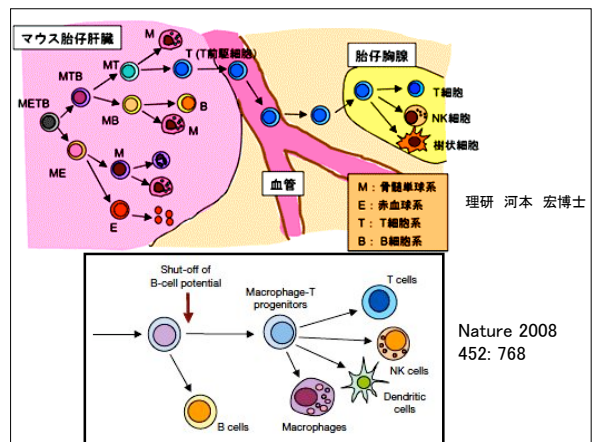
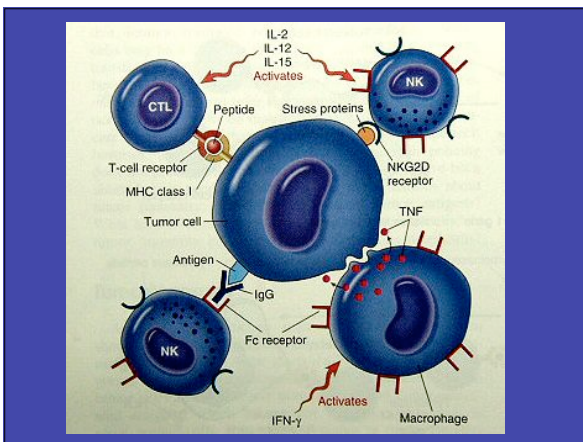
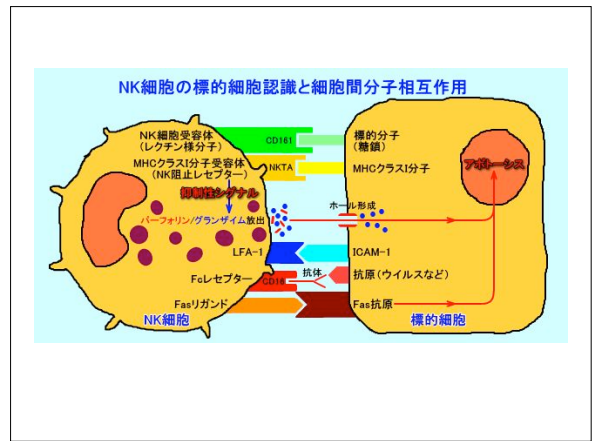
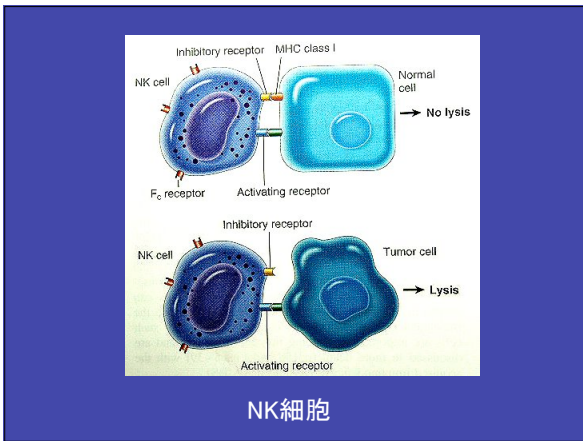


NK/T細胞リンパ腫:病理

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
病理学
吉野 正

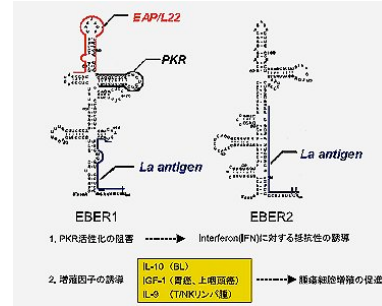
はじめに(背景)

