

成熟NK細胞腫瘍 (せいじゅくNKさいぼうしゅよう)

3 節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型 (せつがいせいNK/Tさいぼうりんぱしゅ、はながた)

鼻にできることが一番多く、このように呼ばれています。鼻に病変がなく皮膚だけの場合でも“鼻型”というのが正式な病名になっています。リンパ節以外の臓器にリンパ腫ができやすい特徴があり、“節外性(せつがいせい)”とのことばが付いています。「節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型」が鼻にできたものを、“鼻NK/T細胞リンパ腫”と呼ぶことがあります。(補足説明3)

このリンパ腫がNK細胞腫瘍のなかでは一番多いもので、4ページ以降で詳しく述べます。このリンパ腫は鼻以外にも全身どこにでも発生しますが、2番目に多いのは皮膚です。

4 アグレッシブNK細胞白血病 (アグレッシブNK細胞はっけつびょう)

患者さんは大変少ないのですが、病気の進行するスピードが速い白血病です。「節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型」が全身に広がった場合と同様の治療が行われます。

5 慢性NK細胞増多症 (まんせいNKさいぼうぞうたしょう)

きわめてゆっくりとNK細胞が血液のなかで増える病気です。多くの患者さんは治療の必要がありませんが、中には急に悪くなったりすることがありますので、きちんと通院して、経過をみる必要があります。

補足説明2:

芽球型NK細胞白血病・リンパ腫（がきゅうがたNKさいぼうはつけつびょう・りんぱしゅ）：患者さんは大変少ない病気なので、詳しくわかっていません。一部は急性リンパ性白血病に近いものと考えられています。また、一部は芽球型形質細胞様樹状細胞腫瘍（がきゅうがたけいしつさいぼうようじゅじょうさいぼうしゅよう）と呼ばれる腫瘍であることがわかりました。この腫瘍は樹状細胞（じゅじょうさいぼう）とよばれる免疫をになう細胞の未熟な細胞の腫瘍ではないかと考えられています。皮膚にできることが多く、男性に多く発症することが知られています。

補足説明3:

リンパ腫の国際的なとりきめであるWHO分類で“NK/T細胞リンパ腫”と呼ばれている理由：NK細胞リンパ腫とT細胞リンパ腫を分けて診断するためには、特殊な検査（遺伝子診断など）が必要になります。このような検査をするためには生検のときにたくさんの組織を採取する必要がありますが、いつもできるとはかぎりませんし、また検査のための費用も多くかかります。そのため国際的な分類ではNK細胞リンパ腫とT細胞リンパ腫を分けずにNK/T細胞リンパ腫という名前で合わせて呼ぶことになりました。この小冊子では、単にNK細胞リンパ腫と呼ぶことにします。

これ以降は、主に3「節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型」についてのお話をします。

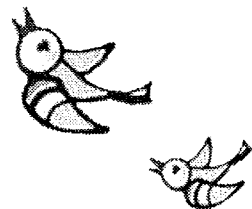




NK細胞リンパ腫は なぜ発症するのですか？

詳しくは分かっていませんが、EBウイルスが関係していることが
あります。しかし、このリンパ腫が伝染したり、遺伝したりすることは
ありませんのでご安心ください。

「節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型」は「アグレッシブNK細胞白血病」とともに、
Epstein-Barrウイルス（エプスタイン-バーウイルス）（以後はEBウイルスと
呼びます）と深い関係があることがわかっています。EBウイルスは、帯状
疱疹（たいじょうほうしん）や水痘（すいとう：みずぼうそうのこと）をきたすウイ
ルスと同じヘルペスウイルスの仲間です。EBウイルスは大人でしたらほと
んどの人が既に感染をしているウイルスですが、これらのNK細胞腫瘍の
ほとんどの患者さんでは、腫瘍細胞の中にEBウイルスが感染をしていて、
この腫瘍の発症などに関係しています。現在では、腫瘍の組織標本（そしき
ひょうほん）を特殊な染色方法（in situ hybridization法：インサイト ハイブリ
ダイゼーション法）で、腫瘍細胞中にあるEBウイルスを染色することができ
ます。この方法はNK細胞リンパ腫の診断や治療効果判定に利用される
ことがあります。EBウイルスがいるからといって、これらのNK細胞腫瘍が
他人に伝染したり、遺伝したりすることはありませんのでご安心ください。





