

症 例

乳腺原発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の一例

岡山赤十字病院 血液内科¹⁾, 病理診断科²⁾

池田 大輔¹⁾, 近藤 歌穂¹⁾, 松村 彰文¹⁾, 藤井 総一郎¹⁾,
竹内 誠¹⁾, 田村麻衣子²⁾

(令和元年10月1日受稿)

要 旨

75歳女性, 左乳房腫瘍を主訴に来院し腫瘍生検の結果びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断された. CT 検査およびFDG-PET-CT 検査では左乳房以外に病変を認めず, 骨髄検査で骨髄浸潤を認めなかったため乳腺原発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断した. 臨床病期はIEA期. R-EPOCH療法を6コース施行し, 両側乳房放射線照射を併用した. 中枢神経再発予防としてR-HD-MTX療法を2コース追加した. 治療終了後3ヶ月時に撮影したFDG-PET-CT 検査で代謝的完全奏功と判定した. 乳腺原発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対しては集学的治療が有効な可能性がある.

Key words : PBL, combined modality treatment (CMT)

緒 言

乳腺原発リンパ腫(primary breast lymphoma : 以下PBL)は非ホジキンリンパ腫の約1%, 節外性リンパ腫の約2%, 乳腺悪性腫瘍の約0.5%とされる稀な疾患である¹⁾. PBLは標準化学療法単独では, 局所再発と中枢神経再発を生じることが多い. 今回, 我々はrituximab併用EPOCH療法(R-EPOCH療法)及びrituximab併用大量methotrexate療法(R-HD-MTX療法)に両側乳房放射線照射を併用し, 良好な経過を辿ったPBLの症例を経験したので報告する.

症 例

患者 : 75歳, 女性.
現病歴 : 201X年4月に左乳房腫瘍を自覚し前医を受診し腫瘍生検にて悪性リンパ腫と診断された. 5月に当科紹介となり治療目的に入院となった.
入院時現症 : 身長 154cm. 体重 67kg. 血圧 130/72 mmHg. 脈拍 72回/分. 呼吸数 16回/分. SpO2 98% (室内気). 体温 36.3℃. PS 0. 心音整, 雑音を聴取せず. 呼吸音清, ラ音を聴取せず. 腹部平

坦, 軟, 圧痛なし. 肝脾を触知せず. 左乳房外側に手拳大, 弾性硬, 可動性良好な腫瘍を触知し, 圧痛を認めず. 表在リンパ節を触知せず.
既往歴 : 高血圧, 高脂血症, 糖尿病, 無症候性脳梗塞, 甲状腺機能低下症, 腰部脊柱管狭窄症.
家族歴 : 特記事項なし.
生活歴 : 特記事項なし.
入院時検査所見 :
末梢血 : RBC $432 \times 10^4 / \mu\text{L}$, Hb 13.1 g/dL, WBC $5,820 / \mu\text{L}$ (WBC分画 : Band 0%, Seg 50%, Ly 40%, Mo 8%, Ba 2%, Eo 2%), Plt $23 \times 10^4 / \mu\text{L}$.
凝固系検査 : PT-INR 0.96, APTT 10sec, Fib 271 mg/dL, FDP $2.5 \mu\text{g} / \text{mL}$ 未満.
生化学検査 : T-P 7.4 g/dL, Alb 4.1 g/dL, BUN 9.7 mg/dL, Cr 0.4mg/dL, AST 35U/L, ALT 28U/L, LDH 164U/L, γGTP 34U/L, UA 4.1mg/dL, BS 221 mg/dL, HbA1c 8.0%, Na 138mEq/dL, K 3.8mEq/dL, Cl 104mEq/L, Ca 9.5mg/dL, P 2.9mg/dL, CRP 0.07mg/dL.
血清検査 : IgG 1,157mg/dL, IgA 320mg/dL, IgM 46 mg/dL, Ferritin 46ng/dL, sIL-2R 611U/mL, β -2 mg 1.5mg/L.
感染症 : HBs 抗原陰性, HBs 抗体陰性, HBc 抗体

陰性, HCV 抗体陰性. EA-IgG 抗体 ×10倍, VCA-IgG 抗体 ×160倍, VCA-IgM 抗体 ×10倍, EBNA 抗体 ×80倍.

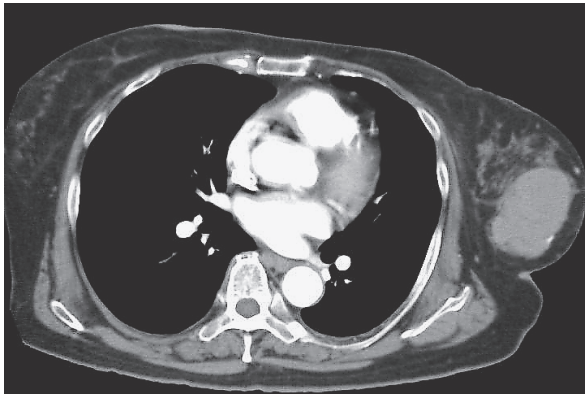


図1 全身造影 CT 検査

左乳房外側に長径65mm大の比較的境界明瞭な腫瘤性病変を認める.

