

Proje No:04 TIP 012.

**EKSTRANODAL VE NODAL
MATÜR T VE NK HÜCRELİ LENFOMA OLGULARINDA
IN-SITU HİBRİDİZASYON YÖNTEMİYLE
EPSTEİN-BARR VİRÜS İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI
Proje Yöneticisi: Prof. Dr. Mine Hekimgil
Proje Yürütücüsü: Dr. Serap Karaarslan**



**EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI
Bornova/İZMİR 2006**

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KISALTMALAR.....	3
GİRİŞ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	5-29
MATERYAL VE METOD.....	30-32
BULGULAR.....	33-42
TARTIŞMA.....	43-49
SONUÇLAR.....	50
ÖZET.....	51
ABSTRACT.....	52
KAYNAKLAR.....	53-67

KISALTMALAR

EBV: Epstein-Barr virüs

EBER: EBV erken RNA

EBNA: EBV nukleer antijen

LMP: Latent membran protein

ISH: *In situ* hibridizasyon

NK: “Natural killer”(doğal öldürücü) hücreler

NHL: non-Hodgkin lenfoma

HL: Hodgkin Lenfoma

PTHL: Periferik T hücreli lenfoma

ABHL: Anaplastik büyük hücreli lenfoma

AİTHL: Anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma

ETTHL: Enteropati tipi T hücreli lenfoma

SPTHL: Subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma

HTLV-1: İnsan T hücreli lösemi virusü tip 1

THR: T hücre reseptörü

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

ALK: Anaplastik lenfoma kinaz

NPM: Nukleofosmin

TIA-1: T hücre intraselüler antijen-1

RT: Revers transkripsiyon

GİRİŞ

“Natural killer” (doğal öldürücü, NK) hücreleri, T hücrelerle yakın ilişkili hücreler olduğu için 2001’de yapılan WHO sınıflamasında “matür T hücreli ve NK hücreli lenfomalar” olarak birlikte ele alınmıştır (1). Matür T ve NK hücreli lenfomalar nadir görülürler ve tüm non-Hodgkin lenfoma (NHL)’ların yaklaşık %12-15’ini oluştururlar (2-4). Bununla birlikte agresif klinik ve prognoz göstermeleri nedeniyle dikkati çekerler (2-6). Kısa yaşam süresine sahip olan bu hastalarda etiyolojik faktörlerin açığa çıkarılması, koruyucu tedavi ve erken tanıya yönelik çalışmalar açısından yararlı olacaktır.

T ve NK hücreli lenfomalarla ilişkisi kanıtlanan etiyolojik faktörleri gözden geçirdiğimizde, öncelikle eskiden beri bilinen coğrafik ve ırksal özelliklerin önemine değinmek gerekir. Örneğin coğrafik özellikler açısından bakıldığında, Asya ülkelerinde görülme sıklığı yüksektir (6, 7). Diğer ırklara kıyasla, Asya ırkında özellikle nazal ve nazal tip NK/T hücreli lenfomalar ve agresif NK/T hücreli lösemilere çok daha sık rastlanır (8, 9). Japonya’da insan T hücreli lösemi virüsü tip 1 (HTLV-1) enfeksiyonuyla erişkin T hücreli lösemi/lenfoma arasında bağlantı kurulmuştur (10). Bilinen etiyolojik faktörlerden son olarak da ileride daha ayrıntılarıyla ele alacağımız Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonundan bahsedebiliriz. Başta nazal NK/T hücreli lenfoma olmak üzere birçok alt grubun EBV ile ilişkisini ortaya koymak için çok sayıda araştırmalar yapılmıştır ve bağlantı net bir şekilde saptanmıştır (6, 11-22). Irksal ve coğrafik özellikler gibi değiştirilme olanağı olmayan nedenler dışlandığında, T ve NK hücreli lenfomalar ile EBV’nin ilişkisi daha da ön plana çıkmaktadır.

EBV virüsüyle genellikle yaşamın ilk yıllarında karşılaşılır. Öyle ki, puberte öncesinde EBV seropozitifliği %50’ye varmaktadır. Çocukluk çağındaki bu enfeksiyonların %50-75’i asemptomatik geçirilir (23). İmmünoşüpresif hastalarda EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalıklarla, sitogenetik anomali içermeyen benign poliklonal hiperplazilerden oligoklonal, hatta monoklonal malign lenfomaya kadar değişebilen antitelerle, EBV enfeksiyonunun ilişkisi saptanmıştır (24, 25). Ayrıca immünoşüpresyon olmadan da EBV ilişkili tümör gelişebilir (25).

