

Elżbieta Starostawska¹,
Aneta Dobrzyńska-Rutkowska¹
Maria Luiza Kusz², Iwona Hus²,
Maria Mazurkiewicz³

Rozlany chłoniak z dużych komórek B pierwotnie umiejscowiony w piersi – opis przypadku

¹ I Oddział Chemioterapii z Pododdzia-
łem Radioterapii Centrum Onkologii
Ziemi Lubelskiej im. Świętego
Jana z Dukli

Ordynator: Dr hab. n. med.
Elżbieta Starostawska

² Klinika Hematoonkologii i Transplan-
tacji Szpiku UM w Lublinie
Kierownik: Prof. dr hab. n. med.

Anna Dmoszyńska

³ Katedra i Zakład Onkologii UM
w Lublinie

Kierownik: Prof. dr hab. med.
Maria Mazurkiewicz

Case report/Opis przypadku

Summary

Non Hodgkin lymphomas are a heterogeneous group of carcinomas with variegated clinical course, from slow to aggressive. It is rare for them to be primarily located in the mammary gland. The most common to be diagnosed comprise B lymphocytes lymphomas, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Primary mammary lymphomas may pose a grave diagnostic problem as no prognostic factors or therapeutic regime standards for this location have been established heretofore due to its low incidence. The treatment used currently is R-CHOP immunochemotherapy, optionally complemented with radiotherapy, as is the case with primary nodular lymphomas. In the paper we present a case of a 61 years old woman suffering from primary mammary diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

Key words: DLBCL, mammary gland, rituximab

Streszczenie

Chłoniaki niezłośliwe to heterogenna grupa nowotworów złośliwych o różnorodnym przebiegu klinicznym, od powolnego po agresywny. Pierwotna lokalizacja tych nowotworów w gruczole piersiowym jest rzadko spotykana. Najczęściej rozpoznawane są chłoniaki z limfocytów B, a wśród nich rozlany chłoniak z dużych komórek B (Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL). Chłoniaki pierwotnie zlokalizowane w piersi mogą stanowić poważny problem diagnostyczny. Ze względu na rzadkość występowania, jak dotychczas nie określono czynników rokowniczych oraz standardów postępowania terapeutycznego dla tego typu umiejscowienia. Obecnie stosowanym leczeniem jest immunochemioterapia R-CHOP ewentualnie uzupełniona radioterapią, podobnie jak w pierwotnie węzłowej lokalizacji chłoniaka. W pracy przedstawiono przypadek 61 letniej kobiety chorej na rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL) pierwotnie zlokalizowanego w gruczole piersiowym.

Słowa kluczowe: DLBCL, gruczoł piersiowy, rytuksymab

Address for correspondence/

Adres do korespondencji:

Aneta Dobrzyńska-Rutkowska

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

im. Świętego Jana z Dukli

ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin

tel. 817477511, wew. 300

tel. kom. 664065546

e-mail: aneta.rut77@gmail.com

Received: 29.12.2010

Accepted: 10.12.2010

Published: 21.12.2010

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów 2271/1811

Tables Tabele 0

Figures Ryciny 0

References Piśmiennictwo 23

INTRODUCTION

The mammary gland is among the rarest sites of presentation of extranodular non Hodgkin lymphoma. Lymphomas of the breast constitute approximately 0,04-0,5% of all breast neoplasms, approximately 1,7-2,2% of extranodular lymphomas and 1,2% of all non-Hodgkin lymphomas [1]. Primary and secondary breast lymphomas may be distinguished. We may name the diagnostic criteria that serve to identify primary breast lymphoma (according to Wiseman and Liao) [2]. They comprise: a correct method of tissue material collection for histopathological evaluation, evidence for a strict connection between the mammary gland tissue and the lymphatic infiltration, absence of prior diagnosis of extranodular lymphoma as well as the lack of symptoms of disease generalization, except for the enlargement of ancillary lymph nodes on the side of the breast infiltration. All lymphomas that fail to meet the said criteria are defined as secondary breast lymphomas.

The clinical symptoms of mammary lymphoma are non-characteristic and may resemble the symptoms of breast cancer. It is usually a painless, soft and rapidly spreading bulge in the breast that tends not to infiltrate the skin or the thoracic wall [3,4]. The basic and most significant diagnostic examination consists in histopathological evaluation of the material collected by way of surgical biopsy of the breast lesion. Subsequent immunohistochemical examinations allow for a precise determination of the type of lymphoma. The lesions found at mammography fail to show features of malignancy. They usually suggest a benign lesion, without the microcalcifications typical of breast carcinoma. In order to determine the clinical stage of the disease a series of diagnostic tests is performed such as computer tomography (CK) or magnetic resonance imaging (MRI) of the chest, abdominal cavity and pelvis, marrow trepanobiopsy, biochemical tests with the assay of lactate dehydrogenase, total protein content and albumins in blood as well as the determination of blood sedimentation rate [5,6]. The following examinations must be considered: PET-CT, CT of the head and lumbar spine biopsy with the collection of cerebrospinal fluid for cytological examination. In case of mammary gland lymphoma oftentimes the central nervous system is affected by the proliferation process [3,5,7].