乳房超音波検査：左乳房外側に60mm大の境界明瞭, 内部は不均一な低エコー腫瘤性病変を認めた. 全身造影 CT 検査：左乳房外側に長径65mm大の比較的境界明瞭な腫瘤を認めた. spicula や皮膚および大胸筋への浸潤, 石灰化は認めなかった(図1). FDG-PET-CT 検査：左乳房腫瘤に局限して SUV max 22.9と FDG の集積亢進を認めた (図2).

入院後経過：左乳房腫瘤に対して超音波ガイド下針生検を行った. HE 染色では中型から大型の lymphoid cell のびまん性増殖像を認めた. 腫瘍細胞は免疫染色で CD20陽性, CD3陰性, CD5陰性, CD10陰性, Bcl-2陽性, Ki-67は90%以上の陽性率を示し, びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : 以下 DLBCL) と診断された(図3). 骨髄検査ではリンパ腫細胞の浸潤を認めなかった. 全身検索で病変は左乳房に局限し

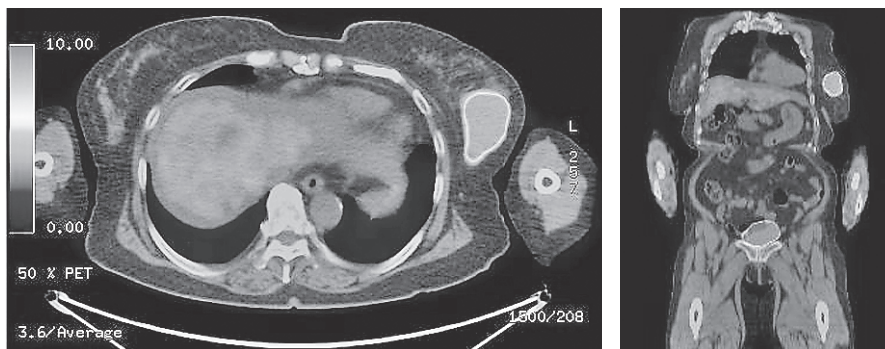


図2 FDG-PET-CT 検査

左：水平断, 右：前額断, 左乳房外側の腫瘤性病変に FDG 異常集積を認める. (SUV max : 22.9)

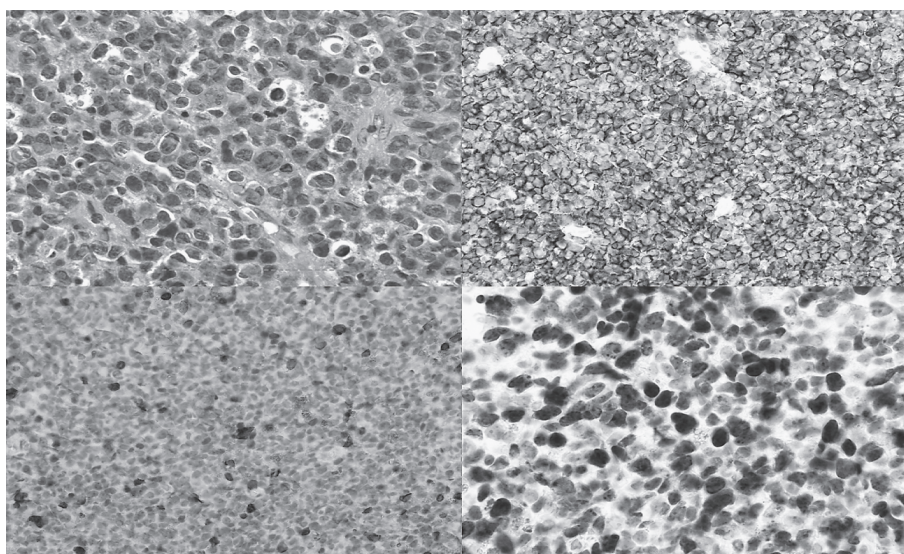


図3 乳房腫瘤生検 (HE 染色強拡大)

中型から大型の lymphoid cell のびまん性増殖像を認める. HE 染色 (左上), 免疫染色 CD20 (右上), CD3 (左下), Ki-67 (右下).

