巴瘤(PBL)的临床病理特点、诊治方法。[方法] 回顾性分析 28 例原发性乳腺恶性淋巴瘤临床资料, 中位年龄 46 岁(30~70 岁)。按照 Ann Arbor 分期标准, I EA 期 14 例, II EA 期 8 例, III EA 期 3 例, III EB 期 1 例, IV EA 期 2 例; 其中 B 细胞来源 25 例, 外周 T 细胞来源 3 例。治疗情况: 单纯手术组 2 例, 单纯化疗组 2 例, 综合治疗组 24 例; 化疗一般采用 CHOP 方案, 4~8 个周期。[结果] 随访时间 6~139 个月, 中位随访时间 62.5 个月, 全组患者中位生存时间为 66 个月 (95%CI: 50~84), 5 年生存率为 45.6%。[结论] PBL 病理以 B 细胞来源最常见。目前多选择化疗及放疗为基础结合手术的综合治疗, 但仍有待多中心随机对照研究加以证实。

关键词: 恶性淋巴瘤; 乳腺肿瘤; 预后

中图分类号: R733.1; R737.9 **文献标识码:** A

文章编号: 1004-0242(2012)09-0699-04

Primary Breast Lymphoma: a Clinical Analysis of 28 Cases

FENG Wei-liang, XIE Shang-nao, YANG Hong-jian
(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Purpose] To explore the clinicopathologic features and the treatment for primary breast lymphoma (PBL). [Methods] The clinical data of 28 cases with PBL were analyzed retrospectively. Of the 28 cases with PBL, median age at diagnosis was 46 years old. According to the Ann Arbor staging standard, 14 cases were stage I EA; 8, II E; 3, III EA; 1, III EB; and 2, IV EA. According to the WHO 2001 lymphoma classification system, 25 cases were B-cell lymphoma. Two cases underwent surgery alone while 2 cases received chemotherapy alone, 24 cases received combined treatment. The chemotherapy regimen used was CHOP for an average of 4~8 cycles. [Results] The median follow-up period was 62.5 months (ranging from 6~139 months). The median survival was 66 months (95%CI: 50~84). The 5-year overall survival (OS) rate was 46.5%. [Conclusions] PBL's main pathological subtype is large B-cell lymphoma. At present, chemotherapy or radiotherapy combined with surgery are the most common choice. A multi-center controlled randomized clinical trial should be pursued to confirm these observations.

Key words: malignant lymphoma; breast neoplasm; prognosis

原发性乳腺恶性淋巴瘤 (primary breast lymphoma, PBL) 是指以乳腺为原发部位的恶性淋巴瘤, 属于结外型淋巴瘤, 临床上非常罕见, 约占全部原发乳腺恶性肿瘤的 0.04%~0.5%, 病理类型以非霍奇金淋巴瘤最常见, 占有结外型非霍奇金淋巴瘤的 1.7%~2.2%^[1]。该病发展快, 预后差, 因其发病率较低, 缺乏大型的临床研究, 目前尚无有力的循证医

学证据指导临床治疗。本文回顾性地分析了浙江省肿瘤医院 2000~2011 年收治的 28 例 PBL 患者的资料, 并复习了相关文献, 期望探索合理的治疗模式。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2000 年 1 月至 2011 年 2 月我院收治的具

收稿日期: 2012-04-11; 修回日期: 2012-08-06
通讯作者: 杨红健, E-mail: yhjzlyy@163.com

有完整病历资料的原发性乳腺恶性淋巴瘤患者 28 例,全部病例符合 Wiseman 和 Liao1972 年提出的 PBL 诊断标准^[2]:①经病理证实为恶性淋巴瘤;②以往无其他部位相似组织类型的淋巴瘤病史;③乳腺为首发或最主要的受侵部位,同时或随后有同侧的腋下淋巴结受侵,但当累及的淋巴结大而乳腺肿块较小或肿块位于腋尾时,则应考虑淋巴结起源的恶性淋巴瘤;④无同时存在广泛播散的淋巴组织增生性疾病。

