

# Prekürsör B ve T Lenfoblastik Lösemi/Lenfoblastik Lenfoma Patolojisi

Tülay TECİMER

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

## Tanım

Prekürsör B ve T lenfoblastik lösemi (ALL)/ lenfoblastik lenfoma(LBL) B ve T hücre serisini oluşturacak lenfoblastlardan kaynaklanan neoplazilerdir. ALL'lerin %80-85'i ve LBL'lerin %10'u prekürsör B hücrelerinden, ALL'lerin % 15-20'si ve LBL'lerin %90'ı prekürsör T hücrelerinden kaynaklanır(1,3,10,12). ALL ve LBL birbirleri ile örtüşen klinik, patolojik, immünolojik, sitogenetik, moleküler özellikler içerirler ve aynı antijenin farklı klinik prezentasyonları olarak kabul edilirler. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2001 yılı sınıflandırmasında ortak terminoloji ile ifade edilmişlerdir(3).

ALL belirgin periferik kan, kemik iliği tutulumu ve splenomegali ile prezente olurken LBL kitle lezyonla ortaya çıkar. LBL'da başlangıçta splenomegali nadirdir, periferik kan, kemik iliği tutulumu ya yok ya da hafif derecededir (kemik iliğinde lenfoblastlar %25'den az)(1,3,10).

## ICD-O Kodları

Prekürsör B akut lenfoblastik lösemi	9835/3
Prekürsör B lenfoblastik lenfoma	9728/3
Prekürsör T akut lenfoblastik lösemi	9837/3
Prekürsör T lenfoblastik lenfoma	9729/3

## Sinonimleri

Akut lenfoblastik lösemi FAB L1 ve L2

## Etyoloji

Etyoloji bilinmemektedir.

## Tutulum Yerleri

Prekürsör B ve T ALL'lerde tüm olgularda kan ve kemik iliği tutulur. B ALL'lerde kemik iliği dışın-

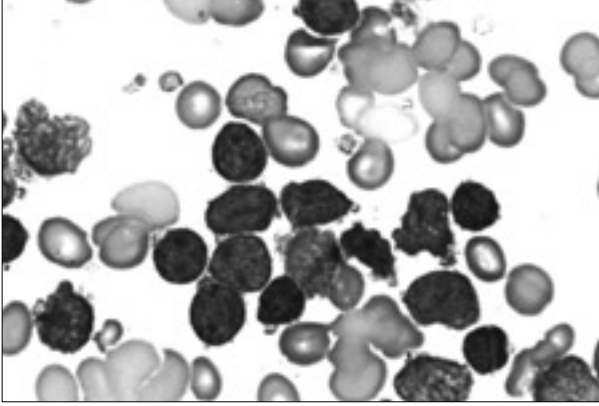
da özellikle santral sinir sistemi, lenf nodülleri, dalak, karaciğer ve gonadlar tutulur. B-LBL'lerde en sık tutulan yerler deri, kemik, yumuşak doku ve lenf nodülleri iken T-LBL'lerde mediasten (olguların %50'sinde), periferik lenf nodülleri, deri, karaciğer, dalak, Waldeyer halkası, santral sinir sistemi(%20) ve gonadlardır(3,10,15)

## Morfolojik Özellikler

Lenfoblastlar yayma preparatda küçük, dar sitoplazmalı, kaba kromatinli, belirsiz nükleollü hücrelerden, orta-büyük boyutta, izlenebilen mavi sitoplazmaya sahip, ince kromatinli, belli belirsiz ya da belirgin nükleollü hücrelere kadar değişen hücrelerden oluşur (Resim).

Bazı olgularda lenfoblastlar sitoplazmik azurofilik granüller içerirler. Bunlar miyeloperoksidaz negatif, nadir olguda periodic acid-Schiff(PAS) ve Sudan Black zayıf pozitifdir. Olgular genellikle B-ALL dir. Literatürde bu morfolojik özelliğin kötü prognozla birlikte olabileceğini belirten yayınlar yansıra prognozla ilişkisinin olmadığını belirten çalışmalarda vardır(4). Burkitt lenfoma /lösemi(ALL-L3)'nin morfolojik bulgusu olan sitoplazmik vakuoller bazı prekürsör lösemi/lenfomalarda da izlenir, özellikle T lenfoblastlarda saptanmıştır(6,11).