NK細胞
NK細胞の分化
EBV

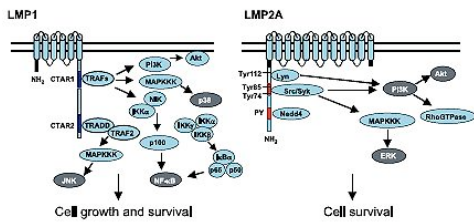


EBV関連腫瘍における潜伏感染様式

様式	EBERs	EBNA1	LMP1	EBNA2	関連疾患
1	+	+	-	-	バーキット、胃癌
2	+	+	+	-	NK/T、ホジキン
3	+	+	+	+	日和見リンパ腫、LCL



EBVの発癌



EBVの発癌

NK細胞腫瘍の分類 (NK細胞腫瘍研究会試案)

NK前駆細胞由来

- myeloid/NK-cell precursor acute leukemia
- precursor NK-cell ALL
- blastic NK-cell lymphoma

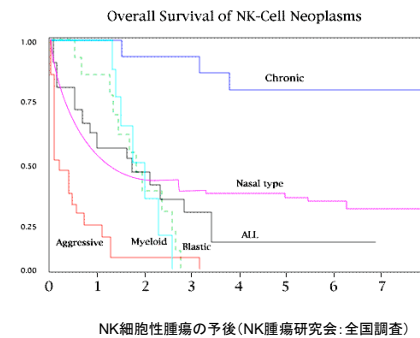
成熟NK細胞由来

- aggressive NK-cell leukemia/lymphoma
- nasal-type NK-cell lymphoma
- chronic NK lymphocytosis

NK細胞腫瘍の臨床像 (NK細胞腫瘍研究会による全国調査'94-98を一部改変)

	No. (m/f)	age(med)	OS(mo)
myeloid/NK	11 (6/5)	1-67(39)	22
ALL	21 (15/6)	0-79(55)	23
blastic	15 (13/2)	14-18(47)	20
aggressive	22 (8/14)	12-80(41)	1
nasal-type	149 (94/55)	3-89(53)	10
chronic	19 (10/9)	14-69(55)	96

合計237例



NK細胞性腫瘍の予後 (NK腫瘍研究会: 全国調査)

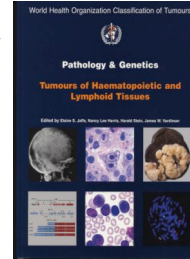
NK細胞腫瘍の分類
(NK細胞腫瘍研究会暫定案)

NK前駆細胞由来
myeloid/NK-cell precursor acute leukemia
precursor NK-cell ALL
blastic lymphoma → CD4陽性はplasmacytoid DC
由来として分離

成熟NK細胞由来
aggressive NK-cell leukemia/lymphoma
nasal-type NK-cell lymphoma
chronic NK lymphocytosis

NK細胞腫瘍研究会 WHO 3rd(01)

myeloid/NK-cell precursor ALL	
blastic ML	blastic ML
aggressive chronic	aggressive nasal-type



NK細胞腫瘍研究会 WHO 3rd(01) WHO 4th(08)

myeloid/NK-cell precursor ALL		Excluded as myeloid leukemia
blastic ML	blastic ML	lymphoblastic leukemia/lymphoma
		CD4陽性はplasmacytoid DC由来として分離
aggressive nasal-type chronic	aggressive nasal-type	aggressive nasal-type chronic



WHO classification 4th(08)

	EBV	地域偏在性
(Blastic plasmacytoid DC)	-	-
NK-ALL/ NK-LBL	-	-
aggressive nasal-type chronic	+ + -	+ + -