Rituximab is a chimeric monoclonal antibody of IgG1 class, kappa type, with human permanent component and variable murine component, and targets the surface CD20 antigen. The said antigen is present on the majority of both normal and neoplastic B lymphocytes. It is a hydrophobic, transmembrane protein with a mass of 35 kD. The function of this antigen is not fully understood. It is assumed that it may be associated with the calcium channel [8,9]. The basic anti-neoplastic mechanisms of rituximab feature: antibody-dependent cytotoxicity, complement-dependent lysis as well as the induction of apoptosis. Rituximab has been also stated to enhance the efficacy of some chemotherapeutics [9,10].

WPROWADZENIE

Gruczoł piersiowy jest jedną z najrzadszych lokalizacji pozawęzłowych chłoniaków nieziarniczych. Chłoniaki piersi stanowią około 0,04-0,5% wszystkich nowotworów piersi, około 1,7-2,2% chłoniaków pozawęzłowych i 1,2% wszystkich chłoniaków nieziarniczych [1]. Wyróżniamy pierwotne i wtórne chłoniaki piersi. W celu określenia rodzaju chłoniaka opracowano kryteria diagnostyczne (wg Wiseman i Liao) [2] dla pierwotnego chłoniaka piersi (primary breast lymphoma). Należą do nich: prawidłowe pobranie materiału tkankowego do oceny histopatologicznej, wykazanie ścisłego związku między tkanką gruczołu piersiowego a naciekiem chłonnym, brak wcześniejszego rozpoznania chłoniaka pozawęzłowego oraz brak równoczesnych objawów uogólnienia choroby, poza powiększeniem pachowych węzłów chłonnych po stronie nacieku w piersi. Wszystkie chłoniaki nie spełniające powyższych kryteriów określa się jako wtórne chłoniaki piersi.

Objawy kliniczne chłoniaka zlokalizowanego w piersi są niecharakterystyczne i mogą przypominać objawy raka piersi. Najczęściej jest to niebolesne, miękkie, szybko powiększające się zgrubienie w piersi, które zazwyczaj nie nacieka skóry ani ściany klatki piersiowej [3,4]. Podstawowym i najważniejszym badaniem diagnostycznym jest ocena histopatologiczna materiału pobranego drogą biopsji chirurgicznej ze zmiany w piersi. Badania immunohistochemiczne wykonane w następnej kolejności pozwalają precyzyjnie określić typ chłoniaka. Zmiany stwierdzone w mammografii często nie wykazują cech złośliwości. Zazwyczaj sugerują podejrzenie zmiany łagodnej, bez charakterystycznych dla raka piersi mikrozwapnień. W celu określenia stopnia zaawansowania choroby wykonywanych jest szereg badań diagnostycznych, takich jak: tomografia komputerowa (TK) lub rezonans magnetyczny (IMR) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, trepanobiopsja szpiku, badania biochemiczne z oznaczeniem stężenia dehydrogenazy mleczanowej, białka całkowitego i albumin we krwi oraz oznaczenie OB [5,6]. Należy rozważyć wykonanie badania PET-CT, TK głowy i punkcji lędźwiowej z pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego do badania cytologicznego. W przypadku chłoniaka gruczołu piersiowego niezrędko występuje zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez proces rozrostowy [3,5,7].

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 typu kappa z ludzką częścią stałą i mysią częścią zmienną, skierowanym przeciw antygenowi powierzchniowemu CD20. Antygen ten występuje na większości prawidłowych oraz nowotworowych limfocytów B. Jest hydrofobowym, transbłonowym białkiem o masie 35 kD. Funkcja tego antygenu nie jest całkowicie poznana, przypuszcza się, że może być związana z kanałem wapniowym [8,9]. Podstawowe mechanizmy działania przeciwnowotworowego rytuksymabu to: cytotoksyczność zależna od przeciwciała, liza zależna od dopełniacza oraz indukcja apoptozy. Stwierdzono rów-

The medicine was the first monoclonal antibody for the purpose of neoplasms therapy registered in 1997. In clinical trials rituximab proved of therapeutic value in patients with B- cell lymphomas with the expression of CD20 molecules, both combined with chemotherapy (currently – standard treatment of DLBCL), and in conservative monotherapy of follicular lymphoma [3,4].

