

原发性乳腺淋巴瘤的研究进展

黄瑛 徐卫 李建勇

Research advances in primary breast lymphoma Huang Ying, Xu Wei, Li Jianyong

Corresponding author: Li Jianyong, Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China. Email: lijianyonglm@medmail.com.cn

原发性乳腺淋巴瘤(primary breast lymphoma, PBL)是一种发病率较低的淋巴瘤亚型,约占恶性乳腺肿瘤的0.5%,占非霍奇金淋巴瘤(NHL)的1%、结外淋巴瘤的2%^[1-3]。PBL包含多种组织学亚型,最常见的是弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)(56%~84%),其他少见的类型包括边缘区淋巴瘤(MZL)(9%~28%)、滤泡淋巴瘤(FL)(10%~19%)、伯基特淋巴瘤(BL)($<6\%$),罕见的包括间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、外周T细胞淋巴瘤-非特指型(PTCL-NOS)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、淋巴浆细胞淋巴瘤(LPL)、霍奇金淋巴瘤(HL)等^[1,4]。近年来与隆胸相关的ALCL受到越来越多的关注。

一、PBL的诊断

1972年Wiseman和Liao提出的PBL诊断标准^[5]至今仍被广泛使用:病灶位于乳腺,既往无其他部位淋巴瘤史,不存在全身广泛播散及乳腺外淋巴瘤病变,可有同侧腋窝淋巴结累及。

二、PBL的临床特征

PBL主要发生于女性,男性病例偶有报道^[6],提示性激素可能与PBL发病相关。西方国家患者的发病年龄为62~64岁,亚洲国家为45~53岁。多为单侧乳腺发病,右侧多于左侧(62%对37%)^[7],且病变多位于外上象限^[8]。4%~13%的患者为双侧发病^[7],多见于妊娠或哺乳期患者^[9]。双侧PBL患者的预后较单侧差^[10]。Guo等^[11]研究了1991至2007年的45例PBL患者,其中42例单侧PBL患者中只有1例累及中枢神经系统(CNS),而3例双侧PBL患者均有CNS累及,双侧PBL患者的无进展生存(PFS)期短于单侧PBL(5.8年对0.7年, $P<0.001$)。

PBL的临床症状不典型,以无痛性乳腺肿块进行性增大最为常见,肿块直径中位数为3 cm^[7],乳头内陷、橘皮样改变

少见,发热、盗汗、体重减轻等全身症状也少见^[12]。B症状少见可能与其病灶位置局限,不存在全身广泛播散及乳腺外淋巴瘤病变有关。PBL可以有红斑和水肿等炎性乳腺癌的表现^[13]。20%以上患者的病变是在乳腺钼靶X线检查时发现的^[4]。乳腺钼靶X线或超声并不能很好地区分乳腺淋巴瘤和乳腺癌,且发现时往往已经有较明显的肿块,因此影像学筛查的诊断作用不大^[7]。PET-CT在PBL的诊断、分期、治疗反应评价和监测复发等方面均有价值^[14]。乳腺肿块FDG摄取增高时,应考虑到PBL的可能性。单靠临床表现和影像学表现,PBL难以与其他乳腺恶性肿瘤区分,确诊仍需要活检病理证实^[4]。

三、PBL分期和预后

PBL的分期依赖于PET-CT和骨髓活检。根据文献^[5]的定义,PBL只有I E期(局限于乳腺内)和II E期(累及腋窝淋巴结),诊断时70%的患者为I E期^[2]。I E期患者5年总生存(OS)率为78%~83%,II E期患者为20%~57%^[4]。对于双侧乳腺发病的患者,到底该归为I E期、II E期还是IV期仍有争议^[4]。以下因素可能预示着较差的预后:Ann Arbor分期>I E、较差的体能状态^[15]、高乳酸脱氢酶(LDH)、肿块 $>4\sim 5\text{ cm}$ ^[16]、红细胞沉降率 $>30\text{ mm/h}$ ^[17]、血清可溶性IL-2 $>1\ 000\text{ kU/L}$ ^[18]、累及双侧乳腺、高肿瘤微血管密度^[19]、分期调整的国际预后指数(年龄 >60 岁、ECOG ≥ 2 分、Ann Arbor分期II期、LDH高于正常)评分 >2 ^[7,20]等。