NK細胞リンパ腫はどこにできるのですか？ どんな症状がでますか？

—— 一番多いのは鼻(鼻腔・副鼻腔)です。
次に多いのは皮膚です。
他、腸管や全身どこにでもできます。

多くは鼻腔、副鼻腔などに発生します。NK細胞リンパ腫は、2/3を越える患者さんで、鼻腔(びくう:鼻の中)あるいはその周辺組織、すなわち眼窩(がんか:眼球の周りのこと)や副鼻腔(ふくびくう)、口蓋(こうがい)、ワルダイエル輪(咽頭などののど)に発生します。鼻腔に病変がある場合は鼻閉(びへい:鼻づまりのこと)、鼻汁(びじゅう:はなみずのこと)、鼻出血(びしゅっけつ:はなぢのこと)、鼻の腫れ、口の中の潰瘍(かいよう)、のどの痛みなどの症状がおこります。最初、単なる「かぜ」症状のことも多いのですが、鼻出血や鼻づまりをきっかけに病院を受診して診断されることがあります。治療を行わないと、最初に発生した場所からその周囲にひろがっていきます。眼窩にできると眼を開けにくいなどの眼の症状がでます。稀ですが、鼻全体にがんが広がって鼻の形や皮膚の色が変化したり、鼻の組織が破壊されて皮膚に潰瘍(かいよう)ができることもあります。また、この病気は原因不明の発熱を起こしたり、「血球貪食症候群」を起こすことがあります。血球貪食症候群とは、血液細胞が活性化した細胞に食べられ、貧血、白血球減少、血小板減少をおこしたり、肝機能や腎機能が悪くなったりして、重症化する合併症です。



どのような検査があるのでしょうか？

——ほかのリンパ腫と同様に、病期（びょうき：病気の広がり）、全身の状態、他の病気の有無を調べる検査を行います。診断が難しいリンパ腫ですので、診断のために生検が必要となる場合があります。（診断から治療までの流れを〈図3〉にお示します）

NK細胞リンパ腫でも、ほかのリンパ腫と同様に病気の状態や病気の広がり（病期、びょうきといいます、詳しくは13ページを見て下さい）を調べるためにCT検査や骨髄検査（こつずいけんさ）（補足説明4）を行います。また、鼻NK細胞リンパ腫ではMR検査やPET検査も病気の広がりを調べるのに役立つことがわかっており、これらの検査も行うことがあります。

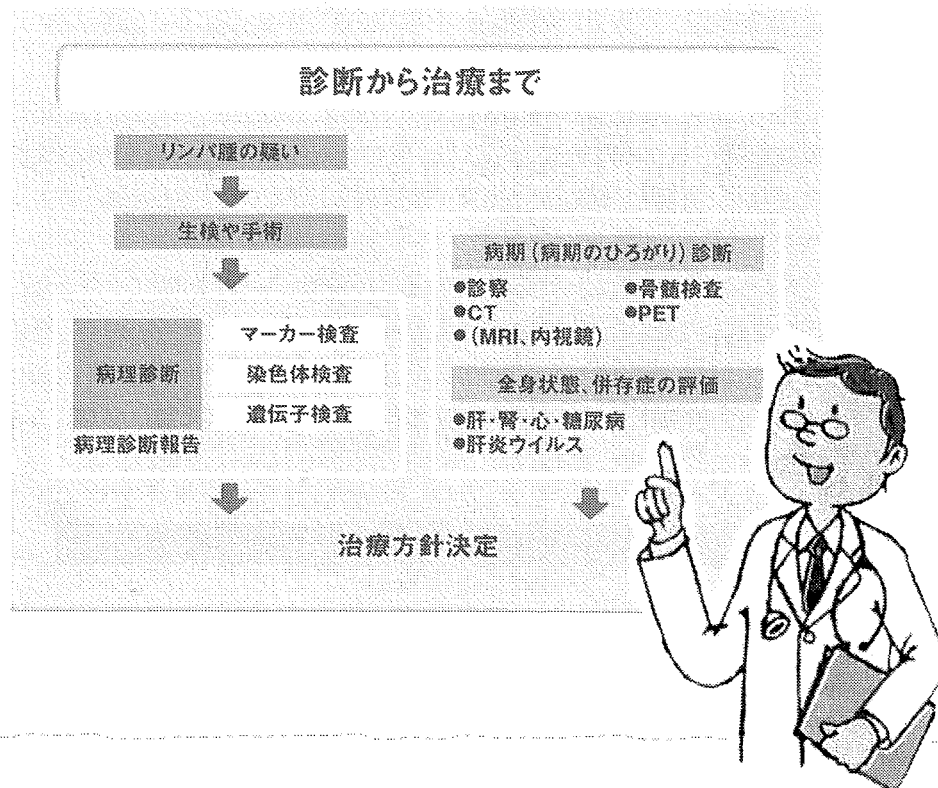
これらに加えて、患者さんの状態や他の病気（併存症へいぞんしょう）の有無を調べるための検査、例えば心臓のはたらきをみる心電図や心臓超音波検査、肝臓や腎臓のはたらきや糖尿病などがないかどうかを調べる血液検査などを行います。

NK細胞リンパ腫は大きなしこりを作ることが珍しいため、診断に十分な量の組織を生検（せいけん）で採取できなったり、採取した組織に壊死（腫瘍細胞がこわれる変化）がおこっていて、診断に時間がかかったり、はじめはリンパ腫と診断できないことがあります。そのため生検の追加が必要になることがあります。

補足説明4:

