

# 2016 WHO 新分類の意義

—病理医の視点から—

病理医のしているもの、考えていること

病理診断科 市村 浩一

# 今日はこんな話を・・・

AT FIRST

- ・ WHO分類のコンセプト

AND

- ・ その中核である, 濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma)

BUT

- ・ T細胞性リンパ腫の分類の致命的問題点と, CD30.

THEREFORE

- ・ で, リンパ腫って一体, どう考えればいいんだろう?

WHAT IS REAL? WHO IS NEXT.

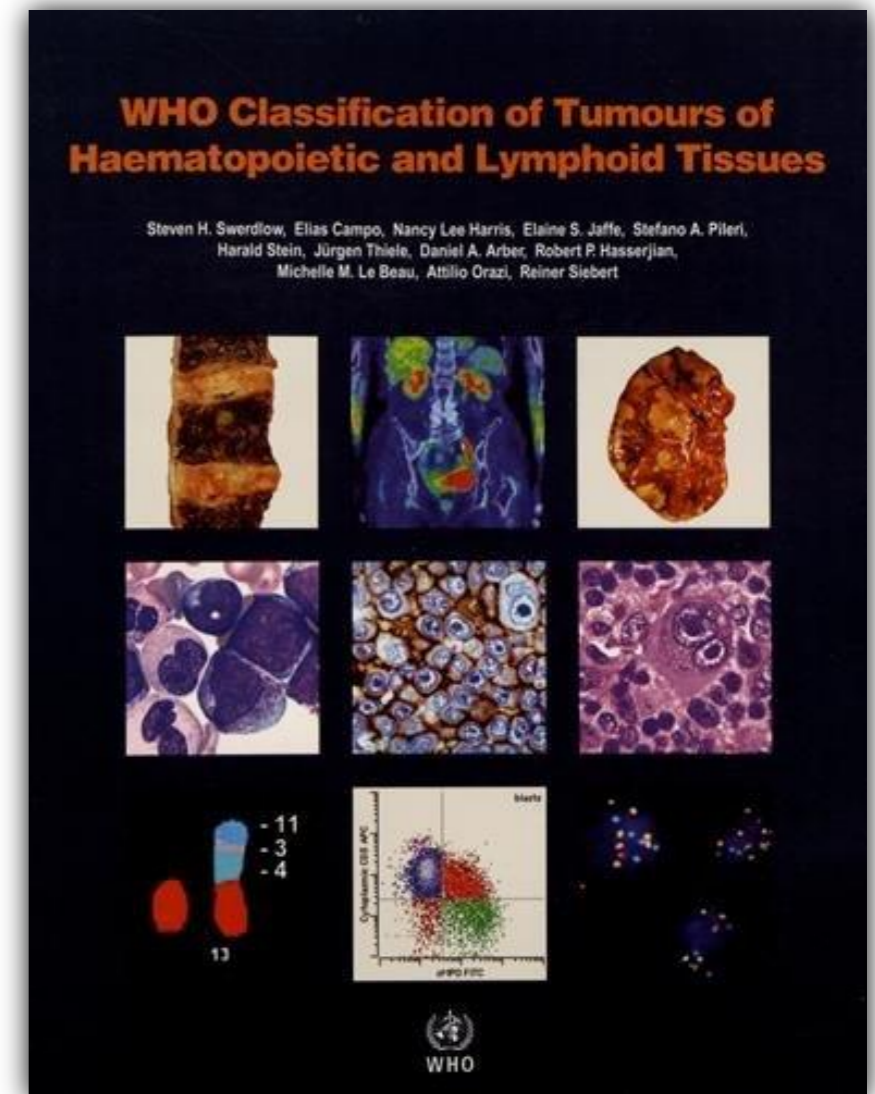
AT FIRST

はじめに

# WHO分類 2016

- Classification of cancer, present and feature

- Fred T Bosman.
- WHO分類の基本方針
  - Clinically relevant
  - Biologically valid
  - Based upon concensus



Lump when we can, split when we have to.

BUT

# WHO分類 2016を開くと...

Myeloid proliferations associated with Down syndrome	169	Heavy chain disease	237	B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classic Hodgkin lymphoma	342	<b>16 Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders</b>	<b>443</b>
Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome	169	Mu heavy chain disease	237	<b>14 Mature T- and NK-cell neoplasms</b>	<b>345</b>	Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders	444
Myeloid leukaemia associated with Down syndrome	170	Gamma heavy chain disease	238	T-cell prolymphocytic leukaemia	345	Lymphomas associated with HIV infection	449
<b>9 Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm</b>	<b>173</b>	Alpha heavy chain disease	240	T-cell large granular lymphocytic leukaemia	348	Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD)	453
<b>10 Acute leukaemias of ambiguous lineage</b>	<b>178</b>	Plasma cell neoplasms	241	Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells	351	Non-destructive PTLD	456
Acute undifferentiated leukaemia	182	Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	241	Aggressive NK-cell leukaemia	353	Polymorphic PTLD	457
Mixed phenotype acute leukaemia with t(9;22)(q34.1;q11.2), BCR-ABL1	182	Plasma cell myeloma	243	EBV-positive T-cell and NK-cell lymphoproliferative diseases of childhood	355	Monomorphic PTLD (B- and T/NK-cell types)	459
Mixed phenotype acute leukaemia with t(11;12)(31;31), KMT2A-rearranged	183	Plasma cell myeloma variants	249	Systemic EBV+ T-cell lymphoma of childhood	355	Monomorphic B-cell PTLD	459
Mixed phenotype acute leukaemia, Tmyeloid, not otherwise specified	184	Smouldering (asymptomatic) plasma cell myeloma	249	Chronic active EBV infection of T- and NK-cell type, systemic form	358	Monomorphic T/NK-cell PTLD	461
Mixed phenotype acute leukaemia, Tmyeloid, not otherwise specified	185	Non-secretory myeloma	250	Hydra vacciniforme-like lymphoproliferative disorder	360	Classic Hodgkin lymphoma PTLD	462
Mixed phenotype acute leukaemia, not otherwise specified, not types	186	Plasma cell leukaemia	250	Severe mosquito bite allergy	362	Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders	462
Acute leukaemias of ambiguous lineage, not otherwise specified	187	Plasmacytoma	250	Adult T-cell leukaemia/lymphoma	363	<b>17 Histiocytic and dendritic cell neoplasms</b>	<b>465</b>
<b>11 Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms</b>	<b>189</b>	Solitary plasmacytoma of bone	251	Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	368	Introduction	466
<b>12 Precursor lymphoid neoplasms</b>	<b>199</b>	Extracranial plasmacytoma	251	Intestinal T-cell lymphoma	372	Histiocytic sarcoma	468
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, not otherwise specified	200	Monoclonal immunoglobulin deposition diseases	254	Enteropathy-associated T-cell lymphoma	372	Tumours derived from Langerhans cells	470
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities	203	Primary amyloidosis	254	Monomorphic epithelioid intestinal T-cell lymphoma	377	Langerhans cell histiocytosis	470
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2), BCR-ABL1	203	Light chain and heavy chain deposition diseases	255	Intestinal T-cell lymphoma, NOS	378	Langerhans cell sarcoma	473
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(11;12)(31;31), KMT2A-rearranged	203	Plasma cell neoplasms with associated paraneoplastic syndrome	256	Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract	379	Indeterminate dendritic cell tumour	474
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q12.1), ETV6-RUN1	204	PCNSL syndrome	256	Hepatoerythrocytic T-cell lymphoma	381	Intodigitating dendritic cell sarcoma	475
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hyperdiploidy	205	TEM1 syndrome	257	Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	383	Follicular dendritic cell sarcoma	476
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy	206	Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	259	Mycosis fungoides	385	Inflammatory pseudotumour-like follicular/fibroblastic dendritic cell sarcoma	478
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.1), IGHL3	206	Nodal marginal zone lymphoma	263	Sjögren syndrome	390	Fibroblastic reticular cell tumour	479
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(1;19)(q23;q13.3), TCF3-PBX1	207	Pediatric nodal marginal zone lymphoma	264	Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders	392	Disseminated juvenile xanthogranuloma	480
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, BCR-ABL1-like	208	Follicular lymphoma	268	Lymphomatoid papulosis	392	Erdheim-Chester disease	481
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with JAMP21	208	Testicular follicular lymphoma	268	Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	395	<b>Contributors</b>	<b>484</b>
T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma	212	In situ follicular neoplasia	274	Primary cutaneous gamma delta T-cell lymphoma	397	<b>Declaration of interests</b>	<b>490</b>
Mt-lymphoblastic leukaemia/lymphoma	213	Duodenal type follicular lymphoma	276	Primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma	399	<b>Clinical Advisory Committees</b>	<b>494</b>
<b>13 Mature B-cell neoplasms</b>	<b>215</b>	Pediatric type follicular lymphoma	278	Primary cutaneous acral CD8-positive T-cell lymphoma	400	<b>SARC/WHO Committee for ICD-O</b>	<b>496</b>
Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma	216	Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement	280	Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder	401	<b>Sources of figures and tables</b>	<b>497</b>
Monoclonal B-cell lymphocytosis	220	Primary cutaneous follicle centre lymphoma	282	Peripheral T-cell lymphoma, NOS	403	<b>References</b>	<b>504</b>
B-cell prolymphocytic leukaemia	222	Mantle cell lymphoma	286	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma and other nodal lymphomas of T follicular helper (TFH) cell origin	407	<b>Subject index</b>	<b>577</b>
Splenic marginal zone lymphoma	223	Leukemic non-nodal mantle cell lymphoma	290	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	408	<b>List of abbreviations</b>	<b>586</b>
Hairy cell leukaemia	226	In situ mantle cell neoplasia	290	Follicular T-cell lymphoma	411		
Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable	229	Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS	291	Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype	412		
Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma	229	T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	298	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive	413		
Hairy cell leukaemia variant	230	Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS	300	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative	418		
Lymphoplasmacytic lymphoma	232	Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	305	Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma	421		
IgM Monoclonal gammopathy of undetermined significance	236	EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS	304				
		EBV-positive mucocutaneous ulcer	307				
		Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation	309				
		Fibre-associated diffuse large B-cell lymphoma	311				
		Lymphomatoid granulomatosis	312				
		Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	314				
		Intravascular large B-cell lymphoma	317				
		ALK-positive large B-cell lymphoma	319				
		Plasmablastic lymphoma	321				
		Primary effusion lymphoma	323				
		HIV8-associated lymphoproliferative disorders	325				
		Multicentric Castlemann disease	325	<b>15 Hodgkin lymphomas</b>	<b>423</b>		
		H4H8-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS	327	Introduction	424		
		H4H5-positive geministropic lymphoproliferative disorder	328	Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma	431		
		Burkitt lymphoma	330	Classic Hodgkin lymphoma	435		
		Burkitt-like lymphoma with 11q aberration	334	Nodular sclerosis classic Hodgkin lymphoma	435		
		High-grade B-cell lymphoma	335	Lymphocyte-rich classic Hodgkin lymphoma	438		
		High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements	336	Mixed-cellularity classic Hodgkin lymphoma	440		
		High-grade B-cell lymphoma, NOS	340	Lymphocyte depleted classic Hodgkin lymphoma	441		

・ およそありとあらゆるやる気がなくなる悪夢のようない覧表！！！！

# WHO分類2016ってなんだ？

- ・ 第三版, 第四版, 第五版と, 何故重くなっているのか？
- ・ REAL分類では28だったリンパ系腫瘍が, 何故現在 112に達している.



- ・ WHO分類の基本方針
  - ・ Clinically relevant
  - ・ Biologically valid
  - ・ Based upon consensus

NHLの疾患単位が激増  
単に独立した疾患単位の定義が曖昧で  
そのように決定される過程が不透明

# WHO分類2016ってなんだ？

NHLの疾患単位が激増  
単に独立した疾患単位の定義が曖昧で  
そのように決定される過程が不透明



- ・ 別に気にすることはない。まあ、忘れたら、本を繰れば良い。そのための成書。
- ・ 便利に使おう！！



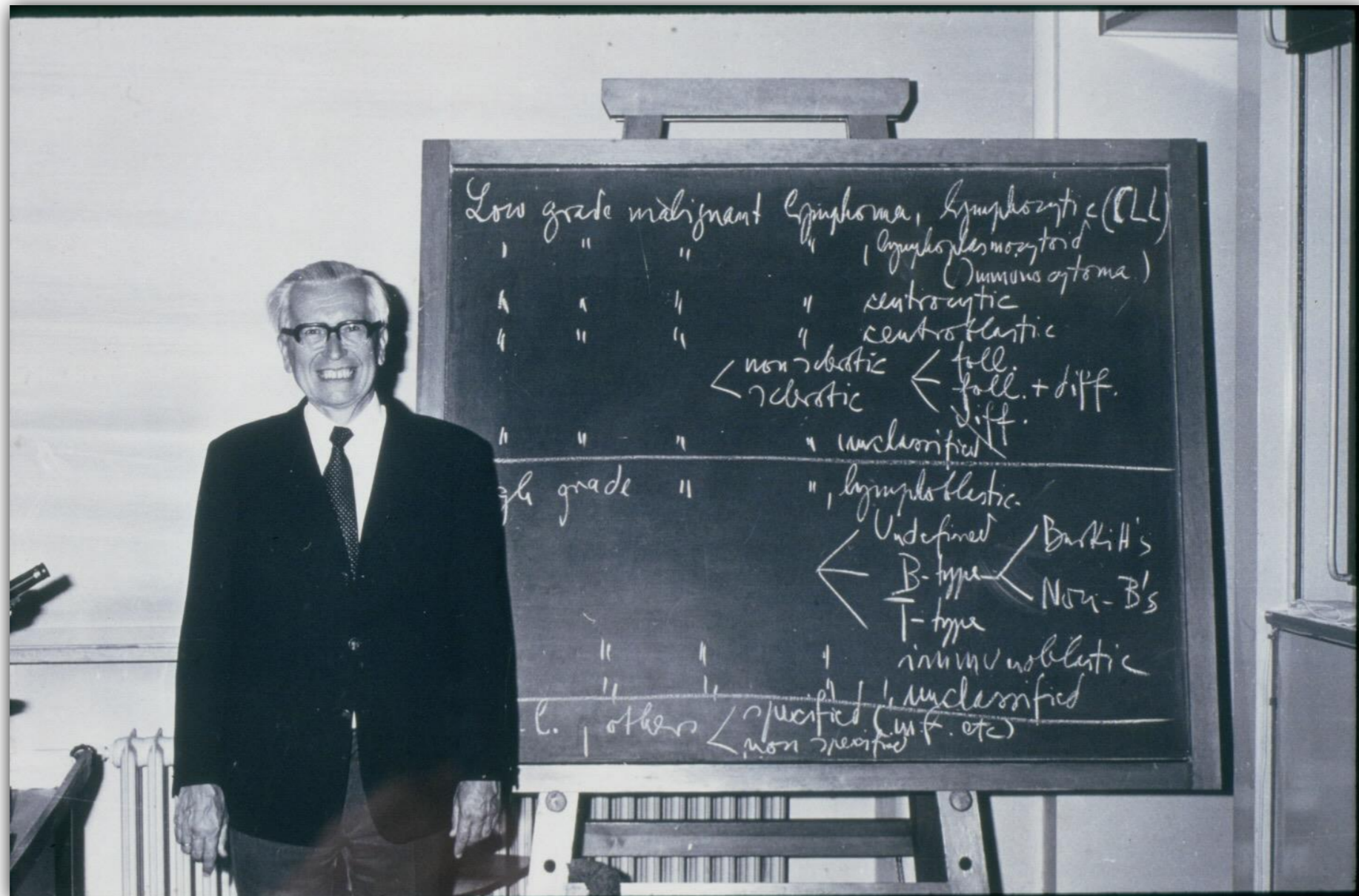
# WHO分類2016ってなんだ？

## REAL分類が煮詰まったもの

やっぱりKARL LENNERTの明察は凄い！

(June 4, 1921 in Fürth, Germany – August 27, 2012 in Kiel, Germany)

