

R-CHOP 联合鞘内化疗治疗原发性乳腺淋巴瘤一例并文献复习

韦中玲, 黄来全, 苏贵平, 黄东平

(皖南医学院附属弋矶山医院 血液内科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨原发性乳腺淋巴瘤的临床特点、诊断和治疗方法。方法: 回顾性分析 1 例典型原发乳腺淋巴瘤患者的临床特点、辅助检查和治疗经过, 并复习相关文献。结果: 原发性乳腺淋巴瘤是原发于乳腺组织的恶性淋巴瘤, 临床罕见, 以无痛性乳腺包块为常见症状, 诊断依赖病理检查, 病理类型以弥漫大 B 细胞淋巴瘤多见。无标准治疗方案, 可采用手术、化疗、放疗或联合治疗。结论: 原发性乳腺弥漫大 B 淋巴瘤无特异临床表现和影像学特点, 诊断主要依赖空芯针活检或手术切除病变组织行病理组织学检查结合组织化学染色明确, PET/CT 影像学检查有助于治疗前后病情全面评估。手术切除治疗对患者无益, 化疗和(或)放疗是主要治疗手段, 加入利妥昔单抗和鞘内注射化疗药物有助于预防淋巴瘤中枢侵犯。

【关键词】原发性乳腺淋巴瘤; 病理; 治疗

【中图分类号】R 737.9 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2015.04.017

Combined R-CHOP with intrathecal chemotherapy for primary breast lymphoma: A case report with literature review

WEI Zhongling, HUANG Laiquan, SU Guiping, HUANG Dongping

Department of Hematology, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241000, China

【Abstract】Objective: To investigate the clinical characteristics, diagnosis and treatment of primary breast lymphoma. **Methods:** The data were retrospectively examined in one typical patient with primary breast lymphoma (PBL) regarding the clinical characteristics, auxiliary examinations and treatment, and relevant literatures were reviewed. **Results:** Primary breast lymphoma was a clinical rare malignancy, primarily occurring in the breast tissue and characterized by painless formation breast lumps. Diagnosis of it primarily relied on pathological biopsy, and the pathological type was almost diffuse large B-cell lymphoma. There was no available standard therapy except for surgery, chemotherapy, radiation therapy, or combined therapy. **Conclusion:** Primary breast diffuse large B lymphoma demonstrates no specific clinical characteristics or imaging properties. Differential diagnosis of it mostly depends on fine needle aspiration biopsy or histological examination of the surgically removed diseased tissue. PET/CT detection may be helpful to comprehensive assessment of the condition before and after the treatment. However, patients benefit little from the surgical procedure. Current recommendations for such entity are simple chemotherapy and/or radiotherapy, yet administration of chemotherapeutic agent rituximab given intrathecally can help to prevent involvement of central nervous system.

【Key words】 primary breast lymphoma; pathology; treatment

原发于结外的非霍奇金淋巴瘤可发生在机体任一器官和(或)组织, 但临床上主要好发部位有胃、小肠、皮肤和中枢神经系统。原发性乳腺淋巴瘤(primary breast lymphoma, PBL)是一种罕见的结外淋巴瘤, 约占结外淋巴瘤的 0.38% ~ 0.7%^[1]。PBL 好发于女性患者, 多累及右侧乳腺^[2]。诊断时, 肿瘤组织局限于病变乳腺或不伴有同侧腋窝淋巴结肿大, 主要依据肿瘤组织活检或手术切除病变组织的病理检查来确诊^[3]。目前对于 PBL 的治疗缺乏统一模式, 各文献报道治疗方法多样。现将我院 2013 年 7 月收治的 1 例原发性乳腺弥漫大 B 细胞

淋巴瘤(primary breast diffuse large B cell lymphoma, PBDLBCL)报道如下。

1 病例资料

患者, 女性, 50 岁, 2013 年 7 月因“发现右乳包块 20 余天”就诊我科。患者于 2013 年 6 月无意中发现右乳有一包块, 鸡蛋大小, 无触痛, 无乳头溢液, 在当地医院行 B 超检查, 检查结果提示双侧乳腺组织小叶增生并右侧乳腺多发低回声包块。于 2013 年 6 月 24 日在我院行右乳空芯针穿刺组织活检, 病理提示(右乳)弥漫大 B 细胞淋巴瘤。入科查体: 全身浅

收稿日期: 2015-03-04

作者简介: 韦中玲(1979-), 女, 主治医师, (电话) 13965181847, (电子信箱) liuwu66@sohu.com;

黄东平, 男, 主任医师, (电子信箱) hdp_9713@163.com, 通讯作者。

表淋巴结未触及肿大,皮肤黏膜未见黄染及瘀点瘀斑,胸骨扣压痛阴性,右乳外上象限触及一约5 cm × 4 cm 大小不规则包块,表面皮肤无破溃,无橘皮样改变,皮温正常,包块无触痛,与周围组织粘连,活动度差。左乳未触及包块。两肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,心率84次/min,律齐,腹平软,肝脾肋下未及,全腹无压痛及反跳痛,未触及包块,移动性浊音阴性,肠鸣音正常。NS(-)。

