

2017年 悪性リンパ腫 WHO分類改訂のポイント

Vol. 2

濾胞性リンパ腫・
マントル細胞リンパ腫を中心に



執筆

三好 寛明先生

久留米大学医学部 病理学講座

はじめに

2017年のWHO分類改訂では、臨床的所見、病理組織学的所見、遺伝子異常の観点から

2008年WHO分類と比較してより詳細に造血器腫瘍が分類された。

濾胞性リンパ腫(Follicular lymphoma)、マンテル細胞リンパ腫(Mantle cell lymphoma)に関しても変更や新たな亜型が提唱されている。

2017年のWHO分類改訂版に基づいて臨床的特徴、病理診断時の鑑別点を中心に概説する。

Follicular lymphoma (FL)

一般的なFLは、典型例では腫瘍性濾胞の形成を認め、免疫染色にて腫瘍細胞はCD20、CD10、bcl2に陽性でt(14;18)がみられる(図1)。近年の研究によりLMO2、GCET1、HGALといった新規の胚中心B細胞マーカーも報告されており、鑑別に有用だと考えられている。一般的なFL以外ではsubtypeとして次に示す亜型が記載されている。

Testicular follicular lymphoma

精巣原発のFLは節性のFLとは臨床病理学のおよび生物学的に特徴が異なると考えられている。具体的には大部分が小児の発症で、Grade 3の症例が多く、BCL2遺伝子の転座がみられない。外科的切除後には追加治療は必要ないことが多く、予後良好だと考えられている。

In situ follicular neoplasia (ISFN)

2008年のWHO分類でもin situ follicular lymphomaとして記載されていたが今回の改定により名称が変更された。病理形態的にはHE染色のみによる非腫瘍性の胚中心とISFNの鑑別は困難であることが多いが、BCL2の免疫染色にて強陽性の細胞が胚中心内にみられる。また、ISFNと同様の病変が節性FLの浸潤病変としてみられることが報告されており、病理形態のみで両者を鑑別することは難しいため、ISFNの診断を行う際には全身検索が不可欠である。多くのISFNの症例が全身性の一般的なFLに進展する可能性は低いと考えられており予後は良好である。

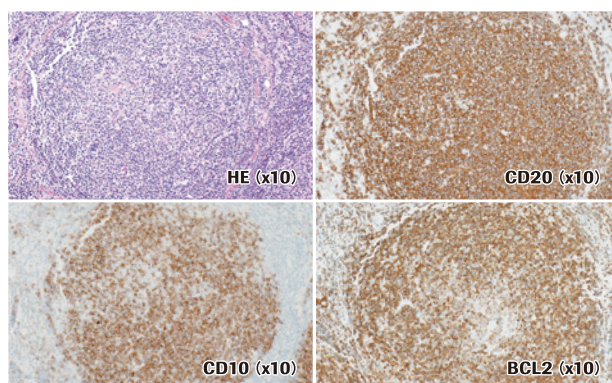


図1. 典型的なFL症例の染色像

Duodenal-type FL

Duodenal-type FLは限局期のFLの特徴を有し、他の消化管原発FLとは異なる性質を持つ。病理形態的にはGrade 1もしくは2の病変が多い。BCL6蛋白の発現が低い症例が時にみられ、発現解析によるとextranodal marginal zone lymphomaに類似した遺伝子発現の特徴を有する。Duodenal-type FLの症例は非常に予後良好であり、watch-and-waitが可能な症例も多数みられる。

Pediatric-type FL

2008年のWHO分類で記載されていたPediatric FLは成人にも同様の病態がみられることからPediatric-type FLと分類されることになった。病理形態的には非常に拡大したリンパ濾胞が多数みられ、比較的均一でblastoidな胚中心細胞の増殖がしばしばみられる。Grade 3の症例が多くみられ、大部分の症例でBCL2蛋白の発現はみられない。予後は良好であり、限局期のほとんどの症例で外科的切除後の追加治療は必要がないと考えられている。

Large B-cell lymphoma (LBCL) with IRF4 rearrangement

LBCL with IRF4 rearrangementは今回の改定で新しく収載された分類であり、小児や若年成人に発生し、形態的にはdiffuse lymphomaやfollicular and diffuse lymphoma、FLと同様の像を呈する。一般的にWaldeyer輪や頸部リンパ節に発生し、限局期であることが多い。腫瘍細胞は中型から大型であり、CD10、BCL2の蛋白発現は時にみられない。IRF4/MUM1蛋白の強発現がみられ、多くの症例でImmunoglobulinとIRF4遺伝子の転座を有している。この亜型は化学療法を含む治療が行われた症例においては予後良好である。

Mantle cell lymphoma (MCL)

