

· 病例报告 ·

男性原发性乳腺淋巴瘤误诊一例分析及文献复习

祝敬燕 刘洪星 李密密 王安全 王帅

原发性乳腺淋巴瘤(primary breast lymphoma, PBL)是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的一种少见类型,占淋巴结外 NHL 的 2%,并以女性多见^[1]。男性 PBL 因症状表现的非特异性,临床上极易误诊,贻误最佳治疗时机,且为患者带来极大的痛苦。笔者回顾性分析潍坊中医院肿瘤三科收治的 1 例曾在外院误诊的男性 PBL 患者资料,并复习 PBL 相关文献,以期临床医师提供参考。

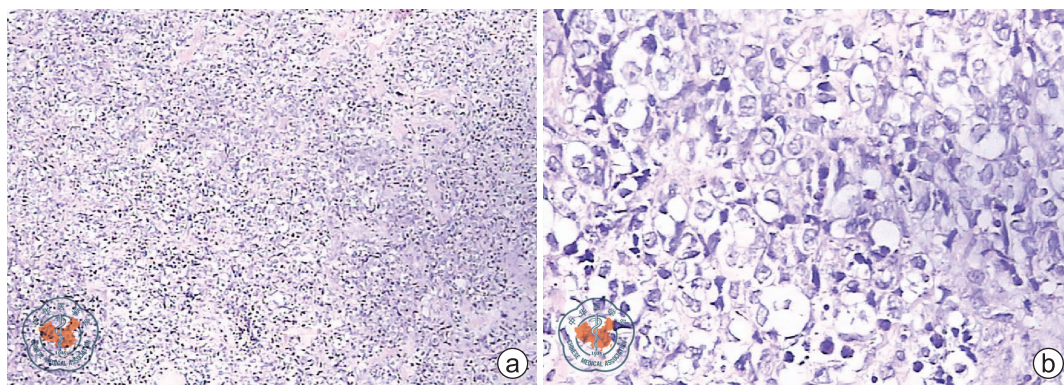
一、临床资料

患者,男,60 岁,2015 年 3 月 7 日因“双乳肿胀 1 个月”就诊于当地医院皮肤科。查体:其双乳稍有肿大,乳头下可扪及大小约 1 cm×1 cm 质硬结节,有轻微触痛,腋窝及锁骨上下未扪及肿大淋巴结。乳腺超声检查:双乳腺体层增厚,回声减低,左右乳腺厚度分别约 1.0 cm 和 0.9 cm,内未见明显占位,彩色多普勒血流成像(color Doppler flow imaging, CDFI)显示血流信号较丰富,考虑为男性乳腺发育,未予重视,其后自行寻求中医给予清热解毒、理气散结治疗 1 个月,治疗期间患者乳房持续增大,且逐渐出现疼痛。患者曾于 2013 年 7 月在当地医院确诊为鼻咽癌(低分化鳞癌),经放射治疗(总剂量:60 cGy,分 20 次照射)及 4 个周期化疗(紫杉醇 120 mg 第 1 天和第 8 天给药+氟尿嘧啶 750 mg 第 1~5 天静脉持续泵入,每 21 d 为 1 个周期),临床症状基本缓解后规律复诊,无复发证据。患者于 2015 年 4 月 6 日至当地医院肿瘤科复诊鼻咽癌时诉及乳房增大,该科查其双乳明显增大,乳头下可触及 3 cm×3 cm 质硬肿块,轻触即痛,未触及浅表淋巴结肿大。复查乳腺超声提示:左右乳腺体层增厚至 2.0 cm 和 1.2 cm,边界清晰,CDFI 血流信号较丰富。检查其内分泌激素水平提示促卵泡生成素为 25.46 U/L(参考范围:1.27~19.26 U/L),其余指标未见异常。全身影像学检查提示,患者鼻咽部原发灶病情稳定且其他脏器未见明显异常。因此,该科考虑其为鼻咽癌乳腺转移或副癌综合征,拟重新予以原鼻咽癌化疗方案以缓解乳房胀痛。患者拒行化疗,遂于 2015 年 4 月 7 日转诊本科要求行中医对症治疗。本科根据患者的超声及其他辅助检查结果,考虑其鼻咽癌乳腺转移可能性较小,建议行乳腺组织病理检查,经反复多次详细沟通后,患者于 2015 年 4 月 10 日在局部麻醉下行双乳肿物粗针穿刺活组织检查(活检)术,获得 6 条红白相间的组织送本院病理科行病理学检查,结果:显微镜下可见肿瘤细胞为弥漫分布的淋巴样细胞,浸润在乳腺间质中,细胞较大,