白血球、赤血球、血小板などの血球は骨髄(こつずい)で生まれて、分化します。病気のひろがりを見る場合に、リンパ腫の場合は骨髄が侵されている場合(骨髄浸潤こつずいしんじゅん、といいます)があります。この病気の広がりをしらべるために骨髄検査を実施します。検査の方法は多くの場合は腸骨(ちょうこつ、骨盤こつぱんの骨のことです)の後側を穿刺針(せんししん)や生検針(せいけんしん)を用いて骨髄を採取してそれを標本にして診断をします。皮膚、皮下組織や骨膜(こつまく、ほねの表面)に麻酔薬を使って麻酔をしたあとに検査を実施します。詳しくは主治医の先生に尋ねられてください。

〈図3〉



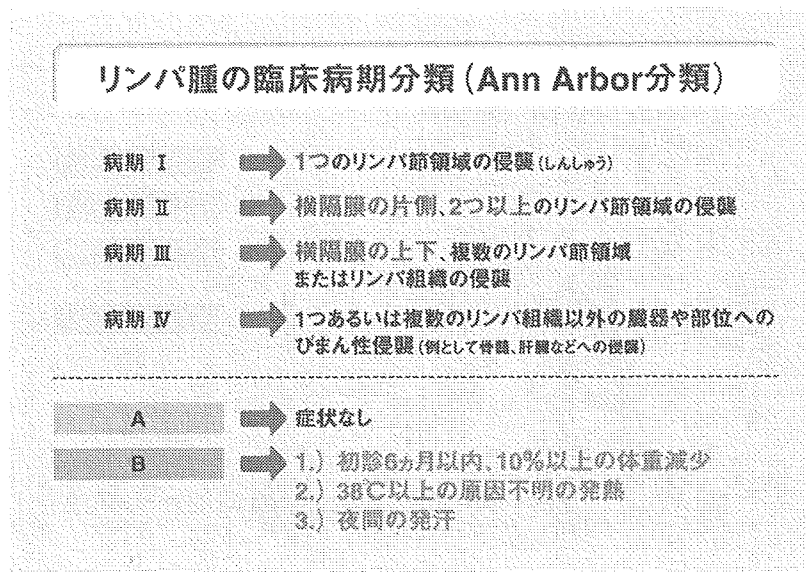


病期(びょうき)とはなんですか?

——病気の広がりによって、治療法を定める大切なものです。
リンパ腫の病期はⅠ期からⅣ期までに分けられています。
進行すると数字が大きくなります。(図4)

鼻や皮膚にだけリンパ腫があるのか、それとも他の場所にもあるのかにより決定されます。病期により治療方法がことなります。《図4》に示しますように一箇所だけだとⅠ期といいます。たとえば鼻にできた場合を《図5》に示します。鼻だけにあればⅠ期になりますし、頸のリンパ節まで腫れるとⅡ期になります。

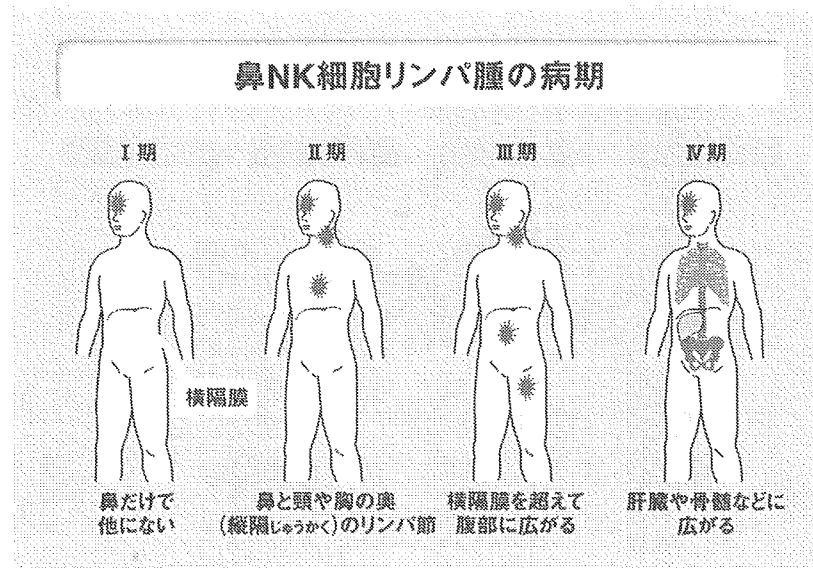
〈図4〉



◆ 病期について

横隔膜を超えておなかの方のリンパ節に広がるとⅢ期と呼ばれます。他の臓器、例えば骨髄とか肝臓に広がるとⅣ期になります。一般的にはⅠ期とⅡ期を限局期(げんきょくき)と呼びます。Ⅲ期とⅣ期を進行期(しんこうき)とよびます。細菌などによる感染症にかかっていないのに38℃以上の熱が出たり、食事をきちんとしているのに体重が減ったり、また下着やシーツを取り替えないといけなような寝汗(夜間の発汗)のうちひとつでもこのような症状があった場合はB症状があるといい、ない場合をAとよびます。病期は「ⅠA期」、「ⅢB期」のように書き表します。