28 例 PBL 均为女性,年龄 30~70 岁,中位年龄 46 岁,其中 1 例为妊娠期妇女。左乳 11 例,右乳 15 例,双乳 2 例;其中有 2 例合并对侧浸润性导管癌,全部患者均以乳腺无痛性肿块为首表现,其中 1 例伴有发热、盗汗、体重减轻等 B 症状。肿块直径 2~14cm,中位直径 4.4cm,未发现多灶性病变,肿块质地较硬,边界清楚,1 例患者肿块占据整个乳房,未见乳头侵犯者,未见肿块上方出现青紫,无局部皮肤红肿破溃,7 例患者同侧腋窝淋巴结受累。入院后行胸部 CT、头颅 MR、腹腔 B 超及盆腔 B 超检查。按照 Ann Arbor 分期标准,ⅠEA 期 14 例,ⅡEA 期 8 例,ⅢEA 期 3 例,ⅢEB 期 1 例,ⅣEA 期 2 例。

28 例患者病理组织经粗针穿刺或术后常规取材获得,均经我院病理科行常规病理及免疫组化明确,其中 B 细胞来源 25 例(弥漫大 B 细胞性恶性淋巴瘤 17 例,黏膜相关结外边缘 B 细胞淋巴瘤 2 例,单核细胞样 B 细胞淋巴瘤 1 例,未分类 5 例),B 细胞来源标志 CD20 表达阳性;外周 T 细胞来源 3 例,T 细胞来源标志 CD3 表达阳性。

1.2 治疗方法

28 例患者中,单纯手术 2 例(7.14%),其中行乳房单纯切除+腋窝淋巴结清扫 1 例,乳房区段切除术 1 例;单纯化疗 2 例(7.14%);综合治疗 24 例(85.7%),其中放疗+化疗 5 例,手术+化疗 10 例,手术+放疗+化疗 9 例;手术方式采用乳房区段切除 7 例,单纯切除 2 例,乳房单纯切除+腋窝淋巴结清扫 10 例。化疗一般采用 CHOP 方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松),平均 4~8 个周期,其中 1 例行鞘内注射化疗。放疗采用 6MV-X 线及电子线照射,靶区为患侧乳房(或胸壁)及其引流区域,剂量为 40~50Gy。

1.3 随访

所有患者通过电话、书信或门诊等方式随访。随访日期截止 2012 年 3 月 25 日,随访时间 6~139 个月,中位随访时间为 62.5 个月,1 例失访算死亡,随访率 96.4%。

1.4 统计学处理

数据分析使用 SPSS16.0 软件,统计学方法包括 Kaplan-Meier 生存曲线,Log-Rank 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 随访结果

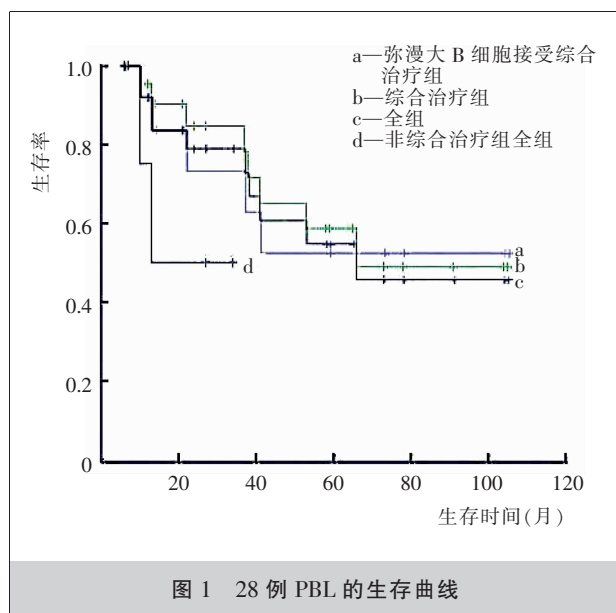
28 例患者中,2 例因经济原因仅行手术治疗,其中 1 例行区段切除,随访 32 个月无复发。1 例行根治术,随访 13 个月后发现远处转移后死亡。2 例行单纯化疗,其中 1 例伴有 B 症状,经空芯针穿刺活检证实后行 8 个周期辅助化疗,获完全缓解(CR),随访 27 个月无复发,1 例为Ⅳ期患者,行 6 个周期化疗后,肿块缩小明显,拟行患乳单纯切除+淋巴结清扫,因肝功能较差未行,随访 10 个月后发现脑膜转移死亡。综合治疗的 24 例患者中,1 例患者出现胸壁复发,2 例出现对侧乳腺转移,6 例出现全身广泛转移死亡。

