乳房植入体相关性间变性大细胞淋巴瘤的诊疗策略

袁　颖，张国君，黄文河
（厦门大学附属翔安医院，福建 厦门 361102）

摘　要：乳房植入体相关性间变性大细胞淋巴瘤(BIA-ALCL)与乳房植入体有很强的相关性。BIA-ALCL 可能会表现出与乳房相关的特殊皮肤改变。BIA-ALCL 最有效的治疗方法是乳房植入体及其周围的纤维囊彻底切除，大多数患者预后良好。对 BIA-ALCL 正确的认识和及时诊断能够防止病情进一步发展。全文就乳腺癌术后、乳房整形术后植入体相关的 BIA-ALCL 的相关性皮肤特征，以及发病机制、治疗策略和预后进行探讨。

主题词：乳房植入体；间变性大细胞淋巴瘤；诊疗策略
中图分类号：R733　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1671-170X(2019)07-0663-06
doi：10.11735/j.issn.1671-170X.2019.07.B016

Diagnosis and Treatment Strategy of Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma

YUAN Ying，ZHANG Guo-Jun，HUANG Wen-he
(*Xiang'an Hospital of Xiamen University*，*Xiamen* 361102，*China*)

Abstract：Breast implant associated-anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) is a special type of T-cell lymphoma. Patients with BIA-ALCL may present specific breast skin changes. The complete surgical removal of the implant and total capsulectomy are effective treatment for BIA-ALCL and most patients have a favorable clinical outcome. Correct diagnosis and timely treatment of BIA-ALCL can prevent further development of the disease. This article summarizes the clinical manifestations，pathogenesis，prognosis and treatment strategy of BIA-ALCL related to breast reconstruction following total mastectomy.

Subject words：breast implants；anaplastic large cell lymphoma；management

原发性乳腺淋巴瘤临床上是比较少见的，约占所有乳腺恶性肿瘤的 0.04%~0.5%[1]。原发于乳房的非霍奇金淋巴瘤大部分来自 B 淋巴细胞，只有不到 10%乳房非霍奇金淋巴瘤来自 T 细胞[2]。近年来，关于 T 细胞淋巴瘤的一种新的独特的亚型，即乳房植入物相关性间变性大细胞淋巴瘤(breast implant associated-anaplastic large cell lymphoma，BIA-ALCL)逐渐引起了临床医师的关注。间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma，ALCL)作为 T 细胞淋巴瘤的一个亚型是由 Stein 等[3]于 1985 年首次报道的，其特征是具有间变性的大 T 细胞和 CD30 阳性表达。

ALCL 包括多种不同分型，1994 年 Morris 等[4]在 ALCL 中首次发现了间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase，ALK)，并发现在 ALCL 中(2:5)(p23:q35)最容易发生染色体变异，也就是 2 号染色体上的 ALK 基因和 5 号染色体上的核磷蛋白(nucleophosmin，NPM) 基因融合形成 NPM-ALK 融合基因。之后的研究发现 ALK 在 ALCL 中表达的差异性直接影响到患者的生存及预后，并依据其不同的临床特点和分子分型将 ALCL 分为 ALK+原发系统型 ALCL (ALK+ALCL)、ALK-原发系统型 ALCL(ALK-ALCL)、乳房植入体相关的 ALCL(BIA-ALCL)、原发皮肤型 ALCL(primary cutaneous anaplastic large cell lymphomas，pcALCL)四种亚型[5-6]。绝大多数原发系

通信作者：张国君，院长，长江学者特聘教授，主任医师，博士；厦门大学附属翔安医院乳甲外科，福建省厦门市翔安区翔安东路 2000 号(361102)；E-mail：gjzhang@xah.xmu.edu.cn
收稿日期：2018-10-12；**修回日期**：2019-02-11