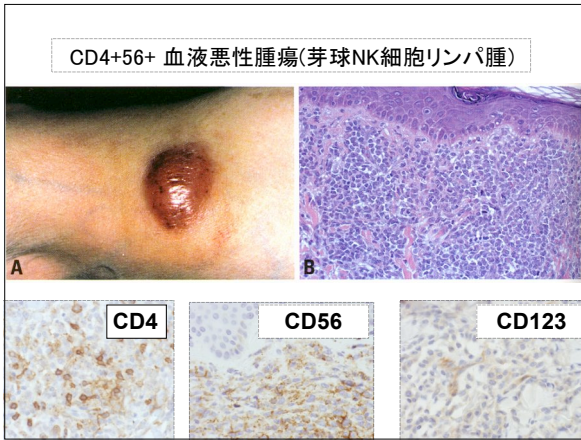
NK細胞腫瘍の分類
(NK細胞腫瘍研究会暫定案)

NK前駆細胞由来
myeloid/NK-cell precursor acute leukemia
precursor NK-cell ALL
blastic lymphoma → CD4陽性はplasmacytoid DC由来として分離

成熟NK細胞由来
aggressive NK-cell leukemia/lymphoma
nasal-type NK-cell lymphoma
chronic NK lymphocytosis

参考1: Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia (4thWHO)
(classified as blastic NK-cell lymphoma, 3rd WHO)

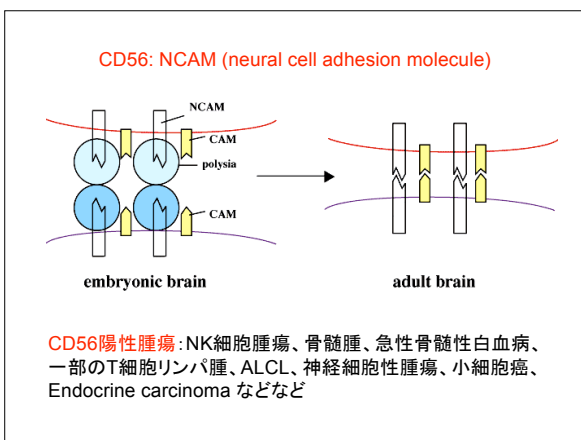
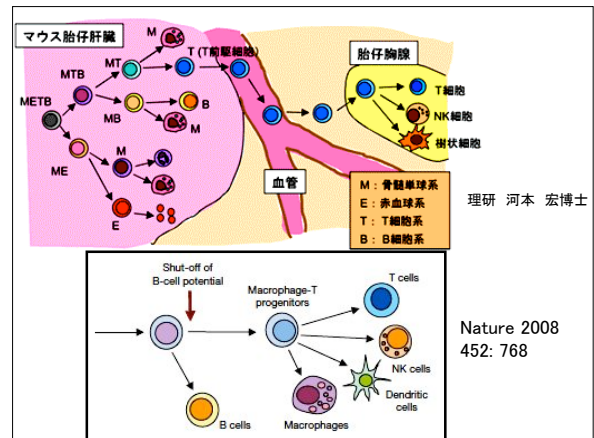
- 1958年 Lennert and Remmeleにより最初に記載。REALなどでは記載されていない。CD4+NK-cell lymphoma、CD4+,CD56+ neoplasmなどと記載。
- 皮膚病変が特徴、リンパ節腫脹も多い。骨髄などの浸潤は病初はごくわずか。
- 1-2割はmyelomonocytic or myeloid leukemiaを合併。
- 陽性: CD4, CD43, CD56, CD123(interleukin-3α chain receptor), CLA, TdTは1/3。EBER-1は陰性
- plasmacytoid dendritic cell由来: αinterferon産生