- REAL分類の骨格は, updated Kiel 分類であり, K.Lennertの体系



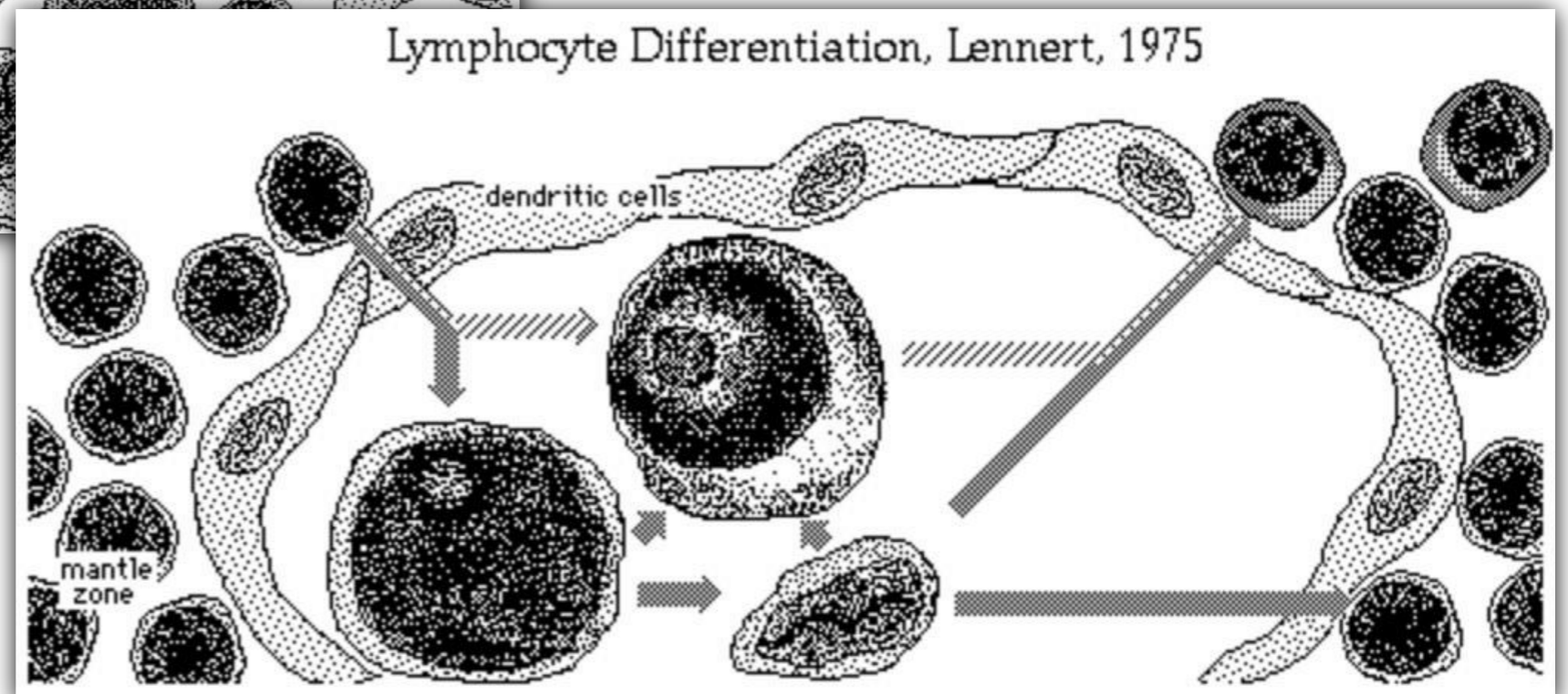
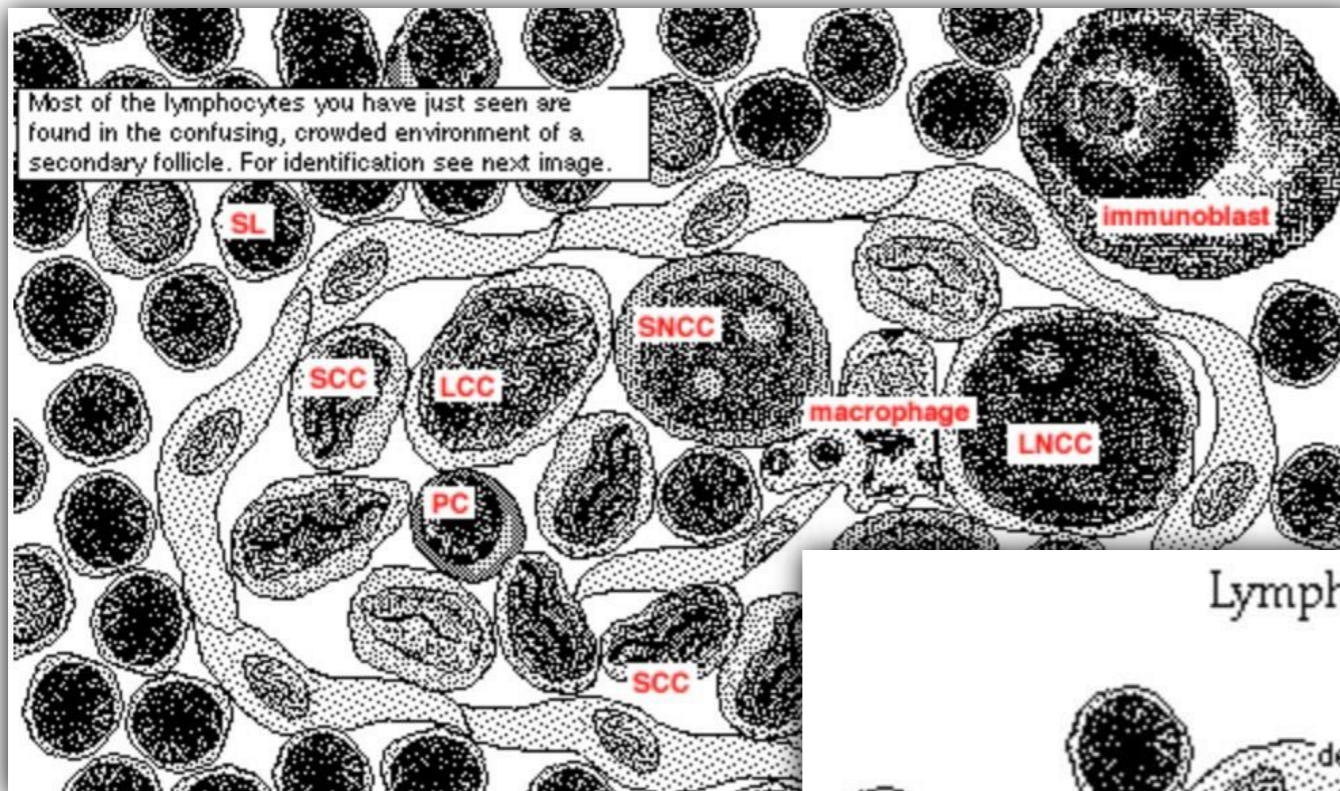
(June 4, 1921 in Fürth, Germany – August 27, 2012 in Kiel, Germany)

# じゃあ、REAL分類のコンセプトって？

やっぱりKARL LENNERTの明察は凄い！

(June 4, 1921 in Fürth, Germany – August 27, 2012 in Kiel, Germany)

- REAL分類の骨格は、updated Kiel 分類であり、K.Lennertの体系



# じゃあ、REAL分類のコンセプトって？

やっぱりKARL LENNERTの明察は凄い！

(June 4, 1921 in Fürth, Germany – August 27, 2012 in Kiel, Germany)

- REAL分類の骨格は、updated Kiel 分類であり、K.Lennertの体系

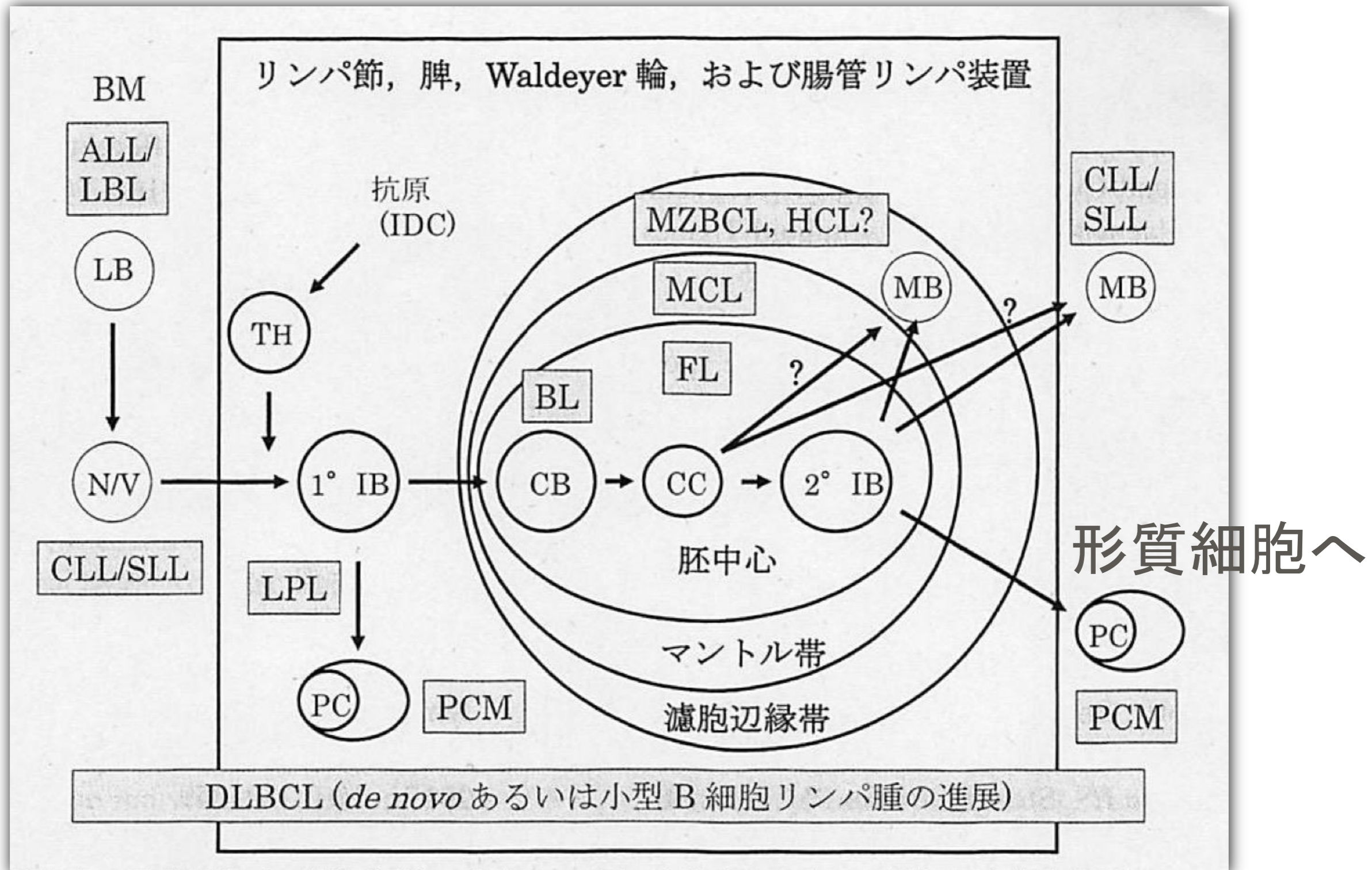
つまり、免疫学の発展すなわち  
免疫細胞の分類と対応させた分類

# じゃあ、REAL分類のコンセプトって？

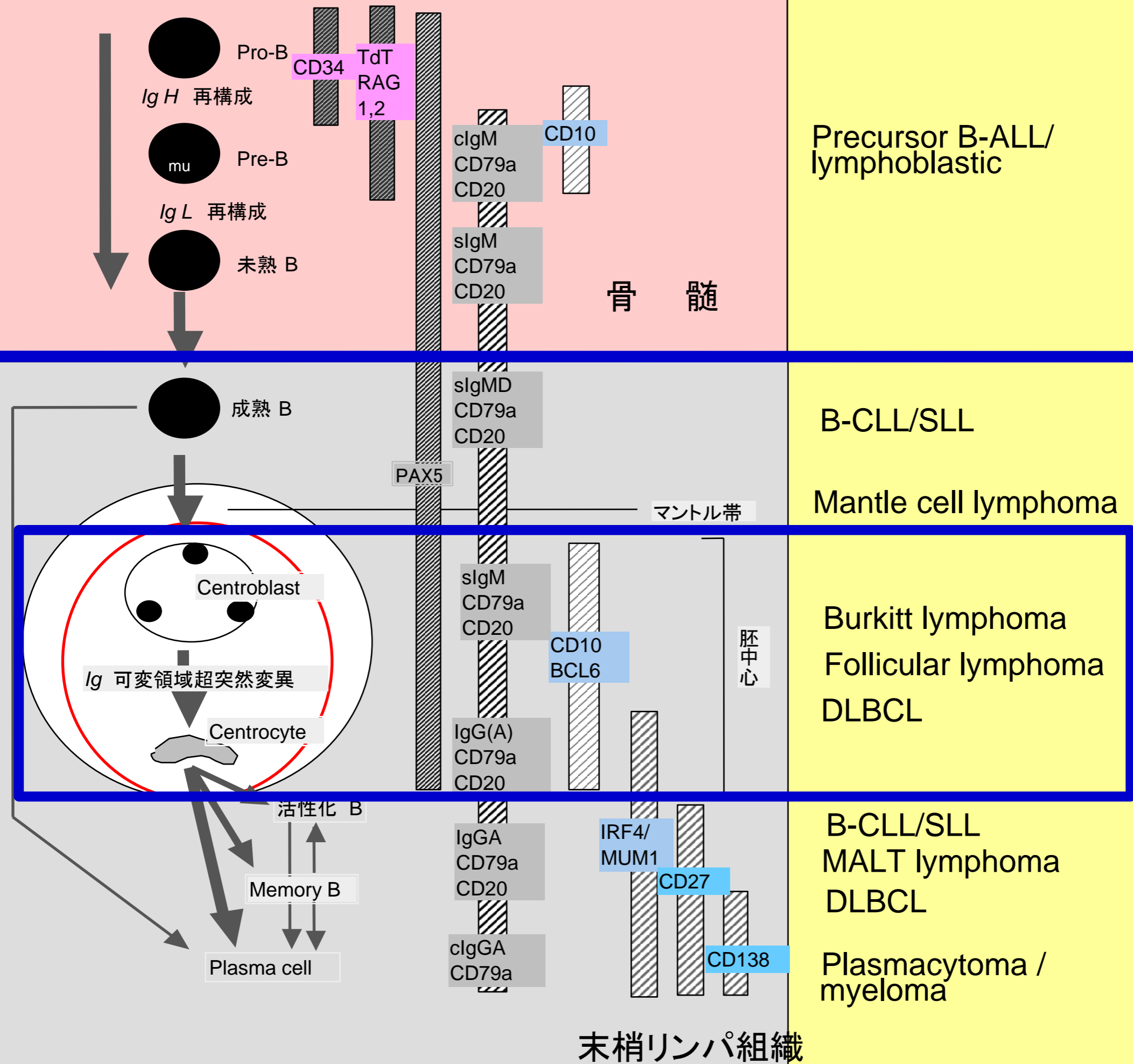
やっぱりKARL LENNERTの明察は凄い！

(June 4, 1921 in Fürth, Germany – August 27, 2012 in Kiel, Germany)

骨髓



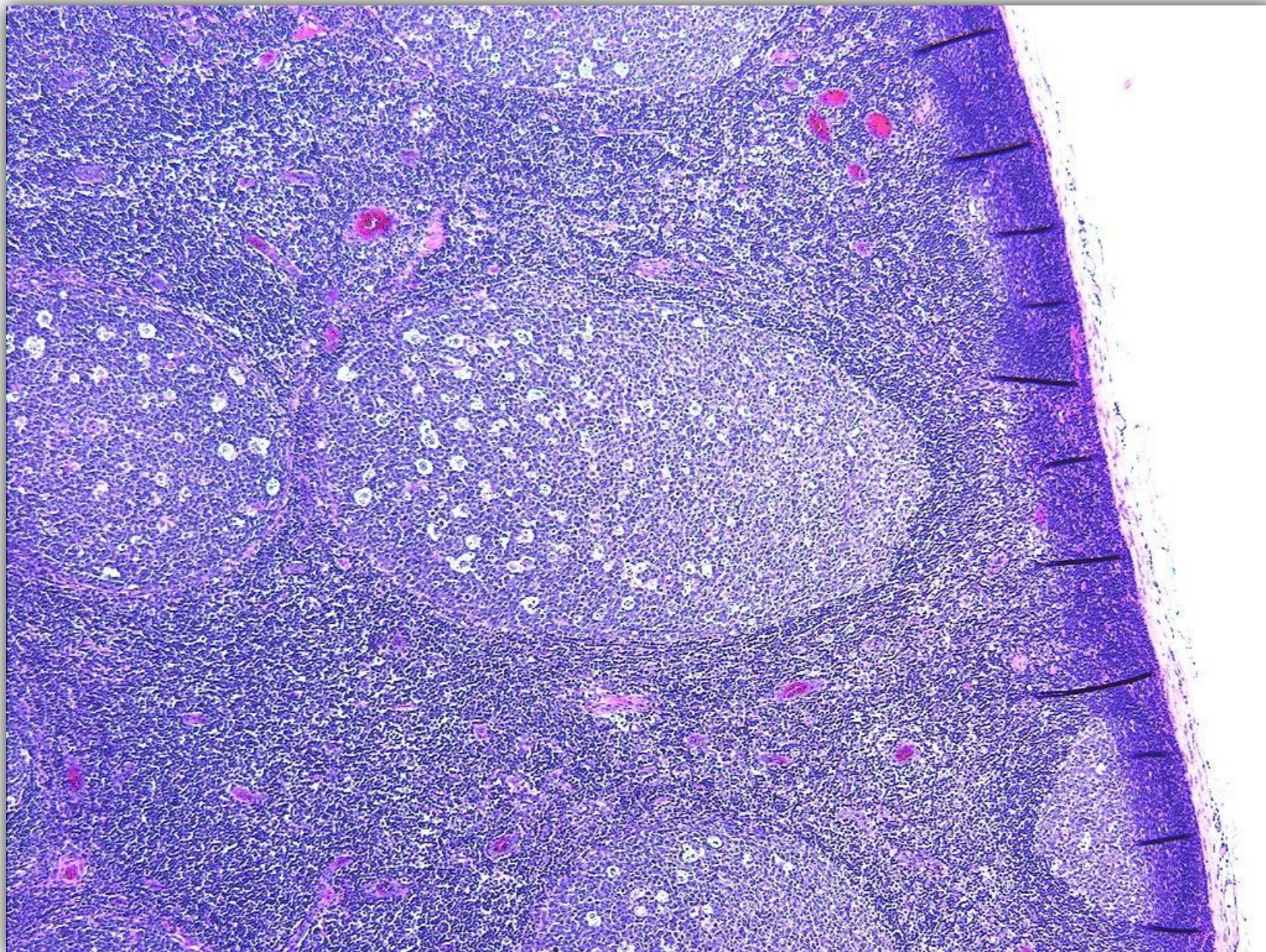
# B細胞の分化と腫瘍



# 思想の根幹にあるのはリンパ濾胞

B細胞性リンパ腫においては、何事も、  
リンパ濾胞の観点から照らし合わせてみなければ、意味をなさない。

- 低悪性度B細胞性リンパ腫を主軸にした分類. これらの”腫瘍”に大事なことは、リンパ濾胞という装置が必要なのです.



