

文章编号 1672-3384(2005)-02-0021-03

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%^[1~6], 占结外非何杰金淋巴瘤的 1.7%~2.2%^[1~3]。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^[1]。仅约 1% 的乳腺恶性肿瘤发生于男性, 而男性的 PBL 更为罕见^[4]。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^[2]。G. Mpallas 等曾有个例报告^[4]。

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%)^[1]。皮肤改变、红斑、乳头溢液、橘皮样变等并不多见^[5], 但可伴有腋淋巴结肿大, 约占 13%~50%^[10]。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)^[3]。SABATE 等报告 12 例 PBL, 平均肿块大小 4.6cm^[10]。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^[1~3]。

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, 故初次诊断时较容易误诊为乳腺癌。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 ⁶⁷Ga (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 ⁶⁷Ga 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}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}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}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}Ga 显像仍阳性, 则应及时改变方案^[7,12]。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^[7]。但总体来说 ^{67}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^[8] 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 与白血病样区分, 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%^[1]。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%^[5]。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)^[11]。

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%^[6]。

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%^[1]，Sandhya 报告为 20%^[9]。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%^[4]，其中 DLBCL 约为 70%，MALT 略高，为 85%^[5]。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,Ryoo 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,GalaterosG,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,Kerbaux FR,Duarte LC,Bordin JO. Primary breast lymphoma: an uncommon but curable disease. Leuk Lymphoma,2003Jan,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,Broggi E,Mendez JE,Sclafani L. Primarylymphoma 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,AlexanderHD,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 colonystimulating factor、neupogen、lenograstim、gram、RG-CSF、R-MethuG-CSF、RHG-CSF、lenograstin			