

# 原发性乳腺恶性淋巴瘤诊断及治疗进展

 吴微峰 崔敏<sup>通讯作者</sup>

(暨南大学附属珠海医院 519000)

**摘要:**原发性乳腺淋巴瘤(PBL)是一种十分罕见的血液系统病变,本文对国内外关于此病的研究进行分析,明确此病的诊断、治疗、预后特点,结果显示此病以女性患者居多,通常以单侧乳房肿块为此病的首发症状,采取影像学检查时缺少特异性特征,穿刺及病理学检查是目前诊断此病的金标准,局部手术通常用于病理诊断,目前对于此病的主要治疗方式是化疗联合靶向治疗,并辅以放疗可改善患者预后、降低复发风险,但是目前对于预防性鞘内注射相关研究仍有较大争议,预后效果与病理分类及临床分期、是否累及结外器官均有关联。

**关键词:**原发性乳腺淋巴瘤; 诊断; 治疗; 弥漫大B细胞淋巴瘤

Progress in diagnosis and treatment of primary breast malignant lymphoma

Wu Weifeng Cui Min<sup>Correspondent Author</sup>

Zhuhai Hospital Affiliated to Jinan University 519000

[Abstract] Primary breast lymphoma (PBL) is a rare disorder of the blood system. This article analyzes the research on this disease at home and abroad to clarify the diagnosis, treatment, and prognosis characteristics of this disease. The results show that this disease is predominantly female patients, usually with a unilateral breast mass as the first symptom of this disease, and lacks specific features when taking imaging examinations. Puncture and pathological examinations are currently the gold standard for diagnosing this disease. Local surgery is usually used for pathological diagnosis. Currently, the main treatment for this disease is chemotherapy combined with targeted therapy, supplemented by radiotherapy, which can improve the prognosis of patients and reduce the risk of recurrence. However, there is still considerable controversy about research related to preventive intrathecal injection, and the prognosis is related to pathological classification and clinical stage, as well as whether extranodal organs are involved.

[Key words] Primary breast lymphoma; diagnosis; Treatment: diffuse large B-cell lymphoma; large B-cell lymphoma

恶性淋巴瘤的主要发病位置为淋巴结,仅有少数情况会在淋巴结外或非淋巴结组织中发生。位于乳腺的淋巴瘤较少,根据是否原发于乳腺又可分为原发性乳腺淋巴瘤(PBL)和继发性乳腺淋巴瘤(SBL)。前者为原发于乳腺,累及或未累及腋窝淋巴结,而且锁骨上淋巴结以及内乳区淋巴结受累者也归为PBL范围<sup>[1]</sup>;后者是指全身淋巴瘤同时或是继发于乳腺者<sup>[1]</sup>。本文主要对PBL的诊断、治疗及预后展开综述。

## 1 病因及流行病学

### 1.1 流行病学

PBL的发病率较低,占有原发性乳腺恶性肿瘤的0.4~1%,原发于乳腺的非霍奇金淋巴瘤中最为多见的病理类型是弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL),占比达60~80%<sup>[2]</sup>。在亚洲,45~53岁是此病的高发年龄,在西方国家,62~64岁是此病的高发年龄。PBL的发病具有双峰分布的特点,30~35岁患者的主要病理类型是伯基特淋巴瘤(BL),55~60岁患者的主要病理类型是DLBCL以及黏膜相关淋巴瘤组织淋巴瘤(MALT)<sup>[2]</sup>。