青くて…ツブツブで…  
どれも同じに見える…？

AND

FL

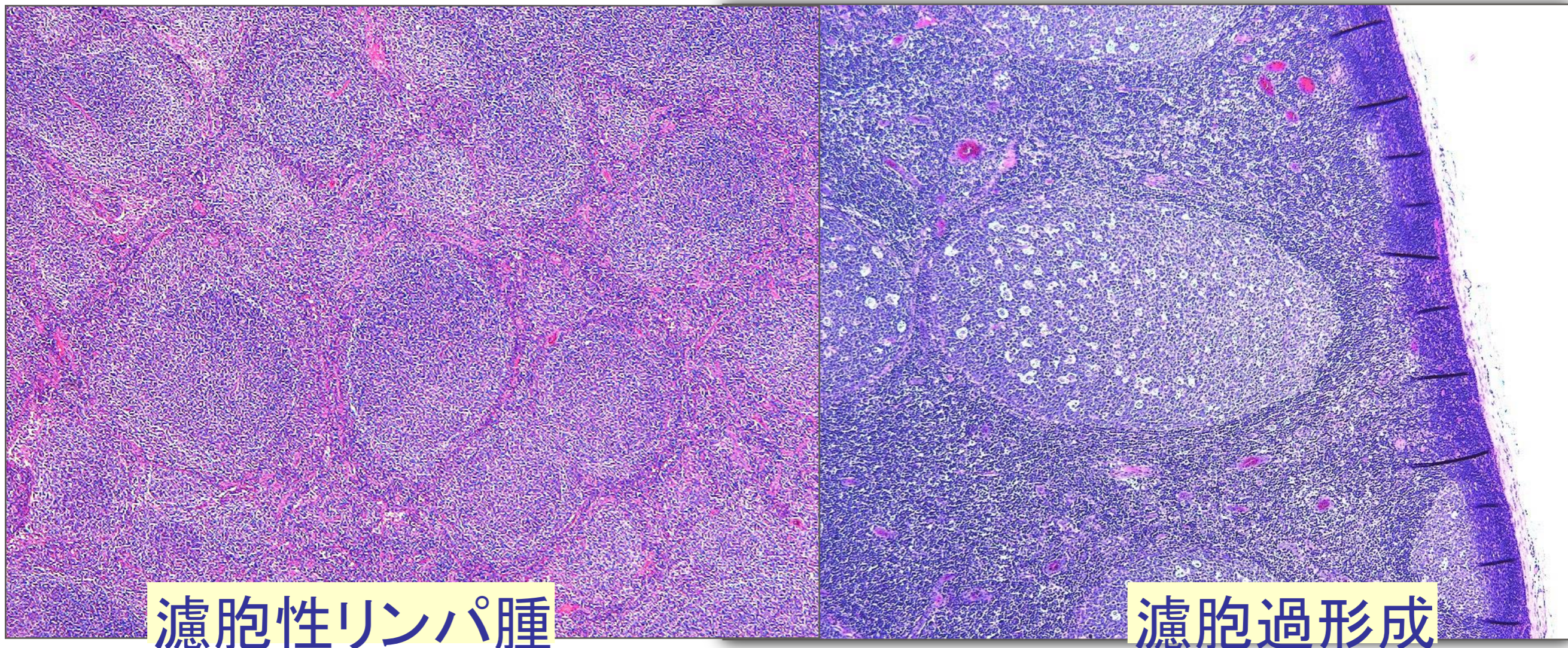
そして濾胞性リンパ腫

# 思想の根幹にあるのはリンパ濾胞

WHO分類はFOLLICULAR LYMPHOMAを基本とする考えなの

- ・ Follicular lymphomaは、形態、細胞像、表現型、遺伝子異常、臨床予後が、すべて一貫した疾患として確立されている。

## まず濾胞構造を模倣している



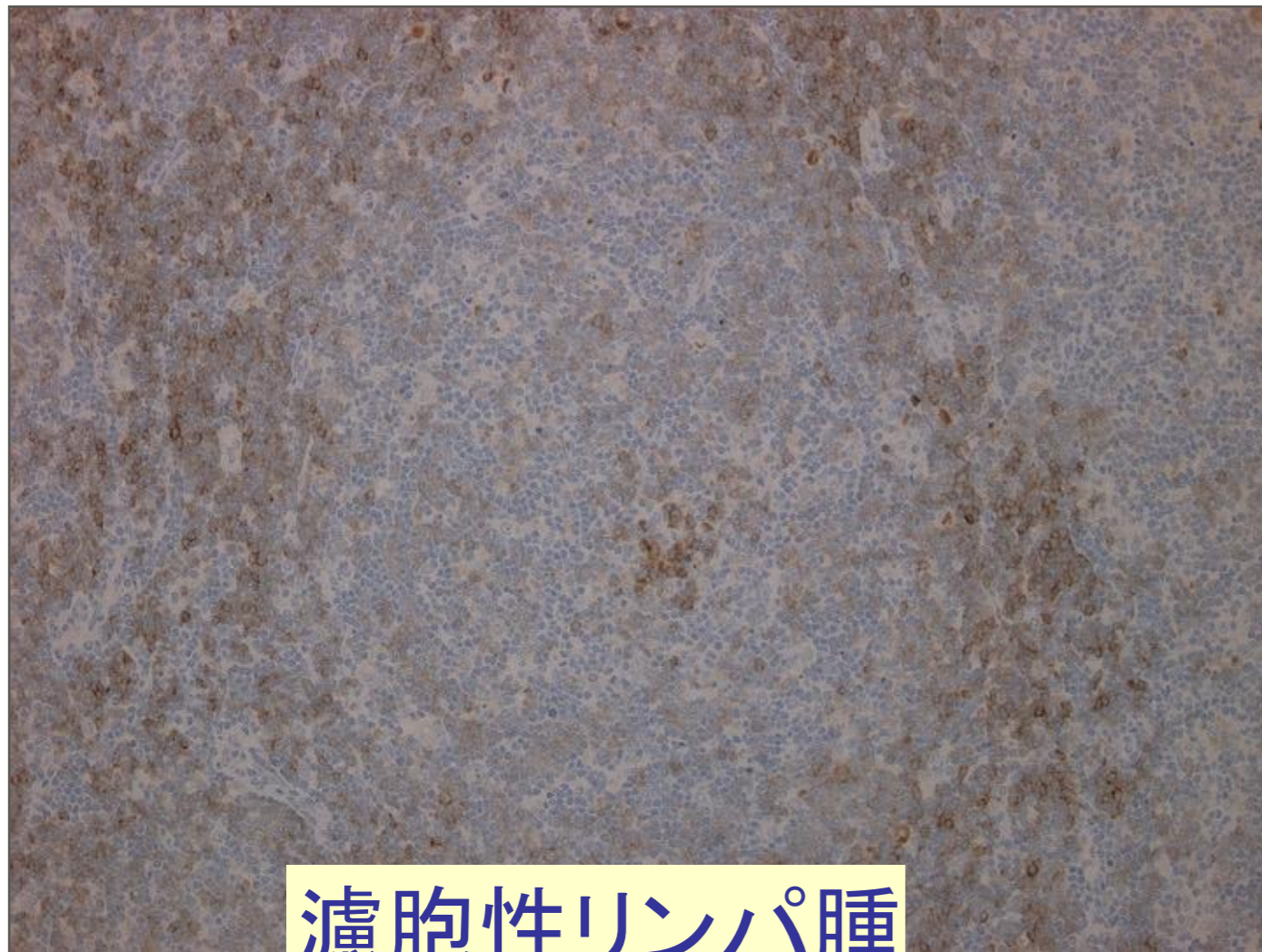


# 思想の根幹にあるのはリンパ濾胞

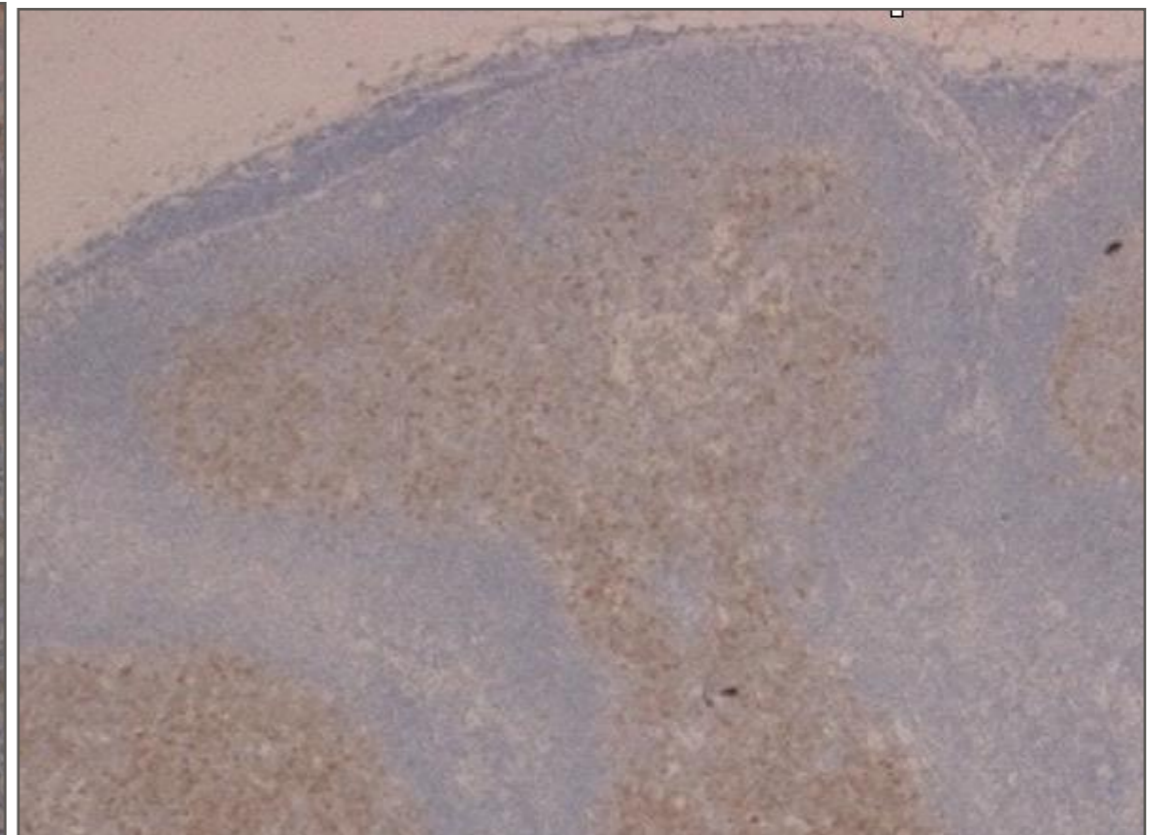
WHO分類はFOLLICULAR LYMPHOMAを基本とする考えなの

- ・ Follicular lymphomaは、形態、細胞像、表現型、遺伝子異常、臨床予後が、すべて一貫した疾患として確立されている。

## 濾胞と同じ表現型を示している



濾胞性リンパ腫

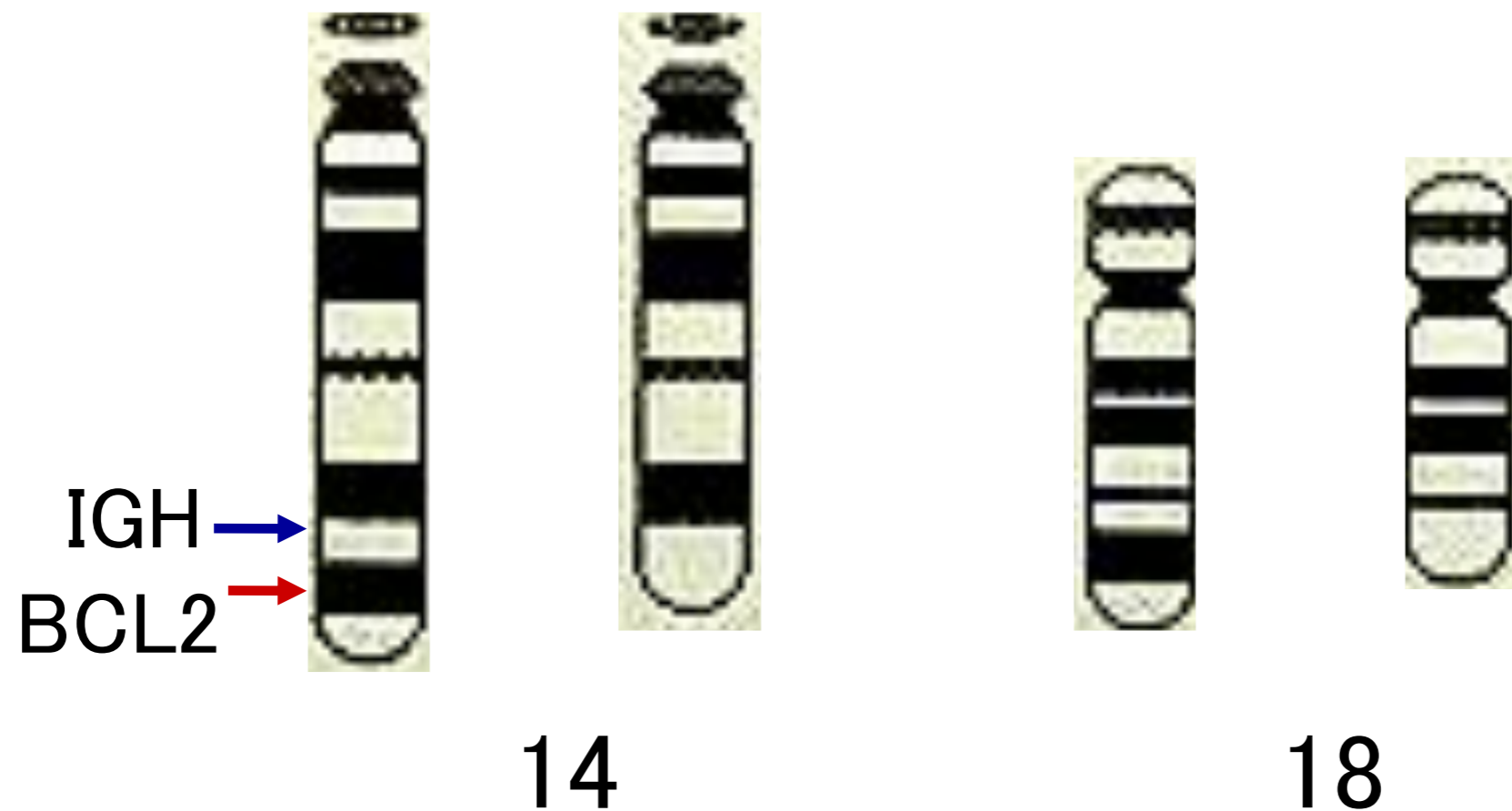


濾胞過形成 (CD10)