2.2 生存分析

全组患者中位生存时间为 66 个月(95%CI:50~84),5 年生存率为 45.6%。从生存曲线上看,综合治疗组效果似乎略优,但因非综合治疗组病例数太少,差异无统计学意义($P=0.089$)。另外,弥漫大 B 细胞淋巴瘤为原发性乳腺淋巴瘤中最常见的病理类型,从生存曲线上观察,该组患者的治疗效果似乎略低于总体,但无统计学意义($P=0.46$)。见图 1。

3 讨 论

乳腺恶性肿瘤中,乳腺间叶组织来源的恶性肿瘤发病率相对较低,仅占 1.12%~3.00%。乳腺恶性淋巴瘤多为继发性乳腺淋巴瘤,原发性乳腺恶性淋巴瘤罕见。原发性乳腺恶性淋巴瘤高发年龄 45~65 岁^[3],国外报道中位发病年龄 50~74 岁^[4],高发于女性,男性发病较为少见。本组研究中,28 例均为女性,中位



发病年龄 46 岁,相对欧美人种而言发病年龄偏早。

PBL 首发症状多以无痛性乳腺肿块为主诉,鲜有患者伴发 B 症状,妊娠期及哺乳期发病率低,多发病灶较为少见,单侧多见,右侧多于左侧,具体机制尚不明确。临床分期以早期为主^[5]。我们收集的病例均以乳房无痛性肿块为首要表现,1 例发于妊娠期,1 例伴发 B 症状,发生于右侧者 15 例(53.6%),累及左侧者 11 例(39.3%),双侧者 2 例(7.1%),I 期占 50%,与文献报道相似。

多数情况 PBL 在临床表现和相关影像学检查方面很难与乳腺癌相鉴别^[6]。无论钼靶摄片、乳腺 B 超,还是乳腺 MRI,影像学检查在 PBL 诊断中特异性较差,因此确诊仍需病理学检查,包括细胞学或组织学及免疫组化检查等。空芯针活检组织学是常用的诊断方法,细针穿刺细胞学检查由于获得组织较少,诊断准确性易受到影响。而术中冰冻病理切片对明确诊断帮助较差。Jeon 等^[7]报道 18 例确诊乳腺非霍奇金淋巴瘤患者的冰冻切片发现,其中仅 7 例冰冻切片诊断为淋巴瘤。免疫组化主要用于肿瘤分型,以指导个体化治疗。对于镜下组织学检查难以与乳腺未分化癌、髓样癌鉴别时,免疫组化也具有鉴别意义^[5]。本组 28 例患者的病理组织全部经空芯针穿刺或术后常规取材获得,其中有 7 例术中冰冻提示淋巴瘤可能性大,而经术后免疫组化确诊。PBL 多为非霍奇金淋巴瘤,其中最为常见的病理类型是弥漫大 B 细胞淋巴瘤。本组 28 例中,B 细胞来源 25 例,外

周 T 细胞来源 3 例。免疫组化分析:B 细胞来源标志 CD20 有 25 例阳性表达,T 细胞来源标志 CD3 有 3 例阳性表达,与文献基本一致。

对 PBL 的治疗,目前缺乏有力的循证医学证据,同其他疾病一样,其治疗理念是一个随着对疾病认识的深入而逐渐演进的过程,目前多数学者提倡局部控制联合全身化疗的治疗模式。局部控制的方法包括手术及放疗。手术多用于在临床表现难以确诊时切除肿块进而得到组织学标本,同时也可以用于明确病理分型、降低局部肿瘤负荷为其他相关治疗创造机会。手术方式包括单纯肿块切除、单纯乳房切除,对于伴有腋窝淋巴结肿大者,可同时行患侧腋窝淋巴结清扫术。不建议盲目扩大手术范围,目前的研究认为手术术式对患者生存及复发无明显影响;扩大手术范围会对机体造成更大的损伤,并且会延误下一步治疗进程。对局部高发风险者,联合放疗也许可以提高局控率。Wong 等^[8]报道采用局部切除术后联合化疗的 3 例患者中 2 例局部复发,而局部切除术后联合化疗及放疗 3 例中未发现局部复发。Ryan 等^[9]的研究也认为加用放疗可以提高患者的总生存率。放疗多在化疗后或化疗间隔期进行,选择 6MV-X 线及电子线照射,剂量 45~50Gy,照射范围包括患侧乳腺或胸壁,患侧腋窝淋巴引流区域,对是否预防性照射锁骨上淋巴结区及对侧乳腺尚无一致意见。