四、治疗

1. 手术治疗:在一项日本的包含380例PBL患者的回顾性研究中,单纯手术的I E期和II E期患者,5年OS率分别为40.5%和20.5%。在手术基础上联合化疗,OS率分别提高至57.2%和47.0%^[21]。Jennings等^[22]分析了文献报道的465例PBL患者,发现乳房切除术不能改善OS,也不能预防复发。Radkani等^[23]回顾了30年收治的28例PBL患者,发现在随访过程中复发或进展的7例患者中6例曾接受过手术治疗。以上3项回顾性研究均未显示手术治疗能够改善患者的生存。更有甚者,国际结外淋巴瘤研究组(IELSG)的数据提示根治性乳腺切除术增加了死亡风险($HR=2.4, 95\%CI\ 1.2\sim 4.8, P=0.030$)^[10]。应避免明确诊断所需活检之外的手术干预。PBL易被误诊为乳腺癌而行乳腺切除术,一旦明确诊断为PBL,在伤口愈合后应尽快施以放疗加化学免疫治疗^[4]。而近年来颇受关注的隆胸相关ALCL,治疗首选手术切除纤维囊和乳房假体。Miranda等^[24]随访了1997至2012年文献报道的60例植入性隆胸手术后ALCL患者:42例(70%)患者病变局限于纤维囊内,表现相对惰性,切除纤维囊和乳房假体后完全缓解(CR)率达93%,联合全身化疗并

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.12.017

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院、江苏省人民医院血液科

通信作者:李建勇, Email: lijianyonglm@medmail.com.cn

不能改善OS($P=0.44$)和PFS($P=0.28$);18例(30%)有乳腺肿块的患者临床表现侵袭,其OS($P=0.052$)和PFS($P=0.005$)差于病变局限于纤维囊内的患者,CR率为72%。

2. 化疗:关于PBL的一线化疗方案目前尚未达成共识,但公认需包含至少4个周期的以蒽环类药物为基础的治疗。Yhim等^[25]发现少于4个周期的化疗对5年PFS和OS都有不利影响($P<0.001$)。Aviles等^[26]分析了104例接受CHOP方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+氢化泼尼松)或R(利妥昔单抗)-CHOP方案治疗的原发乳腺DLBCL(PB-DLBCL)患者资料,其中77例为非生发中心(non-GCB)起源。接受R-CHOP方案治疗的患者中,生发中心(GCB)起源型患者的CR率、无病生存(DFS)率、OS率分别为80%、60%、60%,non-GCB型患者分别为77%、56%和66%;接受CHOP方案治疗的患者中,non-GCB起源的患者CR率、DFS率、OS率分别为82%、52%、52%,GCB起源的分别为72%、54%、54%。该研究表明细胞起源及是否使用利妥昔单抗对PB-DLBCL预后影响不大。而Niitsu等^[18]分析了30例PBL患者,其中23%采用CycloBEAP方案(环磷酰胺+长春新碱+博来霉素+依托泊苷+多柔比星+氢化泼尼松),77%采用CHOP方案化疗,non-GCB起源的患者5年PFS率低于GCB组(63.6%对90.9%, $P=0.045$),两组5年OS率差异无统计学意义(84.8%对90.0%, $P=0.720$)。

多数研究表明,在化疗基础上联合利妥昔单抗并没有显著改善PFS和OS^[7,25]。Aviles等^[27]进行了一项前瞻性的单臂研究。32例新诊断的PBL患者接受6个周期利妥昔单抗加CEOP(环磷酰胺+表柔比星+长春新碱+泼尼松)方案治疗,在末次化疗结束后4周接受30 Gy的放疗(照射野包括乳腺、腋窝、锁骨上淋巴结),CR率、无事件生存(EFS)率和OS率分别为87%、75%和63%。患者可以耐受该化疗强度,但临床疗效并未获得提高。目前只有Zhao等^[19]的回顾性研究(31例PBL患者)显示利妥昔单抗对PBL有明显的益处。他们分析发现使用R-CHOP方案组5年OS率优于CHOP组(82.0%对67.0%, $P=0.038$);该回顾性研究中PBL患者5、10、15年OS率分别为71.2%、56.3%、35.4%,PFS率分别为56.9%、46.4%、29.6%。最近有报道称利妥昔单抗可以降低DLBCL的CNS复发率(3.7%对5.0%~7.0%),尤其是在早期、低IPI评分的患者作用更加明显,在PB-DLBCL尚无明确报道^[28]。虽然利妥昔单抗在改善预后方面的效果不尽如人意,但为了更好地根除淋巴瘤及减少CNS复发,利妥昔单抗还是常规应用于PBL患者的治疗中^[1]。

3. 放疗:多数研究者认为,化疗联合局部放疗能获得较好的结果^[23]。放疗部位一般包括患侧乳房、胸壁、同侧腋窝和锁骨上淋巴结区^[3],剂量大多在30~45 Gy^[1]。Jennings等^[22]分析了465例PBL患者,发现放疗可以改善患者的OS率(47.9%对37.1%, $P=0.070$),特别是在没有腋窝淋巴结累及的情况下,未接受放疗的患者死亡风险是接受放疗患者的2.42倍($P=0.002$)。接受化疗或化疗联合放疗的淋巴结阳性II E期患者生存明显改善($P=0.001$),但化疗联合放疗组的