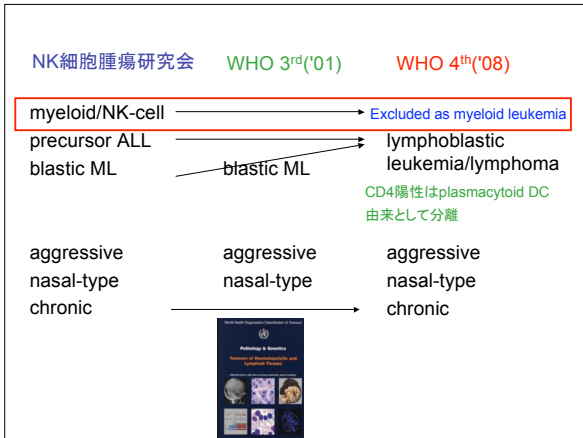


	種類	分布
"樹状細胞" T-細胞関連樹状細胞	骨髓系樹状細胞 myeloid dendritic cell (MDC)/DC1	全身に分布
	形質細胞様樹状細胞 Plasmacytoid dendritic cell	全身に分布
	ランゲルハンス細胞 Langerhans cell (LC)	表皮
	指状嵌入細胞 interdigitating cell (IDC)	リンパ節、脾臓、胸腺
	ヴェール細胞 veiled cell (VC)	リンパ管内
	真皮内樹状細胞 dermal dendritic cell (DDC)	真皮
B-細胞関連樹状細胞	胚中心樹状細胞 germinal center dendritic cell (GCDC)	リンパ組織内のリンパ濾胞(胚中心)
	濾胞樹状細胞 follicular dendritic cell (FDC)	リンパ組織内のリンパ濾胞
	抗原担送細胞 antigen-transferring cell (ATC)	リンパ管あるいはリンパ洞

歴史的背景

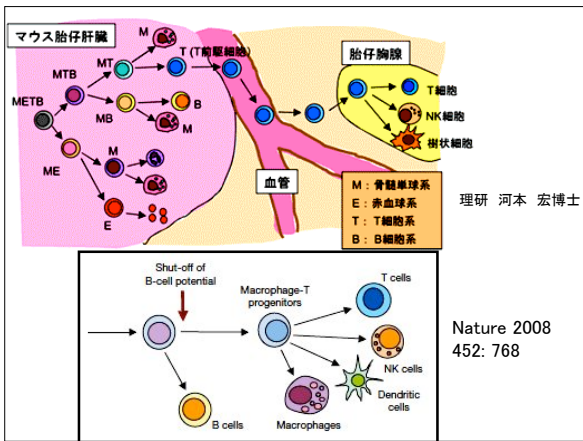
- 1997年: 扁桃や末梢血中に存在する形質細胞に似た細胞は刺激を与えると樹状細胞様に分化してT細胞を活性化させる能力をもつようになることが示された。
- 1999年: これらの細胞はウイルス感染において大量のI型インターフェロンを産生することも明らかにされた。
- 現在: 形質細胞様の細胞から分化する細胞も樹状細胞群に含まれており、新たに発見された樹状細胞を形質細胞様(plasmacytoid)樹状細胞として区別している。
(京都大学 稲葉カヨ)





参考2: Myeloid/NK-cell leukemia
(myeloid leukemia with CD56 expression:4th WHO)

- Suzuki R et al. CD7+ and CD56+ myeloid/natural killer cell precursor acute leukemia: a distinct hematolymphoid disease entity. Blood. 1997;90:2417-28.
- FABではAML-M0 (myeloperoxidase陰性でCD13あるいはCD33陽性)でCD7、CD56陽性
- ALL-L2の芽球形態
- 白血病として発症する場合とリンパ節、縦隔を主体とする髓外病変から発症し白血化する場合があります。
- AMLの治療法のほうが奏功するが、予後不良



NK-cell lymphoblastic leukaemia/lymphoma

- 白血病(骨髓、白血化)とリンパ腫(リンパ節あるいは節外)病変
- Plasmacytoid DC leukemia, myeloid/NK leukemiaは除く。
- まれな疾患
- リンパ腫では縦隔病変、リンパ節病変が主体
- sCD3-, cCD3+, CD4-, CD7+, CD56+, CD123-, TdT+, CD16-, CD13-, CD33-