大小一致(图 1a),细胞质稀少、淡染,细胞核呈圆形、卵圆形,部分呈空泡状(图 1b)。借阅 2013 年外院鼻咽部组织病理切片再次行病理检查:显微镜下可见肿瘤细胞呈合体样(图 2a),细胞质呈淡嗜酸性染色,细胞核呈空泡状,核膜平滑,有大的核仁,并有核仁呈周空晕(图 2b),与本院活检结果有明显差异。对本院活检的乳腺组织行免疫组织化学染色:CD20(++),B 淋巴细胞瘤-2(+),CD79α(+),白细胞共同抗原(++),CK 广泛(-),CK7(-),类胚体(-),大囊肿病液体蛋白 15(-),p63(-),CK5/6(-),vimentin(-),Ki67 约 60%(+),p53 约 60%(+);诊断:乳腺非霍奇金淋巴瘤,结合免疫组织化学检测结果,符合弥漫性型大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)。患者否认发热、盗汗及体重减轻,其余淋巴结未触及肿大,心、肺、腹部未见异常。骨髓活检未见异常,血常规、肝肾功能及血清乳酸脱氢酶均正常(淋巴瘤国际预后指数评分:0 分)。本院以“男性原发性乳腺淋巴瘤(弥漫大 B 细胞淋巴瘤型,IA 期)”进行诊疗。患者于 2015 年 4 月 15 日开始行 CHOP 方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)化疗,治疗 1 个周期后乳房肿块明显缩小(图 3a、b),胀痛明显减轻,第 3 周期化疗开始前乳房视诊基本正常(图 3c),复查超声提示肿块缩小。2015 年 6 月 26 日第 4 个周期化疗结束后患者乳房视诊正常;查体:前述乳头下肿块消失,浅表淋巴结未触及;复查乳腺超声提示:双乳腺体层厚度基本正常,回声减低,左右腺体厚分别约 0.3 cm 和 0.2 cm,内未见明显占位,CDFI 显示少量血流信号。因患者出现明显双下肢麻木感,自行中断后续化疗,其后规律复诊。患者于 2016 年 8 月 29 日复诊,体格检查未见异常,乳腺超声亦未见异常。