Lenfoblastik lenfomalarda dokuda diffüz infiltrasyon vardır. Vasküler yapılar çevresinde yoğunlaşma, damar duvarlarının infiltrasyonu ve hatta lümende lenfoblastlar dikkati çeker. Lenf nodüllerinde kapsül tutulumu ve kapsül dışına yayılım saptanır. Kollajen lifler arasında tek hücre dizileri şeklinde infiltrasyon izlenir. Lenf nodülünün parsiyel tutulumunda parakortikal alanın işgal edildiği ve germinal merkezlerin korunduğu belirle-



**Resim.** Küçük ya da orta büyüklükte, dar sitoplazmalı, ince kromatinli, belirsiz nükleollü lenfoblastlar.

nir(3,10).

Mitoz sıklığı. Genellikle ortalama 10/1büyük büyütme alanı(bba) olmakla birlikte bazı alanlarda 40/1bba oranında olabilir. Yıldızlı gök(starry sky) görünümü LBL'de de izlenebilir ancak genellikle Burkitt lenfomadaki kadar yaygın değildir. Ezilme artefaktı fokal ya da yaygın olarak olguların %85'inde vardır(10).

T-LBL'li az sayıda olguda eozinofili ve myeloid hiperplazi görülebilir. Bu olguların bir kısmında t(8;13) saptanmıştır. Lenfoma alanı eozinofillerle infiltridir. Birçoğunda akut miyeloid lösemi(AML), miyelodisplastik sendrom ve miyeloid sarkomu içeren myeloid maligniteler gelişir. Erkeklerde kadınlara göre daha sıklıkla görülür(7).

### Sitokimyasal Özellikler

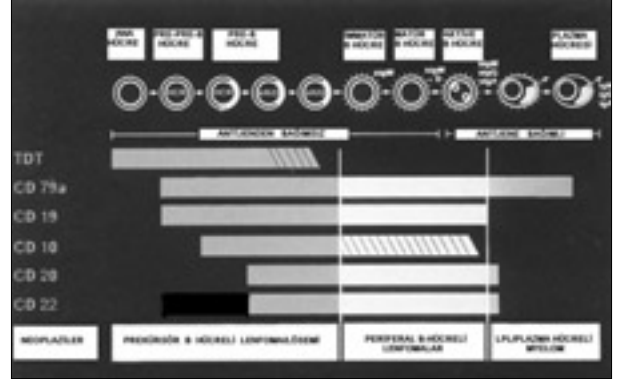
Lenfoblastlar miyeloperoksidaz(MPO) ile negatif olup nonspesifik esterase ile çok sayıda ya da golgi zonu paterninde paranükleer noktasal boyanma gösterebilir. T lenfoblastlarda sıklıkla fokal asit fosfat aktivitesi saptanır (3)

### İmmünofenotipik Özellikler

Prekürsör B ve T ALL/LBL'lerde fenotipik heterojenite vardır. Bu özellik kaynaklandıkları B ve T lenfoblastların matürasyon çizgisindeki farklılaşma aşamalarında farklı "marker"ları eksprese etmelerine bağlıdır. Lenfoblastların bu normal farklılaşma şemaları, prekürsör B ve T ALL ve LBL'lerin farklı klinik ve biyolojik özellikler gösteren fenotipik gruplarının anlaşılması ve belirlenmesi için önemlidir.

#### B-ALL/LBL

Lenfoblastlar farklılaşma aşamalarına göre erken prekürsör B-ALL denilen en erken aşamada CD19, sitoplazmik CD79a, sitoplazmik CD22 ve



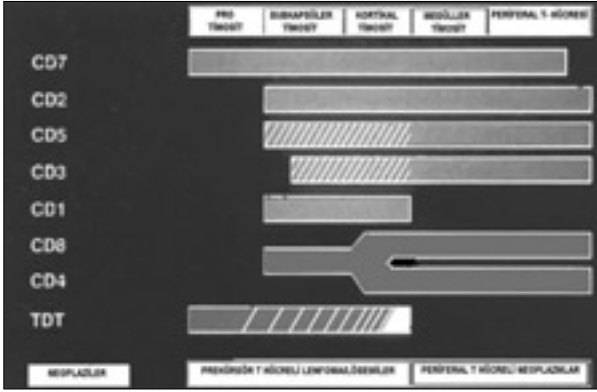
**Şema 1.** B hücre farklılaşma şeması (Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, DSÖ-2001)

nükleer TdT eksprese ederler. Blastlar "common" ALL denilen sonraki aşamada CD10 eksprese ederler. Prekürsör B hücrelerin en matür formundan kaynaklanan pre-B ALL'de ise ilave olarak sitoplazmik m saptanır(3).