節外性NK/T細胞性リンパ腫、鼻型

- アジア地区に好発
- 鼻腔、腸管、皮膚、生殖器などに出現
- NK細胞性が大部分
- 組織破壊性、血管壁浸潤性が強い
- EBウイルスの関与
- 限局性は放射線感受性があるが、通常のCHOP療法はほとんど無効

NK細胞腫瘍の臨床像
(NK細胞腫瘍研究会による全国調査'94-98を一部改変)

	No. (m/f)	age(med)	OS(mo)
myeloid/NK	11 (6/5)	1-67(39)	22
ALL	21 (15/6)	0-79(55)	23
blastic	15 (13/2)	14-18(47)	20
aggressive	22 (8/14)	12-80(41)	1
nasal-type	149 (94/55)	3-89(53)	10
chronic	19 (10/9)	14-69(55)	96
合計237例			

岡山大学病理・病態学 (1989-2008) 計 7991例

分類	節性	節外性	頻度(%)	分類	節性	節外性	頻度(%)
B細胞性	2085	4197	78.6	T細胞性	570	611	14.8
びまん性大細胞	1078	1683	34.0	末梢T細胞性	278	196	5.9
濾胞辺縁帯	88	1511	19.8	血管免疫芽球	156	10	2.1
濾胞性	617	170	9.9	NK/T細胞、鼻型	9	154	2.0
形質細胞	23	300	4.1	ATL	43	54	1.2
マンテル細胞	89	77	2.1	Anaplastic large	47	30	1.0
リンパ芽球	11	61	0.9	皮膚 CD30	0	37	0.5
パーキット	13	59	0.9	リンパ芽球	26	28	0.7
リンパ形質細胞	20	44	0.8	皮膚T細胞	2	51	0.7
小細胞	33	27	0.8				
Hodgkin	392	6	5.0				
計					3096	4895	100.0

Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type
(歴史的背景)

- 19世紀英国の耳鼻科医McBrideが鼻の進行性壊死性変化に注目し、rhinitis gangrenosaとして報告
- 1930年代にWegenerのgranulomatosisが報告
- 1960-70年代に米国で周辺疾患の整理がなされた。

Rhinitis gangrenosa (lethal midline granuloma)

— 結核、癌、梅毒 =

Wegener's granulomatosis+

リンパ腫 (ordinary type, midline malignant reticulosis)

DLBCL NK/T cell lymphoma

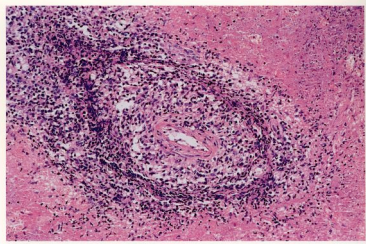


Fig.128. Midline malignant reticulosis, nasal cavity. Angioinvasive lymphoma with necrosis