ており、乳腺原発悪性リンパ腫と診断した。臨床病期 I EA, International Prognostic Index (以下 IPI) は low risk と判断した²⁾。

治療方針として全身化学療法及び放射線療法の併用療法を行うこととした。病理組織の免疫染色で Ki-67 の高発現を認めたため、化学療法のレジメンは R-EPOCH 療法 (rituximab 630mg/body day1, etoposide 60mg/body day2-5 + doxorubicin 12mg/body day2-5 + vincristine 0.5mg/body day2-5, cyclophosphamide 900mg/body day6, prednisolone 60mg/body day2-6) を選択した。高齢のため薬剤量は70%容量に減量した。5月より R-EPOCH 療法6コース後、乳房の測定可能病変の二方向積和は96%減少したが病変の消失には至らず、部分奏功と判定した。中枢神経再発 (central nervous system relapse: 以下 CNS 再発) の予防目的に R-HD-MTX 療法 (rituximab 600mg/body day1, methotrexate 4,000mg/body day2) を70%容量に減量して2コース追加した。化学療法終了後に、両側乳房に計30Gy の放射線照射を追加した。治療終了後201X+1年の5月の全身造影CT検査では10mm程度の不整形の陰影が残存していたが、FDG-PET-CT 検査では、病変の FDG 異常集積は肝臓の集積以下まで減少し、代謝的完全奏功と判定した³⁾。8月の全身造影CTでも残存病変に変化を認めず、寛解状態を維持している。

考 察

PBL は、①十分な病理組織が採取され、②病理的にリンパ腫が乳腺組織に存在することが証明され、③先行する乳腺外のリンパ腫を認めず、④乳腺と同側の腋窩リンパ節以外に病変を認めない、という Wiseman と Liao が提唱した定義が広く用いられている⁴⁾。本症例では左乳腺内に単発の腫瘍性病変を認め、FDG-PET-CT 検査を含む画像検査にて乳腺以外の他病変を認めなかったことから PBL と診断した。

PBL の典型的な初発症状は無痛性で片側性の腫瘍触知で、60歳から70歳の女性に好発する⁵⁾。マンモグラフィでは特異的な所見はなく、多くは卵円形で高濃度の腫瘍を認めることが多い⁶⁾。超音波検査では単発で、境界明瞭または微細分葉状の高エコー腫瘍を認め、spicula や石灰化を認めないことが多い⁶⁾。乳癌と臨床所見や画像所見が類似するため、鑑別には組織診断が必須である。組

織型は95%以上がB細胞性で、DLBCL が60%から85%と多数を占める⁷⁾。次いで MALT リンパ腫、濾胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫が多い⁷⁾。近年、乳房へのインプラント挿入後に発症する未分化大細胞型リンパ腫も報告されている⁸⁾。さらに、Primary breast DLBCL (以下 PB-DLBCL) の多くが non-germinal center B-cell type (以下 non-GCB type) に分類される⁹⁾。節性の DLBCL とは異なり、PB-DLBCL においては GCB type と non-GCB type とで予後の有意差は報告されていない¹⁰⁾。また、他部位発症の同じ組織型と比較して、PBL では細胞増殖能の指標である Ki-67 指標が高いことが報告されている⁹⁾。本症例では、無痛性左乳房腫瘍で発症し、画像上境界明瞭な6cm大の大きな腫瘍影を認めた。組織型は DLBCL であり PB-DLBCL の典型例と考えられた。

PB-DLBCL は稀な疾患であるため、手術療法が予後を改善せず推奨されないこと以外に標準治療はいまだ確立されてはいない¹¹⁾。これまでの報告で最も大規模な報告は、Ryan らによる204例の PB-DLBCL に関する後方視的研究で、49%に手術療法、80%に化学療法、64%に放射線療法が施行され、5年全生存率 (以下 OS) は63%、5年無増悪生存率 (以下 PFS) は54%であった¹⁾。多変量解析では anthracycline を含む化学療法と放射線治療が有意に OS を改善していた。放射線療法の併用に関しては、Aviles らが前方視的研究の結果を報告し、併用群において再発割合、完全寛解割合、OS いずれにおいても良好な成績をおさめていた¹¹⁾。以上の報告を踏まえて、PB-DLBCL に対しては CHOP 療法を基本とした化学療法と CNS 再発予防と放射線療法の併用療法が行われることが多い。

Rituximab 登場以降は節性 DLBCL に準じて R-CHOP 療法が推奨されるが、PB-DLBCL において rituximab の上乗せ効果を実証した報告はない。Hosein らによる rituximab 登場以降の76例の PB-DLBCL に関する後方視的研究では、86%に化学療法が施行され、69%で rituximab が併用され、65%で放射線療法が併用された¹²⁾。全患者群での5年 OS 率は75%、5年 PFS 率は66%であった。Rituximab の併用は OS および PFS の有意な改善を認めず、予後因子として有意差を示したのは、stage-modified IPI score¹³⁾ のみであった。Stage modified IPI score が0点または1点の症例では