〈図5〉





治療はどのような方法があるのでしょうか？

——手術ではありません、
化学療法(抗がん剤)と放射線治療です。

①どのようなNK細胞腫瘍であるか、②病期、③全身の状態などで、治療法は異なります。「節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型」の場合は限局期であれば放射線治療と抗がん剤の治療です。進行期では抗がん剤の治療になります。白血病である「アグレッシブNK細胞白血病」であれば抗がん剤の治療になります。





NK細胞リンパ腫の治療は どの治療が一番いいのでしょうか？

——残念ながらまだどの治療が一番いいのかきまっていません。

最も多い鼻NK細胞リンパ腫の限局期の場合、診断されたら早いうちに放射線治療を行うことが良い治療成績につながると報告されています。本疾患に対する標準的な化学療法は確立していません。非ホジキンリンパ腫に良く使われるCHOP(チョップ)療法ですが、本疾患に対する効果ははっきりしていません。日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)で行われた臨床試験の中間解析から、放射線治療と抗がん剤(この場合はDeVIC(デビック)療法:デキサメタゾン、エトポシド、イホスファミド、カルボプラチン)を同時に実施することがよいことがわかりつつありますが、最終結果がわかるのはまだ少し先です。進行期の場合や再発した場合の治療方法では抗がん剤による治療になりますが、どの抗がん剤の組み合わせがよいのかはまだわかっていません。現在、SMILE(スマイル)療法(デキサメタゾン、メトトレキサート、イホスファミド、L-アスパラギナーゼ、エトポシド)の臨床試験が日本を含む東アジアで行われています。

付記:

放射線治療と化学療法の治療順序:放射線治療と化学療法を同時に実施することがすぐれた治療方法かどうかは現在、臨床試験(りんしょうしけん)が実施されていますので、その最終結果を待つ必要があります。臨床試験で確認されたわけではありませんが、化学療法を先にして放射線治療を後にするより、放射線治療を先にして、化学療法を後にするほうが、治療成績がよいという報告が多くなされています。治療に当たっては主治医の先生とよく相談の上、お決めになると良いと思います。



NK細胞リンパ腫に 造血幹細胞移植は有効ですか？

——有効という報告もありますが、結論はでていません。

治療の難しい一部の血液の病気では、造血幹細胞（ぞうけつかんさいぼう）という血液のもとになる細胞を使った治療である造血幹細胞移植（ぞうけつかんさいぼういしょく）が行われることがあります。

NK細胞リンパ腫で造血幹細胞移植が有効という報告がありますが、自分の造血幹細胞を使う移植（自家造血幹細胞移植：じかぞうけつかんさいぼういしょく）と、ご兄弟や骨髄バンクなどからいただいた他人の造血幹細胞を使う移植（同種造血幹細胞移植：どうしゅぞうけつかんさいぼういしょく）とのどちらがよいかをはじめとして、有効性に関する結論はまだ出ていません。移植が原因で生じる合併症や死亡などがありえますので、お受けする場合には主治医とよく相談し、納得の上で行うことをおすすめします。

参照サイト:

造血幹細胞移植についてさらにお知りになりたい場合は、

●国立がんセンター がん対策情報センター がん情報サービス
造血幹細胞移植

[http://ganjoho.ncc.go.jp/public/dia_tre/
treatment/zouketukan/index.html](http://ganjoho.ncc.go.jp/public/dia_tre/treatment/zouketukan/index.html)