Bu bilgiler ışığı altında ülkemizde de ırksal ve coğrafik özellikler göz ardı edildiğinde, bu lenfomalar ile latent EBV enfeksiyonunun ilişkisi azımsanmayacak ölçüde önem kazanmaktadır. Günümüzde bu amaçla kullanılan en duyarlı yöntemlerden biri olan *in situ* hibridizasyon yöntemiyle birçok coğrafik bölgede taramalar yapılmış olmasına karşın, dünya literatüründe ülkemizle ilgili böyle bir epidemiyolojik çalışma yer almamıştır. Araştırmamızda, ektranodal ve nodal matür T ve NK hücreli lenfomalarda *in situ* hibridizasyon yöntemiyle EBV’nin erken RNA’sını (EBER) inceleyerek, EBV latent enfeksiyonunun sıklığını göstermeyi hedefledik (26). Bu konuda veri elde etme amacıyla, bu çalışmada Anabilim Dalımızda yedi yıllık süre (1997-2004) içerisinde T ve NK hücreli lenfoma tanısı alan 62 olguda farklı alt tiplerle EBV enfeksiyonunun ilişkisi incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

HÜCRE KÖKENİ İLE T VE NK HÜCRE GELİŞİMİ

Bilindiği gibi hücrelerin kökeni, lenfoid neoplazilerin sınıflamasında oldukça önemli rol oynamaktadır. Kemik iliğindeki pluripotansiyel kök hücreden B, T ve NK hücrelerine olgunlaşabilen lenfoid kök hücreler gelişir. T hücre prekürsörleri olgunlaşma sürecinde kemik iliğinden dolaşıma, daha sonra da timusa gelip, burada olgunlaşırlar. Timusta vücuda zarar verme potansiyeli olan T hücreler apoptozise giderken, yararlı olanlar tutulur.

NK hücreleri, büyük granüler lenfosit morfolojisindedir ve T hücrelerle aynı immünojenotipik ve fonksiyonel özelliklere sahip oldukları için T hücrelerle yakın ilişkili kabul edilirler. Sonuç olarak, T ve NK hücreleri CD34⁺ hematopoetik kök hücreden gelişirler. CD34⁺ kök hücreler ortak lenfoid progenitörlere, bu progenitörler de bipotansiyelli T/NK progenitör hücrelere ve ardından T veya NK progenitör hücrelerine gelişme gösterirler. Sonuçta T ve NK hücreler CD3ε ekspres eden ortak bir T/NK progenitör hücreden gelişirler, ancak bu progenitör hücrenin artık B hücrelere diferansiyel olma kapasitesi yoktur (27).

T hücreler yüzeylerindeki T hücre reseptörü (THR) aracılığı ile antijenleri tanırlar. Her bir T hücresi yüzeyinde kendisine özgü antijene bağlanma özelliği gösteren THR'leri içerir. T hücre gelişimi sırasında, THR'yi kodlayan genler çok sayıda gen segmentinin rearanjmanı sonucunda oluşurlar. Ortak T/NK progenitör hücreler, THR gen rearanjmanları başladığı andan itibaren NK hücrelerine gelişme kapasitelerini kaybederler (21). Matür T hücreler CD3, THR'nin αβ veya γδ zincirleri ile CD4 veya CD8 içerirler. Matür T hücreli lenfomalarda da bu immünojenotipe benzerlik izlenir, ancak CD4 ve CD8 kaybı ya da birlikte pozitifliği gibi aberasyonlarla birlikte, THR geni klonal rearanjman gösterir.

NK hücreleri ise CD56 (N-CAM) öncelikli olmak üzere, CD16 ve CD57 gibi NK hücre belirleyicileri yanısıra sitoplazmik CD3ε zincirini ekspres ederler, fakat yüzey CD3 bulunmaz. Gerçek NK hücreli lenfomalar da normal eşdeğerlerine benzer şekilde CD56 pozitifdir ve sitoplazmalarında dallanmış CD3ε içermeleri nedeniyle, immünohistokimyasal incelemede sitoplazmik CD3 gibi bazı T hücre antijenlerini ekspres ederler. Ancak T hücreli lenfomalardan farklı olarak, yüzey CD3 ve THR'nin αβ ve γδ zincirleri ile THR gen rearanjmanı göstermezler, THR genleri "germline" konfigürasyonundadır.

