

2025/01/17 担当 佐藤 孝

A Comprehensive Study of the Immunophenotype and its Clinicopathologic Significance in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma

Tomoko Tamakia,* , Kennosuke Karubeb,c,* , Shugo Sakihamac, Yuma Tsurutad, Ryoko Awazawae, Masaki Hayashif, Norihiro Nakadad, Hirofumi Matsumotod, Nobutake Yagig, Kazuiku Ohshiroh, Iwao Nakazatoi, Sakiko Kitamuraj, Yukiko Nishij, Takuya Miyagik, Sayaka Yamaguchik, Sawako Nakachij, Satoko Morishimaj, Hiroaki Masuzakij, Kenzo Takahashik, Takuya Fukushima, Naoki Wadaa

Mod Pathol 2023 Aug;36(8):100169.doi: 10.1016/j.modpat.2023.100169. Epub 2023 Mar 29

成人 T 細胞性白血病/リンパ腫 (ATLL) は、ヒト T リンパ向性ウイルス 1 型 (HTLV-1) によって引き起こされる成熟 T 細胞腫瘍である。典型的な ATLL の免疫表現型は、2017 年の造血器腫瘍 WHO 分類では CD2、CD3、CD5、CD4、CD25 陽性、CD7、CD8、細胞傷害性マーカー陰性、CD30、CCR4、FOXP3 部分陽性となっている。しかし、これらのマーカーの発現に関する研究は限られており、それらの相互関係は不明な点が残されている。さらに、Th1 マーカー (T-bet、CXCR3)、Th2 マーカー (GATA3、CCR4)、T 濾胞ヘルパーマーカー (BCL6、PD1、ICOS)、T 細胞受容体マーカーなど、T 細胞リンパ腫に関連する新規マーカーの発現状況とそれらの臨床病理学的意義は不明である。本研究では、117 例の ATLL 症例を対象に 20 以上の免疫組織化学的染色を行い、その免疫型プロファイルと形態学的変異 (pleomorphic vs anaplastic) と臨床病理学的因子 (生検部位、治療法、下山分類に基づく臨床サブタイプ、全生存期間) との比較検討を行った。

CD3+/CD4+/CD25+/CCR4+ は ATLL の典型的な免疫表現型と考えられたが、約 20% の症例はこのパターンに当てはまらなかった。同時に、以下の新たな知見が得られた：(1) ほとんどの症例が TCR- β および TCR- δ 陰性 (104 例、88.9%) であり、これら TCR 発現の陰性化が他の T 細胞腫瘍との鑑別に有用であることが示された。(2) CD30 と CD15 の陽性、および FOXP3 と CD3 の陰性は、anaplastic morphology と有意に関連していた；(3) T 濾胞ヘルパーマーカー陽性 (12 例、10.3%) および細胞傷害性分子陽性 (3 例、2.6%) のような非定型症例が同定された。

急性/リンパ腫亜型の ATLL 患者では、単一のマーカーで全生存期間を予測できるものはなかった。本研究の結果は、ATLL の表現型の多様性を示している。HTLV-1 キャリアに発生した T 細胞腫瘍では、非典型的な免疫表現型を示す場合でも ATLL の可能性を排除すべきではなく、組織中の HTLV-1 の確認が推奨される。

Table 1

Patient characteristics of the 117 adult T-cell leukemia/lymphoma cases

Factor	Total (N = 117)
Age	
Median (range)	69 (32-91)
Sex	
Male/female	54/63
Sampling site	
Lymph node	47
Skin	47
Bone marrow	11
Others	12
Subcutaneous	2
Stomach	2
Pleural effusion	2
Pharynx	2
Bone	1
Breast	1
Nasal cavity	1
Paranasal cavity	1
Chemotherapy/immunotherapy ^a	
+/-	97/20
No chemotherapy/immunotherapy	97
After immunochemotherapy	10
After chemotherapy	9
After Mogamulizumab	1
Morphology ^b	
Pleomorphic/anaplastic	102/15
Shimoyama classification ^c	
Smoldering	12
Chronic	38
Lymphoma	9
Acute	58
Overall survival (mo)	
Median (range)	13 (0.5-240)

^a Chemotherapy/immunotherapy: chemotherapy and/or mogamulizumab.^b Pleomorphic: pleomorphic (medium and large cell) type; anaplastic: anaplastic large cell type.