# 思想の根幹にあるのはリンパ濾胞

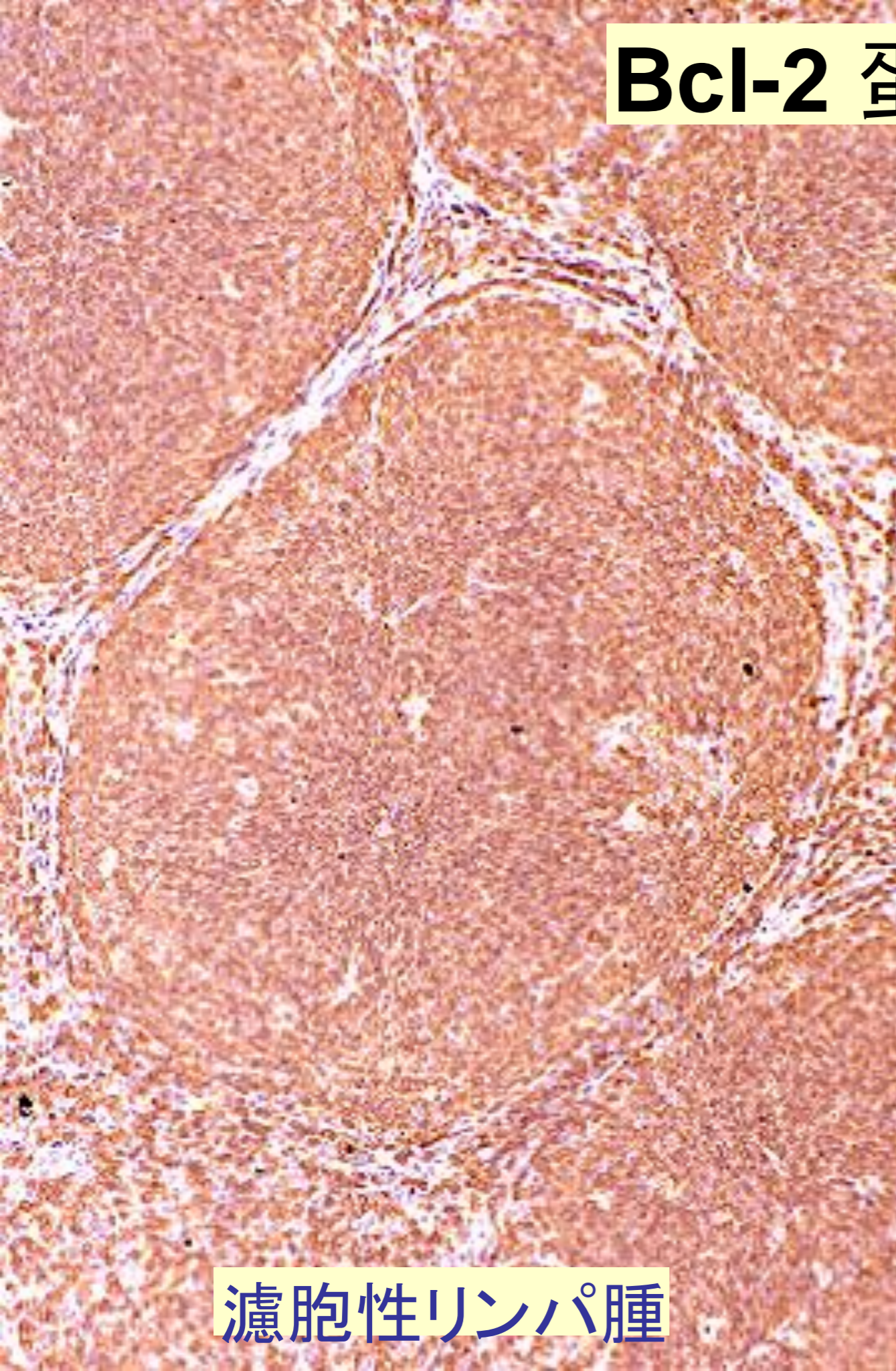
WHO分類はFOLLICULAR LYMPHOMAを基本とする考えなの

- ・ Follicular lymphomaは、形態、細胞像、表現型、遺伝子異常、臨床予後が、すべて一貫した疾患として確立されている。

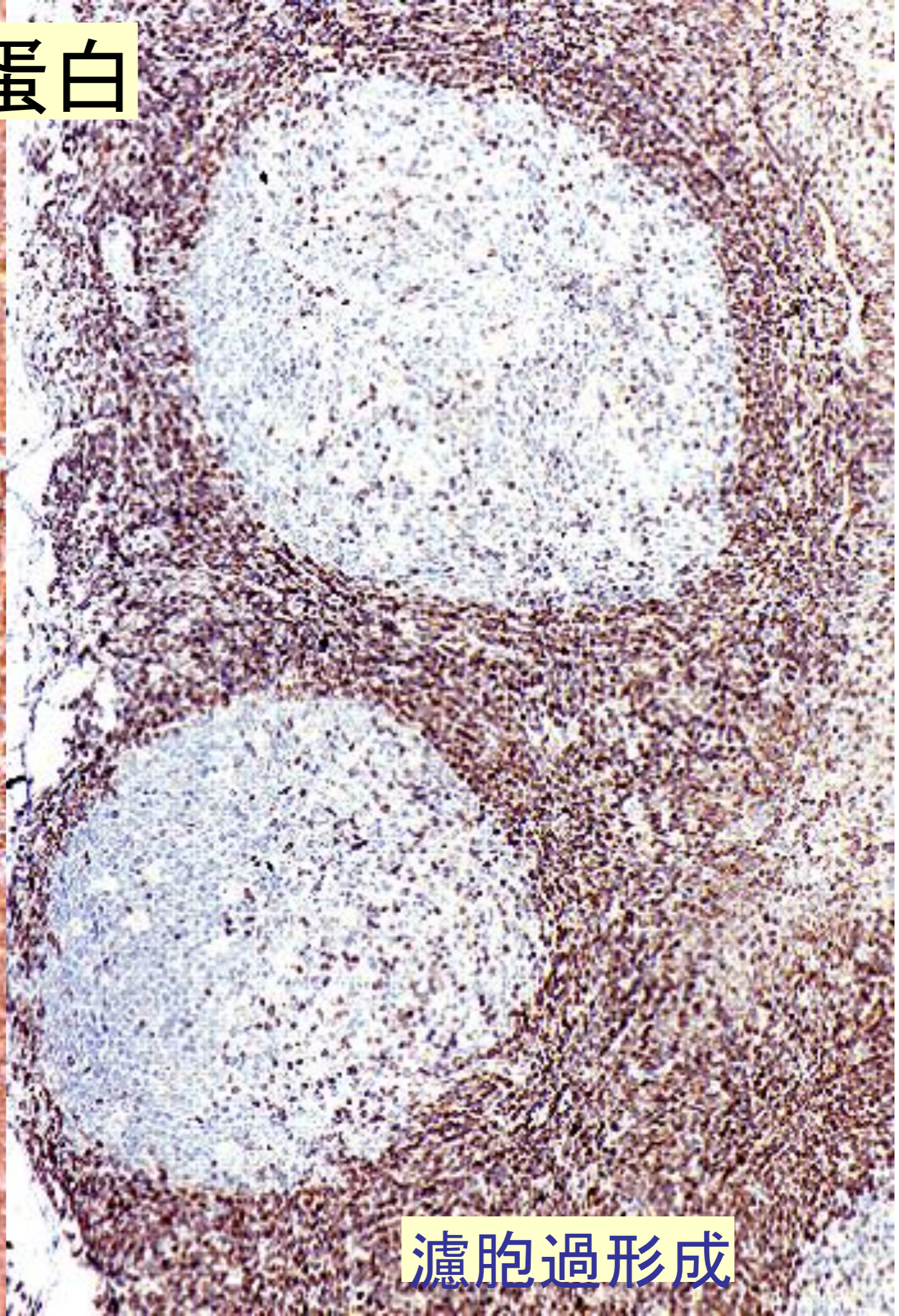


**t(14;18)(q32;q21)**

# Bcl-2 蛋白



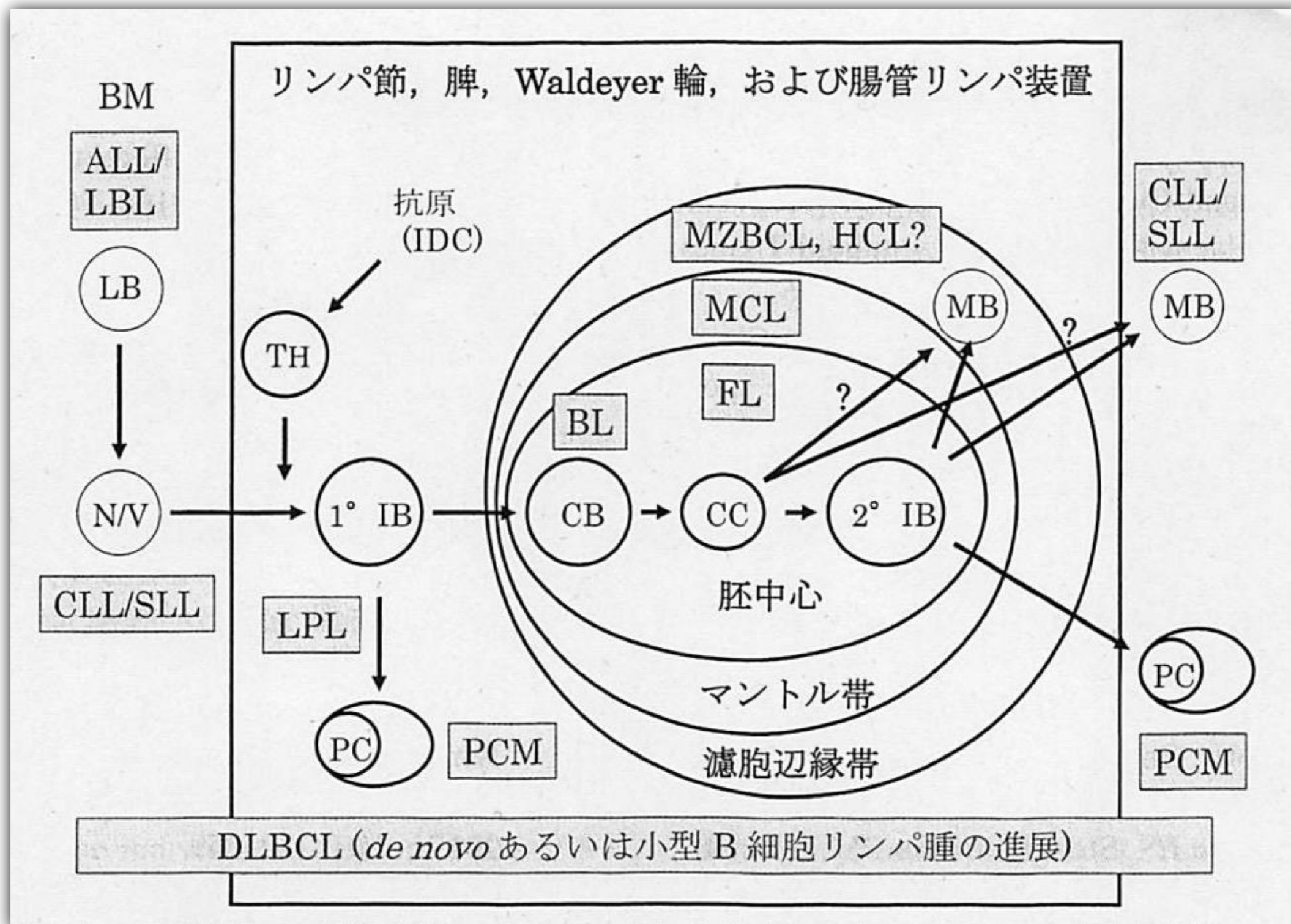
濾胞性リンパ腫



濾胞過形成

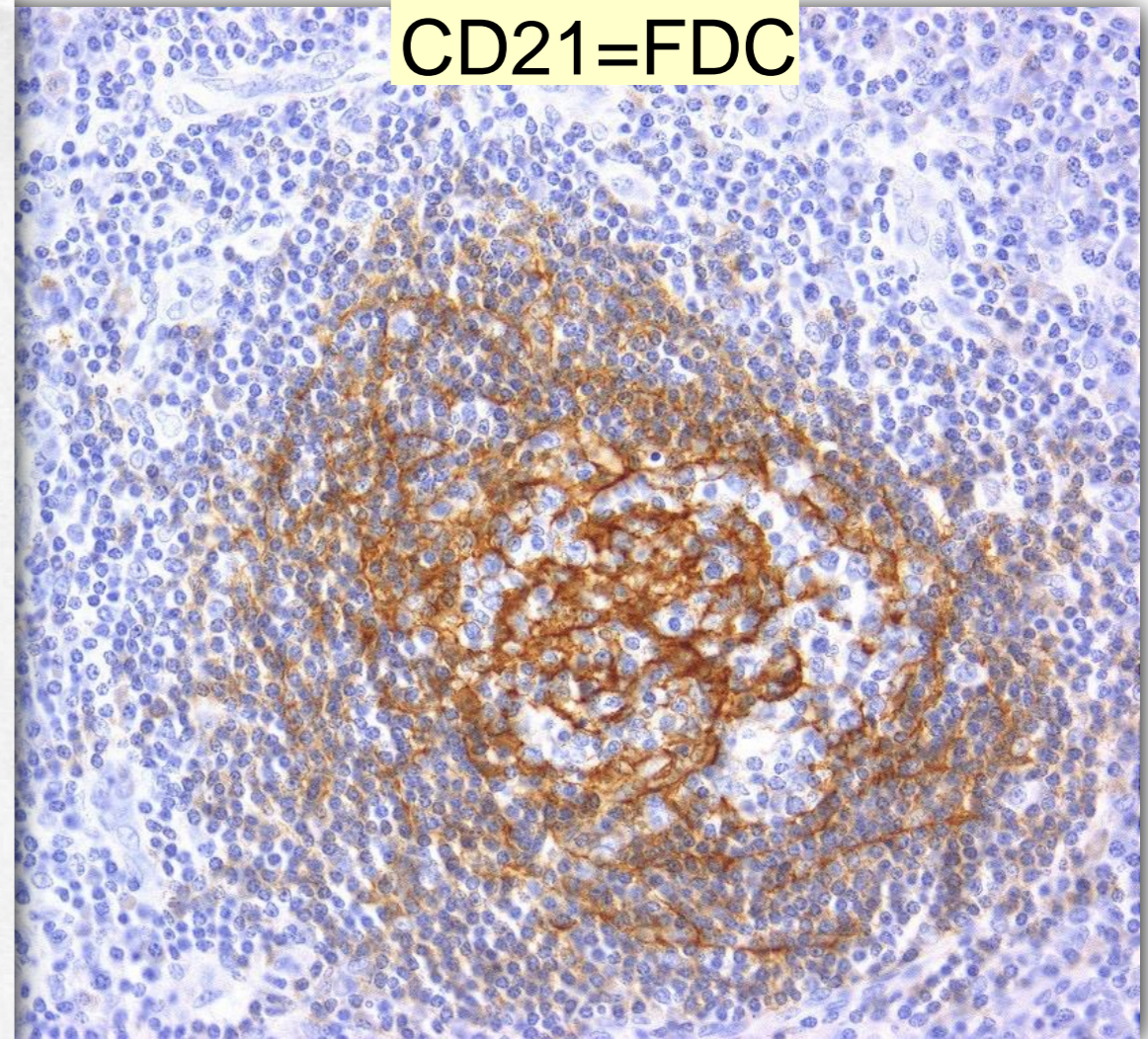
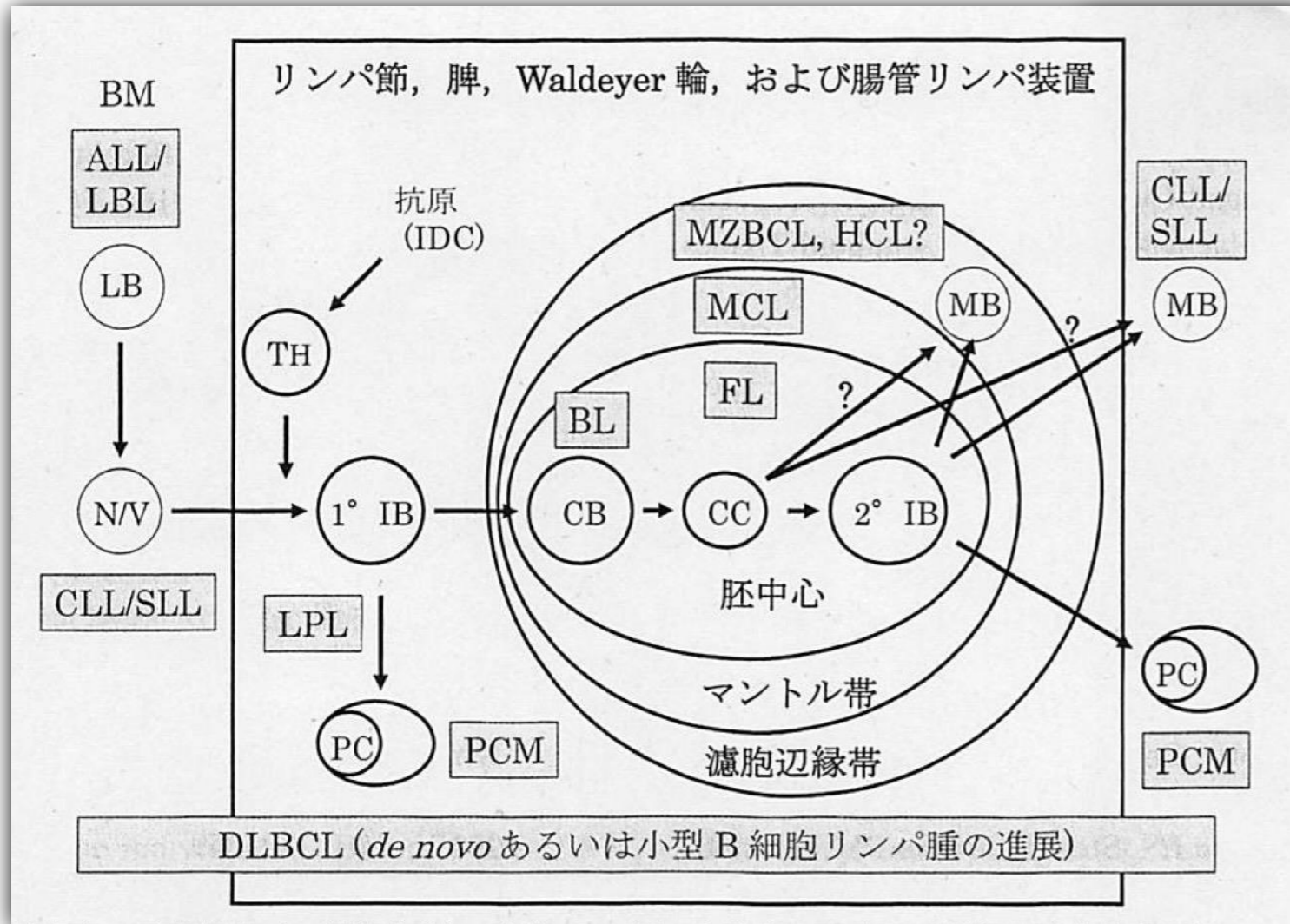
# 思想の根幹にあるのはリンパ濾胞