Ancak parafine gömülü dokularda yüzey CD3 antijeni ile sitoplazmik CD3 antijeninin ayrımı mümkün olmadığı için, yalnızca parafine gömülü örneklerin bulunduğu durumlarda T ve NK hücre fenotipinin net olarak ayırt edilmesi güçtür. Ancak CD5 pozitifliği kuvvetle T hücre fenotipi lehine bir bulgudur (29). Akım sitometri ile yüzey CD3'ün gösterilmesi ve "Southern blot" analizinde monoklonal THR gen bantlarının bulunması bu hücre dizilerinin ayrımında yardımcıdır ve bu iki işlem mümkün olduğunca rutin olarak uygulanmalıdır. Ayrıca imprint preparatların Giemsa boyamasında büyük granüler lenfosit morfolojisi NK hücre serisi yönündedir, fakat NK benzeri bir grup T hücrenin benzer morfolojiye sahip olabileceği unutulmamalıdır.

Genelde T hücreli lenfomaların çoğu nodal tutulum gösterirken, sitotoksik T hücreli lenfomaların çoğu ektranodal bölgeleri tutar, NK hücreli lenfomalar da sıklıkla benzer şekilde ektranodal kökenlidir. Sonuç olarak, bu iki lenfoid seriden gelişen lenfomalarda klinik, histolojik ve immünofenotipik özellikler benzemektedir. Aynı progenitör hücreden gelişen neoplazilerde ortak bulgulara rastlanması çok şaşırtıcı değildir. Bu nedenle bu iki hücre grubundan gelişen tümörler WHO grubu tarafından birlikte sınıflandırılmıştır (1).

SINIFLANDIRMA

T hücreli lenfomalar WHO sınıflandırmasında prekürsör (fenotipik olarak immatür) ve matür kategorilere ayrılmıştır (1). T hücreli lenfomalarda morfolojik bulgular oldukça geniş bir spektrum çizer. B hücreli lenfomalar gibi özgün sitolojik ve immünofenotipik özellikleri olmadığı için sınıflandırmada kullanılamaz ve ayrıca klinik özelliklerin de göstergesi olabilecek net bir morfolojik parametre yoktur. Tüm parametreler içinde T ve NK hücreli lenfomaların tanımlanmasında en önemlisi klinik özellikleridir. Öyle ki bazıları özgün klinik sendromlarla karşımıza çıkar ve bu durum hücre orjininden daha önemlidir (4). Bu grup lenfoma olgularında sadece sitolojik özelliklerle tanıya gidilemediği için, bir tümörü tanımlarken bütün özellikleri bir araya getirilerek, anatomik lokalizasyon, klinik özellikler, EBV pozitifliği, immünofenotipik ve genotipik özelliklerin hepsini değerlendirerek tanı konulmaya çalışılır.

Bu nedenle WHO sınıflandırılması multiparametrik bir yaklaşımla, yani morfolojik, immünofenotipik, genetik ve klinik özellikler birlikte ele alınarak yapılmıştır (1). Bu veriler eşliğinde Tablo 1’de de görüldüğü üzere matür T hücreli ve NK hücreli lenfomalar başvuru sırasında klinik olarak tutulum bölgelerine dayanarak lösemik/dissemine, deri, diğer ektranodal ve nodal şeklinde dört alt grup altında ele alınmaktadır (2, 4, 28).

Ancak NK hücreli lenfomaların sınıflandırması ve hücre kökenleri halen tartışmalı bir konudur. Bugün için T hücreli neoplazilere göre daha az bilinen NK hücreli neoplazilerin de, T hücreli neoplazilere benzer şekilde, prekürsör veya matür NK hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir. Oshimi ve ark.larının (29) ilk kez 1999’da önerdikleri NK hücreli hematolojik antiteler altı kategori altında toplanmaktadır. Bunlardan prekürsör NK hücreli neoplaziler, myeloid/NK hücreli prekürsör akut lösemi, prekürsör NK hücreli akut lenfoblastik lösemi ve blastik NK hücreli lenfoma; matür NK hücreli neoplaziler ise, agresif NK hücreli lösemi/lenfoma, nazal tip NK hücreli lenfoma ve kronik NK lenfositozdur. Ancak normal NK hücrelerinin gelişim yolu ve NK hücreli neoplazilerin nadir oluşu nedeniyle bu tümörlerin bir kısmının tanımları ve özellikleri WHO sınıflamasında yer almamaktadır.