Mantle cell lymphomaは腫瘍性B細胞がしばしば結節状構造を呈し、免疫染色では腫瘍細胞がCD20、CD5、cyclin D1に陽性となる(図2)。臨床的にindolentな2つのvariant(Classical MCL、Leukemic non-nodal MCL)が存在し、その2つのvariantは異なるpathwayから生じる病態を反映していると考えられている(図3)。

Classical MCL

Classical MCLは節性病変および節外病変を形成し、腫瘍細胞はSOX11の蛋白を発現すると考えられている。一般的にIGHVのsomatic hypermutation(SHM)を認めないか、わずかにSHMを有する腫瘍性B細胞の増殖により生じると考えられている。付加的な遺伝子異常によりaggressive blastoid MCLやpleomorphic MCLに移行する可能性が報告されている。

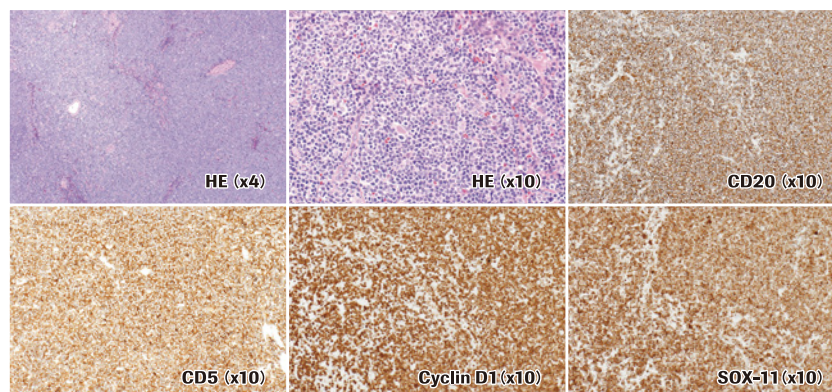


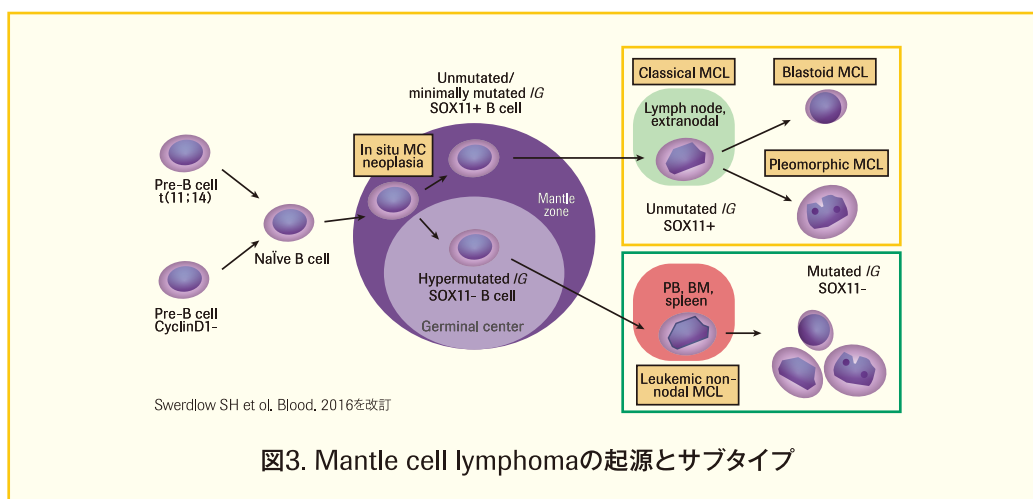
図2. 典型的なMCL症例の染色像

Leukemic non-nodal MCL

Leukemic non-nodal MCLは末梢血、骨髄、脾臓で主に病変を形成し、IGHVのSHMを有するSOX11陰性のB細胞から発生すると考えられている。臨床的にしばしばindolentな経過をたどるが、TP53遺伝子異常などの2次的な異常が加わることで非常にaggressiveな病態に進展することがある。

in situ mantle cell neoplasia (ISMCN)

2008年WHO分類でのin situ MCLは今回の改定ではin situ mantle cell neoplasia (ISMCN)と名称が変更となった。組織形態のみでは非腫瘍性のリンパ濾胞と区別がつかないことが多いが、免疫染色によりマンテル帯でのcyclin D1陽性B細胞の増殖を同定することによりISMCNの診断がなされる。この疾患は進行する可能性が低いため化学療法の有無を含め慎重な対応が望まれる。しかしながらmantle zoneを主体に増殖するclassical MCLもISMCNに類似した像を呈するため、臨床所見を併せて鑑別する必要がある。



〔文献〕

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2008.
- 2) Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-2390
- 3) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2017.