### 1.2 发病机制

目前,对于PBL的发病机制,主要有以下6种学说:①雌激素,此病患者中有98%的患者都在孕产期以后;此时期女性体内雌激素分泌旺盛,性别以及发病时间的差异提示了雌激素在此病发生发展中的重要作用<sup>[3]</sup>。②自身免疫性疾病,此病的发生与自身免疫性甲状腺炎之间具有关联,这也提示了自身免疫性疾病在此病的发生中可能起到了促进作用。③组织亲和性,国际结外淋巴瘤研究组(IELSG)称此病经系统性治疗后,乳腺再发率为42%,这提示了乳腺组织的高亲和性也可能在此病的发生中起到了重要作用。④黏膜相关淋巴瘤组织肿瘤,女性在哺乳期乳腺行使黏膜免疫系统的功能<sup>[4]</sup>,正常情况下乳腺也可能含有淋巴样组织,因此,一旦黏膜免疫系统发生病变,则易对乳腺造成侵犯。⑤胸部植入假体,隆胸时植入的硅胶可能会引发隆胸相关间变性大细胞淋巴瘤(BIA-ALCL)。⑥多数研究认为,此病的起原为乳房内淋巴结,也有少数学者持不同看法。

## 2 临床表现

PBL的主要临床表现即为单侧乳房肿块无痛性迅速增大,以右侧多发,且多为外上象限,双侧同发的情况极少,偶可见弥漫性浸水痘带状疱疹病毒或对皮肤造成侵袭而引起炎症反应,与炎性乳腺癌(IBC)类似。皮肤回缩、红斑等局部炎症体征多与高度恶性淋巴瘤或者弥漫性实质受累具有密切关联。近50%的患者会伴有同侧腋窝淋巴结转移的情况,也有极少数患者病情隐匿,在常规体检中无意发现;偶有患者伴有头晕、头痛或是意识模糊等情况。

## 3 诊断及分期

(1) 诊断标准:目前对于此病的诊断主要以病理活检以及细胞学检查为准。有学者发现,对此病患者术前乳房肿块针吸细胞学检查时的阳性率可达到86%,因此认为可将此方法作为术前诊断的常规使用方法。对于高度疑似PBL的患者,还需要进行神经系统(CNS)检查以明确是否累及CNS。对于此病的诊断标准:①首发部位为乳腺;②病理诊断为乳腺恶性淋巴瘤;③即往无乳腺以外的其他恶性淋巴瘤病史;④除同侧腋窝淋巴结外并不同时存大广泛传播的淋巴瘤灶<sup>[4]</sup>。更新的标准中将同侧锁骨上淋巴结累及的情况也归为此病。

(2) 影像学诊断,超声诊断此病时缺乏特异性,一般不采取超声诊断。CT能够反映出肿物的密度以及浸润情况、范围等。磁共振成像(MRI)诊断此病时若ADC值显著下降、皮肤弥漫增厚、乳头无凹陷时应高度怀疑是PBL。MRI用于评估多中心、多灶性病变更程度以及分期、临床疗效、复发时均有较高应用价值。氟脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层扫描(X线)计算机断层成像仪(PDG-PET/CT)在评估此病分期、治疗反应以及发现淋巴结或结外淋巴瘤等方面时,特异性及敏感度均较高。FDG摄取程度可用于鉴别非霍奇金淋巴瘤(NHL)是否具有侵袭性,通常情况下,标准摄取值(SUV)大于10则提示具有侵袭性,SUV衰减则提示了治疗有效。

### (3) 细胞学诊断

术前进行细胞学检查能够降低误诊风险,并可减少过度治疗的情况出现。细胞学检查主要通过细胞角蛋白的表达来鉴别乳腺淋巴瘤和原发性乳腺癌。在淋巴瘤中,细胞角蛋白为阴性,在原发性乳腺癌中,细胞角蛋白为阳性。若为黏膜相关的淋巴瘤,因淋巴上皮病变也可能出现细胞角蛋白阳性的情况。

### (4) 病理学诊断

PBL病理类型主要有以下几种:DLBCL、边缘区淋巴瘤(MZL)、滤泡淋巴瘤(FL)、Burkitt淋巴瘤及T细胞淋巴瘤(TCL),其中DLBCL占比最高。

### (5) 分期

对于此病的分期,一般以2010版Ann Arbor标准执行,若仅累及单侧乳腺,伴或不伴同侧腋窝淋巴结均为早期(IE、IIE期),累及双侧乳腺为IV期<sup>[5]</sup>。