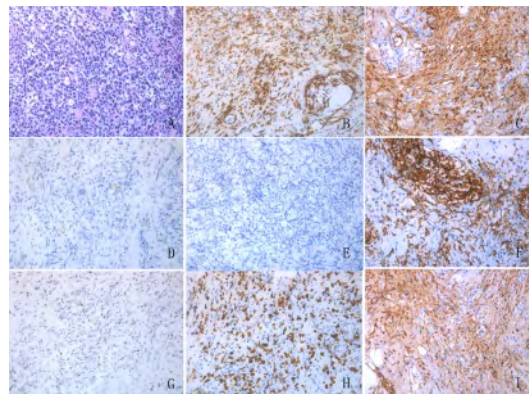
辅助检查:2013年6月22日钼靶检查结果示BI-RADS分类:右乳4B类;左乳1类(图1)。2013年7月9日行克隆性基因重排检测IgH:A(+)、B(+)、C(-)、D(+)、E(-);Igk:A(-)、B(+);IgL:A(+)。免疫组化:瘤细胞CD20+、CD79a+、BCL-2+、BCL-6+、MUM-1+、CD3-、CD23-、CD43-、CD30-、CD10-、CD21-、AE1/AE3-、Ki-67 50%+;病理:提示弥漫大B细胞淋巴瘤(图2)。2013年7月12日PET/CT:右侧乳腺团块状软组织密度肿块,FDG代谢异常增高,SUV值最大达19.5,结合病理考虑淋巴瘤。2013年7月17日骨髓象:骨髓有核细胞增生活跃,粒红比为0.8:1,粒系增生活跃,占有核细胞38%,红系增生活跃,占有核细胞49%,淋巴细胞12%,巨核细胞23个。2013年7月19日骨活检:造血组织占40%,未见异常细胞。

根据Ann arbor分期,该患者确诊为“原发性乳腺弥漫大B细胞淋巴瘤IE期A组”,国际预后指数(international prognostic index IPI)0分。给予R-CHOP-like方案化疗6个疗程,具体方案为(利妥昔单抗375 mg/m² d₁,环磷酰胺750 mg/m² d₂,长春地辛1.4 mg/m² d₂,表柔比星60 mg/m² d₂,强的松60 mg/m² d₂₋₆) 21 d一疗程。R-CHOP-like方案治疗前4个疗程于化疗第1天同时给予鞘内注射化疗药物甲氨蝶呤(MTX)10 mg+地塞米松10 mg,共4次,预防中枢神经系统侵犯。4疗程结束后,复查胸部CT及乳腺B超提示右乳包块消失。6疗程化疗结束后,于2013年12月9日复查PET-CT:淋巴瘤治疗后,右乳外上象限点状钙化灶,全身PET显像未见FDG代谢明显异常增高灶。提示疾病完全缓解。目前一直处于缓解中。

2 讨论

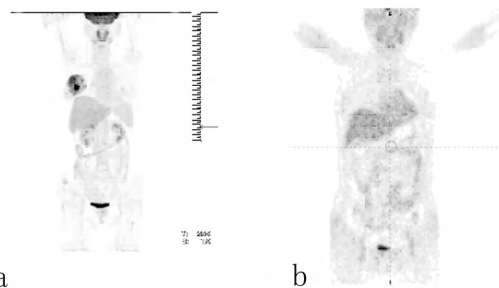
乳腺淋巴瘤无论是原发性还是继发性临床均罕见,约占乳腺肿瘤的0.1%~0.15%,无特异性临床症状,多表现为乳腺无痛性包块,局部皮肤无橘皮样改变^[4]。影像学检查很难区分乳腺癌和淋巴瘤。因此,细针穿刺或手术切除包块组织病理学检查系

确诊乳腺淋巴瘤的主要手段。而目前PBL的诊断仍沿用1972年Wiseman和Liao标准^[3]:①活检或手术取得的病理组织足以诊断淋巴瘤;②病理组织来源于病变乳腺;③无前期淋巴瘤病史;④诊断时不伴有远处转移,但可以同时伴有同侧腋窝淋巴结肿大。随着PET/CT应用于临床,更有助于PBL的诊断和分期,其敏感性和特异性接近100%。特别是治疗后PET/CT检查可以辨别有活性的肿瘤残留病灶与坏死、纤维化的病灶,避免过度治疗引起的不良事件^[5]。



A: HE染色×400; B~I:组织化学染色,B:CD20(+),C:CD79α(+),D:CD3(-),E:CD10(-),F:bcl-6(+),G:c-myc(-),H:ki-67(+),J:Mum-1(+)