统型 ALCL 中的淋巴瘤细胞表达 ALK（ALK+),而 ALK 阴性表达(ALK-)在临床上因更具有侵袭性，被作为不良的预后因素[7]。ALK-ALCL 患者 5 年生存率为 40%，而 ALK+ALCL 患者 5 年生存率高达 80%[8]。与大多数原发系统型 ALCL 相比,pcALCL 的淋巴瘤细胞常为 ALK 阴性表达，尽管 ALK 阴性表达,但是 pcALCL 仍有比较良好的预后,5 年生存率从 85%到 100%不等[9]。

1 乳腺植入体相关性间变性大细胞淋巴瘤

在 CD30 阳性 ALCL 的疾病谱中，乳房植入体相关的 ALCL 发病最近在临床上被广泛关注[10-11]。虽然单纯原发自乳腺的 ALCL 在临床上比较罕见，但在接受硅胶假体或盐水假体植入的患者中,BIA-ALCL 临床报道病例数量正在逐渐增加。由于 BIA-ALCL 被正式报道和认识时间比较短，因此很难对 BIA-ALCL 发生率和流行病学进行量化评估。在荷兰进行了一项病例对照研究，利用全国 900 万患者的病理数据库，将接受过乳房植入体的 ALCL 患者与未接受过乳房植入体的患者进行对比发现 (OR=18.2;95%CI:2.1~156.8)[12]，在存在乳房植入体的女性中 BIA-ALCL 发病率约为 0.1/10 万~0.3/10 万[12]。几乎所有 BIA-ALCL 病例均与表面粗糙的乳房植入体相关[13]。美国最新一项关于 BIA-ALCL 流行病学统计结果显示假设 BIA-ALCL 只发生在有乳房植入体患者身上，那么其发病率为 0.2/10 万，是乳房 ALCL 患者发病率的 67.6 倍(0.03/10 万)[14]。考虑到乳房植入体与 BIA-ALCL 的发病存在因果关系,美国食品和药品管理局于 2011 年正式向公众发出公告:ALCL 和乳房植入体之间可能存在相关性。值得注意的是，接受美容隆胸假体植入手术的女性与乳腺癌根治术后或预防性切除术后假体植入重建的女性对比，两组患者的 BIA-ALCL 发生率几乎没有差异[15]。

2 BIA-ALCL 发病机制

BIA-ALCL 发病机制目前尚不清楚，但已有几种理论被提出。慢性炎症刺激与许多不同的肿瘤发病过程都有相关性,一项研究表明,BIA-ALCL 淋巴细胞表现出慢性抗原刺激的特征[16]。慢性炎症刺激与活性氧的诱导释放、microRNA 不稳定性和表观遗传变异有关，这些因素会增加遗传不稳定性并导致恶性克隆增殖的发生和发展[17]。这种慢性炎症刺激诱发淋巴瘤形成的发病机制类似于一种慢性自身免疫性疾病—干燥综合征，也是能够诱发非霍奇金淋巴瘤发生的理论基础;也有理论认为,慢性抗原性刺激和克隆性增殖与皮肤 T 细胞淋巴瘤 (cutaneous T cell lymphomas,CTCLs)的发病密切相关。

最近的一种假说认为，硅胶破裂或者硅胶渗漏后硅胶化合物颗粒穿过假体包膜导致假体周围组织的慢性炎症反应,最终激活了抗原提呈细胞[18]。此外,硅胶可能在基因易感患者的 T 细胞慢性刺激中起辅助作用,与表面光的乳房植入体相比,表面粗糙的乳房植入体跟 BIA-ALCL 的发病有更强的相关性[19]。这种对 T 细胞的持续抗原刺激最终会导致癌突变，从而导致了包括 $CD30^-$ ALCL 在内的淋巴瘤的发病。引起乳房植入体患者慢性炎症反应的另一个原因可能是乳房假体周围的慢性细菌生物膜感染,包括革兰氏阴性杆菌，并在人体或有植入体的猪模型体内均能够起到 T 细胞的反应增敏作用[20]。T 细胞对附着在慢性细菌生物膜上的细菌成分的反应也会刺激免疫细胞上的 Toll 样受体的扩增[21]。前期相关研究表明，葡萄球菌超抗原内毒素（staphylococcal superantigen endotoxins,SSE)可能会促进那些在皮肤和鼻孔上定植有 SSE 的 CTCLs 患者的肿瘤生长[21]。

