

21例原发乳腺淋巴瘤患者疗效及预后分析

罗必华 黄建清 闫子勋 赵维莅 王黎

【摘要】 **目的** 探讨原发性乳腺淋巴瘤(PBL)患者临床特征及治疗方法对预后的影响。**方法** 对2003年至2013年所收治的21例PBL患者的临床资料进行回顾性分析。根据治疗方案的不同对患者进行分层分析,比较手术、预防性腰穿鞘注、利妥昔单抗应用对患者疗效和预后的影响。**结果** 21例患者中6例行乳腺肿块穿刺活检术,2例行乳腺癌改良根治术,其余均行单纯乳腺肿块切除术后经病理学检查明确诊断。其中弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)17例,黏膜相关淋巴组织结外边缘区B细胞淋巴瘤(MALT淋巴瘤)、滤泡性淋巴瘤、Burkitt淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤各1例。所有患者中仅1例肿块直径>7 cm(MALT淋巴瘤患者),其余均<5 cm。治疗后完全缓解(CR)19例,部分缓解和疾病进展各1例。中位随访14(6~75)个月,21例患者中1例死亡,3年总生存(OS)率为92.3%。化疗+手术组(15例)患者的无进展生存(PFS)时间较单纯化疗组(6例)延长,差异有统计学意义(60个月对22个月, $P=0.015$),但两组患者的CR率和OS时间差异无统计学意义(P 值均>0.05)。20例CD20阳性患者中接受利妥昔单抗治疗者17例,与未接受的3例比较,CR率和PFS、OS时间差异均无统计学意义(P 值均>0.05)。8例患者接受预防性腰穿鞘注治疗,与13例未接受者比较,中枢神经系统浸润发生率差异无统计学意义($P=0.381$)。**结论** PBL以DLBCL多见,治疗效果较好,手术治疗仅为明确诊断,并不延长患者OS时间。PBL患者行预防性腰穿鞘注治疗不降低中枢神经系统浸润发生率。

【关键词】 原发乳腺淋巴瘤; 抗肿瘤联合化疗方案; 手术; 预后

Clinical and prognostic analysis of 21 cases of primary breast lymphoma Luo Bihua, Huang Jianqing, Yan Zixun, Zhao Weili, Wang Li*. *Department of Hematology, Shanghai Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China*

Corresponding author: Wang Li, Email:wl_wangdong@126.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical features, therapeutic methods and prognosis of primary breast lymphoma (PBL). **Methods** Twenty-one PBL patients treated in Ruijin Hospital from January 2003 to December 2013 were included in this study, with 17 diffuse large cell lymphoma (DLBCL), 1 mucosa-associated lymphoid tumor (MALT), 1 follicular lymphoma (FL), 1 Burkitt lymphoma and 1 subcutaneous penicilitis T-cell lymphoma according to the WHO 2008 classification. Of 21 patients, only one patient with MALT has bulged tumor mass (>7 cm), other patients had tumor mass < 5 cm. Six patients had core needle biopsy of tumor, 2 modified radical operation, and others tumor excision for diagnosis. All the patients received chemotherapy. The impacts of surgery, rituximab and prophylaxis with lumbar puncture on the outcomes of patients were analyzed. Survival was estimated using Kaplan-Meier method and compared by log-rank test. All the results were analyzed by SPSS 10.0. **Results** Among 21 PBL patients, 19 achieved complete remission (CR), 1 partial remission (PR) and 1 disease progression (PD). Followed-up till July 2014, with median follow-up of 14 months (6-75 months), only one patient died, with 3-year survival of 92.3%. Compared with chemotherapy alone, the progression-free survival (PFS) of combination therapy (surgery plus chemotherapy) was significant longer ($P=0.015$),

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.04.003

基金项目:国家自然科学基金(81101793、81325003);上海市科委基金(14430723400、14140903100);上海交通大学博士点创新基金(BXJ201312)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科[罗必华(现在福建医科大学附属龙岩市第一医院,364000)、闫子勋、赵维莅、王黎];福建医科大学附属龙岩市第一医院(黄建清)

通信作者:王黎,Email:wl_wangdong@126.com

but without statistic differences of CR rate and overall survival (OS) between two groups. Among the 20 patients with CD20-positive tumor cells, 17 received Rituximab. PFS and OS, as well as CR rate of PBL had no difference between the treatment with and without Rituximab. The incidence of central nervous system (CNS) infiltration had no difference between patients with and without CNS prophylaxis through lumbar-puncture and intrathecal injection. **Conclusion** With the common subtype of DLBCL, PBL patients had good outcome. Surgery, as a method to obtain tumor samples for diagnosis, could not prolong OS of patients. Therefore, radical operation shouldn't be recommended. PBL was reported to have high risk of CNS events, but prophylaxis with lumbar puncture and intrathecal injection couldn't decrease the incidence of CNS infiltration.

