

# 原发性乳腺淋巴瘤的诊断治疗与预后

【作者】 宋岩 黄镜 王金万

中国医学科学院肿瘤医院 (北京 100021)

【中图分类号】 R733.4 ;R730.4 ;R730.5

【文献标识码】 B

原发性乳腺淋巴瘤 (primary breast lymphoma, PBL) 是一种特殊类型的淋巴瘤, 临床较为少见, 占乳腺恶性肿瘤及结外非何杰金淋巴瘤的比例均较低, 国内外未见大宗病例报告, 患者绝大部分是女性, 男性发病率极低。PBL 的临床表现不易与乳腺其他恶性肿瘤区分, 但乳腺淋巴瘤一般诊断时肿块较乳腺癌为大, 且生长更加迅速, 而皮肤改变、红斑、乳头溢液等症状并不常见。诊断上 PBL 主要依靠术后病理, 绝大部分的 PBL 病理类型为 B 细胞来源, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 为主要类型, 占 40%~70%, 而低度恶性的黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤 (MALT) 占 8.5%~35%。患者的治疗主要依靠化疗为主的综合治疗, 方案以 CHOP 或类似 CHOP 为主, 但本病的一个特点在于中枢神经系统 (CNS) 的复发率较高。PBL 的预后较乳腺癌为佳, 5 年生存率 9%~85%。

为进一步提高对 PBL 的认识, 本文综述 PBL 的诊断治疗进展。

## 1 流行病学

PBL 的发病率较低, 其发病率占乳腺恶性肿瘤的 0.04%~1.1%<sup>[1~6]</sup>, 占结外非何杰金淋巴瘤的 1.7%~2.2%<sup>[1~3]</sup>。其中绝大部分发生于女性, 中位发病年龄 55 岁 (17~90 岁), 约有 15% 的病例发生于妊娠或哺乳期的年轻妇女 (中位年龄 28 岁), 且年轻女性 Burkitt 或 Burkitt 样淋巴瘤更多见<sup>[1]</sup>。仅约 1% 的乳腺恶性肿瘤发生于男性, 而男性的 PBL 更为罕见<sup>[4]</sup>。中国医学科学院肿瘤医院报告 1986~2003 年共收治 PBL 15 例, 其中男性 2 例<sup>[2]</sup>。G. Mpallas 等曾有个例报告<sup>[4]</sup>。

## 2 临床特征

PBL 发病时大多数 (85%) 患者为乳腺无痛性包块, 多见于乳腺外上象限, 左右乳比例近似, 少部分可为双侧乳腺受侵 (5%~25%)<sup>[1]</sup>。皮肤改变、红斑、乳头溢液、橘皮样变等并不多见<sup>[5]</sup>, 但可伴有腋淋巴结肿大, 约占 13%~50%<sup>[10]</sup>。其临床特征不易与乳腺癌相区别, 但 PBL 诊断时肿块多比乳腺癌大且肿块生长较乳腺癌更快。Yeon Hee Park 等测量 8 例 PBL 肿块大小为 1~5cm, 其中大于 2.5cm 者占 75% (6/8)<sup>[3]</sup>。SABATE 等报告 12 例 PBL, 平均肿块大小 4.6cm<sup>[10]</sup>。PBL 患者大部分无发热、盗汗、体重减轻等症状。

## 3 诊断

目前国内外报告大部分采用 WISEMAN 和 LIAO 的诊断标准: ①乳腺肿瘤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乳腺为首发部位或最主要的受侵部位, 同时或随后有同侧腋下淋巴结累及, 但当累及的淋巴结大而乳腺肿块较小或肿块位于腋尾时, 则考虑淋巴结起源的恶性淋巴瘤。④无同时存在的广泛播散的淋巴组织增生疾病。⑤骨髓穿刺结果正常<sup>[1~3]</sup>。

按 ANN ARBOR 分期诊断时多为 IE 或 II E。由于 PBL 临床少见且临床特征又与乳腺癌十分相似, 故初次诊断时容易误诊为乳腺癌。影像诊断方面乳腺照相 (MMG)、MRI、CT、B 超、骨扫描等 PBL 与乳腺癌无明显区别。有报道 <sup>67</sup>Ga (镓-67) 造影于 PBL 病灶处可形成浓聚, 当乳腺出现快速增长的肿块时 <sup>67</sup>Ga 造影有助于诊断, 对 170 例何杰金病 (HD) 和非何杰金淋巴瘤 (NHL) 患者

$^{67}\text{Ga}$ 显像研究, 诊断 HD 或 NHL 敏感性分别为 93% 和 89%, 特异性均为 100%。不仅如此,  $^{67}\text{Ga}$ 造影在所有复发的 PBL 病灶处仍有浓聚。有学者对 50 例患者观察, 发现 11 例在 5 个疗程化疗后病灶仍摄取  $^{67}\text{Ga}$  的弥漫大细胞 NHL 的患者中, 8 例近期死亡, 由此指出, 若淋巴瘤患者经 3~5 疗程化疗后  $^{67}\text{Ga}$  显像仍阳性, 则应及时改变方案<sup>[7, 12]</sup>。另外, TAKAO 等报告 IL-2R 水平有助于 PBL 复发诊断, 并能反映一定肿瘤负荷<sup>[7]</sup>。但总体来说  $^{67}\text{Ga}$  造影、IL-2R 水平检测均只能作为辅助诊断, 因此 PBL 主要诊断标准仍为肿瘤切片病理及免疫组化。