另外，该研究表明慢性细菌生物膜相关的微生物是导致 BIA-ALCL 的原因，同时也表明在有包膜挛缩患者的肿瘤样本微生物群与没有包膜挛缩患者的肿瘤样本微生物群有着明显差异[20]。后一项发现提示慢性细菌生物膜感染可能是导致 BIA-ALCL 的发病的一个始发因素，不同类型的细菌均能导致淋巴细胞的活化、扩增和致癌突变,最终导致淋巴瘤发生[20]。

最近的一项研究分析了 BIA-ALCL 肿瘤细胞的细胞因子和转录因子的表达,并证明了恶性 T 细胞来源于 Th1/Th17 细胞,该结论支持了慢性细菌和抗原刺激 T 细胞可能在 T 细胞克隆增殖中起重要作用,最终导致恶性淋巴组织增殖失控的理论[16]。该过程类似于慢性幽门螺杆菌感染导致胃黏膜相关淋巴

组织(mucosa-associated lymphoid tissue,MALT)淋巴瘤的发病过程[22]。

尽管还需要进一步的研究来深入地阐述 BIA-ALCL 的发病机制,而最近有一项研究是从 1 例 BI-A-ALCL 患者的种植体周围积液中提取细胞来进一步研究其发病机制[23]。研究人员已经建立了乳腺 T 细胞淋巴瘤细胞株,该细胞株与 BIA-ALCL 患者的恶性 T 细胞淋巴瘤非常相似,并希望借此探明这一临床实体瘤的发病特点[23]。由于 BIA-ALCL 和 pcALCL 具有相似的临床表现,因此对 BIA-ALCL 发病机制的研究也必将提高对 pcALCL 的认识。

3 临床表现

BIA-ALCL 不属于乳腺软组织的疾病,BIA-ALCL 表现为植入体周围积液(或血清肿)、乳房增大,其余三分之一表现为假体周围包裹的纤维囊[24]。在大多数研究中,局部肿胀是最常见的皮肤症状,较少见症状表现包括皮疹、瘙痒、疼痛、红斑、包膜挛缩和压迫感[24-25]。有些患者仅有皮肤表现,另有患者会有植入体周围积液和(或)肿块同时出现。还有些患者会出现包膜挛缩、腋窝淋巴结病和发热、盗汗和疲劳等非特异性症状[26]。

为了便于乳腺外科医生更好地认识 BIA-ALCL,我们回顾了文献中报道的一些病例,归纳了 BI-A-ALCL 患者可能出现的皮肤表现(附录 1)[27]。我们对关于乳腺植入体相关报道的非霍奇金淋巴瘤病例文献综述进行了筛查统计,共检出了 29 例 BIA-ALCL[24]。在这 29 例患者中有 4 例出现皮肤红肿,2 例有其他皮肤表现,其中 1 例为溃疡红斑,另 1 例为皮下结节[24]。在另一项研究中报道的 127 例 BIA-ALCL 患者中,3 例患者在诊断时出现了皮肤糜烂[28]。而且在这一文献报道中报道 5 例患者合并了累及同侧胸壁和乳房的丘疹。其他在文献中被提及的皮肤临床表现包括 5 例患者被诊断出 BIA-ALCL 之前出现了爆发性皮疹[29]。另有一篇文献报道了 1 例以皮肤损害为主要表现的 BIA-ALCL 患者[30]。这例患者的右侧乳房有几个皮肤结节,乳腺下方可见界限不清的红斑及斑丘疹[16]。

最后,Duvic 等[31]在 1995 年曾报道过与乳房植入体相关的 CTCLs 病例,文中提到在接受过假体植入体隆胸术的患者乳房皮肤出现了蕈样肉芽肿和 SéZary 综合征等临床表现。另一份报告指出,在患者诊断为 BIA-ALCL 之前,在其胸部皮肤出现了淋巴瘤样丘疹[10]。然而,由于病例数量有限,很难确定这些临床皮肤表现仅是偶发症状,或者与乳房植入体与 CTCLs 的发病之间具有相关性。