图1 弥漫性大B细胞淋巴瘤



a. 治疗前右乳包块;b. 治疗后右乳包块消失

图2 PET-CT图

PBL男女均可发病,以女性多见,特别是怀孕和产后妇女,男性发病罕见^[6]。如此显著地性别差异,说明性激素可能在PBL的发病中扮演重要角色,研究发现雌激素受体在B细胞淋巴瘤中存在表达,且雌激素受体α和β表达不同,雌激素受体β在霍奇金淋巴瘤和伯基特淋巴瘤中均有表达,雌激素受体通路活化可抑制细胞生长促进细胞凋亡,但它在淋巴瘤中的作用尚不清楚,而且对于乳腺淋巴瘤与泌乳素及雌激素的关系研究主要来源于流行病学调查及体外研究^[7],目前没有确切的研究证明性激素与乳腺淋巴瘤的关系。

PBL多见于侵袭性B细胞淋巴瘤,预后较差,其主要预后因素仍由IPI决定,IE期和IIE有明显的生存差异[5年OS(78%~83%) vs (20%~

57%)]^[8-9]。DLBCL 中的 non-GCB 亚型被认为预后不良,但有趣的是多项报道认为原发性乳腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤的生发中心来源(GCB) 亚型和 non-GCB 亚型并无明显的预后差异^[10-11]。

原发性乳腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤发病率低,对其治疗上缺乏大样本回顾性研究。手术、化疗、放疗或联合治疗,各家报道不一。手术切除治疗并没有提高此类患者的 5 年 OS 及 DFS^[12],目前手术仅用于获取病理组织用来明确诊断,对治疗无益。CISL 研究发现 4 疗程以上的 CHOP 方案治疗原发性乳腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的 5 年 PFS 和 OS 可达到 58%、66.2%^[11]。在一项来自日本研究中纳入了 380 例 PBL 患者,发现在手术后加入化疗可使 IE 和 II 期患者 5 年 OS 提高到 57.2%^[13],利妥昔单抗能明显改善弥漫大 B 细胞淋巴瘤的预后,特别是 non-GCB 型,但在原发性乳腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者中利妥昔单抗加入并未改善 OS 及 DFS^[14],但是一项小样本的研究发现 R-CHOP 可明显提高 5 年生存率^[15]。在 PBL 中存在 10.5% ~ 13.3% 的中枢复发率^[16-17],因此有学者认为有必要鞘内注射化疗药物进行中枢神经系统预防^[18]。而利妥昔单抗的使用可降低淋巴瘤中枢侵犯的发生率^[6,19]。

本例患者使用了空芯针活检获取病理组织并行组织化学检查诊断为弥漫大 B 细胞淋巴瘤,避免手术带来的痛苦及生活质量的下降,且治疗前 PET-CT 提示右乳腺团块状软组织密度影,FDG 代谢明显增高,SUV 值最大达 19.5,其余部位无代谢增高灶,因此诊断为原发性乳腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤。在给予 R-CHOP 方案化疗 6 疗程并且行鞘内化疗 4 次预防中枢淋巴瘤侵犯后,复查 PET/CT 病灶完全消失,获得完全缓解,避免了过度治疗。因此,PBL 的诊断依赖空芯针活检技术提高诊断率、减少手术创伤,化疗可取得较好疗效,美罗华加入可降低中枢侵犯率,PET/CT 在 PBL 病情评估中地位显著。

【参考文献】

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

[2] Hosein,Maragulia,Salzberg *et al.* A multicentre study of primary breast diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *British Journal of Hematology* 2014,16(5): 358 - 363.

[3] Wiseman C,Liao KT. Primary lymphoma of the breast [J]. *Cancer*, 1972,29(6): 1705 - 1712.

[4] Ferry JA. Lymphoid and hematopoietic neoplasms of the breast. In: Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, *et al.* Rosen's Breast Pathology [M]. 4th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams &

Wilkins 2014:7 - 1196.

[5] Kumar R,Xiu Y,Dhurairaj T *et al.* F-18 FDG positron emission tomography in non-Hodgkin lymphoma of the breast [J]. *Clin Nucl Med* 2005,30(4): 246 - 248.

[6] Pejman Radkani,Devendra Joshi,Juan C. Paramo *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.

[7] Yakimchuk K,Iravani M,Hasni MS *et al.* Effect of ligand-activated estrogen receptor beta on lymphoma growth in vitro and in vivo [J]. *Leukemia* 2011,25(7): 1103 - 1110.

[8] 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(1),11: 33 - 37.

[9] 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 - 92.

[10] 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: 126 - 129.

[11] 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: 235 - 243.

[12] 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.

[13] Uesato M, Miyazawa Y, Gunji Y *et al.* Primary non-Hodgkin 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.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 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.

[17] Salzberg MP, MJ, Press OW, Habermann TM *et al.* Primary Breast Diffuse Large B Cell Lymphoma: A Distinct Clinical Entity [C]. In American Society of Hematology Annual Meeting, Atlanta, GA 2012.

[18] Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M *et al.* Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20 + Bcell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60) [J]. *Lancet Oncol* 2008,9(2): 105 - 116.

[19] 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.