

Foliküler Lenfoma (FL): Working Formulation'dan WHO'ya

Işınso KUZU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Geçmişte farklı yaklaşımlarla yapılan lenfoma sınıflamaları tanı ve tedavi uygulamalarında farklı yorumları ve karmaşayı ortaya çıkarmıştır. 1994 yılında sunulan Revised European American Lymphoma (REAL) Sınıflaması ve 1997 yılında REAL'in birkaç antitede revizyonuyla ortaya konulan World Health Organisation (WHO) sınıflaması günümüzde bu hastalıkların biyolojisi, moleküler patogenezi, patolojisi ve klinik prezentasyonlarına açıklık getiren en iyi yaklaşımlar olarak kabul edilmektedir. Klinik özelliklerle morfolojik özelliklerin birleştirilerek sınıflama şeklinde sunulduğu ve geçmişte çok uzun süre kabul gören Working Formulation (WF) immunfenotipik ve moleküler parametreleri değerlendirmede için pek çok antitenin ayrılmasında yetersiz kalmış ve geçerliliğini yitirmiştir.

Foliküler lenfoma, antijenik uyarıyla germinal merkezler içinde çoğalan B lenfositlerinden köken alan lenfoma tipidir. Amerikada lenfomaların %40-50'si, İngiltere'de %35'i foliküler lenfomadır. Klinik özellikleriyle yavaş gidişli kronik lenfoproliferatif hastalıklar arasında bulunmaktadır. Ancak kuratif tedavi şansı olmayan, tanıdan sonra 7-10 yıl içinde ölümlü sonuçlanan bir hastalıktır. Foliküler lenfoma patogenezinin anlaşılabilmesi için öncelikle germinal merkezlerde hücre kinetiğinin anlaşılması gereklidir.

Germinal Merkez Hücre Kinetiği ve FL Gelişimi

Germinal merkezler humoral immun yanıtın

gerçekleşmesinde gerekli bölgelerdir. Germinal merkezler antijen ile aktive olmuş B lenfositlerinin klonal çoğaldığı, immunglobulin genlerinin mutasyona uğradığı ve antijene spesifik klonların çok titiz bir şekilde seçildiği, spesifik olmayan klonların apoptozis ile yok edildiği, mikro çevrelerdir. Germinal merkez reaksiyonunun fonksiyonu: 1- B bellek (memory B) hücreleri ve plazma hücrelerinin oluşturulması, 2- Somatik hipermutasyon ve antijen seleksiyonu ile Ig reseptörlerinin afinitesinin artırılması (affinity maturation), 3- Isotype switch mekanizmasıyla sekrete edilen antikörlerin efektif kısımlarının değiştirilmesi ve savunma etkinliğinin artırılması şeklinde özetlenebilir.

Antijen ile uyarılmış dolaşımdaki küçük B lenfositler primer folliküllere göç ederler. Burada follikül merkezinde bulunan antijen prezente eden hücreler olan Foliküler Dendritik Retikulum Hücrelerinin (FDRC) yardımıyla antijen spesifik B blastlara dönüşürler. Bu blastik hücrelerin çok hızlı çoğalma yeteneği vardır. İmmunizasyondan sonra bir hafta içinde germinal merkezlerdeki B blastik hücrelerin morfolojik değişiklikleriyle ortaya çıkan kompartmanlaşma görülür. Blastik hücreler (santroblastlar=centroblast) koyu renkli alanları ve onlardan değişen hücreler (santrositler=centrocyte) açık renkli alanları oluştururlar. Santroblast ve santrositleri matür, uyarılmamış (naive) B hücrelerinden ayıran immunfenotipik özellikler; onların CD10 ve Bcl-6 ekspresyon etmesi, yüzey Ig reseptör ekspresyonlarının bulunmaması, anti-apoptotik protein bcl-2 nin ekspresyonunun bulunmamasıdır. Germinal merkezlerde apoptozi-

sin engellenmesi FDR hücreleri ve T lenfositlerin yaptığı uyarılarla sağlanabilmektedir. Santroblastlarda antijeni tanıyan Ig bölümlerinde gerçekleşen hiper- mutasyon, bunların dönüştüğü santrositlere de yansır. Germinal merkezlerde FDR hücreleri tarafından sunulan antijenlere yüksek afiniteye Ig sentezleyen santrositlerin yaşaması sağlanırken, afinitesi olmayan Ig sentezleyen santrositlerin apoptozis ile ölümü sağlanır. Buradaki olaylar bir pozitif seleksiyon örneğidir. Bu şekilde antijene spesifik Ig sentezleme yeteneğindeki santrositler follikül merkezlerinin marginal zon bölgelerine göç ederek sonradan Ig sekrete eden plazma hücrelerine dönüşürler. Germinal merkezlerde B hücrelerinin antijeni tanıma ve ona spesifik Ig yapabilme eğitimi aşamalarında apoptozis mekanizmasında görevli genlerin aktif olması, inhibitör genlerin inaktif olması çok önemlidir. Bcl-2 geni ürünü 26-kDa boyutunda başlıca mitokondri membranında lokalize olan bir proteindir. Apoptozisi engelleyerek hücre yaşamının uzamasında rol alır.

