

# Foliküler Lenfomalar

## FOLLICULAR LYMPHOMAS

Dr. Mustafa ÇETİN,<sup>a</sup> Dr. Sibel KABUKCU HACIOĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hematoloji BD, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, KAYSERİ

### Özet

Foliküler lenfoma batı ülkelerinde en sık rastlanan düşük dereceli non Hodgkin lenfoma tipidir. Foliküler lenfomalar patolojik, moleküler ve klinik bulgularıyla tanımlanan homogen bir antite olarak gözlenir. Bu indolen hastalık yavaş büyüme ve kendiliğinden iyileşme paterni ile karakterize olmasına rağmen, ilerlemiş vakalarda mevcut tedavilere yanıtız kalabilmektedir. Geçen 10 yılda; kemoterapi veya kemoterapiyle kombine kök hücre tedavisi, radyoimmünoterapi ve monoklonal antikor tedavisi alan hastaların sayısında dramatik bir artış ortaya çıkmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Foliküler lenfoma, rituksimab, radyoimmünoterapi

Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007, 3(19):69-72

### Abstract

Follicular lymphoma is the most common low-grade non Hodgkin's lymphoma in the western countries. Follicular lymphoma represent an homogeneous entity as defined by pathological, molecular and clinical data. This indolent disease is characterised by a slow growth pattern with possible spontaneous regression but remains incurable with available treatments when advanced. In the last 10 years, a dramatic increase have seen in the number of patients receiving emerging chemotherapies combined or not with monoclonal antibody therapy, radioimmunotherapy or stem cell transplantation.

**Key Words:** Follicular lymphoma, rituximab, radioimmunotherapy

**D**ünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasında B hücreli neoplazmlar başlığı altında incelenen İndolent lenfomalar batı dünyasındaki tüm lenfomaların yaklaşık üçte birini teşkil eder. Foliküler lenfomalar (FL) ise bu grup lenfomaların en büyük kategorisi olup tüm NHL'ların %22'sini oluşturmaktadır.<sup>1</sup> Nedeni bilinmemekle birlikte FL insidansı batıya göre Asya'da belirgin olarak daha düşüktür. FL en sık olarak yaşamın altıncı ve yedinci dekadlarında görülür. Kadınlar ile erkekler eşit sıklıkta etkilenmektedir. Öncelikle nodal bir lenfoma olmakla birlikte, FL'lar tanı anında sıklıkla kemik iliği tutulumunu da içeren yaygın hastalıkla karakterizedirler. Olguların yaklaşık yarısı tedavisiz olarak 1-3 yıl kadar izlenebilmekte, %23 olguda ise hastalık spontan olarak gerileyebilmektedir. Bununla birlikte birçok hastada hastalık progresyona uğrar ve ortalama 8-10 yıllık bir yaşam süresinden sonra ölüme neden olur. Olguların %40-70'inde ölüm histolojik transformasyonu izleyen dönemde görülür.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Mustafa ÇETİN  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Hematoloji BD, KAYSERİ  
mccetin@erciyes.edu.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007, 3(19)

**Patoloji:** FL morfolojik olarak noduler veya foliküler patern gösterir. Genellikle neoplastik foliküllerin mantle zon alanları bulunmaz, birbirine yaklaşmış foliküllerin lenf nodülü yapısını tümüyle kapladığı görülür. Foliküllerin merkezinde normalde gözlenen polarizasyon ve apoptotik hücre artıklarını fagosite eden makrofajlar bulunmaz. FL antijenik uyarıyla germinal merkezler içinde çoğalan sentrofoliküler hücrelerden kaynaklanır. Proliferasyon genellikle foliküler bir patern gösterse de olguların %20-25'inde difüz proliferasyon görülebilir. Sentrofoliküler hücreler; sentrositler (çentikli, boyutları küçükten büyüğe değişen hücreler), sentroblastlar (çentiksiz büyük hücreler) ve bunların arasına yerleşmiş foliküler dendritik hücrelerin oluşturduğu bir karışımdır. WHO sınıflamasında sentroblastların sayısına dayanan üç grade tanımlanmıştır. Grade I'de her alan başına 0 ile 5 sentroblast düşmektedir. Grade II'de bu sayı 6-15, grade III'te ise 15'ten fazla olarak belirlenmiştir. Grade III ayrıca sentrositlerin sebat ettiği IIIa ve sentroblastların solid tabakalar halinde bulunduğu IIIb olmak üzere ikiye ayrılır.<sup>2</sup> Grade III bunlar arasında daha seyrek görülür ve agresif seyrlidir.

