

腫瘍最前線レポート – 第 42 回

今回は犬の低悪性度 B 細胞リンパ腫についてです。近年、フローサイトメトリーや免疫染色の普及により、イヌの低悪性度リンパ腫 (indolent lymphoma) がより頻繁に診断されるようになってきました。低悪性度の T 領域リンパ腫 (T-zone lymphoma) は最近その生物学的動態が明らかにされ、進行が遅く、長期生存が可能であることがわかっています。一方イヌの辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (marginal zone lymphoma) の生物学的動態はあまりよくわかりません。T 領域リンパ腫はフローサイトメトリーで特定の表面抗原の発現を調べることで診断ができますが、辺縁帯 B 細胞リンパ腫は生検を行わなくては高グレード B 細胞リンパ腫との区別が難しいです。下記の報告にもあるように、節性辺縁帯リンパ腫の場合にはあまり高グレードの B 細胞リンパ腫と予後に差はないようですが、脾臓の辺縁帯 B 細胞リンパ腫の場合は進行が遅く、脾臓摘出後の化学療法の有無は予後と関係がないようです。さらなる報告が待たれるところですが、脾臓のリンパ腫でサブステージ a の症例の場合には脾臓摘出のみで長期生存が期待できるので、辺縁帯 B 細胞リンパ腫であるかどうか見極める必要があると思います。

犬の節性辺縁帯リンパ腫：生物学的動態を理解する

Vet Comp Oncol. 2018 Jun;16(2):246-252. doi: 10.1111/vco.12374.

Canine nodal marginal zone lymphoma: Descriptive insight into the biological behaviour.

Cozzi M, Marconato L, Martini V, Aresu L, Riondato F, Rossi F, Stefanello D, Comazzi S.

犬の節性辺縁帯リンパ腫 (nMZL) は、低悪性度のリンパ腫と分類される。これらのリンパ腫は、分裂指数が低く、症状の進行が遅い。犬の脾辺縁帯 B 細胞性リンパ腫は進行が遅く脾臓摘出後の予後は良いとされているが、nMZL の生物学的動態を検討した報告はいまだない。この研究の目的は、nMZL の臨床的特徴と予後を調べることである。完全なステージング（血液検査、リンパ節、末梢血と骨髄のフローサイトメトリー、画像診断、外科的に切除されたリンパ節の組織学および免疫組織学的検査）を行ない、組織学的に nMZL と診断された犬を回顧的に調べた。治療は、化学療法か免疫化学療法のいずれかが行われた。臨床的な評価指標は、治療への反応率 (RR)、進行までの期間 (TTP)、そしてリンパ腫特異的生存期間 (lymphoma-specific survival, LSS) であった。調査対象は全 35 例であった。診断時、全身性のリンパ節腫脹が全ての症例で認められ、うち 3 分の 1 は全身症状を示していた。全ての症例の臨床ステージはステージ V であり、うち 3 分の 1 は節外病変が認められた。リンパ節の母集団は主に中型で CD21 陽性細胞であり、少数の正常なリンパ球も認められた。リンパ節のびまん性の腫瘍細胞浸潤が組織学的に認められ、nMZL の末期であることが示された。TTP と LSS の中央値は 149 日と 259 日であった。LDH 活性の上昇とサブステージ b は、短い LSS と有意に関連した。nMZL の犬は全身性のリンパ節腫脹が認められ、より進行したステージで診断されることが多かった。nMZL は低悪性度リンパ腫と分類されるが、予後は悪かった。もっとも適した治療法は今後の研究結果が待たれる。

Canine nodal marginal zone lymphoma (nMZL) is classified as an indolent lymphoma. Such lymphomas are typified by low mitotic rate and slow clinical progression. While the clinical behaviour of canine splenic MZL has been described, characterized by an indolent course and a good prognosis following splenectomy, there are no studies specifically describing nMZL. The aim of this study was to describe the clinical features of and outcome for canine nMZL. Dogs with histologically confirmed nMZL undergoing a complete staging work-up (including blood analysis, flow cytometry [FC] on lymph node [LN], peripheral blood and bone marrow, imaging, histology and immunohistochemistry on a surgically removed peripheral LN) were retrospectively enrolled. Treatment consisted of chemotherapy or chemo-immunotherapy. Endpoints were response rate (RR), time to progression (TTP) and lymphoma-specific survival (LSS). A total of 35 cases were enrolled. At diagnosis, all dogs showed generalized lymphadenopathy. One-third was systemically unwell. All dogs had stage V disease; one-third also had extranodal involvement. The LN population was mainly composed of medium-sized CD21+ cells with scant resident normal lymphocytes. Histology revealed diffuse LN involvement, referring to "late-stage" MZL. Median TTP and LSS were 149 and 259 days, respectively. Increased LDH activity and substage b were significantly associated with a shorter LSS. Dogs with nMZL may show generalized lymphadenopathy and an advanced disease stage. Overall, the outcome is poor, despite the "indolent" designation. The best treatment option still needs to be defined.