B-lenfoblastlar TdT+, HLA-DR+ ve hemen her zaman CD19 ve sitoplazmik CD79a + dir. Çoğu olguda CD10 ve CD24 de pozitifdir. CD20 ve sitoplazmik CD22 bazı olgularda saptanır(2). Sitoplazmik CD22 ve sitoplazmik İgM B hücre serisi için spesifik kabul edilir. B lenfoblastlarda yüzey immünglobülin ekspresyonu yoktur, ancak yokluğu prekürsör B ALL/LBL olduğunu göstermez nadir olarak Burkitt lösemi/lenfomada da saptanmıştır(1). Miyeloid markerlar CD13 ve CD33 aberan olarak olguların %45.6'sında eksprese edilebilir(9). Bu olguların MPO immünreaktivitesi yönünden özellikle akım sitometre yöntemi ile değerlendirilmeleri bifenotipik B lenfoid/miyeloid lösemisinin belirlenebilmesi için önemlidir. Olguları değerlendirirken Avrupa Grubu tarafından ileri sürülen lösemilerin immünolojik sınıflandırılması ile ilgili skorlama sistemi dikkate alınmalıdır (Tablo1) (5).

**Tablo 1.** Bifenotipik lösemilerin sınıflandırılmasıyla ilgili skorlama sistemi

Puan	B hücre serisi	T hücre serisi	Myeloid seri
2	CD79a sitoplazmik İgM sitoplazmik CD22	yüzeysel/sitoplazmikCD3 anti-TCR $\alpha/\beta$ anti-TCR $\gamma/\delta$	anti-MPO
1	CD19 CD10 CD20	CD2 CD5 CD8 CD10	CD117(c-kit) CD13 CD33 CD65s
0.5	TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15 CD64



**Şema 2.** T hücre farklılaşma şeması (Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. DSÖ-2001)

Skor miyeloid ve lenfoid serierden herhangi biri için 2 nin üzerinde ise o seri var olarak değerlendirilir.

#### T-ALL/LBL

T lenfoblastlar intratimik diferansiyasyon aşamalarına göre sitoplazmik CD3, CD2 ve CD7, sonra CD5 ve CD1a ve daha sonra yüzey CD3 ekspresyonu gösterirler. T-ALL'nin, T-LBL'ye göre daha az farklılaşmış olduğu belirtilmekle birlikte gruplar çakışmaktadır(1,3).

T Lenfoblastlar TdT pozitifdir. Sıklıkla CD7 ve sitoplazmik CD3 eksprese ederler. T hücre "marker"larından sadece sitoplazmik CD3 T hücre serisi için spesifik kabul edilir. Diğer T "marker"larından CD4 ve CD8 sıklıkla birlikte eksprese edilir. CD10(LBL'lerin %15-%40) ve CD79a da pozitif olabilir. Mieloid "marker"ların (CD13 ve CD33) ekspresyonu olguların %32'sinde belirlenebilir(9), nadiren CD117(c-kit) pozitif olabilir. Bunlar T lenfoblastların aberan miyeloid marker ekspresyonu olabileceği gibi bifenotipik T lenfoid/miyeloid akut lösemi de olabilir. Olguları değerlendirirken Avrupa Grubu tarafından ileri sürülen lösemilerin immünojenik sınıflandırılması ile ilgili skorlama sistemi dikkate alınmalıdır(Tablo1). Blastik hücreler T hücre reseptör(TCR) geninde klonal "rearrangement" gösterebilirler, ancak bu bulgu T hücre serisi için spesifik olarak kabul edilmemektedir. Çünkü prekürsör B hücreli neoplaziler ve AML'lerde de TCR gen "rearrangement"ı saptanmıştır(1).

#### Genetik Özellikler

Prekürsör B ALL/LBL'de sitogenetik anomaliler klinik yansımaları nedeniyle gruplara ayrılır. Bu gruplar hipodiploid, hiperdiploid<50, hiperdiploid>50, translokasyonlar ve psödodiploid'dir(Tablo-2)(3).