Adverse reactions resulting from rituximab use are most common upon the first administration of the medicine and are associated with the activation of the effector immune system mechanisms [11]. The likelihood of the incidence of adverse reactions is reduced from 80% during first administration to 14% during the 8th administration. They comprise fever, shivers, nausea, pruritus of the skin, angioedema, asthenia, headaches, bronchial contraction, arterial hypertension and dizziness. In severe cases acute respiratory distress, ventricular fibrillation, cardiac arrest and cardiogenic shock may occur [9].

AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to present the case of a 61-year-old patient suffering from primary mammary diffuse large B-cell lymphoma

CASE DESCRIPTION

The patient MJ, aged 61, was operated on in May, 2010, in the Otolaryngology Ward in the Hospital in Dęblin because of a small tumor of right palatine tonsil. A histopathological examination revealed tonsillar tissue with cysts and in the vicinity of the tonsil – salivary gland tissue with a prevalence of mucous glands.

In November, 2002, the patient was again hospitalized in the Otolaryngology Ward of the Hospital in Dęblin, where she underwent a removal of an exophytic lesion of the right palatoglossal arch. A histopathological examination uncovered *Carcinoma transitionale papillare*. In the interview the patient reported a history of Hashimoto (she took thyroxine because of hypothyroidism).

The patient was referred to the Centre of Oncology of Lubelska Land (COLL) for qualification for complementary treatment. In view of the stage of the disease as well as the microscopic diagnosis, the subject was qualified for complementary radiotherapy of the site of the removal of the right palatoglossal arch lesion as well as the lymphatic system of the neck. Physical examination revealed only one abnormality – the enlargement of both lobes of the thyroid gland. No abnormality was detected in laboratory tests. The patient commenced radiotherapy in ambulatory settings. After receiving 13 fractions, 2 Gy each, the patient developed an increased radiation-induced reaction and showed signs of general asthenia and was admitted to the Radiotherapy Ward of COLL to continue the treatment, which was terminated in April, 2003. The site of tumor removal was radiated from two lateral-opposed facial fields with a total dose of 60 Gy/g and the lymphatic system of the neck – with 50 Gy/g. Upon the

niez, że rytuksymab zwiększa skuteczność niektórych chemioterapeutyków [9,10].

Lek był pierwszym przeciwciałem monoklonalnym zarejestrowanym w terapii nowotworów w roku 1997. W badaniach klinicznych uzyskano korzyść terapeutyczną dzięki zastosowaniu rytuksymabu, u chorych na chłoniaki z komórek B z ekspresją cząsteczki CD20, zarówno w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (obecnie standardowe leczenie DLBCL), jak również w monoterapii w leczeniu podtrzymującym chłoniaka grudkowego [3,4].

Działania niepożądane rytuksymabu występują najczęściej podczas pierwszego podania leku i są związane z aktywacją odpornościowych mechanizmów efektorowych [11]. Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych zmniejsza się od 80% podczas pierwszego podania do 14% przy ósmym podaniu. Zaliczamy do nich: gorączkę, dreszcze, nudności, świąd skóry, obrzęk naczynioruchowy, astenię, bóle głowy, skurcz oskrzeli, nadciśnienie tętnicze, zawroty głowy. W najcięższych przypadkach mogą wystąpić: zespół ostrej niewydolności oddechowej, migotanie komór, zawał serca, wstrząs kardiogeny [9].

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie przypadku 61-letniej chorej na rozlanego chłoniaka z dużych komórek B, pierwotnie umiejscowionego w gruczole piersiowym.

OPIS PRZYPADKU

Chora MJ, lat 61 w maju 2001 roku była operowana w Oddziale Laryngologii Szpitala w Dęblinie z powodu guzka migdałka podniebiennego prawego. Badaniem histopatologicznym stwierdzono utkanie migdałka z obecnością czopów, natomiast w sąsiedztwie migdałka utkanie ślinianki z przewagą gruczołów śluzowych.

W listopadzie 2002 roku chora była ponownie hospitalizowana w Oddziale Laryngologii w Dęblinie, gdzie dokonano wycięcia zmiany egzofizycznej na łuku podniebiennie-językowym prawym. Badaniem histopatologicznym rozpoznano *Carcinoma transitionale papillare*. W wywiadzie chorobowym pacjentka zgłaszała zapalenie autoimmunologiczne tarczycy typu Hashimoto (przyjmowała tyroksynę z powodu niedoczynności tarczycy).