**İmmunfenotipik Özellikler:** İmmunfenotipik olarak neoplastik hücreler pan-B hücre antijenleri olan CD19, CD20, CD22 ve CD79a ekspres ederler. Sıklıkla yüzey Ig'leri pozitifdir (IgM ile birlikte ya da onsuz IgD, IgG,

nadiren IgA). Tümör hücreleri ayrıca genellikle folikül merkez hücre ilişkili antijenler olan CD10 ve Bcl-6 da eksprese ederler. B-KLL/SLL ve MCL'dan farklı olarak FL hücreleri genelde CD5 ve CD43 negatiftir; sadece nadiren grade III FL vakalarında CD43 (+) olabilmektedir. Follikül merkezlerinde CD21 ve CD23 pozitif folliküler dendritik hücre ağı bulunmaktadır.<sup>3</sup> Neoplastik hücreler genel olarak antiapoptotik protein Bcl-2 eksprese ederler. Bu özellik FL ile reaktif folliküler hiperplazi (RFH)'yi birbirinden ayıran en önemli özelliklerdendir. Bcl-2 pozitifliği sitolojik gradelere göre farklılık gösterebilmektedir. Grade I FL'larda yaklaşık %100 pozitiflik bulunurken, grade II'de %80'den fazla, grade III FL'da ise %70 oranında izlenir.

**Sitogenetik Özellikler:** En önemli sitogenetik anormali Bcl-2 proteini yapım artışına yol açan t(14;18) (q32;q21) dir. t(14;18) FL'nın karakteristiği olsa da spesifik değildir. DLBCL ve MALT lenfomaların %15-20'sinde de gözlenebilir. Ayrıca FL vakalarının yaklaşık %15'inde t(14;18) translokasyonu bulunmamakta, ancak bu olgularda diğer sitogenetik anormallikler ortaya çıkabilmektedir. Bcl-6 onkogeni içeren translokasyonlar bu grupta daha fazladır.

**Tamamı Değerlendirme:** FL tanısı için tutulan lenf nodunun eksizyonel biyopsisi esastır. Biyopsiyi takiben yukarıda anlatılan sitolojik, immunolojik ve sitogenetik tetkiklerin yer aldığı tam patolojik inceleme yapılmalıdır.

Artmış **LDH** düzeyinin çoktan beri tüm lenfoma tiplerinde kötü prognozla yüksek oranda bağlantılı olduğu bilinmektedir. Düzey yükseldikçe yaşam süresi kısalmır. LDH yüksekliği tam remisyondan sonraki ilk üç yıl içinde görülen nöksler açısından majör risk faktörlerinden biri olabilir. Özellikle FL takibinde artan LDH düzeyleri histolojik progresyon ve transformasyonun habercisi olabilir. **B<sub>2</sub> mikroglobulin**, serum düzeyinin artışı immun disregülasyonun ve tümör hücresinin konak savunmasından potansiyel kaçışının bir belirtisi olarak kabul edilir.

**Evreleme ve Prognostik Faktörler:** Evreleme hem hastanın prognostik özelliklerinin belirlenmesi hem de uygun başlangıç tedavisinin planlanmasını sağlar. Ann Arbor evreleme sistemi hastalık evresi kanıtlanmış bir genel prognostik faktördür. Son yıllarda prognozu belirlemede Folliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksinin (FLIPI) kullanılması önerilmektedir.<sup>4</sup> Bu sistemde IPI'den farklı olarak performans statüsü yerine hemoglobin değeri (>12 ile <12 g/dl), ektranodal bölgeler yerine ise nodal bölgelerin sayısı (<5 ile ≥5) kullanılmaktadır. Tablo 1'de FLIPI, Tablo 2'de FLIPI'ye göre sağ kalım oranları verilmiştir.

**Tedavi:** Hastaların çoğunun asemptomatik olması, hastalığın fazla agresif seyretmemesi, çoğu olgunun ileri yaşta olması ve birlikte başka dahili sorunların bulunabilmesi tedavi kararını güçleştiren faktörlerdir. Bu gibi faktörler ve küratif tedavi şansının düşük olması FL'da "izle ve

**Tablo 1.** FL Uluslararası Prognostik İndeksi (FLIPI).

Yaş	≥ 60
Hemoglobin düzeyi	< 12 g/dl
LDH düzeyi	Yüksek
Ann Arbor evre	III-IV
Nodal bölge sayısı	≥5