WHO sınıflamasına giren NK hücreli neoplaziler, ektranodal NK hücreli lenfoma (nazal tip), agresif NK hücreli lösemi ve blastik NK hücreli lenfomadır (1). Sonuç olarak, WHO sınıflamasında iki NK hücreli lenfoma alt tipi mevcuttur ve bunlar nazal tip NK hücreli lenfoma ile blastik NK hücreli lenfomadır. REAL sınıflamasında (30) anjiosantrik lenfoma olarak adlandırılan NK/T hücreli lenfomalar, WHO sınıflamasında (1) ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip olarak adlandırılmıştır.

Matür T ve NK hücreli lenfomaların yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı WHO sınıflamasında yeterince tanımlanmaması ve özellikle Asya’da daha sık görülmeleri

nedeniyle, öncelikle Japon araştırmacılar bu konuda geniş serileri tanımlayan araştırmalar yayınlamışlardır. Örneğın Chan ve ark.larının (16, 31) periferik T ve NK hücreli lenfomaların sitotoksik fenotip özellikleri üzerine yaptıkları çalışmalarda, nazal NK/T hücreli lenfomalar, anjiosantrik lenfoma, agresif NK hücreli lösemi (büyük granüler hücreli lösemi), intestinal T hücreli lenfoma ve ABHL'nın sitotoksik profil sergilediği ve ilk üç antitenin EBV ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Tablo 1. Matür T ve NK hücreli lenfomaların WHO histolojik sınıflaması (1).

	ICD-O kodu
LÖSEMİK/DİSSEMİNE	
T hücreli prolenfositik lösemi	9834/3
T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi	9831/3
Agresif NK hücreli lösemi	9948/3
Erişkin T hücreli lösemi / lenfoma	9827/3
DERİ	
Blastik NK hücreli lenfoma ¹	9727/3
Mikozis fungoides	9700/3
Sezary sendromu	9701/3
Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma	9718/3
Lenfomatoid papülozis ²	9718/1
DİĞER EKSTRANODAL	
Ekstranodal NK / T hücreli lenfoma, nazal tip	9719/3
Enteropati tipi T hücreli lenfoma (ETTHL)	9717/3
Hepatosplenik T hücreli lenfoma	9716/3
Subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma (SPTHL)	9708/3
NODAL	
Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma (AİTHL)	9705/3
Periferik T hücreli lenfoma (PHTL), spesifiye edilemeyen	9702/3
Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL)	9714/3

¹ Hücre kökeni ve diferansiyasyon evresi bilinmeyen bir neoplazmdir.

² Klinik olarak neoplastik bir hastalık olarak algılanmamaktadır.

Ohshima ve ark.larının (32) ekstranodal olgular üzerine yaptığı 144 olguluk bir çalışma sonucunda ekstranodal T ve NK hücreli lenfomalar hücre kökenlerine göre NK hücreli tip, sitotoksik T lenfosit (STL) tipi ve non-NK/STL tipi olarak üçe ayrılmıştır. Ayrıca anatomik lokalizasyon ve klinik özellikler de bu sınıflamaya dahil edilmiştir. NK hücre fenotipindekiler, lenfoblastik tip, nazal/nazal tip NK hücreli lenfoma ve NK hücreli lösemi olarak sınıflanmıştır. STL fenotipindekiler, ABHL, kutanöz tip, intestinal, γδ T hücreli tip ve spesifiye edilemeyen tip olarak tanımlanmıştır. Non-NK/STL grupta ise, erişkin T hücreli lösemi/lenfoma, mikozis fungoides ve spesifiye edilemeyen tip vardır. Bu araştırma sonucunda erişkin T hücreli lösemi/lenfoma ve mikozis fungoides dışında, çoğu ekstranodal T ve NK hücreli lenfomanın, NK hücre veya STL tipi sitotoksik fenotipte

olduğu ve sıklıkla EBV enfeksiyonu ile ilişki gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca ABHL dışında bu iki hücre tipinden köken alan tümörlerin kötü prognoz gösterdiği tanımlanmıştır.