脾辺縁帯リンパ腫の臨床的特徴と予後

J Vet Intern Med. 2013 Jul-Aug;27(4):949-54. doi: 10.1111/jvim.12116.

Clinical characteristics and outcome in dogs with splenic marginal zone lymphoma.

O'Brien D, Moore PF, Vernau W, Peuroi JR, Rebhun RB, Rodriguez CO Jr, Skorupski KA.

背景：

脾辺縁帯リンパ腫（MZL）は低悪性度の B 細胞リンパ腫であるが、犬での生物学的動態はよくわかっていない。

仮説／目的：

この研究の目的は、組織学的、免疫フェノタイピング、そしてクローナリティー検査により脾辺縁帯リンパ腫（MZL）と診断された犬の臨床的特徴と予後を調べることにある。われわれは、MZL と診断された犬は脾臓摘出のみで長期生存が可能であると予測した。

症例：

34 例がこの研究に含まれた。29 例が脾臓摘出後に、5 例が剖検により MZL と診断された。

方法：

組織学的に脾臓の MZL と診断された症例を、病理データより抽出した。医療記録を調査し、症例の臨床データと転帰が回顧的に集めることにより、予後因子を研究した。組織学的検査は病理専門医によって行われ、病理組織を用いて免疫フェノタイピングと PCR によるクローナリティアッセイが行われた。

結果：

免疫組織学的検査により B 細胞フェノタイプを確認した。クローナリティー検査は 34 例中 33 例で行われ、結果は 24 例で免疫グロブリン loci の再構成が検出され、3 例で偽陽性（pseudoclonal rearrangement）、6 例で陰性（polyclonal rearrangement）であった。脾臓摘出を行った 29 例の生存期間の中央値（MST）は 383 日であった。脾臓摘出を行った 29 例中臨床症状を示していなかった 14 例の MST は 1,153 日であり、リンパ腫に関連した臨床症状を示していた 15 例の MST である 309 日と比べ有意に長かった（ $P = .018$ ）。リンパ節腫大、腹部出血、貧血、化学療法、そして他の悪性腫瘍を併発しているかどうかは予後に影響を与えなかった。

結論と臨床的意義：

脾臓の MZL と診断された症例は、脾臓摘出のみ、化学療法なしで長期生存が可能である。臨床症状を示していない症例は予後がいい傾向にある。

BACKGROUND:

Splenic marginal zone lymphoma (MZL) is a form of indolent B-cell lymphoma that is not well characterized in dogs.

HYPOTHESIS/OBJECTIVES:

The purpose of this study was to describe clinical characteristics and outcome in dogs with splenic MZL confirmed by histopathology, immunophenotyping, and molecular clonality assessment. We hypothesized that affected dogs would have prolonged survival time with splenectomy alone.

ANIMALS:

Thirty-four dogs were included. Twenty-nine dogs were diagnosed after splenectomy, and 5 dogs were diagnosed at necropsy.

METHODS:

Pathology records were searched for dogs with histologically confirmed splenic MZL. Clinical and outcome data were retrospectively collected by medical record review, and prognostic factors were evaluated. Histopathology was reviewed by a board-certified pathologist, and tissue sections were subjected to immunophenotyping and molecular clonality assessment by PCR.

RESULTS:

Immunohistochemistry confirmed a B-cell phenotype for all dogs. Molecular clonality assessment was performed in 33 of 34 dogs, of which 24 had clonal rearrangement of immunoglobulin (Ig) loci, 3 had pseudoclonal rearrangement, and 6 had polyclonal rearrangement. The overall median survival time (MST) for the 29 dogs that underwent splenectomy was 383 days. The MST for 14 of 29 asymptomatic dogs that underwent splenectomy for MZL was 1,153 days as compared to 309 days for 15/29 dogs with clinical signs referable to splenic MZL ($P = .018$). Lymph node involvement, hemoabdomen, anemia, chemotherapy, and concurrent malignancy did not affect survival outcome.

CONCLUSIONS AND CLINICAL IMPORTANCE:

Dogs diagnosed with splenic MZL can have prolonged survival with splenectomy alone, without the use of adjuvant chemotherapy. Asymptomatic dogs may have a better survival outcome.