Pacjentkę skierowano do Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej (COZL) celem kwalifikacji do leczenia uzupełniającego. Biorąc pod uwagę stopień zaawansowania choroby, oraz rodzaj rozpoznania mikroskopowego chorobę zakwalifikowano do uzupełniającej radioterapii łoży po wyciętej zmianie na łuku podniebiennie-językowym prawym i układu chłonnego szyi. Jedyną nieprawidłowością w badaniu fizykalnym było powiększenie gruczołu tarczowego w zakresie obu płatów. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono odchyień od normy. Chora rozpoczęła napromienianie w warunkach ambulatoryjnych. Po podaniu 13 frakcji po 2 Gy, ze względu na znaczne nasilenie odczynu popromiennego oraz ogólne osłabie-

completion of the treatment no symptom of neoplastic activity was detected in physical and imaging examinations. The patient remained under the systematic care of the Out-patient Clinic of Oncology, COLL.

In April, 2009, the patient was hospitalized in the Cardiology Ward of the Military Hospital in Dęblin because of growing dyspnea, asthenia and arrhythmia as well as painfulness behind the sternum. During the hospitalization she was found to have a tumor of the left breast and 1,5 cm in diameter.

In May, 2009, the patient was diagnosed Out-patient Clinic of Oncology, COLL. A mammographic examination was conducted as well as fine-needle aspiration. The results of both examinations were equivocal and difficult to interpret and so an oligobiopsy of the tumor was performed. The histopathological examination indicated only a suspicion of the presence of neoplastic cells. Since the results of the histopathological examination again proved inconclusive, the patient was admitted to the Surgical Oncology Ward, Centre of Oncology of Lubelska Land, where on 18. 06. 2009 she underwent an open biopsy of the left breast tumor. The entire lesion was collected in order to perform histopathological examination.

The outcome of the histopathological examination of the left breast tumor excised in open biopsy suggested the presence of a neoplastic infiltration in the development of a non-Hodgkin lymphoma of a greater malignancy, presumably - DLBCL. Immunohistochemical examinations revealed the following: LCA (+), CD20(+), Ki67MIB1 (+ in 35% of neoplastic cells), ALK (-), CK AE1/AE3 (-), ER(-), PGR(-).

In view of the still inconclusive result of the histopathological examination, the histopathological sections were referred for consultation to the Institute of Hematology and Transfusions in Warsaw, where additional immunohistochemical examinations were carried out. CD20, bcl2 and MUM1 were determined and a positive . A positive MIB1 was found in approximately 30% of cells with a negative expression of CD10, bcl6 and D1 cyclin. Steroid receptors and HER2 assays were repeated, with the following results: ER(-), PGR(-), HER2(0). The diagnosis of a diffuse large B-cell lymphoma put forth at COLL was ultimately confirmed.

In July, 2009, the patient was admitted to the Chemotherapy Ward in COLL in a good physical condition (WHO 1, Karnofsky 90%) to qualify for a specialist treatment. A physical examination uncovered a neoplastic infiltration affecting the entire left mammary gland that reached the sternum and the left axillary area. Furthermore, both left and right axillary lymph nodes of a maximum diameter of 1 cm. No lesions were detected in the right breast. The thyroid was bilaterally enlarged. The heart rhythm was normal, heart tones were loud and clear. In auscultatory examination above pulmonary fields the alveolar murmur was found to be softer and to have lowered to the level of approximately the third rib, while it was normal on the right side of the chest.

nie, została przyjęta do Oddziału Radioterapii COZL, celem kontynuowania leczenia, które zakończono w kwietniu 2003r. Na łożę po guzie, podano z dwóch przeciwnieległych pól twarzowych dawkę całkowitą 60 Gy/g oraz 50 Gy/g na układ chłonny szyi. Po zakończonym leczeniu na podstawie badania fizykalnego i wykonanych badań obrazowych nie stwierdzono objawów aktywności choroby nowotworowej. Chora pozostawała pod systematyczną opieką Poradni Onkologicznej COZL.

W kwietniu 2009 r. z powodu okresowo nasilającej się duszności, osłabienia, zaburzeń rytmu serca oraz dolegliwości bólowych za mostkiem przebywała w Oddziale Kardiologii Szpitala Wojskowego w Dęblinie. W trakcie hospitalizacji wykryto guz w piersi lewej średnicy 1,5 cm.

W maju 2009 r. chora zgłosiła się do Poradni Chirurgii Onkologicznej COZL, celem diagnostyki. Wykonano badanie mammograficzne oraz biopsję cienkoigłową. Wyniki obu badań były niejednoznaczne, trudne do interpretacji. Wykonano oligobiopsję guza. Wynik badania histopatologicznego jedynie sugerował podejrzenie obecności komórek nowotworowych. Wobec ponownie niejednoznacznego wyniku badania histopatologicznego pacjentkę przyjęto do Oddziału Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej, gdzie w dniu 18. 06. 2009 r. wykonano biopsję otwartą guza piersi lewej. Podejrzaną zmianę pobrano w całości celem badania histopatologicznego.