## 4 治疗

(1) 手术治疗,因此病的影像学检查缺乏特异性,因此多会被误诊为乳腺癌而进行手术治疗,但是单纯的乳房切除治疗并不能提高PBL患者的生存率,乳腺根治术也无法使此病患者获益,对伴有淋巴结症状的患者行腋窝淋巴结清扫对此病患者的生存也无益处。有学者对333例接受手术治疗的此病患者进行了观察,结果显

(下转第269页)

(上接第 258 页)

示 I E、II E 期患者的 5 年总生存率分别为 40.5% 和 20.5%。因此可见对于 PBL 患者采取盲目的乳房切除术治疗并不会提升患者生存率。

(2) 化疗, 目前, 治疗 PBL 时的主要方式即为化疗, 蒽环类药物为基础化疗方案, 一线化疗方案为: 环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松 (CHOP)。日本的一项研究中称, 此病患者术后接受规律的化疗可提升患者的总生存率。

(3) 靶向治疗, 尽管利妥昔单抗 (rituximab, R) 可提高 DLBCL 患者的缓解率和生存率, 但是应用 R-CHOP 方案治疗 PBL 并未达成专家共识。有学者收集了 104 例 PBL 患者并分别对其使用了 CHOP 和 R-CHOP 方案进行治疗, 中位随访时间长达 78.3 个月, 结果显增, 两组患者的部分缓解率 (CR)、5 年无病生存期 (DFS) 以及 5 年总生存期 (OS) 对比均无统计学意义。但是也有学者肯定了利妥昔单抗在 PBL 治疗中的应用价值, 认为利妥昔单抗联合化疗可提高患者 5 年无进展生存期几率。

(4) 放疗, 放疗不仅能改善此病患者预后, 还可降低复发风险, 尤其是对于没有累及双侧乳腺、无腋窝淋巴结转移的患者而言具有较高的应用价值。有学者经研究显示, 对于未累及腋窝淋巴结的 PBL 患者, 采取放疗可明显提升患者的 OS 并降低死亡率。还有研究认为放疗是影响此病患者预后效果的独立因素。目前, 对于放疗的部位, 主要选择累及部位的同侧乳房, 若已累及对侧乳腺或淋巴结时也应采取放疗治疗, 一般情况下, 使用的剂量为 40-50Gy, 但是对于锁骨上淋巴引流区域是否应采取预防性照射目前仍有较

大争议。

(5) 鞘内注射, 《NCCN 淋巴瘤治疗指南》中推荐对此病患者进行预防性鞘内化疗, 因为通过此干预方案可预防此病患者 CNS 复发。但是是否应进行预防性鞘内化疗仍存在争议。目前, 对于无危险因素 I E、II E 期患者一般不建议进行预防性鞘内注射。

#### 5 预后

PBL 患者预后效果主要与淋巴瘤类型、分期以及病程阶段相关。与乳腺癌相比较而言, 此病的恶性程度会理高且病情进展的也更快。既往文献中对于 PBL 患者预后效果的影响因素研究结果也并不一致<sup>[8]</sup>。

#### 6 小结

PBL 是一种比较少见的疾病, 最常见的病理类型是 DLBCL, 临床上患者的首发症状主要为无痛性的乳腺增大, 通过影像学检查诊断此病缺乏特异性表现, 因此临床诊断主要依据组织病理学检查, 是否累及对侧乳房、是否发生远处转移对此病的诊断、治疗、预后均有重要影响。化疗是此病的主要治疗方案。

#### 参考文献:

[1] Sharma S, Dorwal P, Sachdev R, et al. Primary follicular lymphoma of the breast: a rare clinical entity diagnosed using tissue flow cytometry[J]. Indian journal of hematology & blood transfusion, 2015, 31 (2): 300-301.

[3] Mouna B, Saber B, Tijani EH, et al. Primary malignant non-Hodgkin's lymphoma of the breast: a study of seven cases and literature review[J]. World Journal of Surgical Oncology, 2012, 10(1):217.