对乳腺不明原因肿块也可采用细针穿刺吸取细胞学 (FNAC) 检查。N. Gopendro singh 等<sup>[8]</sup>曾总结 12 例有病理证实的 PBL 患者的 FNAC 结果, 其中 8 例诊为 NHL 和 HD, 且与病理相符; 2 例诊断为恶性肿瘤倾向于 NHL, 最终病理结果分别为分化差恶性肿瘤和神经内分泌癌; 1 例为 NHL 与白血病区分, 病理诊断为 NHL; 1 例为白血病样沉着, 而病理诊断为急性心肌梗死 (AML)。该研究显示细胞学与病理完全符合率达 75% (9/12), 而剩余 3 例也与病理结果近似, 但细胞学无法区分具体亚型, 仅能提示分化程度。Pascale Hummel Levine 等总结 19 例乳腺原发和继发淋巴瘤的 FNAC 结果, 其中原发淋巴瘤 8 例, B 细胞来源 7 例 (7/8), T 细胞来源 1 例 (1/7), 但其中能再区分具体亚型的仅 3 例 (3/8), 占 42%。继发乳腺淋巴瘤 11 例, 其中 10 例 (10/11) 可再具体区分大细胞、小细胞或浆细胞来源, 占 91%。如此看来, 乳腺继发淋巴瘤比原发淋巴瘤更容易进一步诊断。总体来说 FNAC 基本上可用于 PBL 与乳腺其他恶性肿瘤的初步诊断, 但仅少部分能进一步明确亚型。由于淋巴瘤的具体亚型对治疗和预后具有临床指导意义, 因此 FNAC 并不能完全代替组织病理切片及免疫组化。

#### 4 病理特征

PBL 病理类型绝大部分为 B 细胞来源, 占

90% 以上, 而 T 细胞来源仅占约 3%<sup>[1]</sup>。B 细胞来源中弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 占有 PBL 的 40%~70%, 低度恶性的黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤 (MALT) 占 8.5%~35%<sup>[5]</sup>。黄鼎智等报告 PBL 15 例, DLBCL 占 40% (6/15), MALT 占 26.6% (4/15)。M B Longhrey 等报告 14 例乳腺淋巴瘤, 原发乳腺淋巴瘤占 9 例, 其中 6 例为 DLBCL, 占 66.7% (6/9)<sup>[11]</sup>。

#### 5 治疗

由于 PBL 发病率低, 目前国际上并无大型临床研究, 治疗上与其他部位的淋巴瘤大致相同, 包括肿块的局部切除, 术后联合化疗及局部放疗。对 PBL 患者行乳腺改良根治术同单纯乳腺肿块切除术相比, 对远期生存及复发率并无明显改善, 而局部控制方面与单纯大块切除加放化疗亦无明显区别, 且其创伤较大, 目前绝大部分作者认为无需进行根治术, 行局部肿物切除即可达到局部控制目的, 又能提供准确病理诊断。

PBL 放疗同手术一样, 目的在于局部控制, 若 PBL 分期较早 (I 或 II 期), 可行局部放疗, 放射治疗范围一般包括乳腺、同侧腋下淋巴结及锁骨上淋巴结引流区, 剂量也与其他部位淋巴瘤相似, 为 DT40~50Gy。有报告对乳腺 B 细胞淋巴瘤局部放疗 35Gy/17~20f, 其局部控制率达 75%~78%<sup>[6]</sup>。

联合化疗针对范围较为广泛或病理恶性程度较高的 PBL 患者, 如 DLBCL, 此类型占 PBL 的比例较高, 且为高一中度恶性。化疗方案以含有蒽环类药物为基础, CHOP 或 CHEP 方案为常用一线方案。目前有观点认为, 对中、高度恶性淋巴瘤, CHEP 疗效要优于 CHOP。一般化疗 4~10 周期 (中位 6 周期)。局部切除后再加放、化疗, 大部分患者可达完全缓解 (CR)。Yeon Hee Park 等治疗 9 例患者, 初次联合治疗后全部达 CR, 其中 3 例无病生存 25~27 个月。D Gholam 等治疗 20 例患者, 初次联合治疗后 CR 率达 80% (16/20), 另有 2 例达大部分缓解 (GOOD PR)。但值得注意的是, 有 4 例病人出现 CNS 的复发, 2 例为最初的 CR 患者,