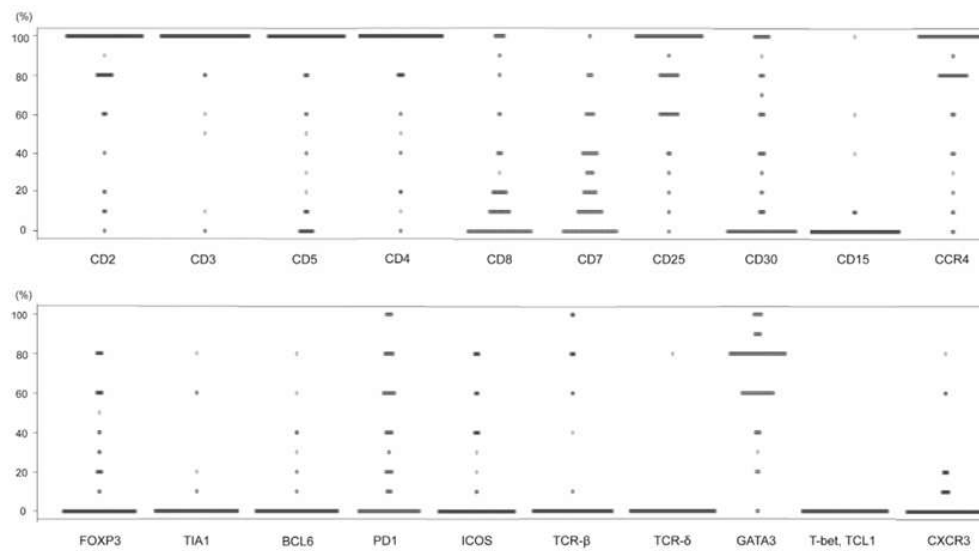


Figure 1. Percentages of positive cells in tumors (positive rate) were estimated for 21 different immunohistochemical stains. Positive rates are shown without distinguishing staining intensity. Each dot represents 1 case.

Table 2
Results of each immunohistochemical staining

	Positive, n (%)	Negative, n (%)
CD2	108 (92.3)	9 (7.7)
CD3	114 (97.4)	3 (2.6)
CD5	95 (81.2)	22 (18.8)
CD4	111 (94.9)	6 (5.1)
CD8	23 (19.7)	94 (80.3)
CD7	36 (30.8)	81 (69.2)
CD25	111 (94.9)	6 (5.1)
CD30	39 (33.3)	78 (66.7)
CD15	2 (1.7)	115 (98.3)
CCR4	109 (93.2)	8 (6.8)
FOXP3	23 (19.7)	94 (80.3)
TIA1	3 (2.6)	114 (97.4)
BCL6	6 (5.1)	111 (94.9)
PD1	40 (34.2)	77 (65.8)
ICOS	20 (17.1)	97 (82.9)
TCR-β	13 (11.1)	104 (88.9)
TCR-δ	1 (0.9)	116 (99.2)
GATA3	110 (94.0)	7 (6.0)
T-bet	0 (0)	117 (100)
CXCR3	4 (3.4)	113 (96.6)
TCL1	0 (0)	117 (100)