【Key words】 Primary breast lymphoma; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Surgery; Prognosis

原发乳腺淋巴瘤(primary breast lymphoma, PBL)是一种比较罕见的淋巴瘤亚型。乳腺正常情况下无淋巴组织,所以淋巴瘤的发病率非常低,占所有结外恶性淋巴瘤的2%~3%,占乳腺恶性肿瘤的0.5%^[1]。由于其发病率低,针对该病的临床研究也较其他结外淋巴瘤少。我们收集了21例PBL患者的临床资料,对其临床特征和治疗效果进行回顾性分析,并结合国内外相关文献,探讨手术、利妥昔单抗应用对PBL患者疗效的影响,以及预防性腰穿鞘注对预防患者颅内侵犯的作用。

病例和方法

1. 病例:收集我院2003年1月至2013年12月收治的21例PBL患者资料。21例患者中年龄<60岁者13例(61.90%),≥60岁者8例(38.10%)。仅1例(4.76%)黏膜相关淋巴组织结外边缘区B细胞淋巴瘤(MALT淋巴瘤)患者肿块直径>7 cm,其余均<5 cm;3例(14.29%)骨髓受累;6例(28.57%)LDH增高。2例行乳腺癌改良根治术,6例行乳腺肿块穿刺活检术,其余均行单纯乳腺肿块切除术后经病理学检查明确诊断,按照WHO 2008淋巴瘤病理分类标准进行分类^[2]:弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)17例(80.95%)(其中7例为外院诊断,未进行相关免疫标志染色或免疫标志染色不满意,无法进行有效的生发中心型和非生发中心型的区分;其余10例按照Han's法进行分类,生发中心型2例,非生发中心型8例),MALT淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤(FL)、Burkitt淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤各1例(各占4.76%)。根据PBL的定义^[3-4],I期10例(47.62%),II期8例(38.10%),IV期3例(14.29%)。

2. 治疗:21例患者中,14例DLBCL、1例MALT淋巴瘤和1例FL患者接受R-CHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、泼尼松)方案治疗;3

例DLBCL患者接受CHOP方案治疗;1例Burkitt淋巴瘤患者接受利妥昔单抗联合HyperCVAD-A(环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松)和B(甲氨蝶呤、阿糖胞苷)方案交替治疗;皮下脂膜炎样T细胞性淋巴瘤患者接受FMD(氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松)方案治疗5个疗程和CHOP方案3个疗程后行自体造血干细胞移植。2010年前诊断的13例患者未进行常规腰穿鞘注治疗,2010年后诊断的8例患者均进行4~6次腰穿鞘注治疗以预防肿瘤细胞颅内浸润。

3. 疗效评价标准:按照淋巴瘤疗效评价标准进行疗效判断^[5],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。

4. 随访:末次随访时间为2014年7月4日。总生存(OS)时间指首次诊断至死亡的时间,若患者未死亡则为末次随访时间。无进展生存(PFS)时间指从首次诊断至淋巴瘤复发/进展的时间,若未进展则为末次随访时间。

5. 统计学处理:采用SPSS 10.0软件进行统计学分析。采用Kaplan-Meier法计算患者累计生存率,Log-rank检验进行组间比较。采用Fisher确切检验法进行率的比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 治疗效果:21例患者中20例(95.24%)治疗有效[19例(90.48%)获得CR,1例(4.76%)MALT淋巴瘤患者获得PR],其中1例FL和1例MALT淋巴瘤患者均在1年后复发,再次化疗后疾病控制,目前仍然存活;3例DLBCL患者分别在2、4和5年后复发,再次化疗有效,目前仍然存活。1例(4.76%)DLBCL患者应用R-CHOP方案治疗后PD,出现中枢神经系统浸润,改用中剂量甲氨蝶呤、阿糖胞苷

化疗结合腰穿鞘注及放疗,4个月后死亡。截止随访结束,中位随访14(6~75)个月,21例患者中仅1例死亡,其余均存活。采用Kaplan-Meier方法计算患者的中位OS时间尚未达到,中位PFS时间为48个月。3年OS率为92.3%。