をご参照ください。

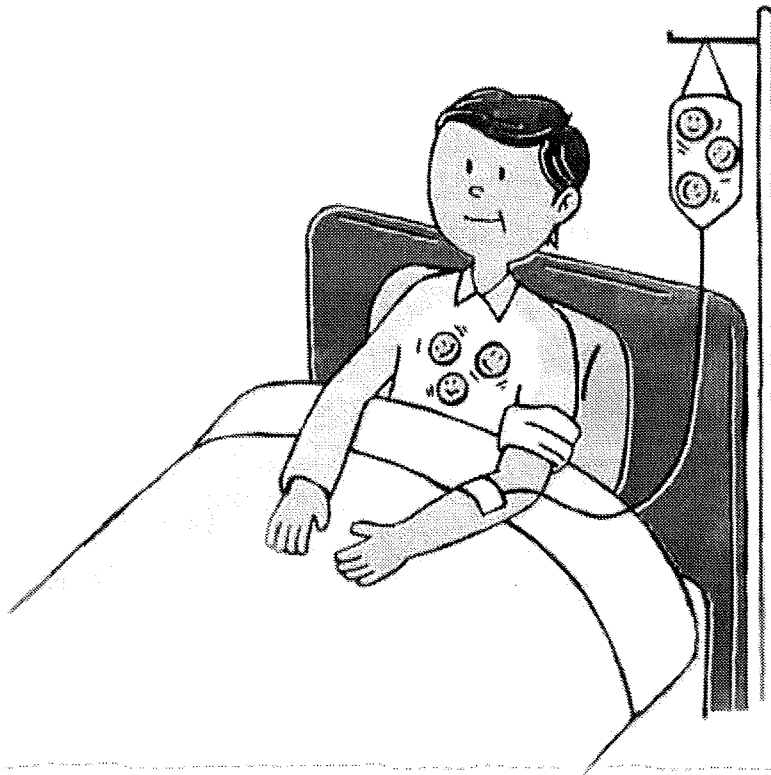
◆ 再発について



NK細胞リンパ腫が 再発をしたらどうするのでしょうか？

——それまでに行われた治療の内容に応じて治療が異なります。

残念なことに再発をしてしまったら、多くのリンパ腫の場合と同様に、救済療法（きゅうえんりょうほう：サルベージ療法とも呼ばれます）といって最初の治療で使われなかった抗がん剤を組み合わせた化学療法が行われます。放射線治療や造血幹細胞移植を追加して行うこともあります。



NK細胞腫瘍パンフレット ◆ 18



治療による有害事象(副作用)にはどのようなものがありますか?

——他のリンパ腫とほとんど同じです。

ただし、放射線治療の副作用はほかのリンパ腫よりも強く起こります。

NK細胞リンパ腫に対する化学療法で用いられる抗がん剤は、他のリンパ腫や白血病でつかわれるものほとんど同じです。このため、起こる副作用もほとんど同じです。抗がん剤の多くは骨髄抑制(こつずいよくせい)といって、骨髄のなかにある正常の造血細胞も腫瘍細胞と一緒にこわれるため、白血球が減ったり、貧血や血小板減少をひきおこします。それ以外の副作用も抗がん剤の種類によりことなります。DeVIC(デビック)療法を例にとりますと、デキサメタゾンは副腎皮質ホルモン剤ですが、糖尿病を引き起こしたり、骨粗鬆症(こつそそうしょう)などを生じることがあります。エトポシドの副作用は骨髄抑制、脱毛、肝臓や腎臓の障害、手足のしびれなどです。イホスファミドは骨髄抑制、出血性膀胱炎(しゅっけつせいぼうこうえん、予防のためにメスナという薬剤を使用します)、脱毛があります。カルボプラチンは骨髄抑制、悪心・嘔吐などの消化器症状、軽度の腎障害などです。このようにお受けになる化学療法で副作用がことなりますので、主治医や薬剤師からよくお聞きになってください。

放射線治療については、NK細胞リンパ腫では他のリンパ腫よりも多くの放射線を当てる必要があるため、局所の痛みやあれなどの副作用はより強く起こります。主な副作用は治療をしている場所におこってきます。副作用の

◆ 副作用について

出てくる時期は、放射線治療開始後90日以内にあらわれる“急性”のものと、開始後90日以降にあらわれる“晩期（ばんき）”のものがあります。

急性期の副作用として、疲れやすい、食欲がなくなるといった全身的な症状や貧血、白血球減少、血小板減少、それから放射線照射されている部位の皮膚に日焼けのような変化が起こります。鼻にできたリンパ腫に放射線治療をしている場合は、頭痛や吐気などが出る場合もあります。口腔などの粘膜に炎症が生じ、痛みを生じる場合もあります。

晩期の副作用としては治療を受けた場所にもよりますが、眼に照射された場合は白内障（はくないしょう）や網膜症（もうまくしょう）による視力障害が生じたり、皮膚に潰瘍（かいよう）ができることがあります。唾液腺（だえきせん）に照射された場合は唾液がでにくくなり、口が渇くことがあります。

参照サイト:

さらにお知りになりたい方は以下のサイトをご参照ください。

- 国立がんセンター がん対策情報センター がん情報サービス
化学療法を受ける方へ

http://ganjoho.ncc.go.jp/public/dia_tre/attention/chemotherapy/index.html をご参照ください。

- 国立がんセンター がん対策情報センター がん情報サービス
放射線治療を受ける方へ

http://ganjoho.ncc.go.jp/public/dia_tre/attention/housyasen.html をご参照ください。



◆ 新しい治療法について



新しい治療法に関して

——治療効果や副作用が明らかでない場合があります。
臨床試験あるいは治験(ちけん)として受けることをおすすめします。

主治医とよく相談され、迷ってしまったらセカンドオピニオンをお受けになることを
お勧めします。

参考文献:

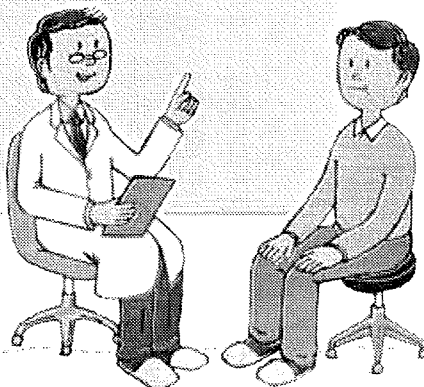
●国立がんセンター
一般向けがん情報 各種がんの解説、
悪性リンパ腫:非ホジキンリンパ腫(成人)
<http://www.ncc.go.jp/jp/ncc-cis/pub/cancer/010212.html>