B細胞性リンパ腫においては、何事も、  
リンパ濾胞の観点から照らし合わせてみなければ、意味をなさない。



# 思想の根幹にあるのはリンパ濾胞

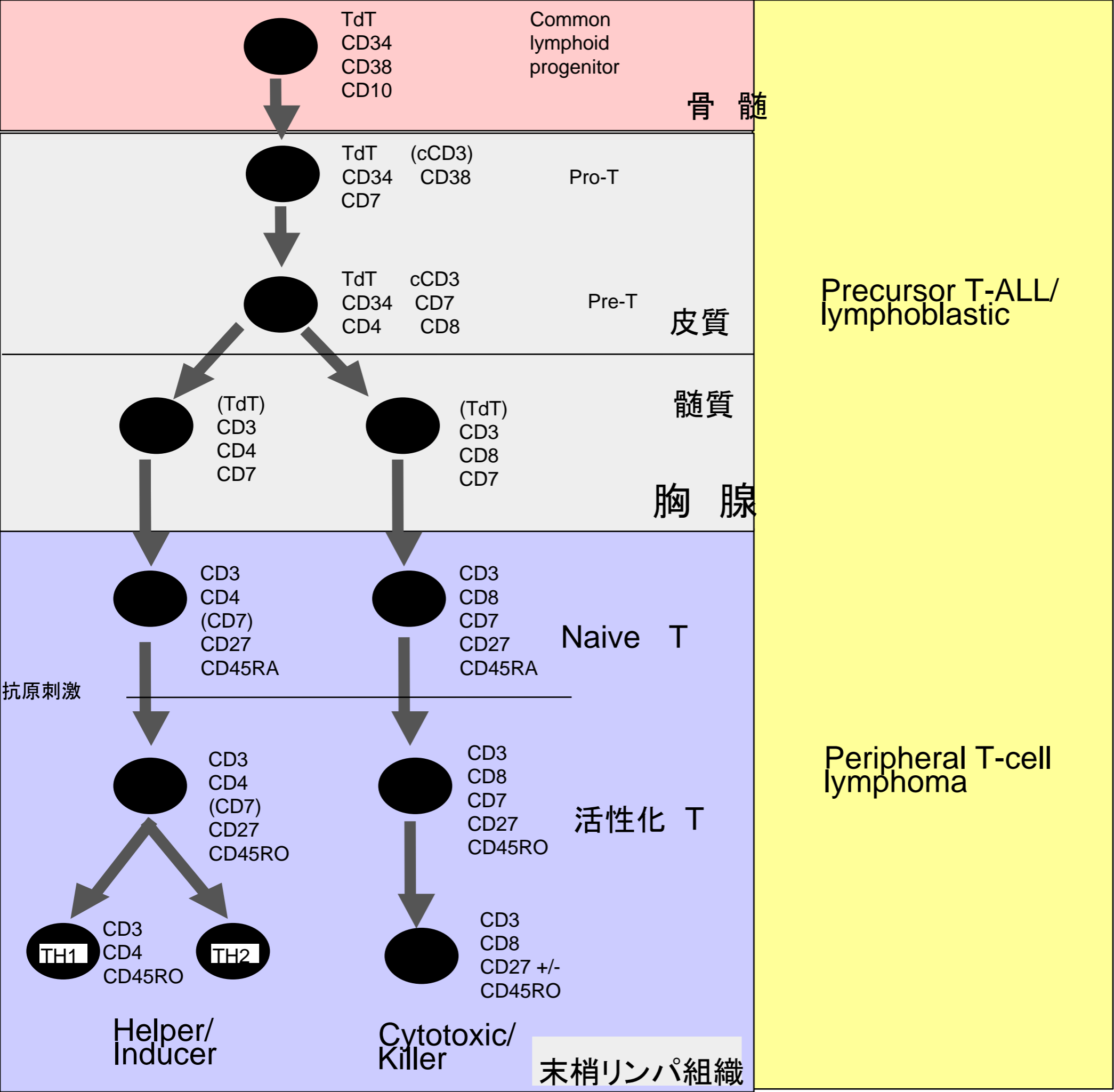
リンパ濾胞の観点から照らし合わせてみなければ、意味をなさない。  
それゆえ、当然の疑問が生じる・・・



Ig H - Bcl 2の遺伝子転座が生じるのは骨髄において。  
では、なぜ、"濾胞性リンパ腫"になるのか？

BUT...

CD30とLYMPHOMA



# T細胞の分化と腫瘍

Peripheral T-cell lymphoma

末梢リンパ組織

# T- AND NK-CELL LYMPHOMAの分類

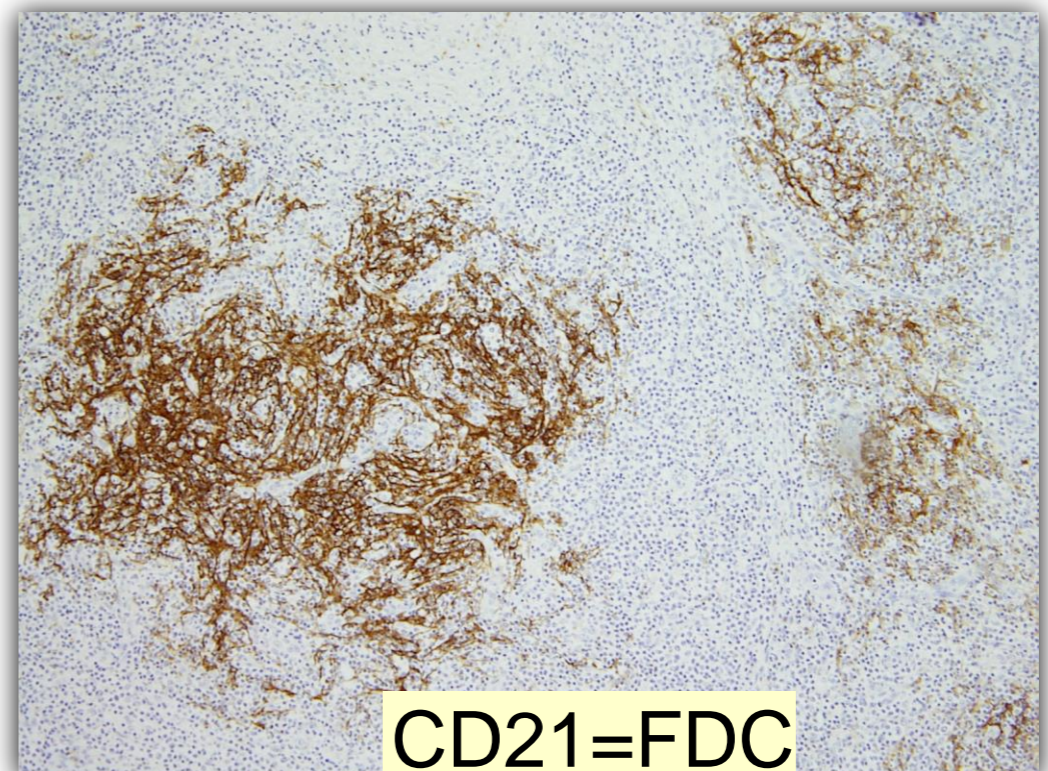
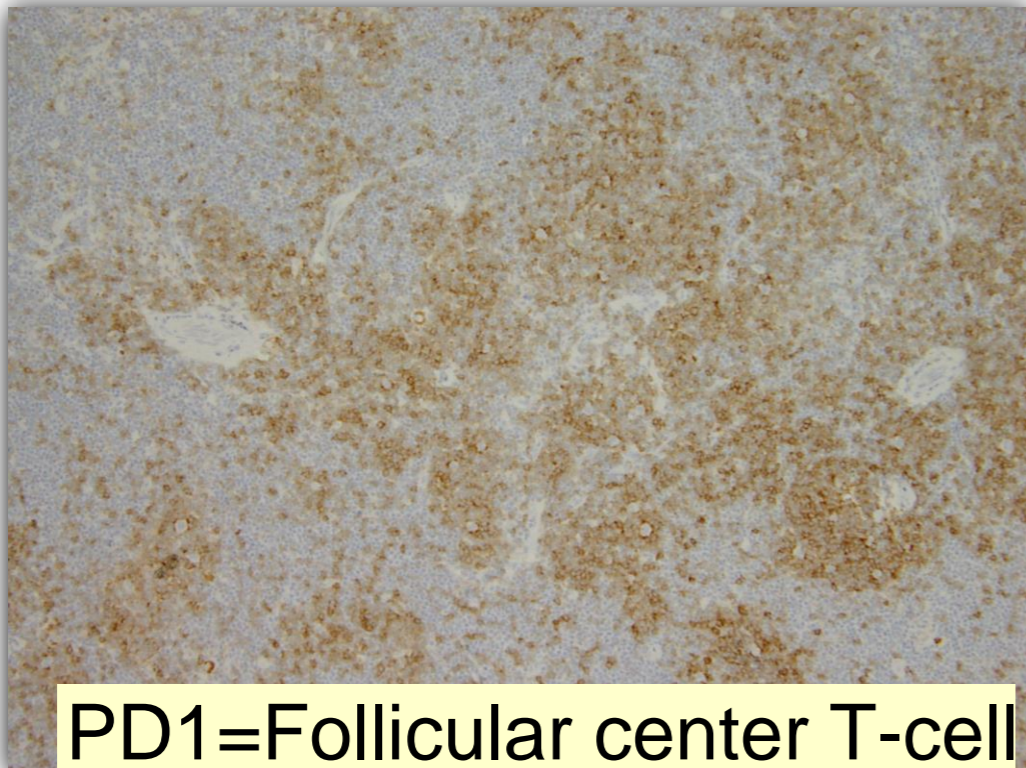
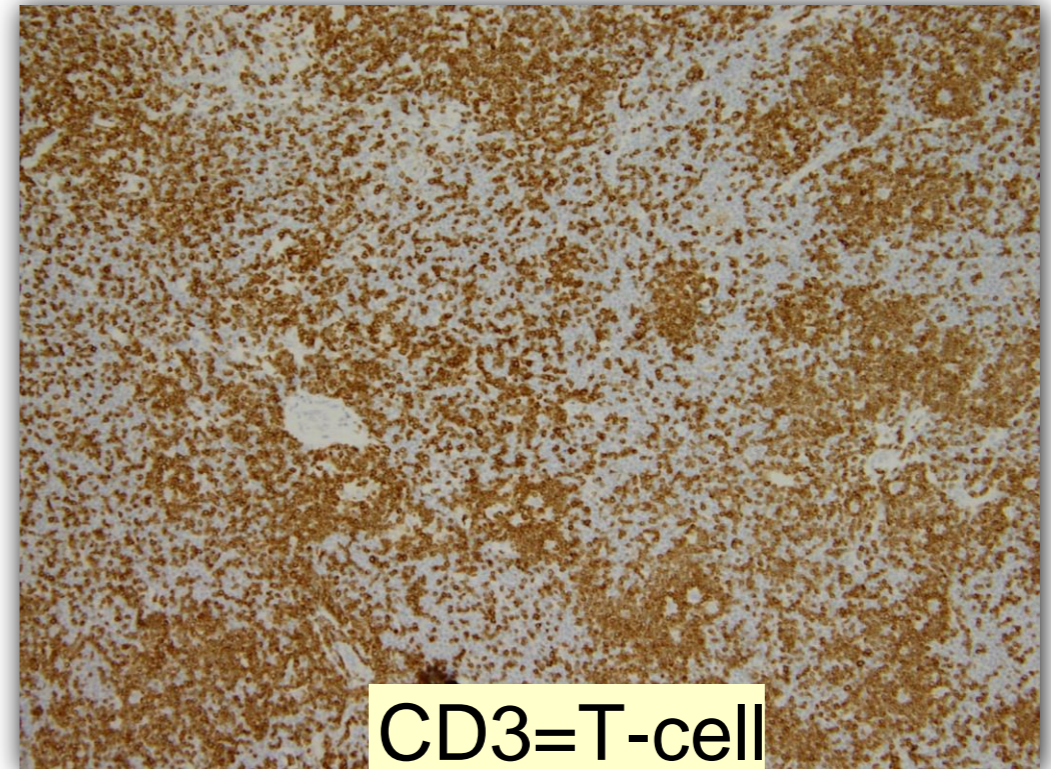
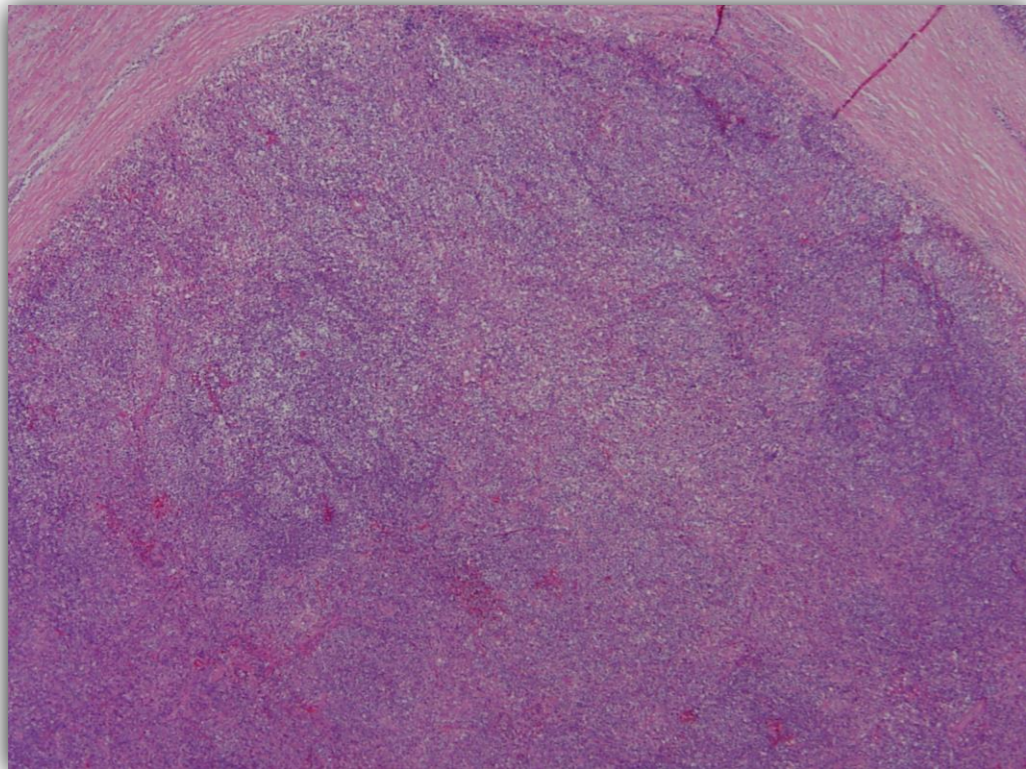
T細胞, NK細胞性リンパ腫においては, 何事も,  
T細胞, NK細胞観点から照らし合わせてみなければ, 意味をなさない?

まず濾胞構造を模倣している?

まず濾胞にいる細胞の表現型を有している?



# FOLLICULAR HELPER T-CELL-RELATED LYMPHOMAS



# T- AND NK-CELL LYMPHOMAの分類

T細胞, NK細胞性リンパ腫においては, 何事も,  
T細胞, NK細胞観点から照らし合わせてみなければ, 意味をなさない?

## 現状は？

- ・ 臓器特異性

- ・ Hepatosplenic T-cell lymphoma, Intestinal T-cell lymphoma, etc.

- ・ 病原体

- ・ Adult T-cell lymphoma/leukemia

- ・ 遺伝子異常

- ・ Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive.