Foliküler lenfoma gelişiminde, apoptozisin inhibisyonunun önemini ortaya koyan kuvvetli deliller bulunmaktadır. Foliküler lenfomalarda folliküllerde bcl-2 artışına sebep olan t(14:18) translokasyonu (t14:18) santrosit yaşamını uzatır. Bu mutasyon olguların %80-90 nında görülmektedir. Bundan sonra devam edecek transforme edici mutasyonlarda malign fenotipin gelişimini sağlamaktadır. Histopatolojik tanıda bu biyolojinin yansması çok değerli bir kriter olarak kullanılmaktadır. Germinal merkezde bcl -2 proteininin ekspresyonunun gösterilmesi, reaktif bir germinal merkez ile neoplastik germinal merkezin ayırımında morfolojik kriterlerden çok daha değerli bir bulgu olarak rutin kullanılmaktadır.

Foliküler Lenfoma: Sınıflamadaki değişiklikler ve tanı kriterleri

FL değerlendirmesinde, diğer lenfomalarla karşılaştırıldığında WF ve WHO sınıflamaları arasında paralellik bulunmaktadır. Bunun sebeplerinin başında, bu neoplazilerin gelişiminde normal folliküler yapının korunmasıdır. Ancak WHO sınıflamasında değerlendirmede folliküler yapının yanında diffüz alanların varlığı ve oranının da ele alınması, bunların prognozu belirlemede tanıya ek olarak raporlarda belirtilmesi dikkate alınmaktadır. Folliküler yapılanma dışında, follikül merkezi hücrele-

rinin interfolliküler dağılım gösterdiği seyrek varyantlar da immunfenotipik ve moleküler yollarla tanımlanmaktadır.

FL için WF ve WHO sınıflamalarının karşılaştırılması

| WF | WHO |
|--|----------------------------------|
| <i>Low grade lenfomalar</i> | |
| *Foliküler, küçük hücre hakim | *FL, Grade I (0-5 santroblast) |
| *Foliküler, karışık küçük ve büyük hücreli | *FL, Grade II (6-15 santroblast) |
| <i>Intermediate grade</i> | |
| *Foliküler, büyük hücreli | *FL, Grade III (>15 santroblast) |

FL Grd I ve II batıda çok sık, orta ve ileri yaşta görülen neoplazilerdir. WHO sınıflamasına göre, mikroskopik incelemede büyük büyütme alanında santroblastların sayısının esas alındığı grade I-II ayırımının patolojiler arasında uygulanabilirliği güçlükler göstermektedir. Ayrıca bu iki tipin de lenfoma gelişim mekanizmalarında aynı basamakları ve immunfenotipik özellikleri bulundurduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu iki grade'in hastalığın spektrumu içinde yer aldığı kabul edilmektedir. Klinik yaklaşımda FL Grd I ve II ayırımının çok büyük farklılıklar yaratmaması, histopatolojik olarak bu iki grade ayırımının zorluğundan ortaya çıkan yorum farklılıklarını önemini azaltmaktadır.

FL Grade III bunlar arasında çok seyrek görülür. Ancak klinik, immunfenotipik ve moleküler özellikleriyle, diffüz alanların eşlik etmesiyle diğer iki tipten ayrılması gereken bir antitedir. FL Grade I ve II de Neoplastik folliküllerde CD10, Bcl-2 ekspresyonu bulunur, FL Grd III'de CD10 ve Bcl-2 ekspresyonu %50 oranında izlenir ve diffüz alanların eşliği bulunabilir. FL Grd III kendi içinde, santroblastlara santrositlerin eşlik ettiği ve tümüyle santroblastlardan oluşan tipler olarak ikiye ayrılmaktadır. Bunların büyük B hücreli lenfomalar ayırımı ancak histopatolojik incelenen doku örneğinin büyüklüğüne bağlıdır.

Sonuç olarak klinik yaklaşımda, FL grade I ve II ayırımının çok büyük bir önemi bulunmamakta, FL Grade III 'nın diğerlerinden ayırımı ve diffüz alanların oranının belirlenmesinin önemi ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Pathology and Genetics: Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, 2001. IARC pres. Ed by Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW
2. Hollowood K, Goodlad JR. Germinal centre cell kinetics, Journal of Pathology 1998; 185:229-233.
3. Isaacson PG, The current status of lymphoma classification. Br. J Haematology, 2000; 109:258-266.
4. Federico M, Vitolo U et al. Prognosis of Follicular lymphoma. Blood 2000; 783-789.
5. Weisenburger DD, Gascoyne RD, et al. Clinical significance of the t(14,18) and Bcl-2 overexpression in Follicular Lymphoma Leukemia and Lymphoma 2000; 36 (5-6):513-523.
6. Ott G, Katzenberger T, Lohr A et al. Cytomorphologic, immunohistochemical and cytogenetic profiles of follicular lymphomas: 2 types of FL Grade III. Blood 2002; 99(10):3806-3812.