4 组织病理学特征与预后

BIA-ALCL 组织病理学与原发系统型累及皮肤的 ALCL 相似,因为它也具有高度多形性的 T 细胞、间变性、细胞核不规则以及核仁突出[25]。核分裂象易见,通常有炎症细胞的背景,包括小淋巴细胞、组织细胞和嗜酸性粒细胞[25]。通过分子生物学分析表明 BIA-ALCL 患者病变的 T 细胞的受体基因重新排列,均为 CD30+,而 CD4+和 CD43+呈高表达,B 细胞淋巴瘤 2(BCL2)呈现出免疫染色强阳性。然而,CD3 和 CD2 表达率仅分别为 30%~46%和 30%[25,32]。CD5、CD7、CD8 和 CD15 常常表达缺失[32]。

与 pcALCL 相似,大多数已报道的 BIA-ALCL 病例为 ALK 阴性表达。虽然在原发性系统型 ALCL 中,ALK 阴性表达常预示着疾病更具侵袭性,但 BI-A-ALCL 与 pcALCL 相似,ALK 阴性预示着一个缓慢的惰性疾病进程。在一项纳入了 39 例 BIA-ALCL 患者的研究中显示,97%患者为 ALK 阴性表达,而这些患者往往有一个良好的预后[33]。目前很少有与 BIA-ALCL 相关的死亡病例报告。大多数 BI-ALCL 患者可以治愈,Clemens MW 等[34]使用终身患病率(lifetime prevalence,LTP) 作为统计指标统计得出结论,BI-ALCL 患者的 3 年和 5 年总生存率分别为 93%和 89%。有淋巴结受累 (lymph node involvement,LNI))是一个独立的预后危险因素,LNI 的 BI-ALCL 患者和无 LNI 的 BI-ALCL 患者的 5 年总生存率分别为 75%和 97.9%(P=0.003)[35]。

BIA-ALCL 许多疾病特征与在 pcALCL 患者中观察到的相似,包括 ALK 阴性表达、缓慢的临床疾病进程以及治疗效果。

对于 pcALCL 患者,在接受传统全身化疗缓解后往往会复发,但不会影响患者的总体预后[36-37]。同样,有 23%BIA-ALCL 患者在全身治疗后复发,但这对患者的疾病结局并没有影响[33]。

在伴有乳房植入体周围积液的 BIA-ALCL 患者中,肿瘤细胞存在于乳房植入体周围的积液中,通常表现为一个缓慢疾病进程，在接受植入体连同其周围的纤维囊切除术后,预后往往比较良好。

5 诊断与治疗

具有皮肤特征的 BIA-ALCL 的诊断和治疗要准确、及时。皮肤组织活检应包括免疫过氧化物酶项目检查,包括所有 T 细胞标志物以及 CD30 和 ALK。T 细胞克隆扩增应该使用聚合酶链反应技术从皮肤活检组织中检测。核磁共振成像和计算机断层扫描是评估潜在淋巴结受累的常规方法。应用流式细胞检测技术检测 CD3、CD4 和 CD8，可对外周血受累患者的进行初步筛查。常规行乳腺超声检查，对患者乳房植入体及其周围积液定期进行监测评估。BIA-ALCL 外科治疗手段包括取出假体,抽净积液,切除假体包囊及受累淋巴结，但手术彻底切除乳房植入体及其纤维囊是治疗 BIA-ALCL 的基础，术前应及时完成所有影像学评估。虽然对于局限性病变的 BIA-ALCL 患者目前首选的治疗手段仍是外科手术后的随访观察，但是对于确定需要进行全身性化疗和(或)放射治疗的患者,需转诊肿瘤科、放射治疗科进一步治疗。全身化疗药物包括环磷酰胺、柔红霉素、长春新碱及强的松，个别患者使用了异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷[38-39]。由于非外科手段的疗效尚不确定，多数专家不建议对病变局限的 BIA-ALCL 患者使用全身化疗及放射治疗。