哲学なし

# WHO分類, REAL分類のコンセプト

- REAL分類の骨格は, updated Kiel 分類であり, K.Lennertの体系

つまり, 免疫学の発展すなわち  
免疫細胞の分類と対応させた分類



T細胞, NK細胞については,  
まだ対応できない

# KI-1 LYMPHOMA

CD30という表現マーカー

- ・ Ki-1抗原はSchwabら(1982年)によりホジキン病細胞株L-428に対して作製されたモノクローナル抗体Ki-1(CD30)により認識される抗原で、ホジキン病におけるReed-Sternberg細胞とその近縁細胞に特異的なものと考えられた。当初、Ki-1リンパ腫はSteinら(1985年)によりKi-1/CD30陽性で、組織像、増殖および抗原発現様式に類似性を示す一群の非ホジキンリンパ腫として報告された。

# CD30

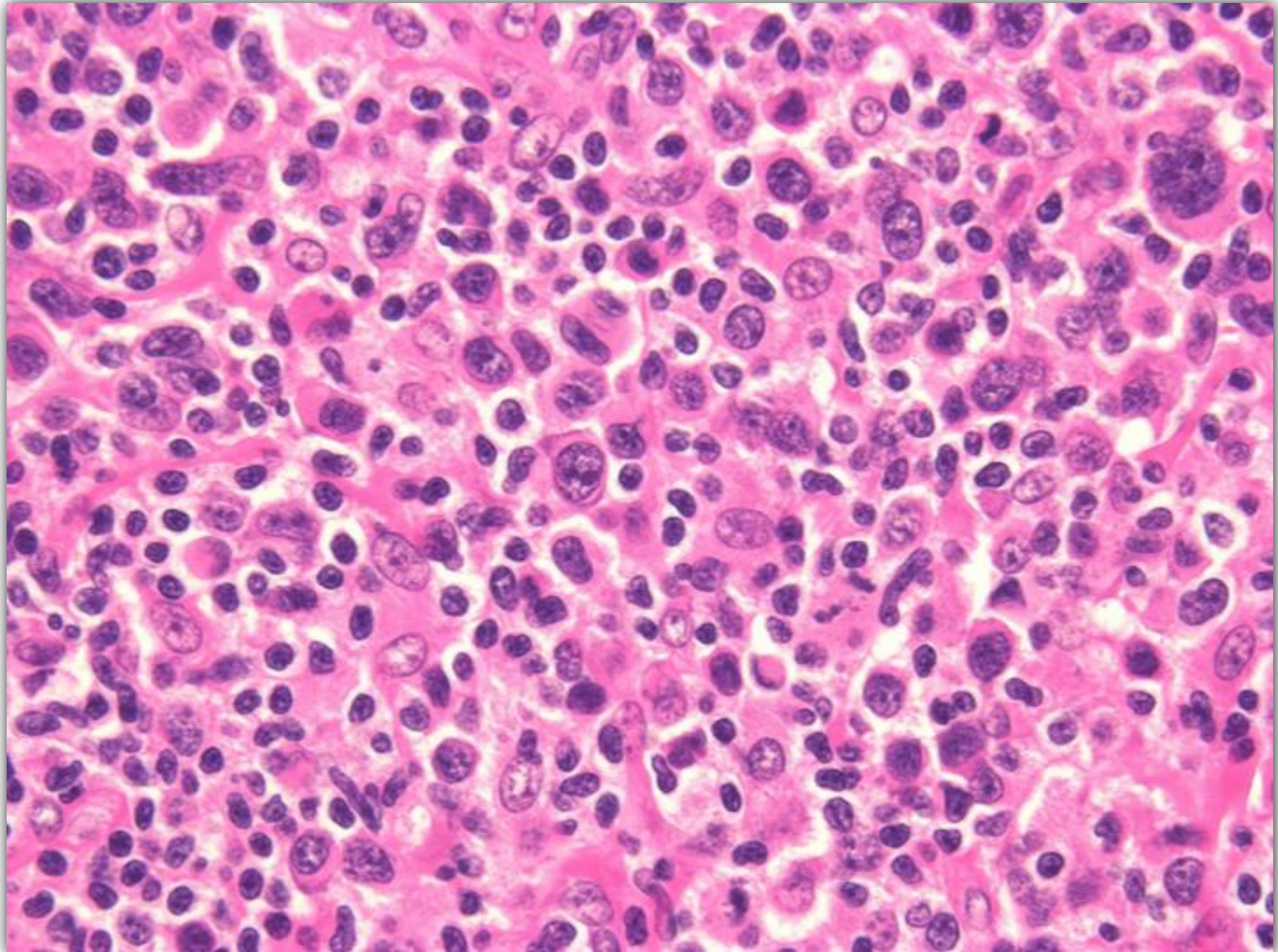
疾患単位特異的ではないのです。

- ・ 活性化したリンパ球 (B-cell, T-cell問わず)
- ・ Hodgkin lymphomaのHodgkin cell.
- ・ Anaplastic large cell lymphoma
- ・ CD30 lymphoproliferative disorder
- ・ EBV-positive lymphoproliferative disorder
- ・ Adult T-cell lymphoma/leukemia

# CD30陽性のリンパ増殖性疾患

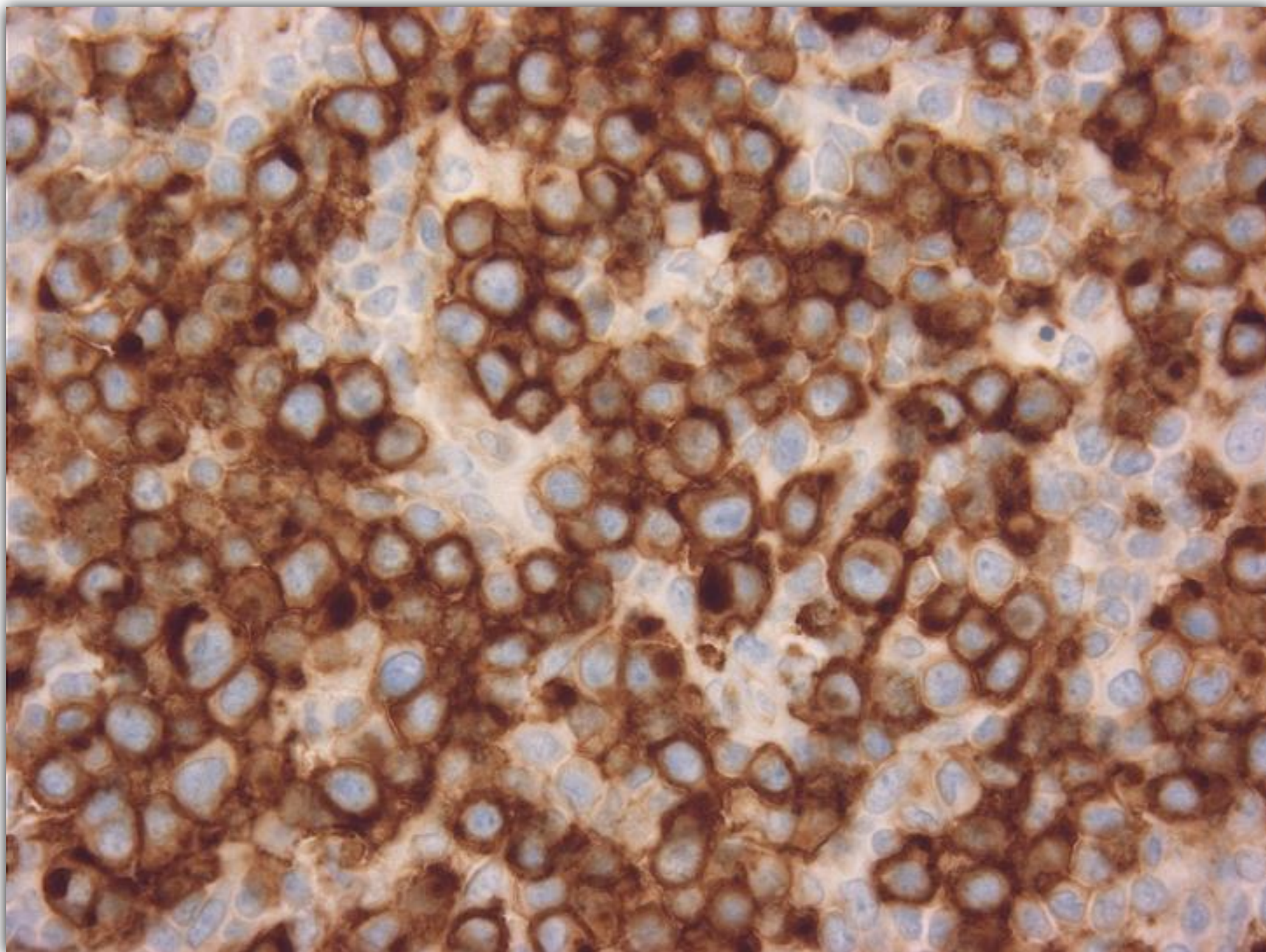
- ・ 雑多な疾患単位を含むであろう, ALCL-(ALK negative)
- ・ 一つの純粋なMolecular entityとしての, ALK-positive ALCL.
- ・ 病理診断では予後が予測できない, Cutaneous CD30 LPD.
- ・ 免疫状態に依存する, MXT-related LPD. (EBV-positive).

# KI-1 LYMPHOMA (ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA)



Anaplastic = 癌 (Carcinoma) のような・・

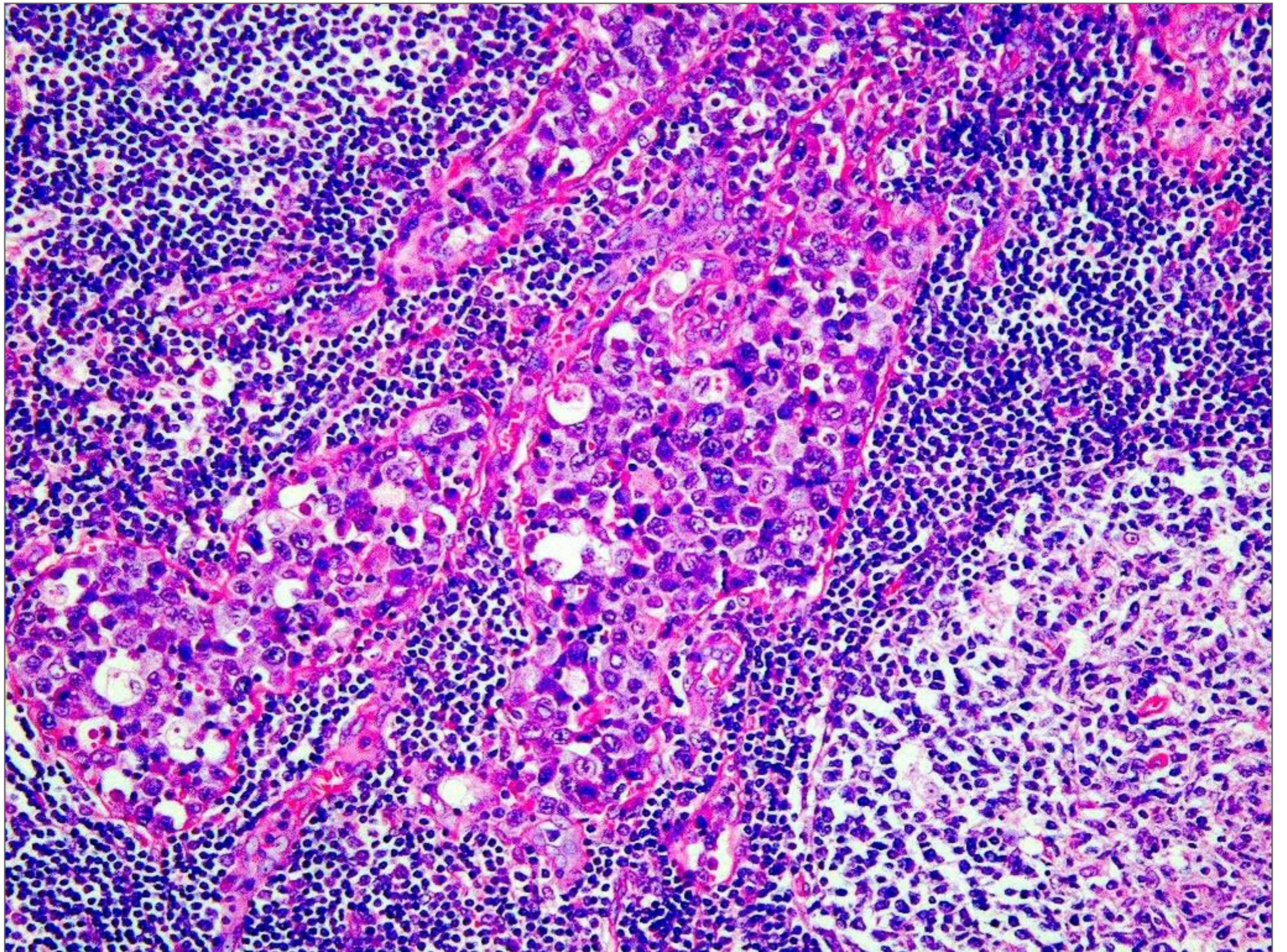
# CD30





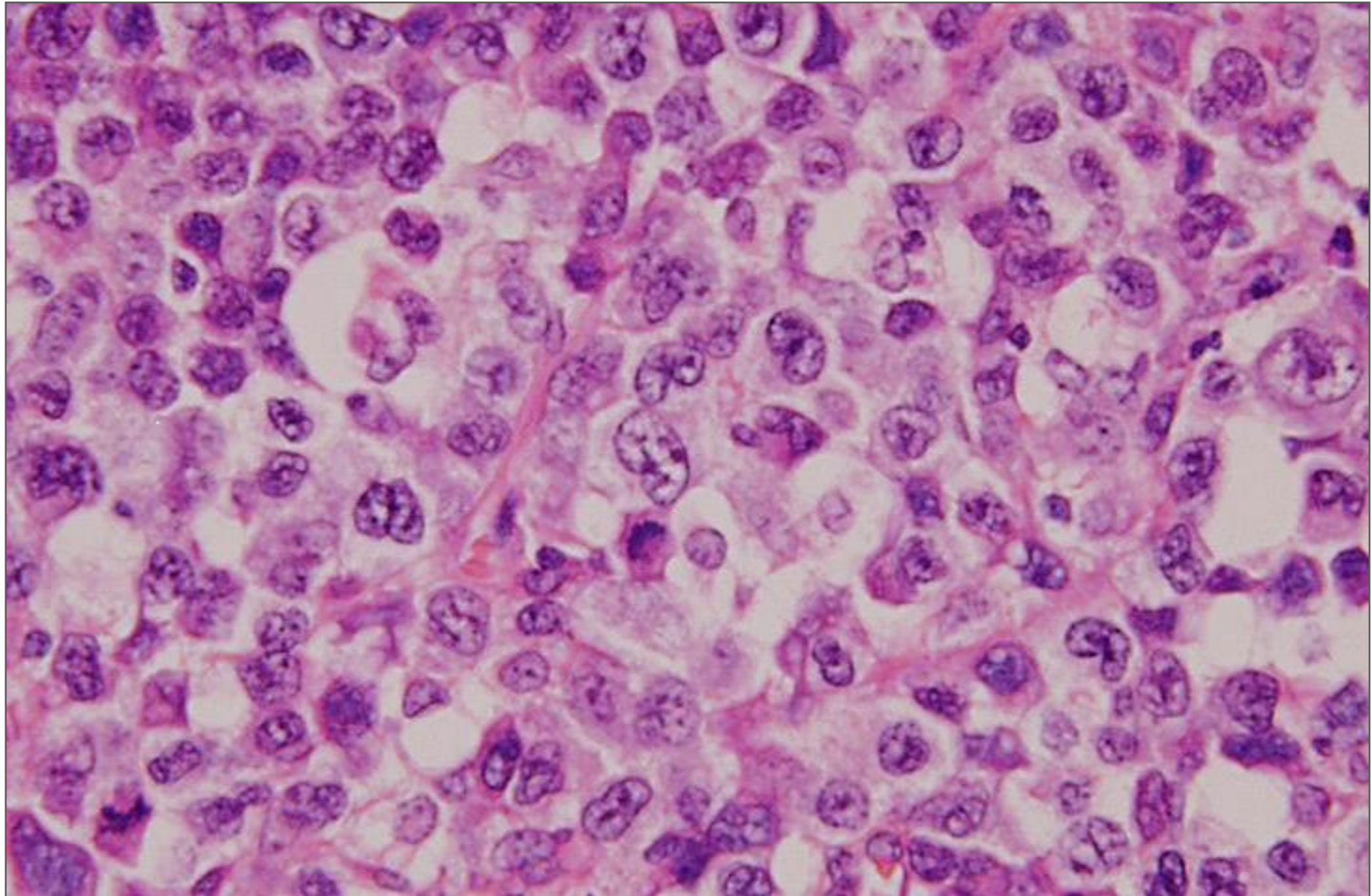
# CD30陽性のリンパ増殖性疾患

- ・ 雑多な疾患単位を含むであろう, ALCL-(ALK negative)
- 一つの純粋なMolecular entityとしての, ALK-positive ALCL.
- ・ 病理診断では予後が予測できない, Cutaneous CD30 LPD.
- ・ 免疫状態に依存する, MXT-related LPD. (EBV-positive).