●日本医学ジャーナリスト協会編著 「あなたのためのがん用語辞典」
文春新書 2004年

●鈴木淳司 「悪性リンパ腫治療の現況」
ネクサス通信第13号 2006年3月発行 B5版

注:ネクサス通信とは、全国悪性リンパ腫の
患者団体であるNPOグループ・ネクサスが
出版する情報誌です。入手法などについては
以下をご参照ください。

<http://www.group-nexus.org/nexus/>



最後に

近年、NK細胞腫瘍の新しい治療に関する多くの情報が集まり、治療効果がよくなりつつあります。その一方で、新しい治療の効果や副作用に関する本当の結果が出るには大変時間がかかります。そのことをご理解のうえ、主治医の先生と相談してご自分に一番あった治療を選択なさってください。

NK細胞腫瘍の治療成績を良くするために、多くの医療者が研究を進めています。私たち医療者ととも、この病気を克服していきましょう。

2008年2月10日第1版出版

NK細胞腫瘍のチェックリスト

もしご理解できていないことがありましたら、主治医に再度尋ねられてください。

この部分にチェック
していきましょう!

- どのタイプのNK細胞腫瘍(病型)?
- どこまで進んでいる(病期)?
- 治療の種類は?
- 放射線治療の場合、放射線を当てる範囲、治療期間は?
- 化学療法の場合、その内容は?
- 化学療法のスケジュールは?
- 放射線治療の副作用は?
- 化学療法の副作用は?

これから以後のチェックリストの項目はこのパンフレットには書かれていませんが、わからなければ是非お尋ねになってください。

- 治療にかかる費用は?
- 治療中の日常生活は?
- 治療が終わった後に生活で注意するところは?
- 治療後の通院のスケジュールは?

NK細胞腫瘍パンフレット作成メンバー

鈴木 淳司 (福岡大学筑波病院)

鈴木 律胡 (名古屋大学)

伊豆浪宏二 (NFT東日本関東病院)

山口 素子 (三重大学)

押味 和夫 (前/相模大学)

Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type

R. Suzuki^{1*}, J. Suzumiya², M. Yamaguchi³, S. Nakamura⁴, J. Kameoka⁵, H. Kojima⁶, M. Abe⁷, T. Kinoshita⁸, T. Yoshino⁹, K. Iwatsuki¹⁰, Y. Kagami¹¹, T. Tsuzuki¹², M. Kurokawa¹³, K. Ito¹⁴, K. Kawa¹⁵ & K. Oshimi¹⁶ for The NK-cell Tumor Study Group

¹Department of HSCT Data Management, Nagoya University School of Medicine, Nagoya; ²Department of Internal Medicine, Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka; ³Department of Hematology and Oncology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu; ⁴Department of Pathology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya; ⁵Department of Hematology and Rheumatology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai; ⁶Division of Hematology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba; ⁷First Department of Pathology, Fukushima Medical University, Fukushima; ⁸Department of Hematology and Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya Departments of ⁹Pathology and ¹⁰Dermatology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama; ¹¹Department of Hematology and Cell Therapy, Aichi Cancer Center, Nagoya; ¹²Department of Pathology, Nagoya Daini Red Cross Hospital, Nagoya; ¹³Department of Dermatology, Miyazaki University School of Medicine, Miyazaki; ¹⁴Department of Dermatology, Niigata University Graduate School of Medicine, Niigata; ¹⁵Department of Pediatrics, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka and ¹⁶Department of Hematology, Juntendo University, Tokyo, Japan

Received 16 July 2009; accepted 22 July 2009

Background: Patients with natural killer (NK) cell neoplasms, aggressive NK cell leukemia (ANKL) and extranodal NK cell lymphoma, nasal type (ENKL), have poor outcome. Both diseases show a spectrum and the boundary of them remains unclear. The purpose of this study is to draw a prognostic model of total NK cell neoplasms.

Patients and methods: We retrospectively analyzed 172 patients (22 with ANKL and 150 with ENKL). The ENKLs consisted of 123 nasal and 27 extranasal (16 cutaneous, 9 hepatosplenic, 1 intestinal and 1 nodal) lymphomas.

Results: Complete remission rate for ENKL was 73% in stage I, but 15% in stage IV, which was consistent with that for ANKL (18%). The prognosis of ENKL was better than that of ANKL (median survival 10 versus 1.9 months, $P < 0.0001$) but was comparable when restricted to stage IV cases (4.0 months, $P = 0.16$). Multivariate analysis showed that four factors (non-nasal type, stage, performance status and numbers of extranodal involvement) were significant prognostic factors. Using these four variables, an NK prognostic index was successfully constructed. Four-year overall survival of patients with zero, one, two and three or four adverse factors were 55%, 33%, 15% and 6%, respectively.

Conclusion: The current prognostic model successfully stratified patients with NK cell neoplasms with different outcomes.