6 结论与展望

虽然大多数报道的 BIA-ALCL 病例的临床表现为乳房植入体周围积液或肿块形成，但也有一些病例有皮肤表现或皮肤溃疡同时合并有假体周围积液和(或)肿块形成。由于多数患者并不会及时关注到这些乳房皮肤的变化，乳腺外科医师应该提高对既往有乳房植入体患者的 BIA-ALCL 鉴别诊断的能力，另外有乳房植入体的患者对 BIA-ALCL 的充分认识尤为重要。在大多数情况下,BIA-ALCL 有良好的预后,但偶可发展为系统性疾病而影响患者预后。

随着乳房整形术及乳腺癌根治术后乳房重建术在临床的不断开展，临床上越来越多的患者会面临乳房植入体植入术后近期和远期并发症的困扰。BIA-ALCL 是与乳房植入体相关的恶性肿瘤，目前针对其是否与乳房植入体有直接因果关系，以及其发病机制、临床表现、诊断标准、治疗方法等一系列问题还缺乏比较深入的认识。

虽然 BIA-ALCL 主要表现为仅局限于乳房植入体周围区域的积液或肿块，但是皮肤损害往往先于这两种表现发生,或同时出现。因此,在乳腺癌术后乳房重建术中有假体植入的患者，在此后的跟踪随访过程中应该意识到，这组随访人群 BIA-ALCL 的患病风险较无假体植入乳腺术后的患者高，应严格执行随访,同时加强关于该疾病的临床及基础研究,以提高我国诊治乳房假体相关的 ALCL 水平。

参考文献：

[1] Cohen PL,Brooks JJ. Lymphomas of the breast:a clinicopathologic and immuno-histochemical study of primary and secondary cases [J].Cancer,1991,67(5):1359-1369.

[2] Talwalkar SS,Miranda RN,Valbuena JR,et al. Lymphomas involving the breast:a study of 106 cases comparing localized and disseminated neoplasms[J]. Am J Surg Pathol,2008,32(9):1299-1309.

[3] Stein H,Mason DY,Gerdes J,et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue:evidence that reed-sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells[J]. Blood,1985,66(4):848-858.

[4] Morris SW,Kirstein MN,Valentine MB,et al. Fusion of a kinase gene,ALK,to a nucleolar protein gene,NPM,in non-Hodgkin´s lymphoma[J]. Science,1994,267(5196):1281-1284.

[5] Swerdlow SH,Campo E,Pileri SA,et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. Blood,2016,127(20):2375-2390.

[6] Montes-Mojarro IA,Steinhilber J,Bonzheim I,et al. The pathological spectrum of systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL) [J].Cancers(Basel),2018,10(4):E107.

[7] Gascoyne RD,Aoun P,Wu D,et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase(ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma [J]. Blood,1999,93(11):3913-3921.

[8] Vose J,Armitage J,Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study:pathology findings and clinical outcomes[J]. J Clin Oncol,