5年OS率は87%であったのに対して、2点以上の症例の5年OS率は48%であった。Rituximabの上乗せ効果を示せない理由として、非無作為化の後方視的試験であること、症例数が少なく検出力が乏しい点など研究デザインの問題に加えて、DLBCLのサブタイプの中にはrituximab不応性の群が含まれている可能性があることが推論されている¹²⁾。

PBLは、CNS再発を高率に認めるためCNS再発予防が推奨される。前述のHoseinらの報告では16%にCNS再発を認め、そのうち66%が脳実質再発であった¹²⁾。一般に、CNS再発予防としてMTXの髄腔内注入が標準的治療として実施されていることが多いが、Hoseinらは抗癌剤の髄腔内注射よりも全身療法の方が効果的な可能性があるとして提案している¹²⁾。本症例の治療スケジュールでは、R-EPOCH療法後にR-HD-MTX療法を加えてCNS再発予防を行い、局所再発予防を目的として両側乳房に対して放射線照射を併用した。治療終了後のFDG-PET-CT検査では代謝的完全奏功と判定し、治療後3ヶ月の時点で再発なく経過している。

結 語

今回、PB-DLBCLに対して放射線療法併用R-EPOCH療法及びR-HD-MTX療法を行った症例を経験した。PB-DLBCLはCNS再発や対側乳房への再発リスクが高いとされており、全身化学療法と放射線療法を併用した集学的治療が推奨され、本例でも良好な経過が得られている。PB-DLBCLは稀な疾患であるため、今後、多施設共同研究にて病態及び治療成績が蓄積され標準治療を確立することが望まれる。

文 献

- 1) Ryan G, Martinelli G, 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. *Ann. Oncol.* **19**(2) : 233—241, 2008.
- 2) The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project : A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **329**(14) : 987—994, 1993.
- 3) Cheson B D, Fisher RI, et al : Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma : the Lugano classification. *J. Clin. Oncol.* **32**(27) : 3059—3068, 2014.
- 4) Wiseman C, Liao KT : Primary lymphoma of the breast. *Cancer* **29**(6) : 1705—1712, 1972.
- 5) Validire P, Capovilla M, et al : Primary breast non-Hodgkin's lymphoma : a large single center study of initial characteristics, natural history, and prognostic factors. *Am. J. Hematol.* **84**(3) : 133—139, 2009.
- 6) Joks M, Myśliwiec K, et al : Primary breast lymphoma - a review of the literature and report of three cases. *Arch. Med. Sci.* **7**(1) : 27—33, 2011.
- 7) Franco Pérez F, Lavernia J, et al : Primary breast lymphoma : analysis of 55 cases of the Spanish Lymphoma Oncology Group. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **17**(3) : 186—191, 2016.
- 8) Cheah CY, Campbell BA, et al : Primary breast lymphoma. *Cancer Treat. Rev.* **40**(8) : 900—908, 2014.
- 9) Yoshida S, Nakamura N, et al : Primary breast diffuse large B-cell lymphoma shows a non-germinal center B-cell phenotype. *Mod. Pathol.* **18**(3) : 398—405, 2005.
- 10) Aviles A, Neri N, et al : The role of genotype in 104 cases of diffuse large B-cell lymphoma primary of breast. *Am. J. Clin. Oncol.* **35**(2) : 126—129, 2012.
- 11) Avilés A, Delgado S, et al : Primary breast lymphoma : results of a controlled clinical trial. *Oncology* **69**(3) : 256—260, 2005.
- 12) Hosein PJ, Maragulia JC, et al : A multicentre study of primary breast diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Br. J. Haematol.* **165**(3) : 358—363, 2014.
- 13) Miller T P, Dahlberg S, et al : Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **339**(1) : 21—26, 1998.

<Abstract>

A case of primary breast diffuse large B-cell lymphoma

Daisuke Ikeda¹⁾, Kaho Kondo¹⁾, Akihumi Matsumura¹⁾, Soichiro Fujii¹⁾,
Makoto Takeuchi¹⁾ and Maiko Tamura²⁾

¹⁾Department of Hematology, ²⁾Department of Pathological Diagnosis,
Japanese Red Cross Okayama Hospital

A 75-year-old woman were presented with a mass in her left breast. A biopsy specimen showed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Computed tomography (CT) and Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET-CT) failed to demonstrate any other site of disease and her bone marrow was normal. She was diagnosed with primary breast DLBCL, stage 1EA. She received 6 cycles of R-EPOCH regimen (rituximab, etoposide, prednisolone, vincristine,

cyclophosphamide and doxorubicin) and was treated with radiation therapy to her bilateral breasts. Additionally, for prophylaxis against central nervous system (CNS) relapse, she received 2 cycles of high-dose methotrexate with rituximab regimen (R-HD-MTX). She achieved metabolic complete response and found no CNS relapse for 3 months after completion of therapy. This combined modality treatment might be effective for primary breast DLBCL.