Key words: CD16, leukemia, lymphoma, natural killer cell, prognosis

introduction

Neoplasms arising from natural killer (NK) cells have become widely recognized in the past decade [1–3]. There are two entities of mature NK cell neoplasms in the current World Health Organization (WHO) Classification. One is extranodal NK cell lymphoma, nasal type (ENKL) [4], and the other is aggressive NK cell leukemia (ANKL) [5]. Both diseases were recognized in the mid-1980s, but the relationship and boundary between these two diseases remains unclear.

ENKL is an entity of non-Hodgkin's lymphoma defined in the WHO Classification, which is characterized by extensive extranodal involvement with NK or T cell [1–4]. It mostly occurs in the nasal and/or paranasal area and is called 'nasal NK/T-cell lymphoma' in this situation. This type of lymphoma is rare in Western countries but is more frequent in East Asia or in Central and South America. Its frequency among all malignant lymphomas is ~3.3% in Japan [6], 6% in Hong Kong [7], 8% in Korea [8] and 5% in Taiwan [9]. Histopathologically, the lymphoma cells are polymorphous and show an angiocentric growth pattern, which induces vascular obstruction and prominent necrosis. Tumor cells are usually NK cells (surface CD3–, cytoplasmic CD3ε+, and CD56+) in most cases [10–13] but in rare cases can also be T cells.

*Correspondence to: Dr R. Suzuki, Department of HSCT Data Management, Nagoya University School of Medicine, 1-1-20 Daiko-Minami, Higashi-ku, Nagoya 461-0047, Japan. Tel: +81-52-719-1974; Fax: +81-52-719-1973; E-mail: r-suzuki@med.nagoya-u.ac.jp

Epstein–Barr virus (EBV) is found in the tumor cells in virtually all cases, and therefore ENKL is now regarded as one of the EBV-related neoplasms [14, 15].

ANKL has been recognized as a subtype of large granular lymphocyte (LGL) leukemia [16–18] and is now regarded as a distinct subtype in the WHO Classification [5]. Because of its rarity, ANKL had not been fully characterized until recently. This leukemia is characterized by systemic proliferation of NK cells, with an immunophenotype of surface CD3– CD2+ CD16+ CD56+ and germline configuration of T-cell receptor (TCR) genes. Its clinical course is highly aggressive, and most

patients die within 2 years, many of them within 6 months after diagnosis [18].

For ENKL, several Asian investigators reported clinical and prognostic characteristics in a relatively large number of patients [19–21]. These reports clearly demonstrated that >80% of ENKL presents with localized disease, and the International Prognostic Index (IPI) score is a good indicator for prognosis. However, all the reports excluded ANKL from their analyses and did not mention the relationship of ENKL and ANKL. In addition to IPI, other novel prognostic factors have been identified by Korean groups: local tumor invasiveness (LTI) [20] and regional lymph

Table 1. Patient characteristics of NK cell neoplasms

	Nasal, n (%)	Extranasal, n (%)	Aggressive, n (%)	P value
Number	123	27	22	
Age (years), median (range)	52 (14–89)	57 (23–89)	42 (12–80)	0.04
Sex (male/female)	81/42	12/15	7/15	0.003
Stage				<0.0001
I	55 (45)	6 (22)	0	
II	29 (24)	4 (15)	0	
III	8 (7)	1 (4)	0	
IV	31 (25)	16 (59)	22 (100)	
B symptom	56 (46)	17 (63)	18 (82)	0.004
Performance status				0.0005
0	49 (40)	6 (22)	2 (10)	
1	49 (40)	10 (37)	9 (43)	
2	11 (9)	4 (15)	3 (14)	
3	8 (7)	2 (7)	2 (10)	
4	5 (4)	5 (19)	5 (24)	
Sites of involvement				
Lymph node	31 (25)	11 (41)	9 (41)	0.13
Extranodal	123 (100)	26 (96)	22 (100)	
Nose	111 (90)	0	0	<0.0001
Pharynx	28 (23)	1 (4)	1 (5)	0.01
Skin	19 (15)	17 (63)	3 (14)	<0.0001
Liver	10 (8)	10 (37)	14 (64)	<0.0001
Spleen	10 (8)	11 (41)	12 (55)	<0.0001
Lung	10 (8)	3 (11)	2 (10)	0.88
Central nervous system	7 (6)	2 (7)	1 (5)	0.91
Bone marrow	9 (7)	9 (33)	22 (100)	<0.0001
Peripheral blood	3 (2)	1 (4)	19 (86)	<0.0001
Others	10 (8)	5 (19)	3 (14)	0.24
International Prognostic Index				0.0001
Low	58 (47)	5 (19)	0	
Low–intermediate	34 (28)	8 (30)	3 (14)	
High–intermediate	13 (11)	4 (15)	9 (41)	
High	18 (15)	10 (37)	10 (46)	
Prognostic index for T-cell lymphoma				0.0001
Group 1	45 (37)	2 (7)	0	
Group 2	43 (35)	8 (30)	1 (5)	
Group 3	27 (22)	10 (37)	10 (46)	
Group 4	8 (7)	7 (26)	11 (50)	
Korean index for NK/T-cell lymphoma				0.0001
Group 1	37 (30)	2 (7)	0	
Group 2	30 (24)	6 (22)	2 (9)	
Group 3	29 (24)	5 (19)	2 (9)	
Group 4	27 (22)	14 (52)	18 (82)	

NK, natural killer.

node involvement [21]. The latter group further proposed a novel prognostic scoring method including regional lymph node involvement, clinical stage, presence of B symptoms and serum lactate dehydrogenase (LDH) level.