2008,26(25):4124–4130.
[9] Braverman IM. Transformation in cutaneous T-cell lymphoma [J]. J Invest Dermatol,1993,101(3):249–250.
[10] Aladily TN,Medeiros LJ,Alayed K,et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma:a newly recognized entity that needs further refinement of its definition [J]. Leuk Lymphoma,2012,53(4):749–750.
[11] Aladily TN,Medeiros LJ,Amin MB,et al. Anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants:a report of 13 cases [J].Am J Surg Pathol,2012,36(7):1000–1008.
[12] de Jong D,Vasel WL,de Boer JP,et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants [J]. JAMA,2008,300(17):2030–2035.
[13] Mehta-Shah N,Clemens MW,Horwitz SM,et al. How I treat breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma[J]. Blood,2018,132(18):1889–1898.
[14] Doren EL,Miranda RN,Selber JC,et al. US. epidemiology of breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma[J]. Plast Reconstr Surg,2017,139(5):1042–1050.
[15] Clemens MW,Brody GS,Mahabir RC,et al. How to diagnose and treat breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma [J]. Plast Reconstr Surg,2018,141(4):586e–599e.
[16] Kadin M,Deva A,Xu H,et al. Biomarkers provide clues to early events in the pathogenesis of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma [J]. Aesthet Surg J,2016,36(7):773–781.
[17] Lowe DB,Storkus WJ.Chronic inflammation and immunologic-based constraints in malignant disease[J]. Immunotherapy,2011,3(10):1265–1274.
[18] Bizjak M,Selmi C,Praprotnik S,et al. Silicone implants and lymphoma:the role of inflammation[J]. J Autoimmun,2015,65:64–73.
[19] Srinivasa DR,Miranda RN,Kaura A,et al. Global adverse event reports of breast implant-associated ALCL:an international review of 40 government authority databases[J]. Plast Reconstr Surg,2017,139(5):1029–1039.
[20] Hu H,Jacombs A,Vickery K,et al. Chronic biofilm infection in breast implants is associated with an increased T-cell lymphocytic infiltrate:Implications for breast implant-associated lymphoma[J]. Plast Reconstr Surg,2015,135(2):319–329.
[21] Willerslev-Olsen A,Krejsgaard T,Lindahl LM,et al. Staphylococcal enterotoxin A (SEA) stimulates STAT3 activation and IL-17 expression in cutaneous T-cell lymphoma[J]. Blood,2016,127(10):1287–1296.
[22] Wang HP,Zhu YL,Shao W. Role of Helicobacter pylori virulence factor cytotoxin-associated gene A in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma [J]. World Journal of Gastroenterology,2013,19(45):8219–8226.
[23] Thompson PA,Lade S,Webster H,et al. Effusion-associated anaplastic large cell lymphoma of the breast:time for it to be defined as a distinct clinic- pathological entity [J]. Haematologica,2010,95(11):1977–1979.
[24] Kim B,Roth C,Chung KC,et al. Anaplastic large cell lymphoma and breast implants:a systematic review [J]. Plast Reconstr Surg,2011,127(6):2141–2150.
[25] Xu J,Wei S. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma:review of a distinct clinicopathologic entity [J]. Arch Pathol Lab Med,2014,138(6):842–846.
[26] Leberfinger AN,Behar BJ,Williams NC,et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma:a systematic review[J]. JAMA Surg,2017,152(12):1161–1168.
[27] Shahriari N,Ferenczi K,Heald PW. Breast implantassociated anaplastic large cell lymphoma:a review and assessment of cutaneous manifestations[J]. Int J Womens Dermatol,2017,3(3):140–144.
[28] Brody GS,Deapen D,Taylor CR,et al. Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants:Analysis of 173 cases [J]. Plast Reconstr Surg,2015,135(3):695–705.
[29] Laurent C,Delas A,Gaulard P,et al. Breast implant- associated anaplastic large cell lymphoma:two distinct clinicopathological variants with different outcomes[J]. Ann Oncol,2016,27(2):306–314.
[30] Alcalá R,Llombart B,Lavernia J,et al. Skin involvement as the first manifestation of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma[J]. J Cutan Pathol,2016,43(7):602–608.
[31] Duvic M,Moore D,Menter A,et al. Cutaneous T-cell lymphoma in association with silicone breast implants [J]. J Am Acad Dermatol,1995,32(6):939–942.
[32] Taylor CR,Siddiqi IN,Brody GS. Anaplastic large cell lymphoma occurring in associa-tion with breast implants:Review of pathologic and immunohistochemical fea- tures in 103 cases[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol,2013,21(1):13–20.
[33] Story SK,Schowalter MK,Geskin LJ. Breast implant-associated ALCL:a unique entity in thespectrum of CD30+ lymphoproliferative disorders [J]. Oncologist,2013,18(3):301–307.
[34] Clemens MW,Medeiros LJ,Butler CE,et al. Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma[J]. J Clin Oncol,2016,34(2):160–168.
[35] Ferrufino-Schmidt MC,Medeiros LJ,Liu H,et al. Clinicopathologic features and prognostic impact of lymph node

involvement in patients with breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma[J]. Am J Surg Pathol,2018,42(3):293-305.