NK/T lymphoma: Lethal midline necrosis

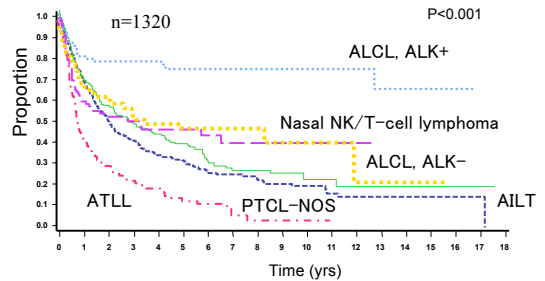
頭頸部のリンパ腫

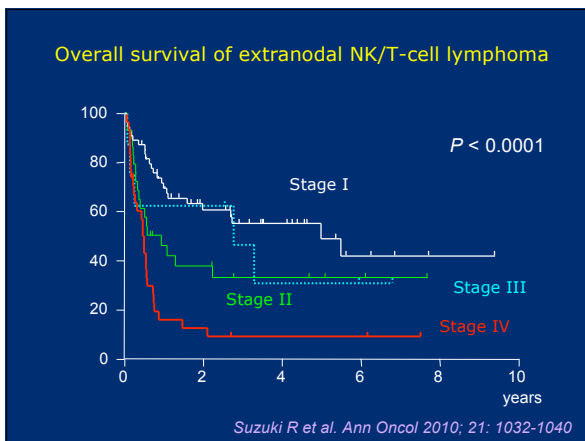
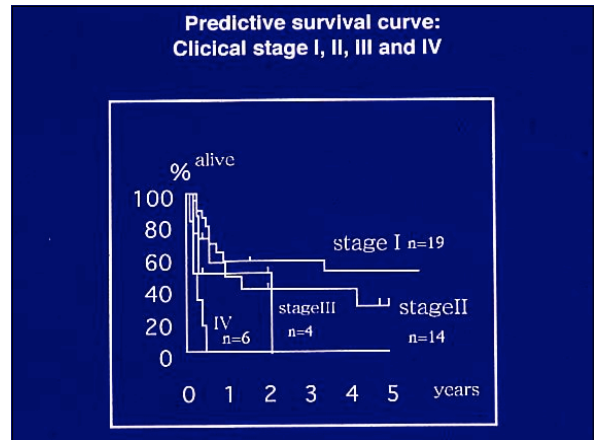
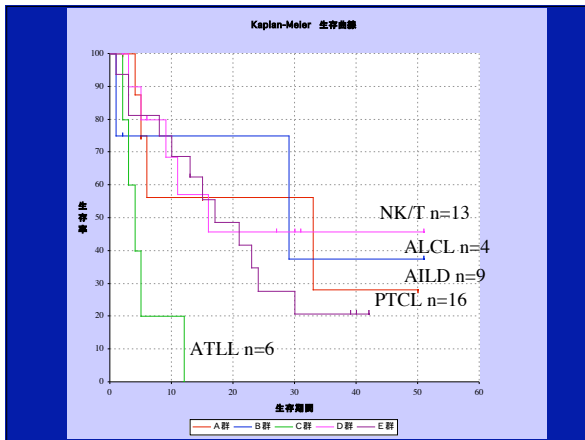
	B細胞性			T/NK		ホジキン	計
	大細胞	MALT	他	T細胞	鼻型		
リンパ節	381	0	314	139	0	130	979
扁桃	104	3	26	12	2	4	151
咽頭喉頭	34	9	6	5	3	0	57
口腔内	23	5	6	1	3	0	38
副鼻腔	6	0	0	1	0	0	7
眼付臓器	19	114	15	0	1	0	149
甲状腺	18	37	9	1	0	0	65
唾液腺	3	26	6	1	0	0	36
鼻腔	31	3	7	0	38	0	87
計	619	197	389	160	47	134	1564

INTERNATIONAL T-CELL LYMPHOMA
CLINICAL/PATHOLOGIC STUDY

International T-cell Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group

Over all survival of PTCL (international PTCL study)