**Tablo 2.** FLIPI'ye göre sağkalım oranları.

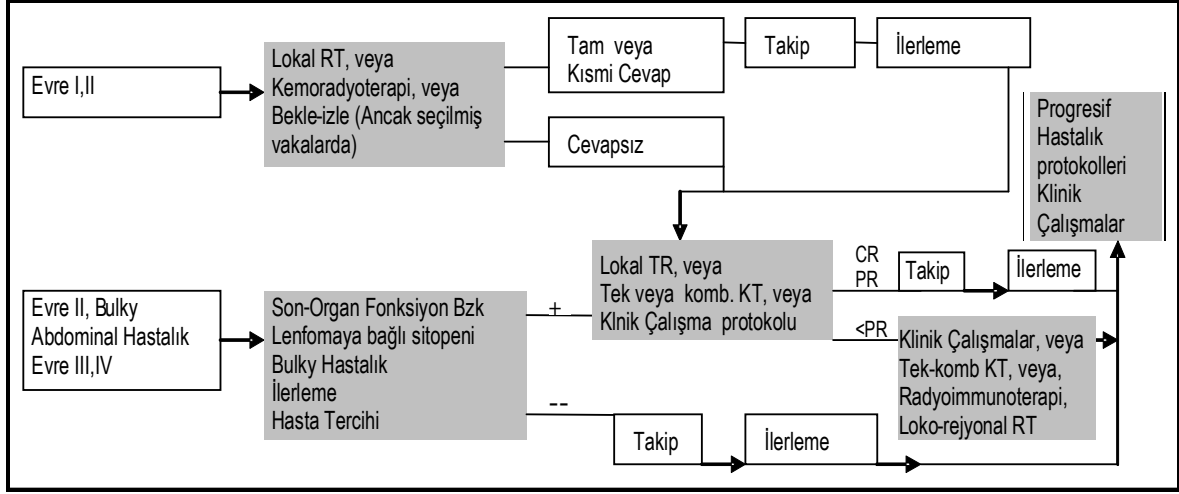
Risk grubu	Kötü parametre	Hasta %	Sağkalım (%) 5 yıl	Sağkalım (%) 10 yıl
İyi	0-1	36	91	71
Orta	2	37	78	51
Kötü	≥ 3	27	53	36

bekle" kavramının oluşmasına neden olmuş ve bu hastalarda bazı özel endikasyonlar olmadıkça tedavi vermeksizin beklenmesinin uygun olacağı görüşü öne sürülmüştür.<sup>5</sup> Bununla birlikte başlangıç tedavisi ile tam remisyona ulaşmanın daha uzun süreli bir genel ve progresyonsuz sağkalıma ve nöks esnasında düşük histolojik transformasyon riskine neden olduğu da gösterilmiştir.<sup>6</sup>

**Erken Evre (Evre I,II);** FL'lı hastaların yalnızca %15-20'si erken evre hastalıkta saptanmakta ve bu gruptaki hastalar potansiyel olarak kür elde edilebilecek hastalar olarak kabul edilmektedirler. Literatürde tek başına radyoterapi (RT) ile yapılan çalışmalarda 10 yıllık hastalıksız sağkalım (FFS) ve genel sağkalım (OS) oranları %43-53 ve %48-79 arasında değişmektedir. Özellikle evre II, 60 yaş ve üstü, çok bölge tutulumu, bulky hastalık ve large-cell subtipinde sadece RT sonuçlarının istenilen düzeyde olmaması kombine tedavileri gündeme getirmiştir. MD Anderson Kanseri Merkezinde yapılan geniş çaplı bir faz II çalışmadan elde edilen veriler KT+RT'nin önceki serilere nazaran progresyonsuz sağkalım (PFS) sonuçlarını belirgin olarak artırdığını ve 10 yıllık sağkalımın tek başına RT alanlara göre %20 daha iyi olduğunu göstermiştir.<sup>7</sup> Sonuçta; İzle ve bekle yaklaşımı erken evre FL'lı hastalarda tedavi ile kür potansiyeli bulunması nedeniyle önerilmemektedir.

**İleri Evre (Evre III,IV);** FL'lı hastalarda üç randomize klinik çalışma, teşhisin ardından geleneksel KT başlatılmasının FL sonuçlarını değiştirmediğini göstermiştir. Bu nedenle birçok merkez ve NCCN tedavi guideline önerisi; ileri evre FL'lı hastalarda tedavi endikasyonu (semptom varlığı, end-organ fonksiyon bozukluğu, sitopeninin varlığı, bulky hastalık, devamlı progresyon varlığı ve hasta tercihi) yokluğunda tedavinin progresyon kamtı olana kadar ertelenebileceğidir (Şekil 1).<sup>8</sup>

## Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN).