[36] Kempf W,Pfaitz K,Vermeer MH,et al. EORTC,ISCL,and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders:Lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma[J]. Blood,2011,118(15):4024-4035.

[37] Shehan JM,Kalaaji AN,Markovic SN,et al. Management of multifocal primary cuta- neous CD30 anaplastic large cell lymphoma[J]. J Am Acad Dermatol,2004,51(1):103-110.

[38] Weathers WM,Wolfswinkel EM,Hatef DA,et al. Implant-associated anaplastic large cell lymphoma of the breast:Insight into a poorly understood disease[J]. Can J Plast Surg,2013,21(2):95-98.

[39] George EV,Pharm J,Houston C,et al. Breast implant-associated ALK-negative anaplastic large cell lymphoma:a case report and discussion of possible pathogenesis[J]. Int J Clin Exp Pathol,2013,6(8):1631-1642.

附录 1　伴有皮肤表现的乳房植入体相关的 T 淋巴细胞瘤病例报道

诊断	年龄(岁)	植入物种类	植入原因	从植入到诊断时间	皮肤表现	治疗	治疗后反应
Sézary 综合征ⅣA 期	38	硅胶	美容隆胸	3 年	上胸表浅荨麻疹最终演变为广泛的 剥脱性红皮病,肢端角化病	植入体摘除,γ 干扰素	皮肤恢复正常,反应良好
Sézary 综合征Ⅳ期	48	硅胶	美容隆胸	3 月	手掌和脚底鳞屑病	植入体摘除,纤维囊切除	8 年间呈良性疾病病程
蕈样霉菌病ⅣA 期	35	硅胶	未报道	11 年	乳房湿疹,激素难治性乳头瘤病及双乳对称的浅表红斑	植入体摘除,补骨脂素与紫外线,γ 干扰素	1994 年死亡
蕈样霉菌病ⅠA 期	53	硅胶	美容隆胸	20 年	左乳 8cm×13cm 萎缩性红斑	局部放疗	1993 年清除了病变
BIA-ALCL	53	硅胶	乳房重建	8 年	多发性红斑,皮肤结节/丘疹	CHOP 方案化疗,植入体摘除	治疗期间死于脓毒性休克
BIA-ALCL	56	硅胶	乳房重建	13 年	红斑性皮疹	植入体摘除	无疾病征象
BIA-ALCL	54	硅胶	美容隆胸	3 年	红斑性皮疹	植入体摘除,CAVP 方案化疗	死于该病
BIA-ALCL	74	硅胶	乳房重建	9 年	红斑性皮疹	ABDV 方案化疗,放射治疗	无疾病征象
BIA-ALCL	74	未报道	乳房重建	9 年	红斑性皮疹	植入体摘除,CAVP 方案化疗	无疾病征象
BIA-ALCL	58	硅胶	乳房重建	7 年	红斑性皮疹	CAVP 方案化疗	死于其他疾病
BIA-ALCL	28	硅胶	美容隆胸	未报道	左乳腺炎	未报道	在 40 个月的随访中存活
BIA-ALCL	50	硅胶	乳房重建	9 年	皮肤结节	CHOP 方案化疗	起初临床缓解,之后复发
BIA-ALCL	72	硅胶	乳房重建	32 年	皮肤溃疡	植入体摘除	未报道
BIA-ALCL	60	硅胶	乳房重建	4 年	痛性皮疹	植入体摘除	无病生存
BIA-ALCL	65	硅胶	乳房重建	35 年	左乳肿胀	双侧植入体摘除	在 12 个月的随访中临床表现良好
BIA-ALCL	58	硅胶	美容隆胸	2 年	右乳肿胀	植入体摘除,纤维囊切除,右侧乳房部分切除术	在 2.5 年的随访中无复发征象

ABDV:阿霉素,博莱霉素,长春新碱,达卡巴嗪;BIA-ALCL:乳房植入体相关性间变性大细胞淋巴瘤;CAVP:环磷酰胺,阿霉素,长春新碱和强的松;CHOP:环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松龙。