GÖRÜLME SIKLIĞI

Matür T ve NK hücreli neoplaziler oldukça nadirdir. Amerika, Asya, Avrupa ve Güney Afrika'yı da içeren geniş çaplı çalışmalarda tüm NHL'lerin %12-15'ini oluşturdukları görülmüştür (2, 3). Bu grup içerisinde en sık görülen iki alt tip, tüm NHL'lerin %3,7'sini oluşturan periferik T hücreli lenfoma (PTHL), spesifiye edilmeyen ile %2,4'ünü kapsayan anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL)'dir. Diğer matür T ve NK hücreli neoplaziler, tüm NHL'ler içerisinde %2'den daha düşük oranda görülür. Dağılımlarına bakıldığında, anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma (AITHL) %1,2, nazal tip NK/T hücreli lenfoma %1,4, enteropati tipi T hücreli lenfoma (ETTHL) <%1, hepatosplenik T hücreli lenfoma <%1 ve erişkin T hücreli lösemi/lenfoma <%1 olarak bulunmuştur.

Çocuklarda ise matür T ve NK hücreli lenfomalar nadir görülmektedir (33). En sık görülen matür T hücreli malignite ABHL'dir ve tüm yaş grupları içerisinde NHL'lerin %2,4'ünü oluştururken, pediatrik yaş grubunda %30'unu oluşturur (33). Bu yaş grubunda görülen diğer T ve NK hücreli neoplaziler sitotoksik hücrelerden gelişir ve sıklıkla NK hücresi veya $\gamma\delta$ T hücre kökenlidir. Bu hücreler sitotoksik efektör hücrelerdir ve doğal ("innate") immün sistemin komponentleridir, dolayısıyla aktive olmaları için antijen sensitizasyonu gerekmez. Pediatrik hematolojik neoplaziler daha çok immün sistemin bu erken ya da primitif komponentinden köken alırken, immün sistemin daha matür bir komponenti olan antijen uyarımlı ("adaptive") immün sistem tümörleri çok nadir olarak görülmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Bilindiği gibi, T hücreli ve NK hücreli lenfomalar coğrafik bölgeler ve ırklara bağlı olarak belirgin insidans farkları gösterirler. Genelde matür T ve NK hücreli lenfomalar, özellikle ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip ve agresif NK hücreli lösemi diğer ırklara kıyasla Asya ülkelerinde ve ırkında daha sık görülmektedir (7-9). Bu farklılıklar gerçek bir bölgesel ve irksal sıklık artışına bağlı olsa da, foliküler lenfoma gibi Avrupa ve Kuzey Amerika'da sık görülen B hücreli lenfomaların Asya'da daha az görülmesine bağlı rölatif bir yüksekliğin katkısı da reddedilemez (1). Alt tiplerle ilgili coğrafik dağılım farkları daha sonra tartışmada detaylı olarak ele alınacaktır.

Bugün için Japonya'da T hücreli lenfomaların risk faktörlerinden birinin HTLV-1 enfeksiyonu olduğu net olarak bilinmektedir. Endemik bölgelerde HTLV-1 seropozitifliği %8-10, yaşam boyu erişkin T hücreli lösemi/lenfoma gelişme riski kümülatif olarak seropozitif erkeklerde %6,9, kadınlarda %2,9'dur (10).

NK hücreli ve T hücreli lösemi ve lenfomaların gelişiminde önemli rolü olduğu bilinen bir diğer viral ajan da EBV'dir (34). WHO sınıflamasında NK hücreli neoplaziler;