2 例为 GOOD PR 患者, 复发时 1 例为单纯 CNS 复发, 3 例同时伴有其他部位 (对侧乳腺、骨、上颌窦、腹腔淋巴结) 受侵, 4 例患者都给予鞘内化疗并联合全身解救化疗, 于复发后 3、6、10、13 个月时死亡。曾有报道, 1990 年之前共 257 例 PBL 中 35 例出现 CNS 受侵, 占 13.6%。另外, CNS 受侵占全部 PBL 比例, HA 报告为 12%, AU 报告为 27%, WANG 报告为 20%<sup>[1]</sup>, Sandhya 报告为 20%<sup>[9]</sup>。由此看来 PBL 较其他部位淋巴瘤更容易出现 CNS 受侵, 而且一旦受侵后预后较差, 大部分作者主张预防性鞘内化疗, 因无随机对比结果, 尚存争议。

## 6 预后

有报告说, 影响 PBL 预后的因素主要为病理类型, 其中中心母细胞型预后最差, 而低度恶性 PBL 预后最佳。其他如肿瘤大小、双侧乳腺受侵、腋淋巴结受侵等对预后影响不大。5 年生存率 9%~85%<sup>[4]</sup>, 其中 DLBCL 约为 70%, MALT 略高, 为 85%<sup>[5]</sup>。随着 PBL 治疗的进一步发展, 尤其是含蒽环类化疗方案的应用, 目前 PBL 患者的生存期较前有所延长, 并有部分患者存在治愈的可能。Ronaldf 治疗 3 例 DLBCL 患者, 一个行单纯乳腺切除加化疗 (MACOP-B), 一个行化疗 (Promace-Cytabom) 加放疗, 另一个行单纯乳腺切除加放疗和化疗 (CHOP), 到其发稿时分别无病生存 135、67、24 个月。总体来看, PBL 预后较乳腺癌为佳。

## 【参考文献】

[1] Gholam D, Bibeau F, El Weshi A, Bosq J, Ribrag V. Primary-breast lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 2003 Jul, 44(7): 1173~

1178

[2] Huang DZ, He XH, Yang S, Shi YK. Clinical and pathological analysis of 15 cases with primary breast lymphoma. *Ai Zheng*, 2004 Aug, 23(8): 939~942

[3] Park YH, Kim SH, Choi SJ, Ryo BY, Kang YK, Lee SS. Primary malignant lymphoma of the breast: clinicopathological study of nine cases. *Leuk Lymphoma*, 2004 Feb, 45(2): 327~330

[4] Mpallas G, Simatos G, Tasidou A, Patra E, Galateros G, Lakiotis G, Papanicolaou S, Mpallas E, Anagnostou D. Primary breast lymphoma in a male patient. *Breast*, 2004 Oct, 13(5): 436~438

[5] Pinheiro RF, Colleoni GW, Baiocchi OC, Kerbauy FR, Duarte LC, Bordin JO. Primary breast lymphoma: an uncommon but curable disease. *Leuk Lymphoma*, 2003 Jan, 44(1): 149~151

[6] Briggs JH, Algan O, Stea B. Primary T-cell lymphoma of the breast: a case report. *Cancer Invest*, 2003, 21(1): 68~72

[7] Imai T, Shiga T. Primary non-Hodgkin's malignant lymphoma of the breast: long-term follow-up. *Breast*, 2004 Apr, 13(2): 152~154

[8] Singh NG, Kapila K, Dawar R, Verma K. Fine needle aspiration cytology diagnosis of lymphoproliferative disease of the breast. *Acta Cytol*, 2003 Sep-Oct, 47(5): 739~743

[9] Pruthi S, Stafyla VK, Phillips SW, Porrata LF, Reynolds CA. Primary mammary (non-Hodgkin) lymphoma presenting as locally advanced breast cancer. *Mayo Clin Proc*, 2004 Oct, 79(10): 1310~1314

[10] Giron GL, Hamlin PA, Brogi E, Mendez JE, Sclafani L. Primary lymphoma of the breast: a case of marginal zone B-cell lymphoma. *Am Surg*, 2004 Aug, 70(8): 720~725

[11] Loughrey MB, Windrum P, Catherwood MA, Alexander HD, Markey GM, McManus DT, Morris TC. WHO reclassification of breast lymphomas. *J Clin Pathol*, 2004 Nov, 57(11): 1213~1214

[12] 谭天秩. 临床核医学 (第二版). 人民卫生出版社, 2003, 6

(上接第 62 页)

商品名	生产厂家	商品名	生产厂家
促粒素 (注射剂)	广西北海方舟制药	赛格力 (注射剂)	上海三维生物技术
里亚金 (注射剂)	哈尔滨里亚哈尔生物制品	诺依托罗津 (注射剂)	日本中外制药
瑞白 (注射剂)	山东齐鲁制药厂	特尔津 (注射剂)	厦门特宝生物工程
白特喜 (注射剂)	山东科兴生物制品	吉姆欣 (注射剂)	石家庄华北制药

### 别名

雷诺司替、重组人体白细胞生成素、雷诺格拉斯蒂姆、扭白精、人重组粒细胞集落刺激因子、非雷司替、促白细胞生成素、非拉替姆、来格司亭、法欣、吉塞欣、rh G-CSF、recombinant human granulocyte colony stimulating factor、neupogen、lenograstim、gram、RG-CSF、R-MethuG-CSF、RHG-CSF、lenograstin