

14.

BÖLÜM

FOLİKÜLER LENFOMA

Beril GÜLER¹

TANIM

Foliküler lenfoma (FL) folikül merkez (germinal merkez) B hücrelerinden köken alan, en azından parsiyel foliküler patern gösteren, sentrosit ve sentroblastlardan oluşan, genellikle indolan bir lenfoproliferatif neoplazidir (1, 2). Nispeten nadir olmakla birlikte tümüyle difüz patern gösteren, sentrosit/sentroblastlardan oluşan lenfomalar da bu gruba dahil edilebilir. Hastalığın seyrinde sitolojik grad progresyonu sıktır. Difüz paternli sentroblastlardan oluşan alanlarda, difüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tanısı verilebilir. Grubun dört varyantı bulunmaktadır; 1. İn situ foliküler neoplazi, 2. Duodenal-tip FL, 3. Testiküler FL, 4. Difüz varyant FL (1). NOTCH1 veya NOTCH2 mutasyonu içeren FL ve ektranodal FL varyantları da bildirilmektedir. Pediatrik FL, primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfoma ve *IRF4* translokasyonlu büyük B hücreli lenfoma, güncel olarak ayrı kategorilerde sınıflandırılan, foliküler paternli diğer lenfomalardır (1, 3).

EPİDEMİYOLOJİ

FL kadınlarda nispeten daha yüksek oranda (K/E; 1,7/1) olmak üzere, sıklıkla ortalama 55-59 yaş arası erişkinlerde görülür. Onsekiz yaş altı

bireylerde nadirdir. Pediatrik hasta grubunda ise erkek cinsiyet baskınlığı mevcuttur (1, 3, 4). DBBHL'dan sonra yaklaşık %20 oranla en sık görülen ikinci lenfoma grubudur (5). En yüksek insidans ABD ve batı Avrupa'da rapor edilmektedir. Doğu ve güney Avrupa, Asya ve sanayileşmemiş ülkelerde ise insidans daha düşüktür (1, 3).

ETYOLOJİ

Sağlıklı bireylerin kanında ve benign lenfoid dokuda da t(14;18)(q32;q21) (*IGH/BCL2*) saptanmaktadır. Ancak tarımsal pestisitlere maruz kalan çiftçilerde translokasyon taşıyan hücre sayısının daha yüksek olduğu bildirilmekte olup artan FL riski ile ilişkilendirilmektedir (1, 6, 7).

LOKALİZASYON VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Tüm nodal kompartmanlarda FL tutulumu görülebilse de ağırlıklı olarak periferik (sıklıkla servikal, inguinal) lenfadenopati ile prezentasyon izlenir. Tanı esnasında genellikle yaygın infiltrasyon mevcuttur (evre III-IV). Sıklıkla infiltrasyon gözlenen mezenterik ve retroperitoneal bölgelerde büyük kitleler saptanabilir. Mediastinal kitle oluşumu ise nadirdir (1, 3, 4).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji AD. berilgus@yahoo.com

korunması, küçük büyütmeye izlenebilen ayırt edici özelliklerdendir. FL' da sıkça gözlenebilen perinodal folikül organizasyonları, reaktif foliküler hiperplazide oldukça nadirdir. Foliküller çevresinde intakt mantle bölgesi mevcuttur. Germinal merkezlerde izlenen sentrosit ve sentroblastlar, kutuplaşan bir düzen içinde yerleşim göstererek, koyu ve açık boyanan bölgeler oluşturur. Sık mitoz ve "tingible body" makrofajlar izlenir. BCL2 pozitif FL olgularına karşın, reaktif germinal merkezler BCL2 negatiftir. Bununla birlikte germinal merkezleri infiltre eden T hücrelerinin BCL2 pozitifliği ve özellikle grad 3 bazı FL olgularının BCL2 negatif olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Neoplastik B lenfositlerde ekspresyon şiddetinin daha kuvvetli oluşu bu konuda fayda sağlayabilir (3, 4).

Germinal merkezlerin progresif transformasyonu da ayırıcı tanıda göz önüne alınabilecek non-neoplastik süreçlerdendir. Germinal merkezlerin mantle bölge hücreleri tarafından infiltrasyonunun görüldüğü foliküller, reaktif foliküllerin üç-dört katı büyüklüğüne ulaşır. CD10 ve BCL6 pozitifliği yalnızca rezidü germinal merkez hücrelerinde izlenebilir. Monoklonalite saptanmaz (4).

Diğer küçük hücreli B lenfomalardan marjinal zon lenfomada, neoplastik hücreler tarafından kolonize olmuş düzensiz foliküller ile parsiyel foliküler patern oluşabilir. Arada reaktif morfolojide folikül odakları seçilebilmektedir. Ancak baskın infiltrasyon bölgesi interfoliküler alandır. Aksi olarak marjinal diferansiyasyon gösteren FL olguları da marjinal zon lenfomayı taklit edebilir. Marjinal bölge B hücrelerinin nükleusları sentrositlere benzemekle birlikte sitoplazmaları daha geniş ve şeffaftır. Hücresel popülasyon marjinal zon lenfoma olgularında çoğunlukla polimorfiktir. Sıklıkla plazma hücre diferansiyasyonu mevcut olduğundan kappa ya da lambda monotipisi saptanabilir. Olguların bir kısmı da IRF4/MUM1 pozitifdir. Hedef hücrelerde CD10 ve BCL6 ile boyanma görülmez (3, 4).