ekstranodal NK hücreli lenfoma (nazal tip), agresif NK hücreli lösemi ve blastik NK hücreli lenfoma olmak üzere üç ayrı antite olarak ele alınmaktadır ve blastik NK hücreli lenfoma dışında NK hücreli neoplazilerin tümünün EBV enfeksiyonuyla kuvvetli bağlantısı vardır (21, 22). Ekstranodal NK hücreli lenfoma, nazal tip ve agresif NK hücreli lösemi, EBV ile yakın ilişkili bulunan, benzer epidemiyolojik özellikler sergileyen iki antitedir (35). Nazal ve nazal tip ekstranodal NK/T hücreli lenfoma ve agresif NK hücreli lösemi diğer ırklara kıyasla Asya ırkında çok daha sık görülmektedir (9). Hong Kong'da nazal NK/T hücreli lenfomalar tüm lenfomalar içinde %8 dolayında görülürken, Avrupa ve Kuzey Amerika'da bu oran %1'in altındadır (33). Ayrıca Meksika, Güney ve Orta Amerika'daki Amerika yerlilerinde de risk artışı söz konusudur (11, 13, 18, 36). Bugün için Asya ırkında ekstranodal NK/T hücreli lenfomaların (nazal ve nazal tip) EBV ile ilişkisi açık bir şekilde ortaya konabilirken (17), diğer matür T ve NK hücreli lenfoma tiplerinin de irksal ve bölgesel özellikler sergileyen bir epidemiyolojik dağılım gösterdiği dikkati çekmektedir (4). Nazal NK/T hücreli lenfomaların EBV enfeksiyonuyla ilişkisi Japonya, Kore, Meksika ve Fransa gibi ülkelerde yapılan geniş serili çalışmalarla gösterilmeye çalışılmıştır (11, 13, 14, 16, 18). Fakat dünya literatüründe ülkemizle ilgili böyle bir epidemiyolojik araştırma bulunmamaktadır.

Birçok ülkede bu konuyla ilgili çalışmalar yapılmış ve ilişkinin ırktan bağımsızlığı diğer alt tiplerde de ortaya çıkarılmıştır. Çölyak hastalığıyla ilişkisi net bir şekilde ortaya konan enteropati tipi T hücreli lenfomalar Güney Amerika'da EBV ile ilişkilendirilmiştir (19). Anjiyoimmünoblastik lenfomaların %75'inden fazlasında latent EBV enfeksiyonu saptanmıştır (11). $\gamma\delta$ T hücreli lenfomalar üzerine yapılan bazı çalışmalarda benzer şekilde bu lenfomalar da EBV ile ilişkilendirilmiştir (37, 38).

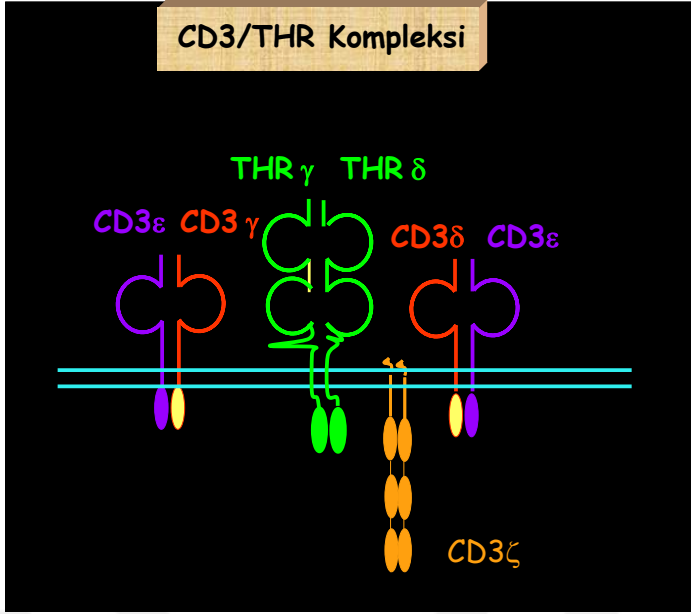
Ayrıca literatürde postransplant hasta grubunda görülen B hücreli lenfomalar yanısıra, nadir olarak görülen T ve NK hücreli lenfomaların da EBV ile ilişkisinin bulunduğu saptanmıştır (4, 39, 40).

ETTHL kuzey Avrupalılarda daha sık rastlanan bir HLA tipi ile ilişkilendirilmiştir. Hastaların çoğunda çölyak hastalığının karakteristik özelliği olan HLA DQA1*0501, DQB1*0201 genotipi bulunur (33).