Şekil 1. NCCN'in FL'de tedavi rehberi özetlenmiştir.

Ancak ileri evre FL hastalarının büyük bir kısmı tanıdan hemen sonra kötü prognostik faktörler varlığı yada büyük bir tümör kitlesi yüzünden tedaviye ihtiyaç duyar. Diğer hastaların çoğunda da tanıdan sonraki 1-4 yıl içinde tedaviye başlanır. Oldukça geniş yelpazedeki tedavi seçenekleri içinde hastanın belirli gereksinimlerine göre bireysel tedavi planı yapılmalıdır (Tablo 3).

**Radyoterapi;** genellikle ileri evrelerde RT yaklaşımından küratif olarak bahsetmek yaygın hastalık nedeni ile zordur. Daha çok palyatif olarak kullanılır. Kemoterapiye direnç, izole nüksler, spinal bası, dev kitleler ve kemik tutulumlarında palyatif tedavi oldukça etkilidir.

Değişik ve etkin kombine **KT** yaklaşımları bulunmasına karşın, kombine **KT**'nin tek ajan tedavisine üstün olduğu gösterilememiştir.

**Ritüksimab (R); ilk basamak tedavide tek ajan olarak kullanımının** etkinliği mevcut çalışmalarla gösterilmiştir. Colombat ve ark. düşük tümör yükü olan FL'lı hastalarda ilk basamak tedavide tek başına kullanıldığında %73 yanıt oranı, %27 CR elde etmişlerdir.<sup>9</sup> Yine *ilk basamak tedavide diğer kombine kemoterapi rejimleri ile birlikte* kullanıldığı klinik çalışmalarda ise yanıt ve sağ kalım oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. *Nüks veya dirençli FL*'lı hastalarda da R'in tek başına veya kombine rejimler ile kullanımı %50-70 oranında yanıt sağlar. Alman Low-Grade lenfoma çalışma grubunun (GLSG) nüks veya dirençli FL ve Mantle hücreli lenfoma (MCL)'lı hastalarda FCM tedavisi ile R-FCM'nin karşılaştırıldığı randomize prospektif çalışmada FL hasta grubunda R-FCM ile %74'ü CR olmak üzere %94 oranında yanıt alınmıştır. Hastalısız ve genel sağ kalım da yine bu grupta anlamlı oranda daha iyi bulunmuştur.<sup>10</sup> Çok yakında yayınlanan EORTC Intergroup faz III çalışmasının

Tablo 3. İleri evre FL'da tedavi seçenekleri.

İlk basamak Tedavi	İkinci basamak tedavi
Klorambusil	Kemoimmunoterapi
Siklofosamid	Radyoimmunoterapi
CHOP±R (kd 2B)	Otolog transplant
CVP±R	Allojenik transplant
Fludarabin±R	
FND±R	
Ritüksimab (R)	
Radyoimmunoterapi (kd 2B)	

Özel olarak belirtilmediği sürece kanıt düzeyi (kd) 2A olarak kabul edilmelidir.<sup>8</sup>

sonuçları da oldukça dramatiktir. Nüks veya dirençli 465 hasta çalışmaya alınmış olup; CHOP kolunda toplam yanıt oranı %73 (%16 CR+%57 PR), R-CHOP kolunda ise %85 (%29 CR+%56 PR) bulunmuştur. PFS (33.1 vs 20.2 ay) ve OS (3 yıl %82.5 vs %71.9) da R-CHOP kolunda anlamlı oranda daha iyi bulunmuştur.<sup>11</sup>

**Radyoimmunoterapi (RIT);** radyo-nüklitleri spesifik olarak tümör hücre yüzeylerine gönderen ve böylece normal sağlıklı hücrelerin toksik etkiye maruz kalmasını minimuma indiren radyoaktif olarak işaretlenmiş monoklonal antikorların verilmesini kapsamaktadır. Radyasyonun nüfuz edici "çapraz ateş" etkisi vaskülarizasyonu az olan veya hacimli tümörlerin tedavisine olanak verir. Bu sayede antikorların ulaşamadıkları malign hücreler uzaktan iyonlaştırıcı radyasyon kaynağı ile öldürülür.