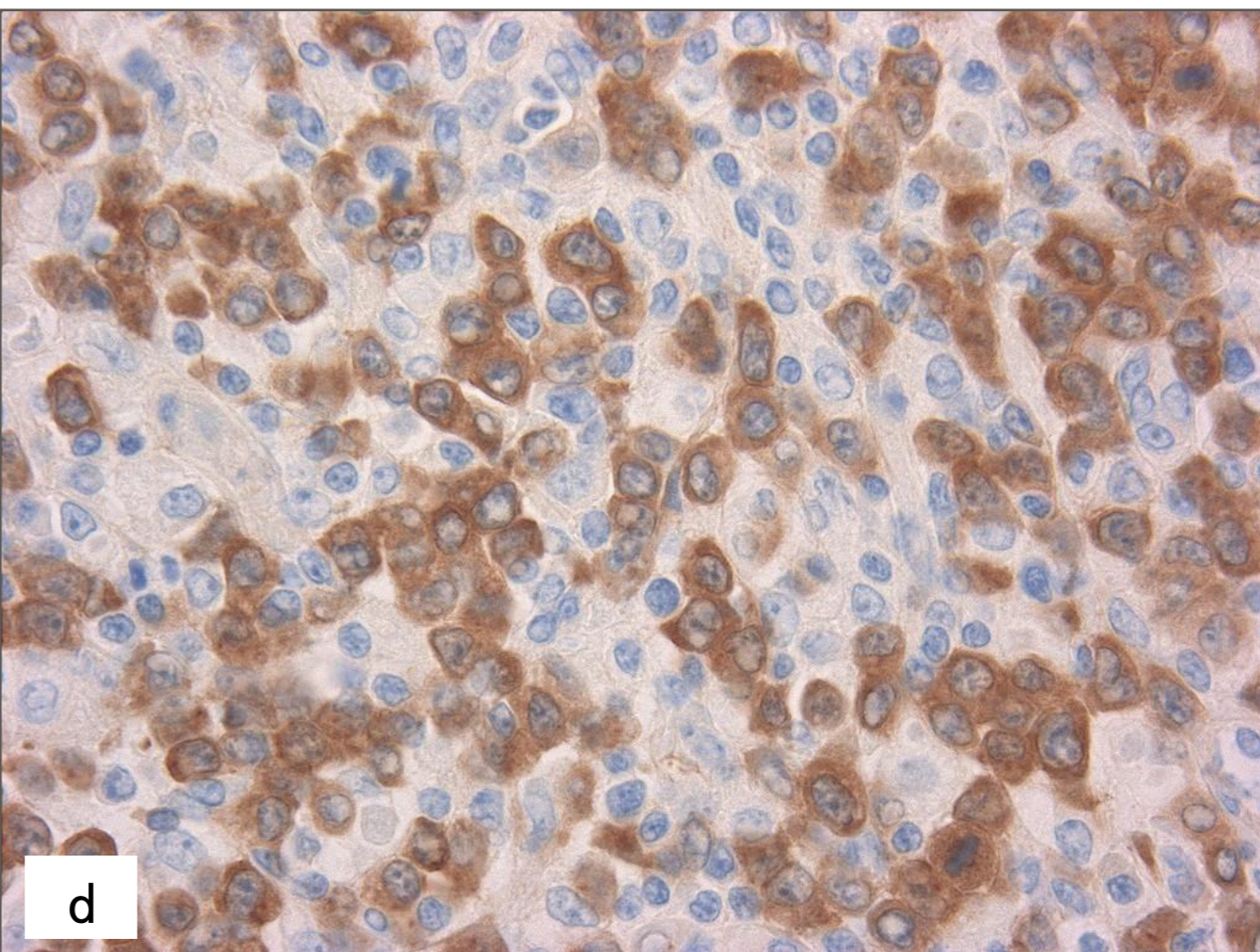
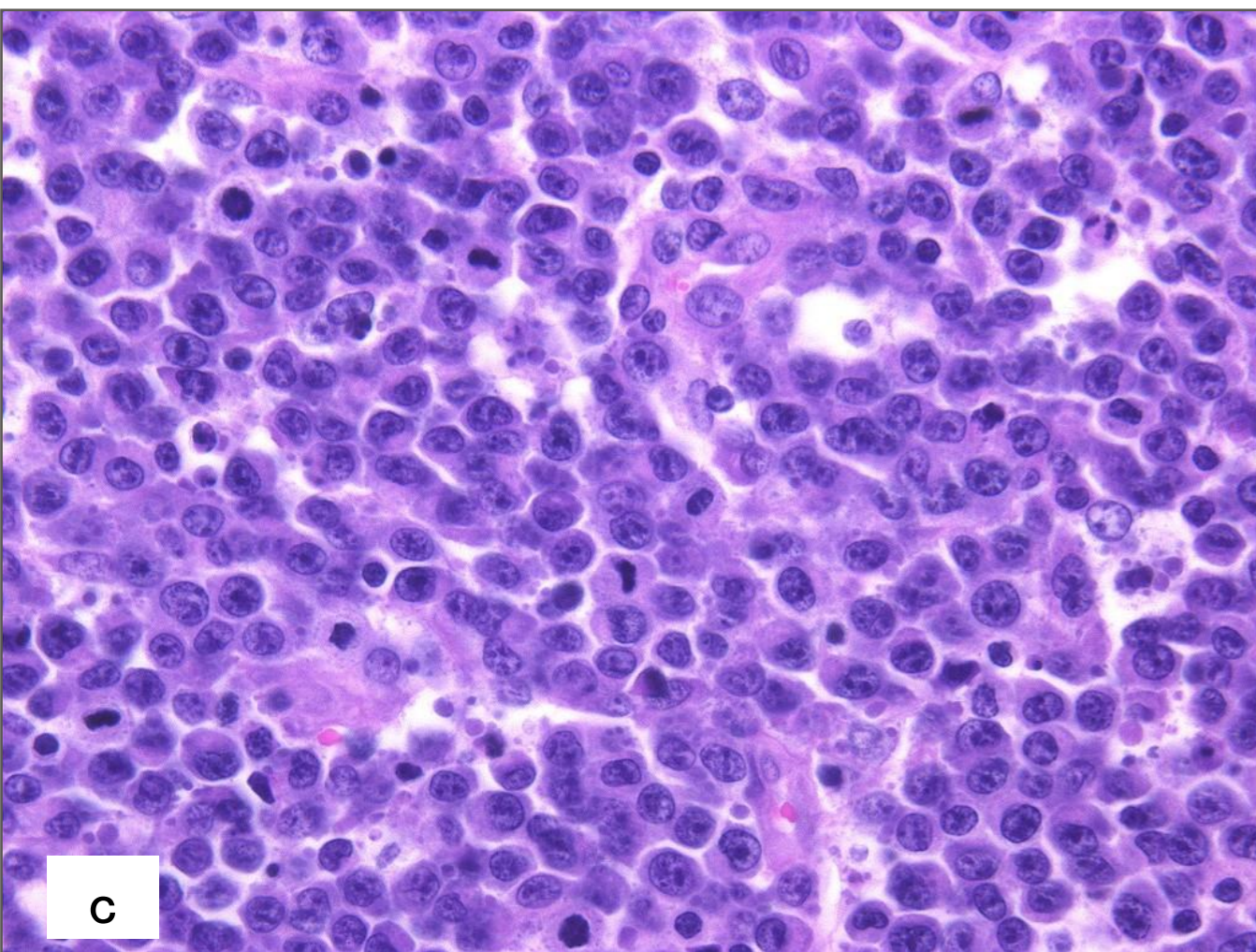
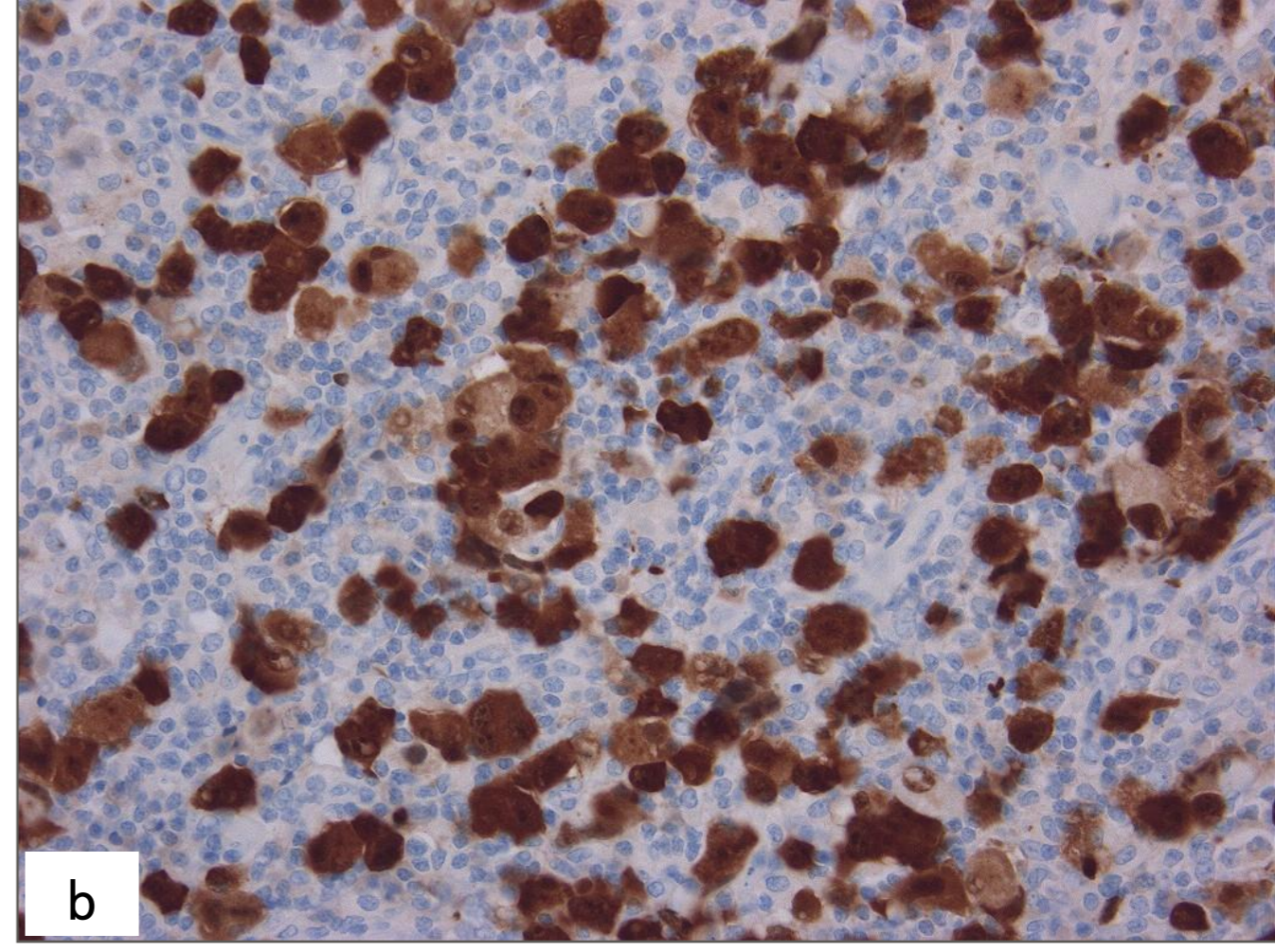
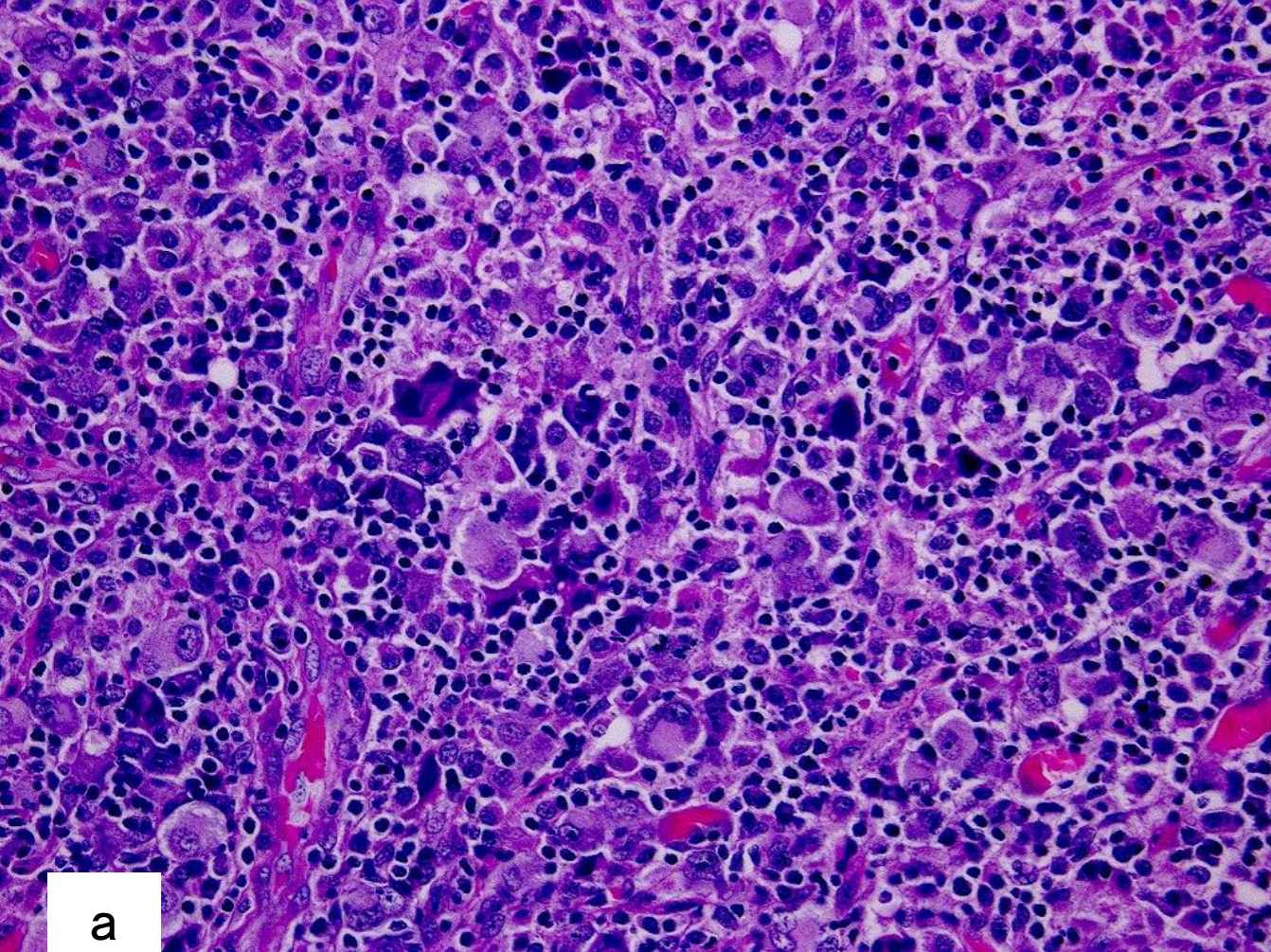


# KI-1 LYMPHOMA (ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA)

DONEC QUIS NUNC



Anaplastic = 癌 (Carcinoma) のような・・



# CD30陽性のリンパ増殖性疾患

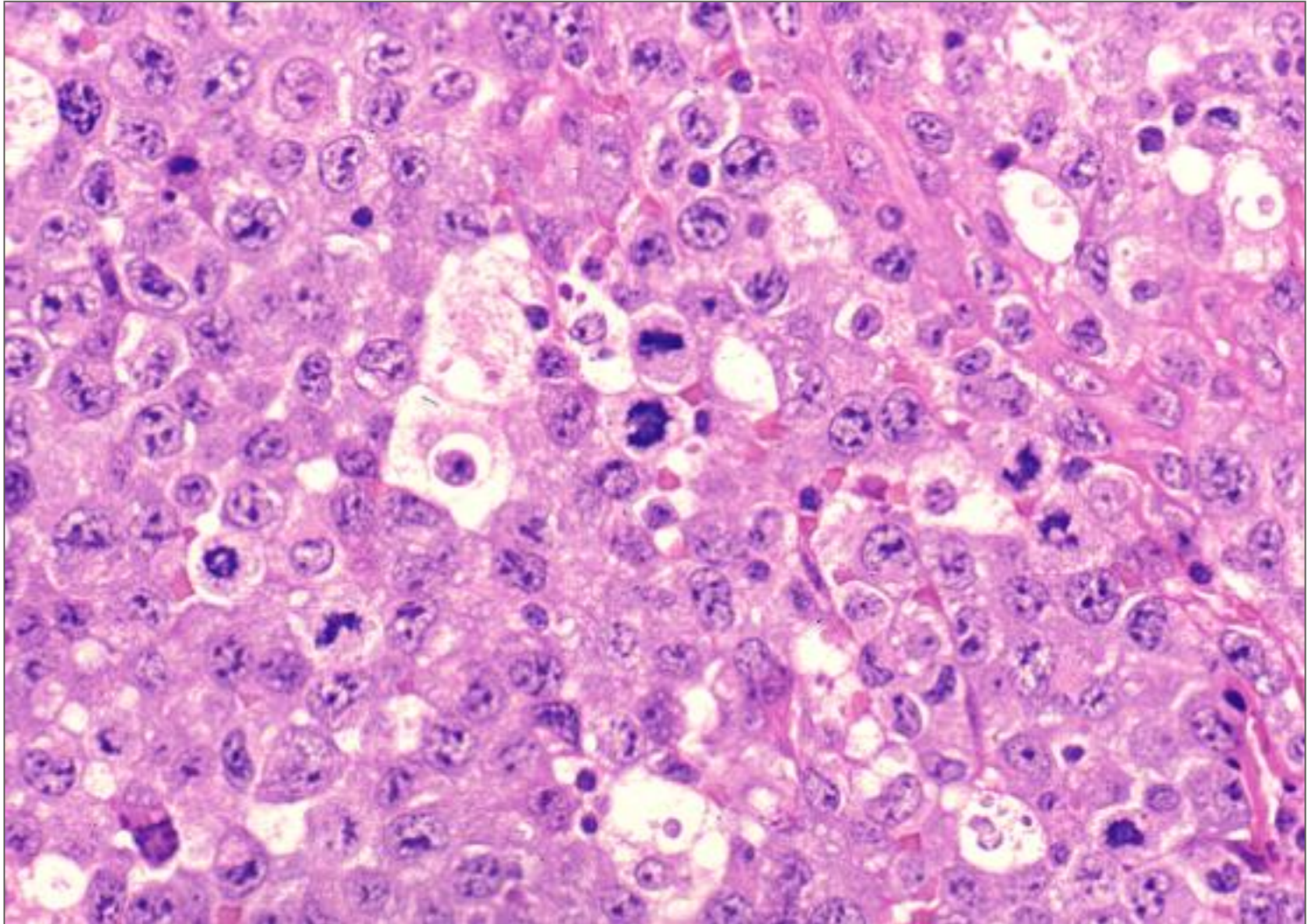
- ・ 雑多な疾患単位を含むであろう, ALCL-(ALK negative)
- ・ 一つの純粋なMolecular entityとしての, ALK-positive ALCL.
- ・ 病理診断では予後が予測できない, Cutaneous CD30 LPD.
- ・ 免疫状態に依存する, MXT-related LPD. (EBV-positive).