生存与单独化疗组无明显差异。Shao等^[20]回顾性分析了30例PBL患者,发现接受放疗患者的PFS优于未接受放疗患者($P=0.02$),含蒽环类药物的化疗联合放疗组的OS优于单纯化疗或者放疗组($P=0.001$)^[10,22]。Aviles等^[29]在2005年进行了关于PBL(DLBCL)的随机试验。他们将患者随机分为化疗联合放疗、单纯化疗(CHOP-21)、单纯放疗(45 Gy)三组,EFS率分别为83%、57%、50%($P<0.01$),10年OS率分别为76%、50%、50%($P<0.01$)。化疗联合放疗患者的EFS率和OS率都有改善。Martinelli等^[30]回顾性研究了36例原发乳腺FL(PB-FL)和24例原发乳腺MZL(PB-MZL)患者,8例接受放疗的PB-FL患者以及8例接受放疗的PB-MZL患者在照射野范围内均无复发,8%的复发发生在远处,因此推荐将放疗纳入PB-FL和PB-MZL的一线治疗。在利妥昔单抗时代,放疗的长期获益需要更多的证据支持^[1]。

4. CNS复发的预防:由于PBL例数较少,CNS受累的发生率难以评估。Hosein等^[7]回顾性分析了北美多中心PBL协作组1992至2012年间的76例患者资料,发现CNS复发率达16%(软脑膜受累占5%,8%累及脑实质,3%软脑膜和脑实质均累及)。由于部分高危的患者在病程中进行了CNS预防,实际的CNS复发率可能更高。Yhim等^[31]对25例PB-DLBCL患者和75例DLBCL进行配对分析发现,R-CHOP治疗后的PB-DLBCL和淋巴结DLBCL相比,CNS复发的3年累积发生率分别为23.6%和1.4%($P<0.001$)。值得注意的是,2例使用甲氨蝶呤鞘内注射预防的PB-DLBCL患者均未发生CNS复发。有理由认为PB-DLBCL的CNS复发风险高于淋巴结DLBCL^[32]。与淋巴结DLBCL的CNS复发相似,PB-DLBCL的CNS复发也多发生在治疗结束后2年内^[7]。Caon等^[2]研究了50例PBL患者,中位随访3.50(0.07~17.50)年,其中16例组织学类型为惰性(包括MALT、MZL、SLL、FL1级、FL2级、FL3a、LPL等),34例为侵袭性(包括DLBCL、BL、FL3b、MCL等),4例CNS复发均发生在侵袭性患者,CNS复发患者的中位生存期只有5(1~58)个月,侵袭性患者确诊后5年内CNS复发率为16%,12例接受R-CHOP治疗的患者均未发生CNS复发。PBL患者CNS受累的主要部位是脑实质,全身预防性化疗(如大剂量甲氨蝶呤)可能优于CNS鞘注。II E期(26%对11%)和高IPI(24%对13%)患者可能更易出现CNS复发^[7]。虽然CNS复发患者的中位生存期很短,但由于资料有限,对PBL患者进行CNS预防的必要性仍有争论。鉴于其较高的发生率,在有高危因素(高IPI评分、LDH升高、双侧乳腺累及等)存在时,建议进行预防性鞘注降低CNS复发的风险^[1]。

五、结语

PBL是一种罕见的疾病,无特征性的临床和影像学表现。对于PBL的治疗以及是否需要CNS预防,多个研究中心进行了回顾性和前瞻性研究,但至今仍没有定论。但已有证据表明PB-DLBCL比淋巴结DLBCL疗效更差。近年来,来那度胺、依鲁替尼等治疗淋巴结DLBCL的新型药物层出不穷,但这些药物对于PBL的疗效有待进一步研究。