FİZYOPATOLOJİ

Matür T hücreli lenfomalar, köken aldıkları matür ya da posttimik T lenfositlerin immünofenotipik özelliklerine sahiptirler. T hücreler, $\alpha\beta$ veya $\gamma\delta$ zincir içeren T hücreler olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar (41). Bu ayrımın temeli T hücre reseptörünün yapısına bağlıdır. T hücre reseptörünün $\alpha\beta$ veya $\gamma\delta$ zincirleri dışta değişken (V) ve sabit (C) kısımlara sahiptir. CD3 her iki hücre tipinde de bulunur ve aynı yapıdadır. T hücre reseptörü CD3 ile dimer yaparak hücre yüzeyinde bir kompleks oluşturur. CD3 kompleksi γ , δ ve ϵ zincirleri içerir (Şekil 1).

NK hücrelerinin ise tam oluşmuş bir T hücre reseptör kompleksi yoktur, ancak genellikle sitoplazmasında CD3'ün ϵ zincirlerini eksprese ederler. Bu intrasitoplazmik ϵ zincirleri CD3'e karşı geliştirilmiş poliklonal antikorlar tarafından tanınır.



Şekil 1. T hücre reseptörü ve CD3 kompleksi.

$\gamma\delta$ T hücreleri CD4, CD8 ve genellikle CD5 negatiftir. Ancak küçük bir alt grubu CD8 pozitifdir. $\gamma\delta$ T hücreleri antijen tanıma açısından sınırlı role sahiptirler ve daha primitif tip bir immün yanıtı neden olurlar. Tüm normal T lenfositlerin %5'inden azını oluştururlar ve vücutta sınırlı dağılım gösterirler. Dalağın kırmızı pulpası ve intestinal epitel başta olmak üzere, nadir olarak görülen $\gamma\delta$ T hücreli lenfomaların ortaya çıktığı diğer epitelyal bölgelerde izlenirler (42-44).

$\alpha\beta$ T hücreleri CD4 pozitif “yardımcı T hücreler” ve CD8 pozitif “sitotoksik T hücreler” olmak üzere iki alt tipe ayrılır ve sırasıyla sitokin sekresyonu ve sitotoksik immün reaksiyondan sorumludurlar. Normal lenfoid dokular ve malign hastalıklarda CD4 pozitif hücre oranı, CD8 pozitif hücre oranından daha fazladır. CD4 pozitif hücreler sitokin sekresyon profiline göre Th1 hücreler ve Th2 hücreler olarak ikiye ayrılır. Th1 hücreler IL-2 ve IFN γ , Th2 hücreler ise IL-4, 5, 6, 10 sekresyonu yaparlar (41). Th1 hücreler diğer T hücrelerine ve makrofajlara yardımcı olurken, Th2 hücreler B hücrelerine antikor üretiminde yardımcı görev alır (45).

Spesifik kimokin veya sitokin ekspresyonu profilleri ile T hücreli lösemi ve lenfomaların alt tiplerini korele eden çok az sayıda çalışma vardır ve genelde immün ekspresyon ile alt tipler arasında bir bağlantı bulunmamıştır (46). Ancak klinik bulgulardan birçoğu neoplastik hücreler tarafından salgılanan sitokinlere bağlanabilir (35). Örneğin erişkin T hücreli lösemi/lenfomada görülen hiperkalsemi, neoplastik hücreler tarafından salgılanan osteoklast aktive edici faktörlere bağlıdır (47, 48). Birçok T ve NK hücreli neoplazide görülen hemofagositik sendrom ise, hem sitokin, hem de kemokinlerin salgılanmasına bağlanmıştır (49, 50).

NK hücreler, sitotoksik T hücrelerle bazı ortak belirleyicilere ve fonksiyonlara sahiptir. NK hücreleri T hücrelerin de eksprese edebildiği belirleyicilerden CD2, CD3 ϵ , CD7, CD8, CD56 ve CD57 ile pozitifdir. Ancak NK hücreleri genellikle CD16 pozitif iken,

T hücreleri daha nadir pozitifdir. Hem NK hücreleri, hem de sitotoksik T hücreler granzim B, perforin ve T hücre intraselüler antijen-1 (TIA-1) gibi sitotoksik proteinler salgırlarlar (51). Dolayısıyla, bu antijenler hem sitotoksik T hücreli, hem de NK hücreli neoplazilerde pozitif bulunabilirler. WHO sınıflamasındaki ektranodal ve nodal grupta yer alan antitelerden ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip, ETTHL, hepatosplenik T-hücreli lenfoma, SPTHL ve ABHL'de sitotoksik protein ekspresyonu görülür. PTHL, spesifiye edilemeyen gruptaki olgularda nadiren sitotoksik fenotip izlenirken, AITHL'de görülmez.