# ANAPLASTIC

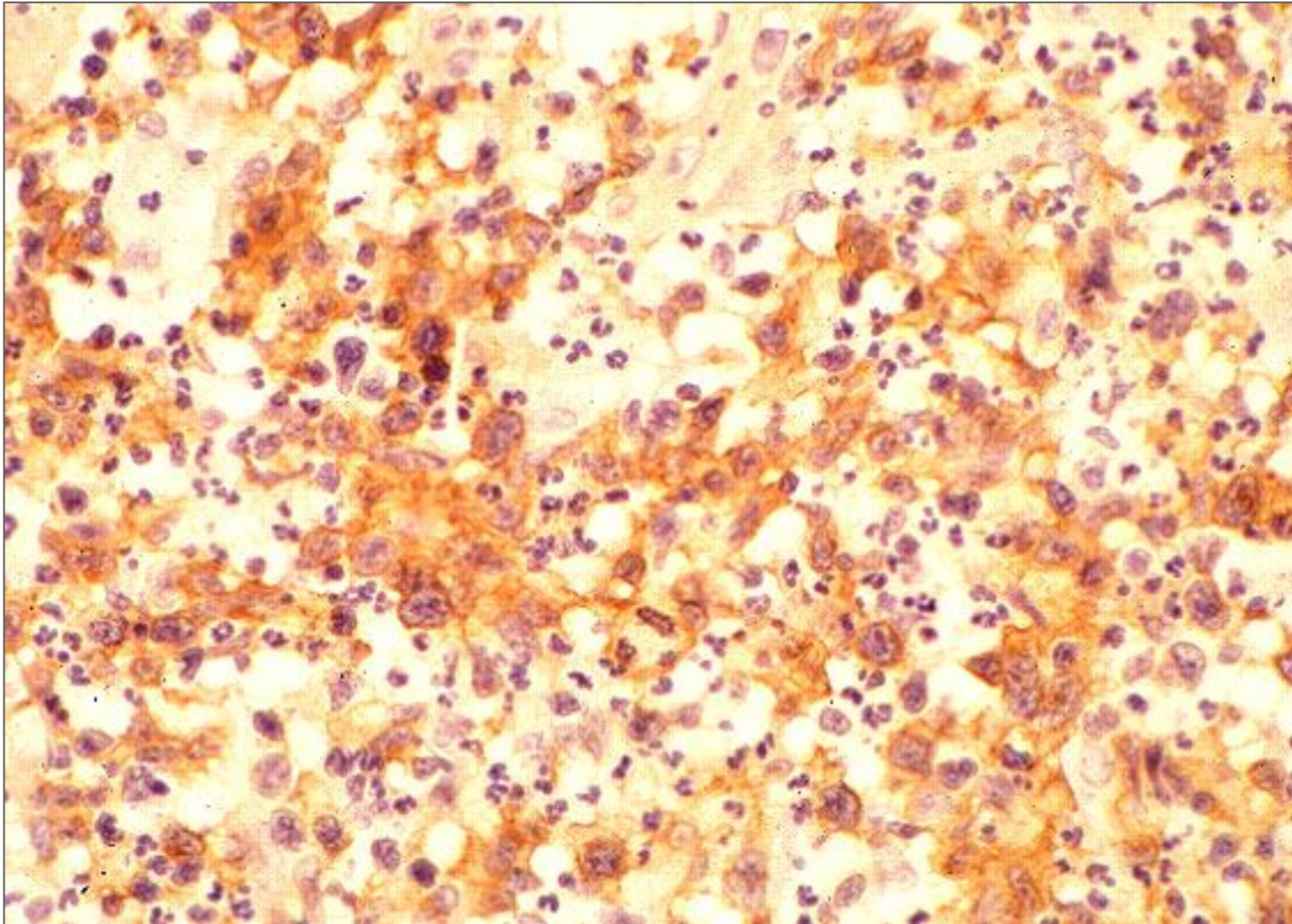


CD30-陽性リンパ増殖性疾患

# ANAPLASTIC



# ANAPLASTIC



CD30-陽性リンパ増殖性疾患



# 腫瘍の良悪

良性

悪性



転移、再発なし  
生命予後良好

局所再発  
遠隔転移なし

転移しやすい  
致命的

リンパ腫の悪性度はアナログ。良性と悪性にはっきりと分かれられない

THEREFORE

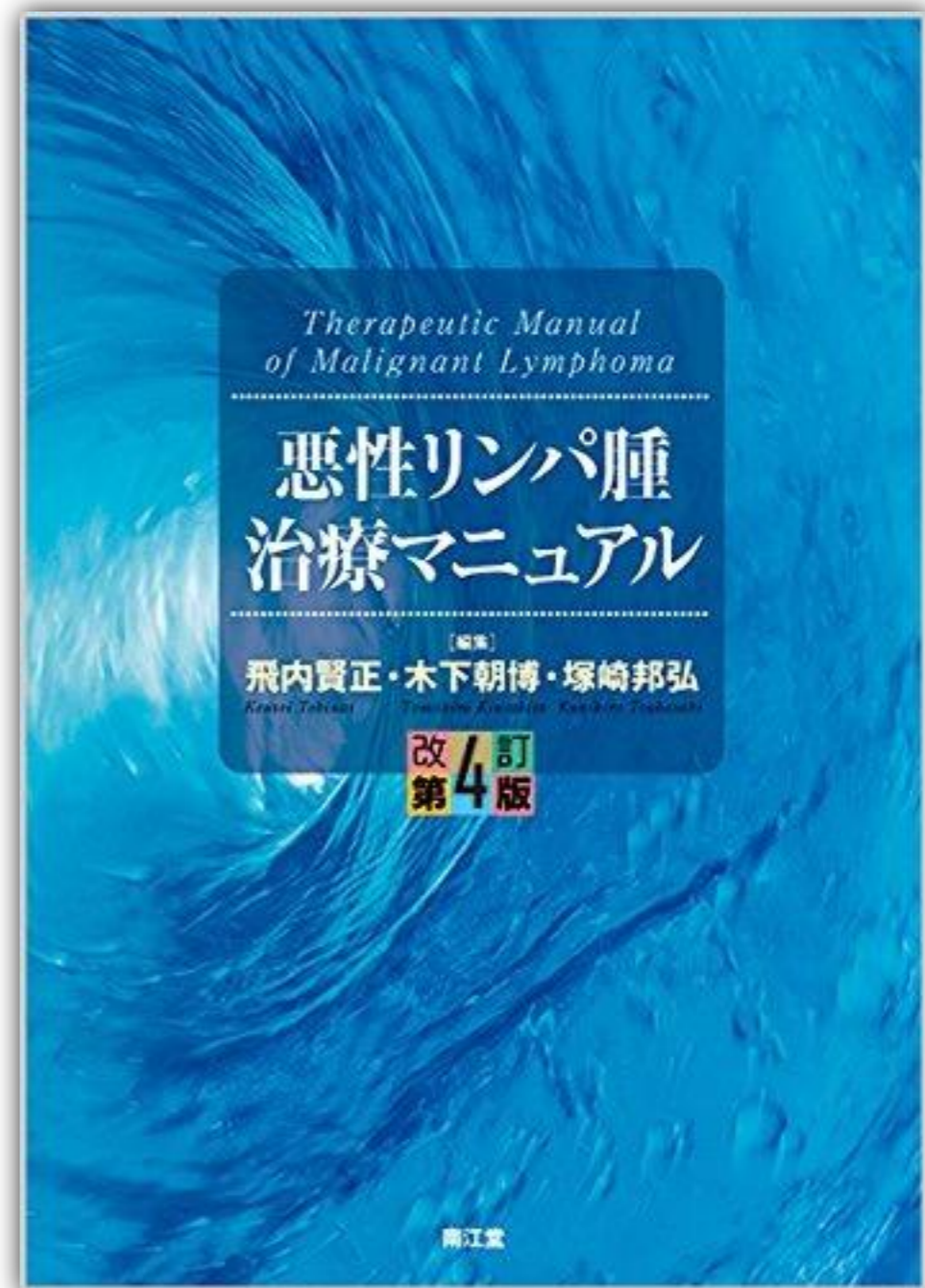
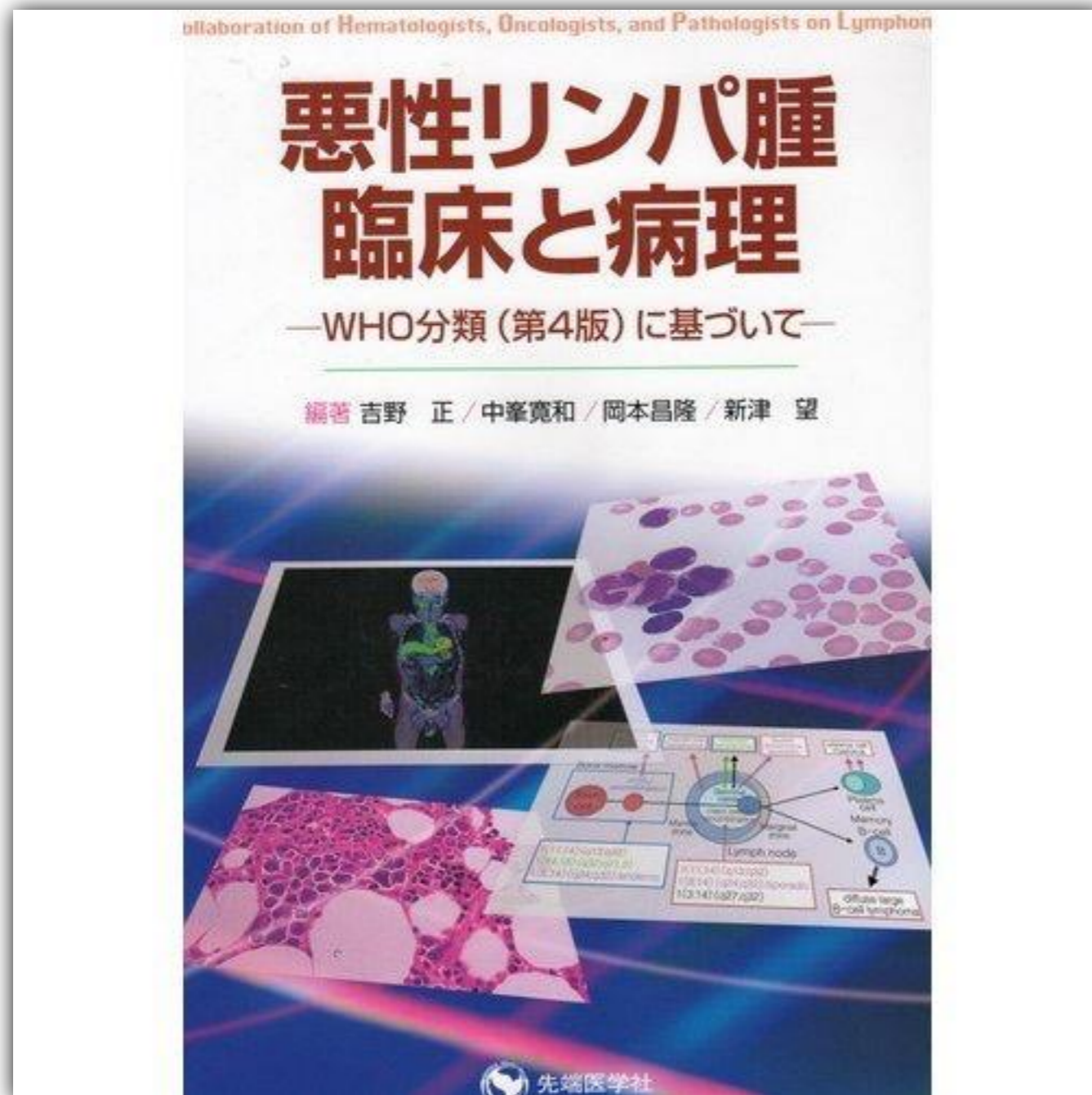
まとめ

# 悪性という言葉はいつ消えた？

EX) MALIGNANT LYMPHOMA, NON-HODGKIN LYMPHOMA

- ・ 実は、WHO分類2001（突然第三版と宣言されたもの）から、Malignant の名称が、サラッとなくなっている。分類の根幹である低悪性度B細胞性リンパ腫を意識しているからだ。
- ・ ただし、Hematopoietic and lymphoid tissue では、悪性腫瘍を扱う、という名目になっている。（他のWHO classification of Tumors は、フツーに良性腫瘍も扱っているのだが）
- ・ ここは二枚舌。ちゃんと、Lymphomatoid papulosisもLPDとして入っている。

# 悪性リンパ腫っていうタイトル まだまだ……



# リンパ腫アトラス

第5版 Atlas of Lymphoma V

編集 ■ 中村栄男  
大島孝一  
竹内賢吾  
田丸淳一  
中村直哉  
吉野 正

文光堂

ATLAS OF CUTANEOUS LYMPHOMA [Ⅲ]

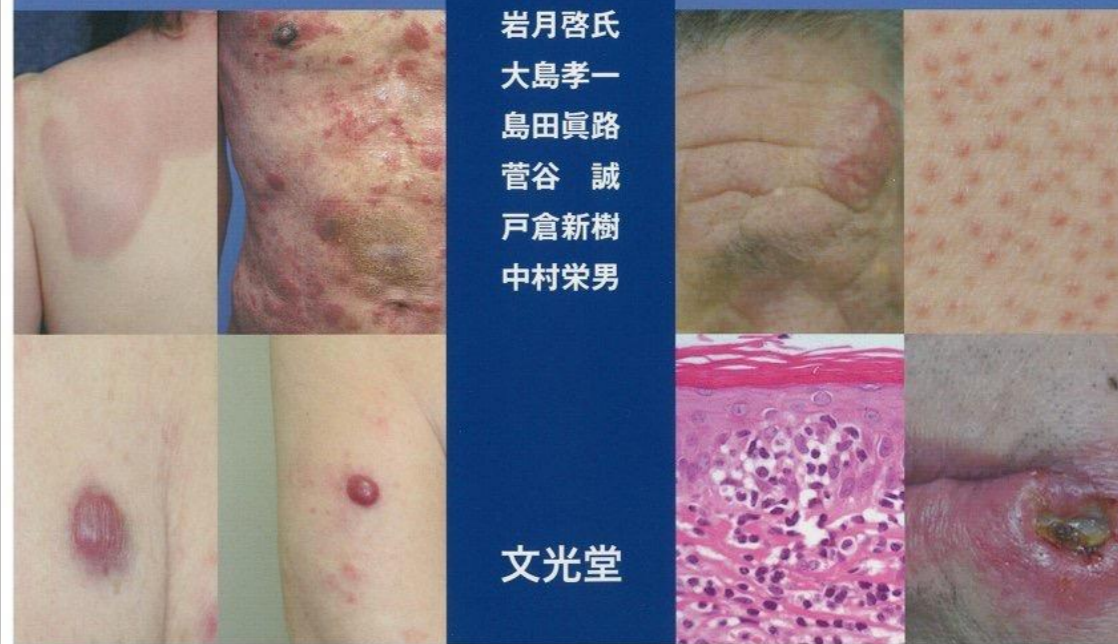
# 皮膚リンパ腫 アトラス

改訂・改題  
第3版

編集

岩月啓氏  
大島孝一  
島田眞路  
菅谷 誠  
戸倉新樹  
中村栄男

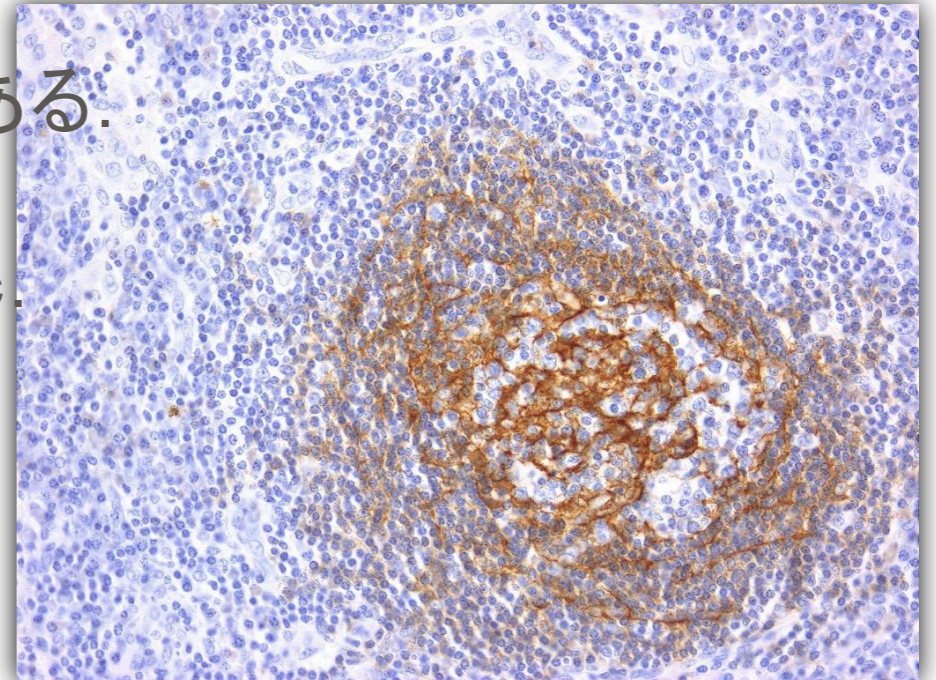
文光堂



# LYMPHOMAって

広く免疫状態の異常事態

- ・ がん……(癌ではなくて) は, 悪性腫瘍全般のことをいう.
- ・ 白血病 (リンパ系以外) は, 血液細胞の”がん”である.
  - ・ →全面的に同意.
- ・ リンパ腫は, リンパ球の”がん”なのか?
  - ・ → 違う. リンパ球は免疫状態の異常事態である.
  - ・ 全身, 局所, 臓器特異性, 自然消退……etc.



# LYMPHOMA, いくつかのQ & A

- ・ Molecular entityになっていくのか？
- ・ → Yes であり, No. なぜなら, 免疫の状態なのだから.
- ・ WHO分類は, rule であり, 専門家に従わなければならないか？
- ・ → No. 試行錯誤の途中でしかない. そして, 個々人が出来ることが, 多分ものすごく多い. 考え方のヒント, 明日の治療へのヒントは, 多分, 目の前に転がっているはず. 免疫状態なのだから.

リンパ腫自体が, 広い意味での, LPD

LYMPH PROLIFERATIVE DISORDER