2. 不同治疗方式对患者PFS的影响:21例患者中6例因穿刺明确诊断,未进行手术治疗而直接进行化疗,称为单纯化疗组。其余15例患者均接受了不同程度的肿块切除甚至乳癌根治术后明确诊断再行化疗,称为手术联合化疗组。结果化疗组6例患者中有5例获得CR,CR率为83.3%;手术+化疗组15例患者中有14例获得CR,CR率为93.3%,两组差异无统计学意义($P=0.500$)。两组患者PFS时间差异有统计学意义(中位PFS时间分别为60个月和22个月, $P=0.015$)(图1A),而OS时间差异无统计学意义($P=0.157$)(图1B)。

3. 利妥昔单抗对B细胞来源的PBL患者疗效的影响:21例患者中,除了1例为皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤外,其余20例PBL均为CD20阳性的B细胞淋巴瘤。20例CD20阳性患者中3例患者(均为DLBCL)应用CHOP方案治疗,3例获得CR;17例患

者应用含利妥昔单抗的方案治疗,15例获得CR。两组患者的CR率差异无统计学意义($P=0.531$),两组患者的PFS($P=0.570$)及OS($P=0.273$)时间差异均无统计学意义(图2)。

4. 腰穿鞘注对患者中枢神经系统浸润发生的影响:2010年后诊断的8例患者接受了预防性腰穿鞘注(地塞米松5mg+阿糖胞苷50mg)治疗,1例患者出现中枢神经系统浸润。2010年前诊断的13例患者未接受常规预防性腰穿鞘注治疗,无一例出现中枢神经系统浸润。两组患者中枢神经系统浸润发生率差异无统计学意义($P=0.381$)。

讨 论

在非霍奇金淋巴瘤中,原发结外淋巴瘤占25%到40%,而PBL占原发结外淋巴瘤的2%~3%^[6],为罕见疾病。国内的大宗病例报道较少。因此在本研究中我们回顾性分析了10年来本中心治疗的21例PBL患者资料,并对最近50年内病例报道数 ≥ 50 例的国内外文献进行了综述,着重对PBL的治疗方法以及预后进行了探讨。