Radyoizotop bağlanarak monoklonal antikor tedavisinin antitümoral etkinliğinin artırılması için geliştirilen

iyot<sup>131</sup> ile CD20 antikoru konjugatı olan tositumomab (Bexxar®) ve yitrium<sup>90</sup> ile CD20 antikoru konjugatı olan ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) FDA'dan nüks düşük-  
grade veya transforme NHL de kullanılmak üzere onay almıştır.<sup>12,13</sup>

### Kök Hücre Nakli

**Otolog kök hücre nakli (OKHN)** özellikle rekürren FL'da geniş olarak çalışılmış olmakla birlikte ek olarak ilk remisyondan sonra konsolidasyon amaçlı ve transforme lenfomalı hastaların tedavisinde de endikedir. Nüks hastalıkta ilik veya periferik kök hücre kullanarak OKHN desteğinde yüksek doz KT, standart KT'ler ile karşılaştırıldığında progresyonsuz yaşam süresini uzatmaktadır. 1993 ve 1997 arasında gerçekleştirilen EBMTR destekli CUP çalışması, FL hastalarında OKHN'nin PFS ve OS uzatmada rolünü belirleyen prospektif randomize çalışmadır. Relaps FL'lı 140 hastanın indüksiyon KT'si ile (genellikle CHOP benzeri kür) en az parsiyel ve daha iyi yanıt elde edilen 89 hasta üç uygulama kollarından birine randomize edilmiştir. OKHN'e randomize edilen her iki hasta grubu için nakilden sonraki 2 yılda PFS ve OS %55 ve %70 iken KT alanlarda bu oran %26 ve %46 bulunması FL'nın kemosensitif nükslerinde OKHN'nin istatistik olarak yüksek derecede anlamlı derecede surviyeye katkısı olduğunu göstermiştir.<sup>14</sup>

**Allogenik kök hücre nakli (alloKHN)'nin** FL'da tam rolünü tanımlamak oldukça güçtür. Birkaç retrospektif çalışma, alloKHN'nin çok düşük nüksleme oranı ile ilişkilendirildiğini ve FL için iyileştirici bir tedavi olabileceğini savunur. Diğer taraftan alloKHN'nin yararının yanında TRM'nin yüksek olması uygulanabilirliğini sınırlamaktadır. IBMTR 1990 ve 1999 arasında OKHN veya alloKHN yapılan 904 FL'lı hastanın verilerini yayınlamıştır; 176 hastaya alloKHN (%19), 131 hastaya purged OKHN (%14) ve 597 hastaya un-purged OKHN (%67) yapılmış olup; 5 yıllık TRM oranları; alloKHN'de %30, purged OKHN'de %14 ve un-purged OKHN'de %8; nüksleme oranları ise sırasıyla %21, %43 ve %58; 5 yıllık yaşam ömrü olasılıkları ise %51, %62 ve %55 olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlar, OKHN ile kıyaslandığında alloKHN'nin daha yüksek TRM, daha düşük nüksleme oranı ve benzer uzun dönem yaşam ömrünü sağladığını göstermektedir.<sup>15</sup> Miyeloablative nakillerde daha az nüks gösterildiği için TBI tabanlı hazırlama rejimlerinin kullanılması önerilmektedir. Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimleri de daha az toksik olduğundan giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project: A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1997;89:3909-18.
2. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of Tumours: pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2001.
3. Scoazec JY, Berger F, Magaud JP, et al. The dendritic reticulum cell pattern in B cell lymphomas of the small cleaved, mixed and large cell types: an Immunohistochemical study of 48 cases. *Hum Pathol* 1989;20:124-31.
4. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-65.
5. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced stage non-Hodgkin lymphoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;21:5-15.
6. Bastion Y, Berger F, Bryon PA, et al. Follicular lymphomas: assesment of prognostic factors in 127 patients followed for 10 years. *Ann Oncol* 1991;9:123-9.
7. McLaughlin P, Fuller LM, Velasquez WS, et al. Stage I-II follicular lymphoma: treatment result for 76 patients. *Cancer* 1986;58:1596-602.
8. Zelenetz AD, Appelbaum FR, Buadi F, et al. The NCCN non-hodgkin's lymphoma clinical practice guidelines, journal of the National Comprehensive Cancer Center Network 2004;2:226-336.
9. Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001;97:101-6.
10. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:3064-71.
11. Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295-301.
12. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90 labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-63.
13. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al. Pivotal study of iodine-131 tositumomab for chemotherapy-refractory lowgrade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3918-28.
14. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3918-27.
15. Winter JN, Gascoyne RD, Van Besien K. Low Grade Lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004;203-20.