Wynik badania histopatologicznego guza piersi lewej z biopsji otwartej sugerował obecność nacieku nowotworowego w przebiegu chłoniaka nieziarnicznego o większej złośliwości najprawdopodobniej typu DLBCL. W badaniach immunohistochemicznych stwierdzono: LCA (+), CD20(+), Ki67MIB1 (+ w 35% komórek neo), ALK (-), CK AE1/AE3 (-), ER(-), PGR(-).

Ze względu na nadal niejednoznaczny wynik badania histopatologicznego przeprowadzono konsultację preparatów histopatologicznych w Instytucie Hematologii i Transfuzji w Warszawie, gdzie wykonano dodatkowe badania immunohistochemiczne. Oznaczono CD20, bcl2 i MUM1. Wykazano dodatnie MIB1 w około 30% komórek przy ujemnej ekspresji CD10, bcl6 i cykliny D1. Ponownie oznaczono również receptory steroidowe i HER2. W wyniku uzyskano: ER(-), PGR(-), HER2(0). Ostatecznie potwierdzono rozpoznanie rozlanego chłoniaka z dużych komórek B ustalone wcześniej w COZL.

W lipcu 2009 r. chora została przyjęta do Oddziału Chemioterapii COZL w dobrym stanie wydolności fizycznej (WHO 1, Karnofski 90%) celem kwalifikacji do leczenia specjalistycznego. Badaniem fizykalnym stwierdzono nacieki nowotworowe obejmujący cały gruczoł piersiowy lewy, dochodzący do mostka i sięgający okolicy pachowej lewej. Ponadto wyczuwalne były obustronnie pachowe węzły chłonne o maksymalnej wielkości do 1 cm. Nie stwierdzono zmian w prawej piersi. Tarczyca była powiększona w zakresie obydwu płatów. Akcja serca była miarowa, tony głośnie, czyste. Osłuchowo nad polami płucnymi stwierdzono ściszenie szmeru pęcherzy-

The patient reported general symptoms of the disease. She mentioned sleep hyperhidrosis, elevated body temperature up to 37,8°C, body mass loss by approximately 5 kg over the period of the last several months. Leukocytosis was estimated at (WBC-13.700/μl with neutrocytosis at 88,2%) in peripheral blood morphology. Blood sedimentation rate was elevated and amounted to 120mm after 1 hour, while lactate dehydrogenase was normal and oscillated from 147 IU/l to 248 IU/l. In the X-ray picture of the chest the heart silhouette was found to be enlarged and there was a shading of the bottom field of the left lung indicating the presence of fluid in the left anterior pleural cavity, up to the level of the third rib. Ultrasonography of the abdominal cavity did not reveal and pathological lesions within interstitial organs nor any nodular lesions. A trepanobiopsy of the iliac ala was performed. No lymphoma-derivative cells were seen in the marrow. The clinical stage was assessed at IVB according to Ann Arbor classification.

The patient was qualified for immunochemotherapy under the RCHOP-21 regime (rituximab 375mg/m² 1d + cyclophosphamide 750mg/m² 1d + doxorubicin 50mg/m² 1d + vincristine 1,4 mg/m² 1d + prednisone 100mg/day, 1-5ds; in cycles every 3 weeks). The tolerance to the three first cycles was good. After the 4th, 6th and 8th cycle augmented hematotoxicity symptoms were observed with grade IV leukopenia. Thereupon the patient was hospitalized in the I Chemotherapy Ward, COLL, where she was administered antibiotic therapy, anti-fungal medicines as well as granulocyte growth factor G-CSF. After 4 cycles of immunochemotherapy a partial, approx. 70% regression of the pathological lesions was seen as evidenced by mammography and computer tomography of the chest. The heretofore applied treatment was continued. Another 4 cycles of immunochemotherapy were administered with complete regression of the lesions at clinical examination corroborated in imaging examinations (mammography and CT). A PET examination has been also conducted but no multifocal proliferative activity has been found.

Currently (until September, 2010) the patient remains under the care of the Out-patient Clinic of Oncology, COLL. By means of a clinical examination, laboratory and imaging tests (CT of the chest, abdominal cavity and pelvis) it has been established that there has not been a recurrence of the neoplastic disease.