**Tablo 2.** Çocuklukçağı prekürsör B lenfoblastik lösemilerde görülen genetik değişiklikler ve prognostik anlamı.

Sitogenetik bulgular	Genetik değişiklikler	Sıklık	Prognoz
t(9;22)(q34;q11.2)	BCR/ABL	%3-4	Kötü
t(4;11)(q21;q23)	AF4/MLL	%2-3	Kötü
t(1;19)(q23;p13.3)	PBX/E2A	%6(pre-B-ALL 'nin %25'i	Kötü
t(12;21)(p13;q22)	TEL/AML1	%16-29	İyi
Hiperdiploid>50		%20-25	İyi
Hipodiploidi		%5	Kötü

Prekürsör B-ALL olgularında genetik olarak belirlenen antitelerin bir kısmı belli immünojenotipik özelliklere sahiptir. Translokasyon t(4;11)(q21;q23)'ün saptandığı olgularda lenfoblastlar CD10-, sıklıkla CD24 - ve CD15+dir (2). Translokasyon t(1;19) ile birlikte olan B-ALL'de immünojenotipik olarak CD10+, CD34- ve CD20- ya da zayıf + olup genellikle sitoplazmik  $\mu$  pozitiftir. Translokasyon t(12;21) içeren B-ALL'lerde CD10+ ve HLA-DR+ olup CD19-, CD20- dir(3).

Prekürsör T-ALL/LBL lerin üçte birinde translokasyonlar 14q11.2 deki alfa ve delta T hücre reseptör lokuslarını, 7q35'deki beta lokusunu ve 7p14-15'deki gama lokusunu içerir. Partner genler transkripsiyon faktörleri MYC, TAL1, RBTN1, RBTN2 ve HOX11 ile sitoplazmik tirozin kinaz LCK(1p34.3-35)dir. Çoğu olguda bu translokasyonlar T hücre reseptör lokuslarından birinin regülatur alanı ile yanyana gelen partner genin transkripsiyonunun disregulasyonuna yol açar. T-ALL'lerin %25'inde TAL1 lokusunun disregulasyonu, sitogenetik yöntemlerle %30, moleküler yöntemlerle daha fazla olguda tümör süpresör genlerden olan CDKN2A(siklin dependant kinaz 4 inhibitörü)'nin kaybına yol açan del (9q) saptanır. Genetik anomaliler ile klinik özellikler arasında ilişki yoktur(3).

#### Ayrırcı Tanı

Prekürsör B ve T ALL/LBL'lerin öncelikle birbirlerinden ayrılması gereklidir. Hücreler morfolojik olarak aynı özelliktedir. Ayırım immünojenotipik (immünohistokimya ya da akım sitometri) yöntemlerle yapılabilir. Her iki tip ALL/LBL de TdT olgularının %95 den fazlasında pozitifdir(8). B-ALL/LBL olgularının %95'i CD19+, CD79a+, sitoplazmik ya da yüzey CD22 pozitifdir. %50 olguda CD20+ saptanır. T hücre "marker"ları negatiftir. T-ALL/LBL için sitoplazmik/yüzey CD3 ekspresyonu spesifiktir(10).

B ve T ALL/LBL'lerin ayrırcı tanısında akut miyeloid lösemi ve artmış hematogon içeren kemik iliği yer almaktadır. AML'ler arasında özellikle AML-

MO, -M1 ve M7 ayırıcı tanı problemi yaratır. Kesin tanı immünofenotipik incelemelerle mümkündür. Myeloblastlar MPO, lizozim içeren immünohistokimya paneli ve kloroasetat esteraz boyası ile lenfoblastlardan ayrılırlar. MPO- olan AML-M7 nin ALL'den ayırımı için megakaryositik diferansiasyonu gösteren immünofenotipik markerlar (CD41, CD61, faktörVIII) uygulanmalıdır. Rejenerasyon gösteren kemik iliğinde immatür lenfoid hücre (hematogon) artışı saptanabilir. Hematogon; dar sitoplazmalı, dens homojen nükleer kromatinli, belirsiz nükleöllü hücrelerdir. Artmış hematogon kemoterapi ya da kemik iliği transplantasyon sonrası ortaya çıkabilir ve ALL ile karışabilir. Hematogon lenfoblast gibi TdT+, CD34+, CD10+ ve HLA-DR+ dir. Ancak hematogon popülasyonu kendi içinde maturasyon gösterdiği için akım sitometri yöntemi ile incelemede immatür ve matür B hücrelerini içeren bir spektrum içinde ekspresyona sahipken, lenfoblastlar homojen ekspresyon gösterirler. İmmünohistokimyasal incelemede hematogon popülasyonu lehine bulgu CD34+ ve TdT+ hücrelerin belirgin gruplaşma oluşturmamaları ve dağınık olmalarıdır (15).