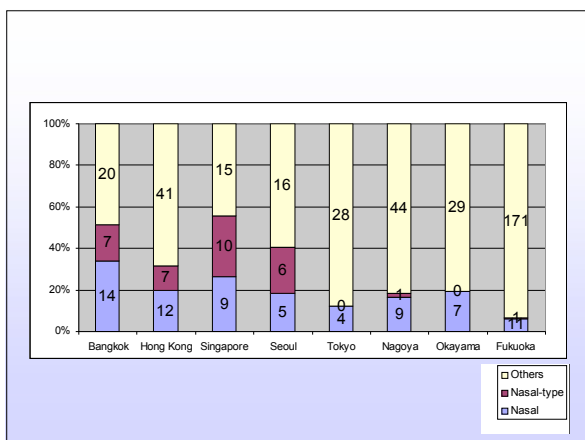


SMILE:
Steroid, Methotrexate, Ifosfamide, L-asparaginase, Etoposide

Agent	Dose (/day)	Route	Day
Methotrexate (MTX)	A g/m^2	div (6hrs)	1
Leucovorin	15 mg x 4	div or po	2, 3, 4
Ifosfamide (IFM)	1,500 mg/m^2	div	2, 3, 4
Mesna	300 mg/m^2 x3	div	2, 3, 4
Dexamethasone (DMS)	40 mg/body	div or po	2, 3, 4
Etoposide (ETP)	B mg/m^2	div	2, 3, 4
L-asparaginase (L-asp)	6,000 U/ m^2	div	8, 10, 12, 14, 16, 18, 20
G-CSF		sc	

Repeat twice with an interval of 28 days.

NKOTSG
NK-cell T-cell Study Group

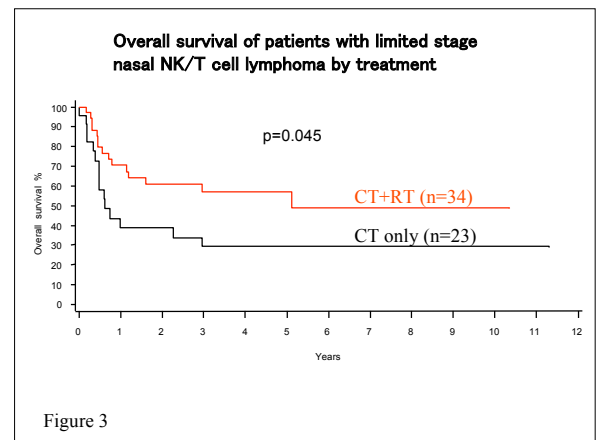
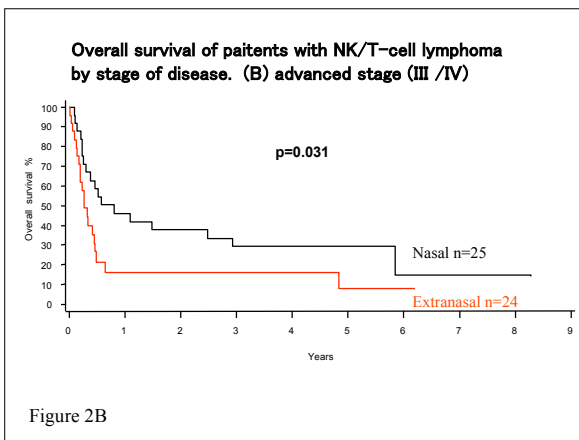
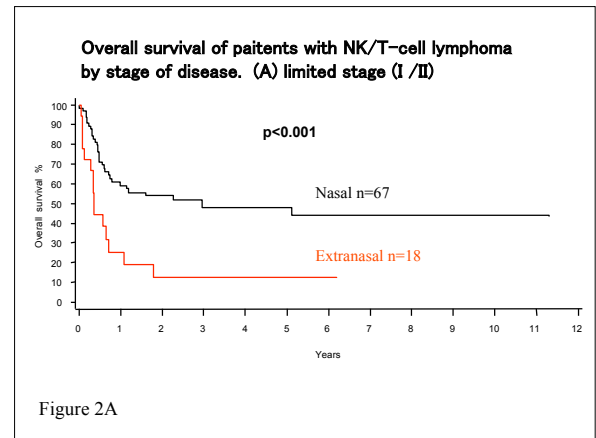
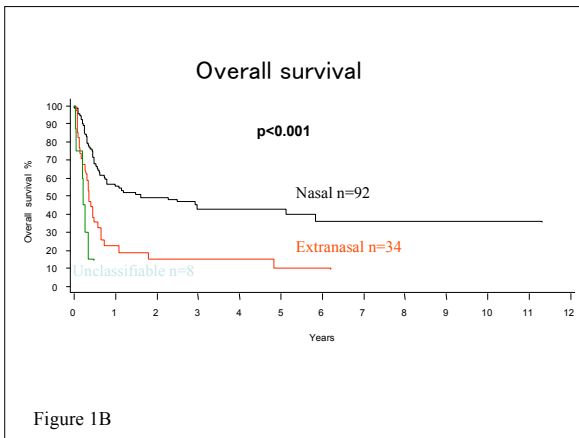
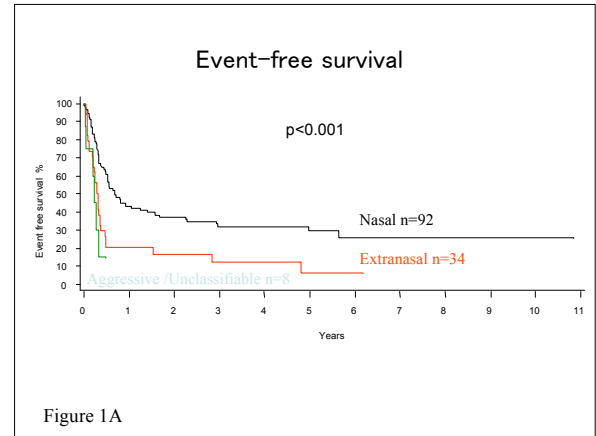