由于 PBL 是一种全身疾病的局部表现,有潜在复发、转移的风险,在采用手术或放疗等控制局部肿块的基础上,化疗全身治疗显得尤为重要。化疗主要采用含阿霉素类的以 CHOP 方案为基础的方案,共 6~8 个周期。本组研究中主要治疗方式为手术或(和)放疗联合化疗的综合治疗方式(85.7%),单纯手术或化疗为少数。同时,有文献认为恶性程度较高的 PBL 容易出现远处播散转移,尤其中枢神经系统(CNS)容易受累,治疗时应考虑 CNS 预防性鞘内注射^[10]。本研究中 3 例死于 CNS 转移,1 例行预防性鞘内注射,无患者进行预防性 CNS 照射。国内有文献报道 PBL 患者的 5 年生存率为 47%^[11],本研究中的 5 年生存率为 45.6%,与之相仿,预后较原发性乳腺癌差。

由于本研究回顾分析的患者病例数较少,发病时间跨度较大,治疗方式不统一,故本文未对影响预

后的相关因素进行分析,但从生存曲线上分析,合理的综合治疗或许可以提高患者的总生存率,这也得到了相关文献的支持^[5,12]。临床分期可能是影响预后相关主要因素,Jeanneret-Sozzi 等^[5]分析了 I E 期患者的 5 年总生存率与无病生存率分别为 62% 和 52%, 高于 II E 期患者 (分别为 40% 及 28%, $P < 0.05$)。也有部分学者提出预后与国际预后指数(IPI)相关^[13,14],IPI 反映了淋巴瘤的播散程度和患者对强烈治疗的耐受潜能两方面内容,IPI 分值高者正是集中了这两方面的不利点, 因此可能对预测预后有一定的价值。PBL 预后相关因素的发现有待进一步前瞻随机对照研究分析证实。

参考文献:

- [1] Takemura A, Mizukami Y, Takayama T. Primary malignant lymphoma of the breast [J]. Jpn J Radiol, 2009, 27 (5): 221-224.
- [2] Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast[J]. Cancer, 1972, 29(10): 1705-1712.
- [3] Validire P, Capovilla M, Asselain B, et al. Primary breast non-Hodgkin's lymphoma: A large single center study of initial characteristics, natural history, and prognostic factors[J]. Am J Hematol, 2009, 84(3): 133-139.
- [4] Aviles A, Dolgado S, Nambo MJ, et al. Primary breast lymphoma: Result of a controlled clinical trial[J]. Oncology, 2005, 69(3): 256-260.
- [5] 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(1): 86.
- [6] Mason HS, Johariv, March DE, et al. Primary breast lymphoma: radiologic and pathologic findings [J]. Breast J, 2005, 11(6): 495-496.
- [7] Jeon HJ, Akagi T, Hoshida Y, et al. Primary non-Hodgkin malignant lymphoma of the breast. An immunohistochemical study of seven patients and literature review of 152 patients with breast lymphoma in Japan [J]. Cancer, 1992, 70(10): 2451-2459.
- [8] Wong WW, Schild SE, Halyard MY, et al. Primary non-hodgkin lymphoma of the breast: The Mayo Clinic Experience[J]. J Surg Oncol, 2002, 80(1): 19-25.
- [9] 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 Extra Nodal Lymphoma Study group[J]. Ann Oncol, 2008, 19(2): 233-241.
- [10] Mouna B, Alexandre B, Saber B, et al. Primary malignant non-Hodgkin's lymphoma of the breast: a study of seven cases and literature review [J]. World J Surg Oncol, 2012, 10(1): 151.
- [11] 曹亚兵, 王树森, 黄惠强, 等. 原发性乳腺淋巴瘤 27 例临床分析并文献复习[J]. 癌症, 2007, 26(1): 84-89.
- [12] Joks M, Myśliwiec k, Lewandowski K, et al. Primary breast lymphoma-a review of the literature and report of three cases[J]. Arch Med Sci, 2011 7(1): 27-33.
- [13] Baker R, Slayden Q, Jennings W. Multifocal primary breast lymphoma[J]. Southern Med J, 2005, 98(10): 1045-1048.
- [14] Yang H, Lang RG, Liu FF, et al. Primary lymphoma of breast: a clinicopathologic and prognostic study of 40 cases[J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2011, 40(2): 79-84.