Mantle hücreli lenfoma nodüler patern gösterebilir. Tipik olarak monoton, küçük boyutlu,

düzensiz sınırlı nükleuslardan oluşan neoplastik proliferasyonda sentroblastlar izlenmez. Basık endotelli, hyalinize duvarlı damarlar sık gözlenir. Çoğu vakada epiteloid histiyositler mevcuttur. FL'ya kıyasla, daha sık mitoz izlenir ve diffüz alanlarda eşlik eden T lenfositler mantle hücreli lenfomada seyrektrir. İmmünofenotipik olarak CD5 koekspresyonu gösteren neoplastik B lenfositler, cyclinD1 (BCL1) pozitifdir (3, 4).

KAYNAKLAR

1. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th Edition. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization, Lyon 2017.
2. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. American Journal of Hematology. 2020;95(3):316-27.
3. Jaffe ES, Arber DA, Campo E, et al. Hematopathology: Elsevier Health Sciences; Philadelphia 2017.
4. Medeiros LJ, Miranda RN. Diagnostic Pathology: Lymph Nodes and Extranodal Lymphomas, Second Edition: Elsevier Health Sciences; Philadelphia 2017.
5. James R. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma classification project. Blood. 1997;89:3909-18.
6. Agopian J, Navarro J-M, Gac A-C, et al. Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis. Journal of experimental medicine. 2009;206(7):1473-83.
7. Koutros S, Harris SA, Spinelli JJ, et al. Non-Hodgkin lymphoma risk and organophosphate and carbamate insecticide use in the North American pooled project. Environment international. 2019;127:199-205.
8. Goodlad J, Batstone P, Hamilton D, et al. Follicular lymphoma with marginal zone differentiation: cytogenetic findings in support of a high-risk variant of follicular lymphoma. Histopathology. 2003;42(3):292-8.
9. Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, et al. Clinical significance of follicular lymphoma with monocytoid B cells. Human pathology. 1999;30(3):263-8.
10. Chittal S, Caveriviere P, Voigt J, et al. Follicular lymphoma with abundant PAS-positive extracellular material. Immunohistochemical and ultrastructural observations. The American journal of surgical pathology. 1987;11(8):618-24.
11. Rosas-Urbe A, Variakojis D, Rappaport H. Proteinaceous precipitate in nodular (follicular) lymphomas. Cancer. 1973;31(3):534-42.
12. Gradowski JE, Jaffe ES, Warnke RA, et al. Follicular lymphomas with plasmacytic differentiation include two subtypes. Modern Pathology. 2010;23(1):71-9.
13. Schraders M, de Jong D, Kluin P, Groenen P, van Krieken H. Lack of Bcl-2 expression in follicular lymphoma may be caused by mutations in the BCL2 gene or

- by absence of the t (14; 18) translocation. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. 2005;205(3):329-35.
14. Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/Mayo Clinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(26):3272.
 15. Geyer JT, Subramaniyam S, Jiang Y, et al. Lymphoblastic transformation of follicular lymphoma: a clinicopathologic and molecular analysis of 7 patients. Human Pathology. 2015;46(2):260-71.
 16. Feldman AL, Arber DA, Pittaluga S, et al. Clonally related follicular lymphomas and histiocytic/dendritic cell sarcomas: evidence for transdifferentiation of the follicular lymphoma clone. Blood. 2008;111(12):5433-9.
 17. Heller KN, Teruya-Feldstein J, La Quaglia MP, et al. Primary follicular lymphoma of the testis: excellent outcome following surgical resection without adjuvant chemotherapy. Journal of pediatric hematology/oncology. 2004;26(2):104-7.
 18. Oishi N, Montes-Moreno S, Feldman AL, editors. In situ neoplasia in lymph node pathology. Seminars in Diagnostic Pathology; 2018: Elsevier.
 19. Bermudez G, González de Villambrosía S, Martínez-López A, et al. Incidental and isolated follicular lymphoma in situ and mantle cell lymphoma in situ lack clinical significance. The American Journal of Surgical Pathology. 2016;40(7):943-9.
 20. Henopp T, Quintanilla-Martínez L, Fend F, et al. Prevalence of follicular lymphoma in situ in consecutively analysed reactive lymph nodes. Histopathology. 2011;59(1):139-42.
 21. Jegalian AG, Eberle FC, Pack SD, et al. Follicular lymphoma in situ: clinical implications and comparisons with partial involvement by follicular lymphoma. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2011;118(11):2976-84.
 22. Montes-Moreno S, Castro Y, Rodríguez-Pinilla SM, et al. Intrafollicular neoplasia/in situ follicular lymphoma: review of a series of 13 cases. Histopathology. 2010;56(5):658-62.
 23. Yoshino T, Miyake K, Ichimura K, et al. Increased incidence of follicular lymphoma in the duodenum. The American journal of surgical pathology. 2000;24(5):688-93.
 24. Misdraci J, Harris NL, Hasserjian RP, et al. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract. The American journal of surgical pathology. 2011;35(9):1255-63.
 25. Damaj G, Verkarre V, Delmer A, et al. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a study of 25 cases and a literature review. Annals of oncology. 2003;14(4):623-9.
 26. Bende RJ, Smit LA, Bossenbroek JG, et al. Primary follicular lymphoma of the small intestine: $\alpha 4\beta 7$ expression and immunoglobulin configuration suggest an origin from local antigen-experienced B cells. The American journal of pathology. 2003;162(1):105-13.
 27. Takata K, Sato Y, Nakamura N, et al. Duodenal and nodal follicular lymphomas are distinct: the former lacks activation-induced cytidine deaminase and follicular dendritic cells despite ongoing somatic hypermutations. Modern Pathology. 2009;22(7):940-9.
 28. Kussick SJ, Kalnoski M, Braziel RM, et al. Prominent clonal B-cell populations identified by flow cytometry in histologically reactive lymphoid proliferations. American journal of clinical pathology. 2004;121(4):464-72.