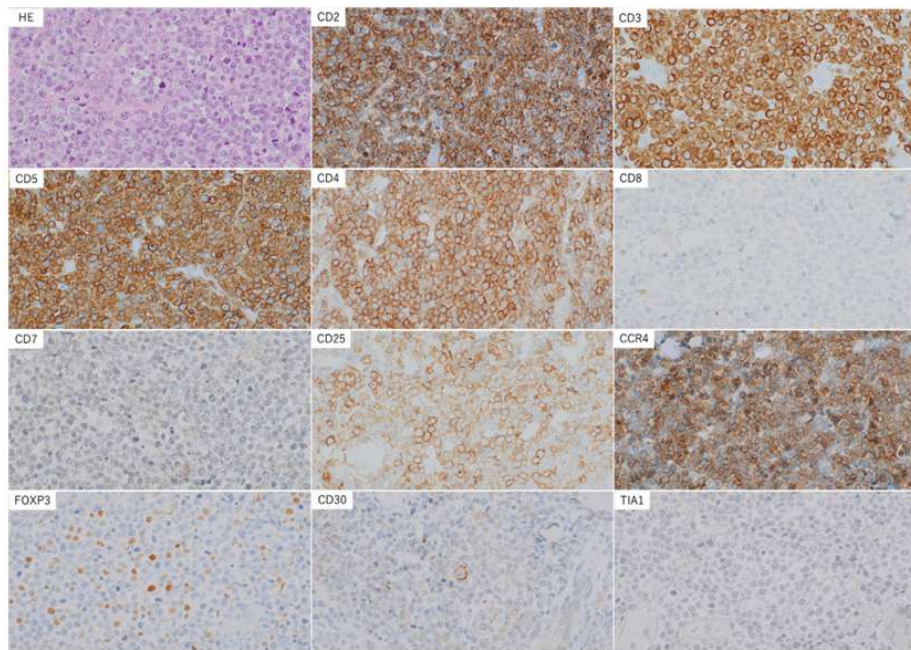


Figure 2. A case with the typical adult T-cell leukemia/lymphoma immunophenotype (original magnification: objective $\times 40$). HE staining showed the proliferation of atypical lymphocytes with severe nuclear pleomorphism. Tumor cells were positive for CD2, CD3, CD5, CD4, CD25, and CCR4; negative for CD7, CD8, and TIA1; partially positive for FOXP3; and positive for CD30 in large-transformed cells. HE, hematoxylin and eosin.

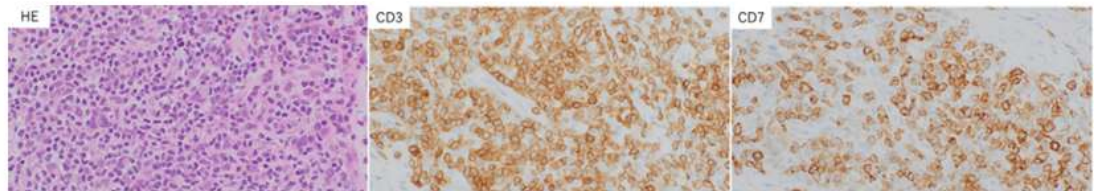


Figure 3. A CD7-positive case in which 80% of tumor cells were strongly positive. Although this case showed the highest expression intensity and positivity rate for CD7 in the present study, CD7 was downregulated compared with CD3.

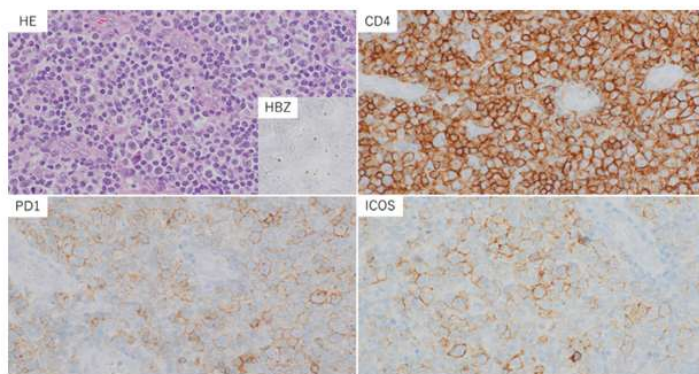


Figure 4. A case requiring differentiation from angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Atypical large lymphoid cells with clear cytoplasm in HE staining were positive for CD4 and 2 TFH markers (PD1 and ICOS), accompanied by the proliferation of arborizing blood vessels. Although angioimmunoblastic T-cell lymphoma was raised as a differential diagnosis, the diagnosis of adult T-cell leukemia/lymphoma was confirmed by the presence of human T-lymphotropic virus type 1 demonstrated by in situ hybridization for HBZ (inset). HBZ, human T-cell leukemia virus type 1 bZIP factor; HE, hematoxylin and eosin.