DISCUSSION

Mammary lymphomas belong to rare neoplasms and oftentimes pose a considerable diagnostic difficulty. What is more, no prognostic factors of therapeutic standards with their respect have been heretofore established. The chemotherapy applied in patients with primary mammary lymphoma is usually the same as the one deployed in the nodular forms of lymphoma. In two prospective studies of DLBCL lymphoma: 6736 SWOG [12] as well as 1484 ECOG [10,13] patients with mammary DLBCL were identified and it was established that patients tre-

kowego po stronie lewej do poziomu około III żebra, po stronie prawej wysłuchiwało prawidłowy szmer płucny.

Pacjentka zgłaszała występowanie objawów ogólnych choroby. Wymieniła zlewne poty nocne, podwyższoną temperaturę ciała do 37,8°C, spadek wagi ciała o około 5 kg w ciągu ostatnich kilku miesięcy. W morfologii krwi obwodowej stwierdzono leukocytozę (WBC-13.700/μl z neutrocytozą 88,2%). Poziom OB był znacznie podwyższony i wynosił 120mm po 1 godzinie, natomiast dehydrogenaza mleczanowa była w normie i wahała się od 147 IU/l do 248 IU/l. W rentgenogramie klatki piersiowej stwierdzono powiększenie sylwetki serca oraz zaciemnienie pola dolnego płuca lewego przemawiające za obecnością płynu w lewej jamie opłucnej, do poziomu III żebra od przodu. Badanie USG jamy brzusznej nie wykazało patologicznych zmian w obrębie narządów mięsnych ani zmian węzłowych. Wykonano trepanobiopsję talerza biodrowego. Nie stwierdzono obecności komórek chłoniaka w szpiku. Ustalono stopień zaawansowania klinicznego na IVB według klasyfikacji Ann Arbor.

Pacjentkę zakwalifikowano do immunochemioterapii według schematu RCHOP-21 (rytuksymab 375mg/m² dz.1 + cyklofosfamid 750mg/m² dz.1 + doksorubicyna 50mg/m² dz.1 + winkrystyna 1,4 mg/m² dz.1 + prednizon 100mg/dobę, dz.1-5; kursy co 3 tygodnie). Tolerancja pierwszych trzech kursów była dobra. Po czwartym, szóstym i ósmym kursie obserwowano nasilone objawy toksyczności hematologicznej w postaci leukopenii IV stopnia. Pacjentka była wówczas hospitalizowana w I Oddziale Chemioterapii COZL, gdzie w leczeniu stosowano antybiotykoterapię, leki przeciwgrzybicze, oraz czynnik wzrostu granulocytów G-CSF. Po 4 kursach immunochemioterapii uzyskano częściową, ok. 70% regresję zmian patologicznych stwierdzonych na podstawie mammografii oraz tomografii komputerowej klatki piersiowej i zdecydowano o kontynuacji dotychczasowego leczenia. Podano kolejne 4 kursy immunochemioterapii. Uzyskano całkowitą regresję zmian w badaniu klinicznym potwierdzoną w badaniach obrazowych (mammografii i KT). Wykonano również badanie PET, które nie wykazało obecności ognisk aktywnej choroby rozrostowej.

Obecnie (do września 2010r.) pacjentka pozostaje nadal pod opieką Poradni Onkologicznej COZL. Na podstawie badania klinicznego, badań laboratoryjnych i obrazowych (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy) nie stwierdzono nawrotu choroby nowotworowej.

DYSKUSJA

Chłoniaki zlokalizowane w gruczole piersiowym należą do rzadkich nowotworów i często stanowią poważny problem diagnostyczny. Jak dotąd nie określono również dla nich czynników rokowniczych ani standardów postępowania terapeutycznego. Chemioterapia stosowana u chorych na chłoniaka pierwotnie umiejscowionego w piersi jest najczęściej taka sama jak w postaciach wę-

ated with anthracyclines and radiotherapy show similar results as patients with nodular lymphomas [7]. Patients who did not receive anticyclines were found to show worse prognosis. The studies mentioned made it clear that IPI (International Prognostic Index) evinces considerable prognostic significance with respect to the overall survival (OS) and progression free survival (PFS) [14]. In patients with DLBCL a subsequent radiotherapy (following treatment with rituximab and chemotherapy) had a marked effect on the prolongation of PFS as well as OS [15,16].

Different results of prospective studies in patients with malignant lymphomas were presented by the French group GELA. Two prospective studies failed to confirm that PFS and OS are prolonged in patients treated with chemotherapy followed by radiotherapy.

Patients with mammary lymphomas in whom remission was obtained are rather likely to suffer from the progression of the disease in the form of lesions in the opposite breast. There might also be a recurrence of the disease in the breast which was its primary site.