参考文献

- [1] Aviv A, Tadmor T, Polliack A. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: looking at pathogenesis, clinical issues and therapeutic options[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9):2236-2244.
- [2] Caon J, Wai ES, Hart J, et al. Treatment and outcomes of primary breast lymphoma[J]. *Clin Breast Cancer*, 2012, 12(6):412-419.
- [3] 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, 8:86.
- [4] Cheah CY, Campbell BA, Seymour JF. Primary breast lymphoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(8):900-908.
- [5] Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast [J]. *Cancer*, 1972, 29(6):1705-1712.
- [6] Jung SP, Han KM, Kim SJ, et al. Primary follicular lymphoma in a male breast: a case report [J]. *Cancer Res Treat*, 2014, 46(1):104-107.
- [7] Hosein PJ, Maragulia JC, Salzberg MP, et al. A multicentre study of primary breast diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(3):358-363.
- [8] Lyou CY, Yang SK, Choe DH, et al. Mammographic and sonographic findings of primary breast lymphoma [J]. *Clin Imaging*, 2007, 31(4):234-238.
- [9] Joks M1, Myśliwiec K, Lewandowski K. Primary breast lymphoma - a review of the literature and report of three cases [J]. *Arch Med Sci*, 2011, 7(1):27-33.
- [10] 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 Extranodal Lymphoma Study Group [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(2):233-241.
- [11] Guo HY, Zhao XM, Li J, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the breast: eight-year follow-up experience [J]. *Int J Hematol*, 2008, 87(5):491-497.
- [12] Surov A, Holzhausen HJ, Wienke A, et al. Primary and secondary breast lymphoma: prevalence, clinical signs and radiological features [J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(1014):e195-205.
- [13] Anne N, Pallapothu R. Lymphoma of the breast: a mimic of inflammatory breast cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2011, 9:125.
- [14] Santra A, Kumar R, Reddy R, et al. FDG PET-CT in the management of primary breast lymphoma [J]. *Clin Nucl Med*, 2009, 34(12):848-853.
- [15] Ganjoo K, Advani R, Mariappan MR, et al. Non-Hodgkin lymphoma of the breast [J]. *Cancer*, 2007, 110(1):25-30.
- [16] Fukuhara S, Watanabe T, Munakata W, et al. Bulky disease has an impact on outcomes in primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: a retrospective analysis at a single institution [J]. *Eur J Haematol*, 2011, 87(5):434-440.
- [17] 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.
- [18] Niitsu N, Okamoto M, Nakamine H, et al. Clinicopathologic features and treatment outcome of primary breast diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Res*, 2008, 32(12):1837-1841.
- [19] Zhao S, Zhang QY, Ma WJ, et al. Analysis of 31 cases of primary breast lymphoma: the effect of nodal involvement and microvascular density [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2011, 11(1):33-37.
- [20] Shao YB, Sun XF, He YN, et al. Clinicopathological features of thirty patients with primary breast lymphoma and review of the literature [J]. *Med Oncol*, 2015, 32(2):448.
- [21] Uesato M, Miyazawa Y, Gunji Y, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the breast: report of a case with special reference to 380 cases in the Japanese literature [J]. *Breast Cancer*, 2005, 12(2):154-158.
- [22] Jennings WC, Baker RS, Murray SS, et al. Primary breast lymphoma: the role of mastectomy and the importance of lymph node status [J]. *Ann Surg*, 2007, 245(5):784-789.
- [23] Radkani P, Joshi D, Paramo JC, et al. Primary breast lymphoma: 30 years of experience with diagnosis and treatment at a single medical center [J]. *JAMA Surg*, 2014, 149(1):91-93.
- [24] Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(2):114-120.
- [25] Yhim HY, Kang HJ, Choi YH, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with breast diffuse large B cell lymphoma; Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:321.
- [26] Aviles A, Neri N, Nambo MJ. The role of genotype in 104 cases of diffuse large B-cell lymphoma primary of breast [J]. *Am J Clin Oncol*, 2012, 35(2):126-129.
- [27] Avilés A, Castañeda C, Neri N, et al. Rituximab and dose dense chemotherapy in primary breast lymphoma [J]. *Haematologica*, 2007, 92(8):1147-1148.
- [28] Guirguis HR, Cheung MC, Mahrous M, et al. Impact of central nervous system (CNS) prophylaxis on the incidence and risk factors for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era: a single centre experience and review of the literature [J]. *Br J Haematol*, 2012, 159(1):39-49.
- [29] Aviles A, Delgado S, Nambo MJ, et al. Primary breast lymphoma: results of a controlled clinical trial [J]. *Oncology*, 2005, 69(3):256-260.
- [30] Martinelli G, Ryan G, Seymour JF, et al. Primary follicular and marginal-zone lymphoma of the breast: clinical features, prognostic factors and outcome: a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(12):1993-1999.
- [31] Yhim HY, Kim JS, Kang HJ, et al. Matched-pair analysis comparing the outcomes of primary breast and nodal diffuse large B-cell lymphoma in patients treated with rituximab plus chemotherapy [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(1):235-243.
- [32] Benevolo G, Stacchini A, Spina M, et al. Final results of a multicenter trial addressing role of CSF flow cytometric analysis in NHL patients at high risk for CNS dissemination [J]. *Blood*, 2012, 120(16):3222-3228.

(收稿日期:2015-08-21)

(本文编辑:徐茂强)