PBL以女性多见,在病理分型上,以DLBCL最

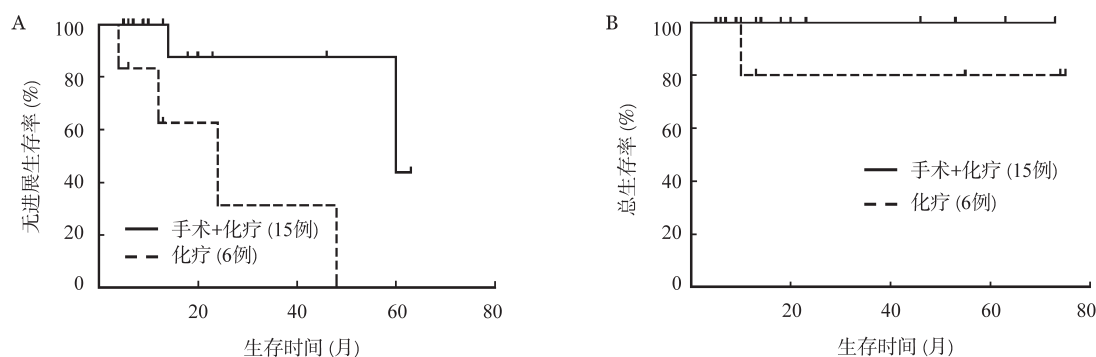


图1 治疗方式对原发乳腺淋巴瘤患者无进展生存(A)和总生存(B)的影响

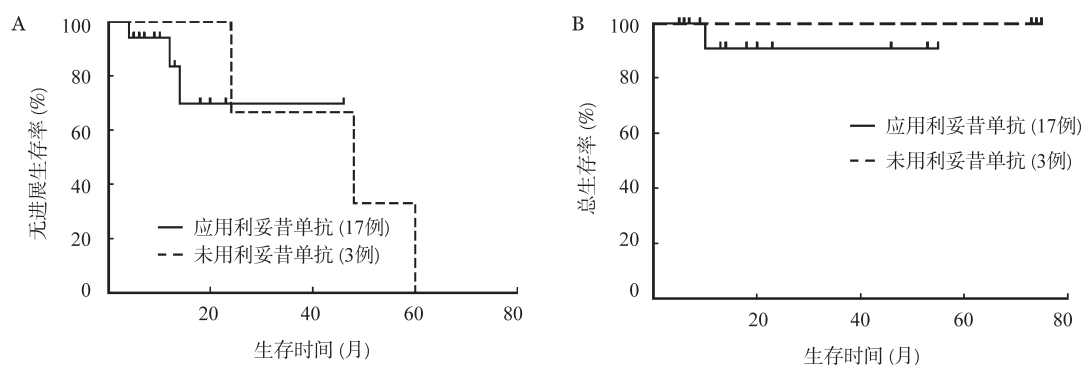


图2 利妥昔单抗对原发乳腺淋巴瘤患者无进展生存(A)和总生存(B)的影响

为常见,在我们的病例中DLBCL占80.95%,而且以非生发中心为主。Jennings等^[1]总结了213例PBL患者资料,DLBCL占47.9%,FL占15.5%,MALT淋巴瘤占12.2%,Burkitt淋巴瘤占10.3%,T细胞淋巴瘤占6.6%,霍奇金病占1.9%。Aviles等^[7]报道104例原发乳腺DLBCL,非生发中心型占77%。PBL的治疗效果较好,即使为非生发中心来源,CR率仍能达到74%~100%^[3,8]。本研究中95.2%(20/21)的患者以小包块起病,虽然以非生发中心为主,但总体CR率达到90.48%,与国外报道相似。

在治疗方法的选择上,我们的研究结果显示,手术虽然可以显著延长患者的PFS时间,但并不改善患者的CR率及OS时间。由于乳癌根治术创伤较大,多数学者不建议进行根治性手术治疗。化疗±放疗是目前推荐的治疗方式^[4,6,9-12]。本病虽然初始治疗缓解率高,但复发率高达37%~55%^[10,13]。中位复发时间为初始治疗结束后20个月,常见复发部位为:发病同侧乳腺、对侧乳腺、皮肤、中枢神经系统^[6]。

利妥昔单抗对PBL的治疗效果在国际上一直存在争议。Zhao等^[14]对31例PBL患者进行分析,发现接受R-CHOP方案化疗的患者5年OS率为82.4%,而CHOP方案治疗的患者5年OS率仅为67.5%,提示利妥昔单抗的应用可改善原发乳腺DLBCL患者的预后。但是目前有更多的学者认为利妥昔单抗对改善患者的预后无益^[7,15-16]。Aviles等^[7]对104例的PBL患者资料进行分析,发现CHOP与R-CHOP方案治疗患者的CR率分别为70%和78%,5年无疾病生存率分别为66%和61%,5年OS率为52%和53%,差异无统计学意义,提出利妥昔单抗的应用不改善PBL患者的预后。Hosein等^[15]对76例PBL患者的预后进行分析后也认为利妥昔单抗的应用并不改善患者的预后。本研究中,20例B细胞来源的PBL患者,利妥昔单抗的应用并未显著改善患者的CR率和PFS、OS时间,与Aviles和Hosein等的结果一致。

PBL易发生中枢神经系统浸润,但我们的研究显示预防性腰穿鞘注治疗并不改善患者中枢神经系统浸润事件的发生。Tomita等^[17]对1221例接受R-CHOP治疗的DLBCL患者进行分析,结果发现淋巴瘤累及乳腺、睾丸、肾上腺和骨髓等部位是发生中枢神经系统浸润的独立危险因素。但是预防性腰穿鞘注治疗仅对睾丸淋巴瘤有明确的预防中枢神经系统浸润的作用,而在乳腺、肾上腺、骨髓累及

的淋巴瘤中,预防性腰穿鞘注治疗并不减低中枢神经系统淋巴瘤的发生率。同样,Hosein等^[15]总结了美国8个中心10年内收治的76例PBL患者资料,发现PBL患者中枢神经系统浸润发生率高,但其发生与疾病分期、LDH水平、IPI评分、利妥昔单抗的应用以及预防性腰穿鞘注治疗均无相关性。因此如何预防PBL中枢神经系统浸润是下一步需要深入研究的方向。

我们查找近50年关于PBL的国内外文献,报道病例数≥10例的文献共46篇,50例以上的报道仅10篇,本文我们对这10篇文献报道的PBL预后情况进行了总结(表1)。