An unfavorable prognostic factor is the development of lymphoma infiltrations in the central nervous system [17]. Favorable prognostic factors, on the other hand, include a low stage as well as radiotherapy administration. There are conflicting results of the studies on the surgical treatment of mammary DLBCL. The majority fail to corroborate a beneficial effect of mastectomy [16,18]. Nevertheless, Dao et al. hold that minor infiltration lesions of mammary lymphoma should be removed surgically and a complementary radiotherapy is to follow [19]. Neri et al. describe an effective surgical treatment of mammary lymphoma consisting in mastectomy in case it proves resistant to radiotherapy and chemotherapy [20]. Domchek et al. indicate that the clinical course of mammary lymphomas depends on the histological type and is likely to show affinity with breast lymphomas in different sites of presentation [21].

Clinical trials point to a significant therapeutic benefit from rituximab administration in the treatment of patients with non-Hodgkin lymphomas [8,14]. A pronounced prolongation of OS as well as PFS by virtue of rituximab in combination with chemotherapy was observed, in particular in nodular DLBCL. The introduction of rituximab to anti-neoplastic treatment in combination with multidrug chemotherapy has been a breakthrough in the therapy of lymphomas, especially that it has been proved to raise the efficacy of systemic treatment without a significant increase in toxicity. In patients with DLBCL it was also noted that treatment with rituximab improves life quality [2].

złowych chłoniaka. W dwóch prospektywnych badaniach dotyczących chłoniaka DLBCL badanie 6736 SWOG [12] oraz badanie 1484 ECOG [10,13] wyodrębniono pacjentki z DLBCL zlokalizowanym w piersi i wykazano, że u chorych leczonych antracyklinami i radioterapią wyniki leczenia są podobne jak u chorych z węzłową postacią chłoniaka [7]. U chorych którzy nie otrzymywali antracyklin rokowanie było gorsze. W badaniach tych wykazano również, że IPI (International Prognostic Index) miał istotne znaczenie rokownicze pod względem czasu całkowitego przeżycia (OS; overall survival) i czasu do progresji choroby (PFS; progression free survival) [14]. U chorych na DLBCL zastosowanie następnej radioterapii (po leczeniu rytuksymabem i chemioterapią) wpływało znacząco na wydłużenie PFS oraz OS [15,16].

Nieco odmienne wyniki badań prospektywnych, u chorych na chłoniaki złośliwe przedstawiła francuska grupa GELA. Dwa prospektywne badania nie potwierdziły wydłużenia PFS i OS u chorych, u których leczonych chemioterapią uzupełniano następową radioterapią.

Wśród chorych na chłoniaki piersi, u których uzyskano remisję, dość często obserwuje się progresję choroby w postaci zmian w przeciwległej piersi. Może również wystąpić nawrót choroby w piersi zajętej pierwotnie.

Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest rozwój nacieków chłoniaka w ośrodkowym układzie nerwowym [17]. Natomiast za korzystne czynniki rokownicze uważa się: niski stopień zaawansowania choroby oraz zastosowanie radioterapii. Wyniki badań dotyczących leczenia chirurgicznego chłoniaka DLBCL zlokalizowanego w piersi są rozbieżne. Większość z nich nie potwierdza korzyści z zastosowania mastektomii [16,18]. Natomiast Dao i wsp. uważają, że niewielkie zmiany naciekowe chłoniaka piersi należy usunąć chirurgicznie, a następnie zastosować uzupełniającą radioterapię [19]. Neri i wsp. opisali skuteczne leczenie operacyjne chłoniaka piersi polegające na wykonaniu mastektomii w przypadku jego oporności na radioterapię i chemioterapię [20]. Badania Domchek i wsp. wykazały że przebieg kliniczny chłoniaków piersi zależy od typu histologicznego i prawdopodobnie jest zbliżony do chłoniaków występujących w innej lokalizacji [21].

Badania kliniczne wskazują na istotną korzyść terapeutyczną z zastosowania rytuksymabu w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze [8,14]. Stwierdzono istotne wydłużenie OS a także PFS dzięki zastosowaniu rytuksymabu w połączeniu z chemioterapią, szczególnie w postaciach węzłowych chłoniaka DLBCL. Wprowadzenie rytuksymabu do leczenia przeciwnowotworowego w skojarzeniu z chemioterapią wielolekową stało się przełomem w terapii chłoniaków, zwłaszcza ze względu na udowodnione zwiększenie skuteczności leczenia systemowego bez istotnego zwiększenia toksyczności. U chorych na DLBCL stwierdzono także istotny wpływ leczenia rytuksymabem na poprawę jakości życia [2].

CONCLUSION

As has been mentioned, DLBCL is rare to have a primary site in the breast and it is for this reason that it is difficult to determine the predicted course and prognosis with respect to this disease. The data available in the literature that the therapy in breast lymphomas should be similar to that in nodular forms of lymphoma that require chemotherapy, immunotherapy as well as radiotherapy [3,7,23]. In view of the low incidence of breast lymphomas, no final conclusions with respect to the prognosis in breast DLBCL have been presented.