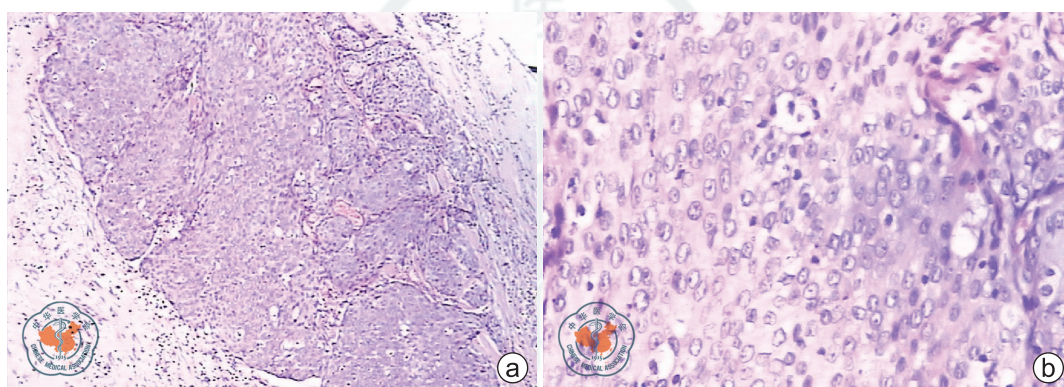
二、讨论

文献报道,PBL 的高发年龄为 40~60 岁,女性占 95%~100%,多为双侧乳腺受累,临床表现多为活动性的乳房无痛性肿块,呈结节状或分叶状,大多不与皮肤粘连,发展快,常伴有中枢神经系统侵犯症状,预后很差^[1]。其最多见的病理类型为 B 细胞来源的非霍奇金淋巴瘤,以 DLBCL 最为常见^[2],占 PBL 的 40%~70%;其次为胃黏膜相关淋巴组织,约占 8.5%~35%,此外,还有 Burkitt、滤泡型及套细胞型等其他少见类型^[3]。因 PBL 早期临床表现很难与其他乳腺疾病,特别是乳腺癌相鉴别,故超声作为首选的乳腺肿块筛查手段意义重大。有文献报道,乳腺超声在本病与乳腺癌的鉴别诊断中具有提示意义^[4]:乳腺淋巴瘤的超声表现多为单发或多发的规则类圆形结节或弥漫肿块,多位于乳腺外上象限,呈类囊肿样低回声,内部有时可见丝网状结构,多伴有后方回声增强或无改变,内部血流较丰富,多为高阻型动脉血流;乳腺癌的超声表现多呈低回声,内部回声不均匀,可见微钙化,边界毛刺及有强回声晕,呈“蟹足样”改变。



注:a 图所示,肿瘤细胞为弥漫分布的淋巴样细胞,浸润在乳腺间质中,细胞较大,大小一致(HE $\times 10$);b 图所示,肿瘤细胞质稀少、淡染,细胞核呈圆形、卵圆形,部分呈空泡状(HE $\times 40$)

图 1 男性原发性乳腺淋巴瘤组织病理图



注:a 图所示,肿瘤组织与鼻咽组织分界清晰,肿瘤细胞呈合体样(HE $\times 10$);b 图所示,肿瘤细胞质呈淡嗜酸性,细胞核呈空泡状,核膜平滑,有大的核仁,并有核仁呈周空晕(HE $\times 40$)

图 2 男性原发性乳腺淋巴瘤患者鼻咽癌组织病理图



注:a 图所示,患者化疗前,乳房肿大,触痛;b 图所示,第 1 个周期化疗第 6 天,患者乳房肿块迅速缩小,可触及皮下肿块;c 图所示,第 3 个周期化疗前,乳房视诊基本正常,未触及皮下肿块

图 3 男性原发性乳腺淋巴瘤患者化疗过程中乳房的变化

本例患者为老年男性,其在鼻咽癌放射治疗后 20 个月发病,初期表现为双乳无痛性肿胀,其后短时间内迅速增大且出现疼痛。疼痛原因考虑为肿瘤膨胀性生长压迫质地坚韧的筋膜所致,与肿瘤本身关系不大。患者数次乳腺超声检查的表现均无明显特异性,考虑与男性乳腺组织不发达有关。故诊断主要依据病理诊断和分型。

该患者既往鼻咽癌诊断明确,出现乳房发育症状后因临床表现及乳腺超声检查的非特异性出现误诊,首诊医院结合其肿瘤病史及促卵泡生成素水平高而考虑为鼻咽癌病情进展所致“促性腺激素综合征”是有一定局限性的,患者求诊

本科后,考虑为鼻咽癌局部扩散及血行播散至男性乳腺可能性较小,性激素异常并不显著,而副癌综合征诊断需排除原发性恶性肿瘤,故本科决定取病理标本以明确诊断。

PBL 病理诊断必须满足下列条件^[5]: (1) 病理标本取材充足; (2) 可见淋巴瘤侵犯乳腺组织; (3) 诊断时无淋巴瘤扩散的证据; (4) 原发病变同时可以伴发同侧腋窝淋巴结肿大。取得病理标本的方法有细针穿刺、粗针穿刺及手术活检,其中细针穿刺创伤最小,手术活检为完整切除腺体。对于该患者,考虑其初步诊断只需获取满足病理确诊的组织标本即可,并且,乳腺切除对患者损伤较大,若为 PBL,手术切

除并不能延缓该病病程,对患者预后也有害无益,而细针穿刺获得病理组织较少,可能无法作出准确的病理诊断,故最终在门诊对患者行双侧乳腺多点粗针穿刺活检。因患者既往有鼻咽癌病史,且部分大细胞恶性淋巴瘤易与 Schmincke 型鼻咽癌的显微镜下表现相似,均为肿瘤细胞弥漫性分布,与炎症细胞相互混杂,故本科进一步行免疫组织化学检查以鉴别两者,最终作出 PBL 诊断。