In this article, the NK-cell Tumor Study Group analyzed two mature NK cell neoplasms, ENKL and ANKL, and investigated prognostic factors.

patients and methods

diagnosis

The diagnosis of ENKL was made according to both histologic and immunophenotypic characteristics as described in the WHO Classification of 'Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues' [4, 5]. Patients were diagnosed with ENKL when the tumor cells from the biopsy specimen showed infiltration of pleomorphic tumor cells with cytoplasmic CD3+ and CD56+ phenotype and the presence of EBV. Several exceptional cases that lacked only one immunophenotypic marker or EBV but were also accompanied by other typical ENKL features were included for analysis. These atypical cases required germline configuration of TCR genes. For

patients with typical phenotype, TCR studies were not mandatory. Angiocentricity and necrosis were not required for diagnosis but were used to help diagnosis. Those transformed from chronic active EBV lymphoproliferative disorder or chronic NK cell lymphocytosis were excluded, as were those diagnosed with blastic NK cell lymphoma (precursor NK cell lymphoblastic leukemia/lymphoma and blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm) [22] or any other types of T-cell lymphoma.

The diagnosis of ANKL was made as previously described [18]. Briefly, patients were diagnosed with ANKL when a proliferation of LGLs of NK cell phenotype was found in the peripheral blood (PB) and/or bone marrow (BM) exceeding 30% of the total nuclear cells. To exclude T-cell type LGL leukemia and leukemic infiltration of other T-cell lymphomas, the tumor cells were required to be negative for surface CD3 as determined by flow cytometry or germline configurations of TCR genes. The presence of EBV was determined with either *in situ* hybridization with an Epstein-Barr-encoded RNA probe or with Southern blotting but was not required for the diagnosis. Complete response (CR) is defined as complete disappearance of tumors and all objective signs of disease lasting at least 4 weeks. Partial response (PR) decrease at least 50% reduction of the tumor at least 4 weeks without occurrence of new lesions.

Table 2. Phenotypic characteristics of NK cell neoplasms

	Nasal (N = 123)	Extranasal (N = 27)	Aggressive (N = 22)	P value
CD1	0/20	0/4	0/12	NS
CD2	49/58 (84%)	18/20 (90%)	22/22 (100%)	0.14
CD3	0/53	0/15	0/22	NS
CD4	2/88 (2%)	1/20 (5%)	0/22	0.56
CD5	4/85 (5%)	0/16	0/17	0.45
CD7	22/34 (65%)	3/6 (50%)	14/19 (74%)	0.55
CD8	12/88 (14%)	6/20 (30%)	6/21 (29%)	0.10
CD10	1/20 (5%)	0/5	0/14	0.61
CD11b	2/5 (40%)	0/3	2/7 (29%)	0.46
CD13	0/11	0/5	0/17	NS
CD14	0/10	0/4	0/8	NS
CD15	0/8	0/6	0/5	NS
CD16	9/40 (23%)	2/9 (22%)	15/20 (75%)	<0.001
CD19	1/38 (3%)	0/10	0/17	NS
CD20	1/68 (1%)	0/17	0/15	NS
CD25	0/7	0/8	0/17	NS
CD33	1/14 (7%)	0/4	0/14	NS
CD34	0/5	0/2	0/15	NS
CD56	115/120 (96%)	26/27 (96%)	21/21 (100%)	0.64
CD57	2/41 (5%)	0/9	2/16 (13%)	0.40
HLA-DR	21/24 (88%)	6/7 (86%)	16/16 (100%)	0.32
TCR $\alpha\beta$	0/16	0/10	0/11	NS
TCR $\gamma\delta$	0/16	0/7	0/10	NS
cyCD3	68/86 (79%)	21/22 (95%)	3/7 (43%)	0.009
TdT	0/2	0/1	0/5	NS
CD30	3/7 (43%)	1/4 (25%)	ND	NS
CD43	15/17 (88%)	3/3 (100%)	ND	NS
CD45RO	44/49 (90%)	8/10 (80%)	ND	NS
CD79a	0/30	0/7	ND	NS
TIA-1	62/65 (95%)	16/16 (100%)	2/2 (100%)	NS
Granzyme B	55/57 (96%)	13/15 (87%)	2/2 (100%)	NS
EBV	93/94 (99%)	24/26 (92%)	11/13 (85%)	NS

HLA-DR, human leukocyte antigen; NK, natural killer; NS, not significant; cyCD3, cytoplasmic CD3; TdT, terminal deoxynucleotidyl transferase; ND, not determined; EBV, Epstein-Barr virus.