PODSUMOWANIE

Jak wspomniano wcześniej, DLBCL bardzo rzadko pierwotnie umiejscawia się w piersi, dlatego trudno jest określić przewidywalny przebieg i rokowanie w tej jednostce. Dostępne w literaturze dane sugerują, iż postępowanie terapeutyczne w chłoniakach piersi powinno być takie samo jak w postaciach węzłowych, w których stosuje się chemioterapię, immunoterapię oraz radioterapię [3,7,23]. Ze względu na dużą rzadkość występowania chłoniaków piersi nie zostały przedstawione ostateczne wnioski odnośnie rokowania w DLBCL piersi.

References/Piśmiennictwo:

- Mambo NC, Burke JS, Butler JJ.** Primary malignant lymphomas of the breast. *Cancer* 1977; 39: 2033-2040.
- Wiseman C, Liao KT.** Primary lymphoma of the breast. *Cancer* 1972; 29: 1705-1712.
- Julen O, Dellacasa I, Pelte MF, i wsp.** Primary breast lymphomas. *Rare tumors* 2009 1: 14.
- Litwiniuk MM, Roznowski K, Tomczak P.** Primary et secondary lymphomas of the breast: analysis of the problem of the basis of two cases. *Współczesna onkologia* 2004; 8: 386-389.
- Robert F, Ozols i wsp.** Postępy w onkologii klinicznej 2006: najważniejsze dokonania naukowe w leczeniu, zapobieganiu oraz badaniach przesiewowych chorób nowotworowych – raport Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej; *J Clin Oncol* 2007, 5: 273-293.
- Januszewicz W., Kokot F.:** Interna, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
- Judith A. Ferry, MD.** Extranodal Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 1322: 565-578.
- Klimczak A, Lange A.** Zastosowanie barwienia przeciwciałem przeciwko CD20 alternatywą leczenia u chorych na chłoniaki. *Współczesna Onkologia* 2002; 6: 12-16.
- Chabner BA, Lynch TJ, Longo DJ.** w *Onkologia* pod redakcją F.A.C.P. Harrison 2009; 81-90.
- Ryan G, Martinelli G, Kuper-Hommel M i wsp.** Primary diffuse B-cell lymphoma of the breast: prognostic factors et outcomes of study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2008; 19: 233-241
- Lenart K, Szyda A, Kielbasiński M, Duś D., Podolak-Dawidziak M.** Kliniczne skutki oporności wielolekowej w nowotworach: (Clinical effect of multidrug resistance in neoplasm); *Onkologia w praktyce klinicznej* 2005; 1: 18-26.
- Miller TP, Le Blanc M, Spier C, i wsp.** CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin lymphomas: update of the SWOG randomized trial. *Blood* 2001; 98: 724A.
- Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, i wsp.** Chemotherapy alone compared chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high grade non Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339: 21-26.
- Julen O, Dellacasa I, Pelte MF, et al.** Primary breast lymphomas. *Rare tumors* 2009; 1: 14.
- Bonnet C, Fillet G, Mounier N, Ganem G i wsp.** CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25: 787-792.
- Cao YB, Wang SS, Huang HQ, i wsp.** Primary breast lymphoma-a report of 27 cases with literature review. *Ai Zheng.* 2007; 26: 84-89.
- Hussain R, Christie DR, Gebiski V, i wsp.** The role of the gallium scan in primary extranodal lymphoma. *J Nucl Med.* 1998; 39: 95-98
- Babovic N, Jelic S, Jovanovic V.** Primary Non-Hodgkin Lymphoma of the breast. Is it possible to avoid mastectomy? *J Exp Clin Cancer Res* 2000; 19: 149-154.
- Dao AH, Adkins RB Jr, Glick.** Malignant lymphoma of the breast: a review of 13 cases. *Am Surg.* 1992; 58: 792-796.
- Neri A, Caruso S, Cerullo G, i wsp.** Primary non-Hodgkin's breast lymphoma: Surgical approach. *Cases J.* 2008; 1:311.
- Domchek SM, Hecht JL, Fleming M, i wsp.** Lymphomas of the breast: primary and secondary involvement *Cancer* 2002; 94: 6-13.
- Talwalkar SS, Miranda RN, Valbuena JR, i wsp.** Lymphomas involving the breast: a study of 106 cases comparing localized and disseminated neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1299-1309.
- Mapara MY, Sykes M.** Tolerancja i rak : mechanizmy rozwoju nowotworów i strategię przelamywania tolerancji; *Journal of Clinical Oncology*, 2004, 22: 430- 447.