ALL/LBL ayırıcı tanısında hematolenfoid maligniteler içinde çocuklarda Burkitt lenfoma/lösemi, erişkinlerde ise mantle hücreli lenfoma-blastoid varyant, büyük hücreli lenfoma, küçük lenfositik lenfoma yer alır. Ayırıcı tanıda kullanılan en önemli "marker" TdT dir. TdT, ALL/LBL'lerin %95'inden çoğunda pozitif iken diğer non-Hodgkin lenfomalarda negatiftir (2,8,16).

ALL/LBL ayırıcı tanısında hematolenfoid dışı malignitelerden erişkinlerde küçük hücreli akciğer karsinomu, merkel hücreli karsinom, rabdomiyosarkom, çocuklarda Ewing sarkomu/primitif nöroektodermal tümör/PNET ve rabdomiyosarkomu içeren küçük yuvarlak hücreli tümörler kemik iliği tutulumu ile ortaya çıktığında morfolojik olarak tanı problemine yol açabilir. Özellikle CD99, LCA(CD45), sitokeratini içeren panel ALL/LBL ile Ewing sarkomu/PNET ayırımında yetersizdir, pa-nel TdT, CD79 $\alpha$ , CD3 ilave edilmelidir (10,14).

#### KAYNAKLAR

1. Borowitz MJ, DiGiuseppe. Acute lymphoblastic leukemia. In: Knowles DM, ed. Neoplastic Hematopathology. Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins: 2001: 1643-1666.
2. Brazier RM, Keneklis T, Donlon JA, et al. Terminal deoxynucleotidyl transferase in non-Hodgkin's lymphoma. Am J Clin Pathol 80:655, 1983.
3. Brunning RD, Borowitz M, Matutes E, et al. Precursor B lymphoblastic leukemia/ lymphoblastic

lymphoma& Precursor T lymphoblastic leukemia/ lymphoblastic lymphoma. In Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, ed. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon IARC press: 2001: 111-117.

4. Darbyshire PJ, Lilleyman JS. Granular acute lymphoblastic leukemia of childhood: A morphologic phenomenon. J Clin Pathol 40:251, 1987.
5. EGIL(European Group for the Immunological Classification of Leukemias). The value of c-kit in the diagnosis of biphenotypic acute leukemia. Leukemia 12:2038, 1998.
6. Gassman W, Loeffler H, Thiel E, et al. Morphological and cytochemical findings in 150 cases of T-lineage acute lymphoblastic leukemia in adults. Br J Haematol 97:372, 1997.
7. Inhorn RC, Aster JC, Roach SA, et al. A syndrome of lymphoblastic lymphoma, eosinophilia, and myeloid hyperplasia/malignancy associated with t(8;13)(p11;q11): Description of a distinctive clinicopathologic entity. Blood 85: 1881-1887, 1995.
8. KaleemZ, Crawford E, Pathan MH, et al. Flow cytometric analysis of acute leukemias: Diagnostic utility and critical analysis of data. Arch Pathol Lab Med 127:42, 2003.
9. Khalidi HS, Chang KL, Medeiros LJ, et al. Acute lymphoblastic leukemia. Survey of immunophenotype, French-American-British classification, frequency of myeloid antigen expression, and karyotypic abnormalities in 210 pediatric and adult cases.
10. Knowles DM. Lymphoblastic lymphoma. In: Knowles DM, ed. Neoplastic Hematopathology Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins: 2001: 915-952.
11. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, et al. Blast cell vacuoles in childhood lymphoblastic leukemia. Br J Haematol 70:183, 1988.
12. Lin P, Jones D, Dorfman DM, Medeiros LJ. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma: A predominantly extranodal tumor with low propensity for leukemic involvement. Am J Surg Pathol 24:1480, 2000.
13. Navid F, Mosijczuk AD, Head DR, et al. Acute lymphoblastic leukemia with the t(8;14)(q24;q32) translocation and FAB L3 morphology associated with a B-precursor immunophenotype: The Pediatric Oncology Group experience. Leukemia 13: 135-141, 1999.
14. Özdemirli M, Fanburg-Smith JC, Hartmann D-P, et al. Precursor B-lymphoblastic lymphoma presenting as a solitary bone tumor and mimicking Ewing's sarcoma. Am J Surg Pathol 22:795-804, 1998.
15. Rimsza LM, Larson RS, Winter SS, et al. Benign hematogone-rich lymphoid proliferations can be distinguished from B-lineage acute lymphoblastic leukemia by integration of morphology, immunophenotype, adhesion molecule expression, and architectural features. Am J Clin Pathol 114:66, 2000.
16. Thomas DA, Kantarjian HM. Lymphoblastic lymphoma. Hematol/Oncol Clinics North America 15:51-95, 2001.