手术是乳腺肿瘤常用的治疗手段,但手术治疗在 PBL 中的作用仍有争议。早期文献报道,该病多参照乳腺癌的治疗而采用根治性手术,术后加或者不加术区及淋巴引流区的放射治疗^[6],手术和化疗失败的主要原因是原部位复发^[7]。随着淋巴瘤生物学特性研究的深入,学者们逐渐认识到 PBL 是一种全身性疾病,且手术范围对疾病的局部控制和生存率均无明显影响^[8],故手术范围较大的根治性手术治疗在穿刺活检诊断率显著提高后意义大为降低。Babovic 等^[9]总结前期文献后提出,PBL 患者行肿瘤局部切除加放射治疗可获得满意的局部控制效果,故应避免 PBL 的根治性手术。目前的文献一般推荐肿瘤切除术后联合化疗和放射治疗^[10],且在化疗后 3 个月内完成放射治疗。CHOP 方案为化疗首选方案,但对最常见的 DLBCL 是否使用利妥昔单抗克隆抗体存在争议。有学者研究发现,利妥昔单抗克隆抗体联合 CHOP 化疗治疗乳腺 DLBCL,与单纯化疗组比较有一定优势,但差别并不明显,分析原因可能是乳腺 DLBCL 为非生发中心来源,预后相对较差^[11]。又有学者报道利妥昔单抗克隆抗体联合化疗方案可以提高老年 DLBCL 型 PBL 患者的总生存率^[12]。放射治疗照射野包括乳腺、腋窝淋巴结区和锁骨上淋巴结区,剂量多为 45 Gy。小样本研究结果显示,若侵袭性 PBL 病灶局限于单侧乳腺内,其对侧乳腺复发率较高,故行对侧乳腺照射可改善患者的预后^[13]。

中枢神经系统(central nervous system, CNS)复发是影响 PBL 预后的因素之一。有研究报道,该病 CNS 复发率较高,达到 14.0%~21.0%^[14]。Jeanneret-Sozzi 等^[15]对 84 例 PBL 患者进行随访后发现,其中 43 例出现复发,复发部位包括深部淋巴结、浅表淋巴结、CNS、骨髓等,其中 CNS 复发 12 例,因此,应注意该病的 CNS 表现,做到早发现、早治疗。而关于如何预防 CNS 复发,以及复发后选择何种药物进行治疗,目前鲜见文献报道。

综上所述,PBL 发生率低,病理类型以中高度恶性淋巴瘤为主,治疗模式尚未统一。根治性手术在其治疗中作用有限,肿瘤切除术加用术后化疗和放射治疗效果较好。PBL 患者易发生 CNS 复发,在随访中应定期进行颅脑 CT 或 MRI 检查。

【关键词】 男性; 乳房; 淋巴瘤; 免疫组织化学; 乳腺肿瘤

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** B

参 考 文 献

- [1] Lyons JA, Myles J, Pohlman B, et al. Treatment of prognosis of primary breast lymphoma: a review of 13 cases [J]. Am J Clin Oncol, 2000, 23(4): 334-336.
- [2] Cox J, Lunt L, McLean L. Haematological cancers in the breast and axilla: a drop in an ocean of breast malignancy [J]. Breast, 2005, 14(1): 51-56.
- [3] Yang H, Lang RG, Fu L. Primary breast lymphoma (PBL): A literature review [J]. Clin Oncol Cancer Res, 2011, 8(3): 128-132.
- [4] 王蕾, 刘赫, 姜玉新, 等. 原发乳腺淋巴瘤超声表现、临床及病理特征 [J]. 中国医学影像技术, 2011, 27(1): 91-94.
- [5] Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast [J]. Cancer, 1972, 29(6): 1705-1712.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Babovic N, Jelic S, Jovanovic V. Primary non-Hodgkin lymphoma of the breast. Is it possible to avoid mastectomy? [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2000, 19(2): 149-154.
- [10] Horning SJ, Weller E, Kim K, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484 [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(15): 3032-3038.
- [11] 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.
- [12] Decker M, Rothermundt C, Holländer G, et al. Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy [J]. Lancet Oncol, 2006, 7(8): 693-694.
- [13] 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.
- [14] Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, et al. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma - a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL) [J]. Ann Oncol, 2007, 18(1): 149-157.
- [15] 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.

(收稿日期: 2016-07-31)

(本文编辑: 罗承丽)

祝敬燕, 刘洪星, 李密密, 等. 男性原发性乳腺淋巴瘤误诊一例分析及文献复习 [J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(5): 315-317.