综上所述,PBL以DLBCL多见,根据国内外的报道该疾病治疗效果较好,由于根治手术创伤大,因此不作为首选推荐的治疗方法。大规模的回顾性研究结果并未发现预防性腰穿鞘注治疗可改善PBL患者中枢神经系统事件的发生,因此如何预防PBL的中枢神经系统复发等问题尚需进一步的大规模的前瞻性临床试验进行比较和研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Au WY, Chan AC, Chow LW, et al. Lymphoma of the breast in Hong Kong Chinese[J]. *Hematol Oncol*, 1997, 15(1): 33-38.
- [3] Aviles A, Delgado S, Nambo MJ, et al. Primary breast lymphoma: results of a controlled clinical trial[J]. *Oncology*, 2005, 69(3): 256-260.
- [4] 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.
- [5] 王勇, 钱樱, 吴丽莉, 等. 老年T/NK细胞淋巴瘤预后相关因素的研究[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(1): 12-15.
- [6] Liu MT, Hsieh CY, Wang AY, et al. Primary breast lymphoma: a pooled analysis of prognostic factors and survival in 93 cases[J]. *Ann Saudi Med*, 2005, 25(4): 288-293.
- [7] 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.
- [8] 季永领, 朱惠能, 邓清华, 等. 原发性乳腺淋巴瘤16例临床分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2006, 12(14): 314-316.
- [9] Ganjoo K, Advani R, Mariappan MR, et al. Non-Hodgkin lymphoma of the breast[J]. *Cancer*, 2007, 110(1): 25-30.
- [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

表 1 原发乳腺淋巴瘤相关文献报道综述

作者	例数	亚型	方案	生存率
Jennings 等 ^[1]	213	DLBCL 占 47.9%, FL、MALT 淋巴瘤、Burkitt、TCL、HL	CHOP	5 年无疾病生存率 44.5%
Gyan 等 ^[10]	204	DLBCL	含蒽环类方案	5 年总生存率 63%
Aviles 等 ^[7]	104	DLBCL	CHOP/R-CHOP	5 年总生存率 52%~53%
Aviles 等 ^[2]	96	DLBCL	CHOP	10 年总生存率 56%
Liu 等 ^[6]	93	DLBCL 占 68%, Burkitt、FL、MALT 淋巴瘤	CHOP 或 CHOP 样	5 年总生存率 56%
Jeanneret-Sozzi 等 ^[13]	84	文章内未标明病理亚型	CHOP±博来霉素或 MTX	5 年总生存率 53%
Hosein 等 ^[15]	76	DLBCL	CHOP 或 R-CHOP	5 年总生存率 75%
Martinelli 等 ^[18]	60	FL、MZL	CHOP 样	5 年无进展生存率 FL: 56%, MZL: 49%
Validire 等 ^[4]	55	DLBCL	含蒽环类	5 年总生存率 61%
Caon 等 ^[19]	50	DLBCL 占 56%, Burkitt、FL、MALT 淋巴瘤、SLL、LPL	CHOP/RCHOP	5 年总生存率: iNHL: 75%, aNHL: 54%

注: DLBCL: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; FL: 滤泡性淋巴瘤; MALT 淋巴瘤: 黏膜相关淋巴组织结外边缘区 B 细胞淋巴瘤; Burkitt: 伯基特淋巴瘤; TCL: T 细胞淋巴瘤; HL: 霍奇金淋巴瘤; MZL: 边缘区淋巴瘤; SLL: 小淋巴细胞淋巴瘤; LPL: 大颗粒细胞淋巴瘤; iNHL: 惰淋巴瘤; aNHL: 侵袭性淋巴瘤

Study Group [J]. Ann Oncol, 2008, 19(2): 233-241.

[11] Kuper-Hommel MJ, Snijder S, Janssen-Heijnen ML, et al. Treatment and survival of 38 female breast lymphomas: a population-based study with clinical and pathological reviews [J]. Ann Hematol, 2003, 82(7): 397-404.

[12] Wong WW, Schild SE, Halyard MY, et al. Primary non-Hodgkin lymphoma of the breast: The Mayo Clinic Experience [J]. J Surg Oncol, 2002, 80(1): 19-25.

[13] 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.

[14] 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.

[15] 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.

[16] Aviles A, Castaneda C, Neri N, et al. Rituximab and dose dense chemotherapy in primary breast lymphoma [J]. Haematologica, 2007, 92(8): 1147-1148.

[17] Tomita N, Yokoyama M, Yamamoto W, et al. Central nervous system event in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. Cancer Sci, 2012, 103(2): 245-251.

[18] 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.

[19] Caon J, Wai ES, Hart J, et al. Treatment and outcomes of primary breast lymphoma [J]. Clin Breast Cancer, 2012, 12(6): 412-419.

(收稿日期: 2014-10-28)

(本文编辑: 刘志红)

·读者·作者·编者·

关于提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通知

根据中华医学会杂志社的相关规定, 当以人体为研究对象时, 作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位、地区或国家)所制订的伦理学标准并提供该委员会的批准文件复印件, 同时在正文中说明受试对象或其监护人是否知情同意。

本刊编辑部