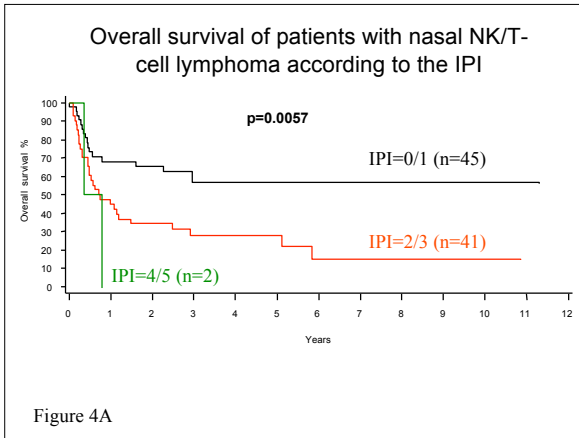
CLINICAL DIFFERENCES BETWEEN NASAL AND
EXTRANASAL NK/T-CELL LYMPHOMA:
A STUDY OF 136 CASES FROM THE INTERNATIONAL
PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA (ITCL) PROJECT

T-NK細胞リンパ腫総計1153例中
Nasal 92例 (アジア71例=15%; 欧米21例=3%)
Extranasal 35例 (アジア27例=6%; 欧米8例=1%)
Aggressive NK 2例
分類不能NK 7例

論文要旨: Nasal vs Extranasal

- ・性差、年齢、免疫形質に差はない
- ・Extranasalは高病期、高LDH、B症状、巨大病変、低PSの傾向
- ・Extranasalは治療不能例が多い
- ・Nasalでは放射線治療が有効
- ・Nasalでも再発例は難治
- ・全生存はExtranasalがNasalより不良
- ・NasalではIPI, Korean NK/T PIにフィットしている





Univariate analysis of clinical and histological factors and prognostic indices in predicting for overall survival for nasal NK/T-cell lymphoma.

Clinical feature	Level of significance (OS)
Stage III/IV	p=0.053
B symptoms	p=0.042
Extranodal sites >2	p=0.026
Hb <11g/dl	p=0.0038
Platelets <150x10 ⁹ /l	p=0.0092
CRP >normal	p=0.025
LDH >normal	p=0.0031
Ki67 >50%	p=0.051
Transformed cells >40%	p=0.022

本講演のまとめ

- NK細胞性の腫瘍について概説した
- 病型により頻度差が大きく鼻型が断然多数
- EBV陽性であるExtranodal NK/T-cell lymphoma nasal type, aggressive NK-cell leukaemiaはアジア、米国原住民、メキシコ、中南米に頻発する
- 最多の鼻型リンパ腫は、放射線感受性があるが、病期の進展した症例における新規な治療法の開発が望まれる