TANI YÖNTEMLERİ

Matür T ve NK hücreli neoplazilerde doğrudan tanıya götürecek özgün bir kriter mevcut değildir, ancak tanıyı destekleyici birtakım ipuçları bir araya getirilerek tanıya varılır. Akım sitometri T hücreli malignitelere tanı konmasında yardımcıdır, fakat THR β zincirinin değişken bölgesinin (V β) kantitatif tayini dışında, genellikle T hücre klonalitesinin saptanmasında kullanılamaz. Aberran T hücre fenotipi, örneğin normalde eksprese edilen bazı T hücre antijenlerinin kaybı veya azalmış ya da artmış ekspresyonu veya normalde bulunmayan bazı antijenlerin ekspresyonu gibi bulgular klonalite lehinedir. Akım sitometri ile PTHL olgularının %90'ında aberran fenotip görülmektedir (52). Bilindiği gibi, akım sitometri için taze doku gerekmektedir ve genelde örnekler tesbitlenerek gönderildiği için, rutin uygulamada parafin kesitlerde immünohistokimyasal yöntemlerle elde edilen sonuçlarla T ve NK hücreli neoplazi açısından ayrıma gidilmektedir.

Ancak bazı nadir vakalarda T ve NK hücre fenotipinin ayrımı zor olabilir. Bu durumda devreye moleküler genetik yöntemler girmektedir. "Southern blotting" yöntemiyle THR gen rearanjmanı ile T hücre klonalitesi gösterilebilir. Ancak bilindiği gibi THR gen rearanjmanı T hücreli lenfomaların hepsinde bulunmamaktadır (53). Polimeraz zincir reaksiyonuyla (PCR) ise T hücre klonalitesi tayini açısından "Southern blotting" yöntemine göre daha duyarlı bir yöntemdir ve parafin bloklara uygulanabilmesi de kullanımını kolaylaştırıcı bir özelliktir (54, 55).

MORFOLOJİK ÖZELLİKLER

Genel olarak lenf nodülünün normal yapısını tamamen ortadan kaldıran (56), nadiren foliküler, perifoliküler ve parakortikal nodüler büyüme paterni de gösterebilen infiltrasyonlar izlenir (57-59). ABHL gibi bazı nodal PTHL'ler interfolliküler ya da intrasinüzoidal infiltrasyon gösterebilir. Sıklıkla vasküler yapılarda artış dikkati çeker (56). Neoplastik hücrelerin arasında düzgün sınırlı küçük gruplar oluşturan histiyositler vakaların %99'unda bulunur (60). Hüresel içerik minimal atipi gösteren küçük hücrelerden, anaplastik özellikler gösteren büyük hücrelere dek değişir. Örneğin ABHL, erişkin T hücreli lösemi/lenfoma ve ektranodal NK/T hücreli lenfoma gibi alt tiplerde bu morfolojik spektrumu izlemek mümkündür. Ayrıca bazı alt tipler arasında ortak morfolojik özellikler söz konusudur. Örneğin ektranodal sitotoksik T hücreli ve NK hücreli lenfomalar, belirgin apoptozis, nekroz, anjiosantrik ve anjioinvaziv lezyonlar gibi ortak bazı morfolojik özellikler gösterirler. Nükleer pleomorfizm ve şeffaf sitoplazmalar sık görülen ortak sitolojik özelliklerdir.

Bu antitelerde ayırıcı tanı zorluğu çekilebilir (61). Bazı alt gruplarda küçük büyütmeden de dikkati çeken Hodgkin hücrelerine veya B hücreli lenfomalardaki lenfoplasmasitoid hücrelere benzer büyük hücreler olabilir. Bu ilk bakışta yanıtıcı olarak Hodgkin lenfoma (HL) veya lenfoplasmasitoid lenfoma izlenimi verir.

NK/T hücreli lenfomalarda hastalığın erken dönemlerinde polimorfik bir infiltrasyon mevcuttur ve sadece sitolojik özelliklere bakarak tanı koymak oldukça zordur. NK/T hücreli nazal tip lenfomalarda anjiosantrik, anjiinvaziv ve anjiodestrüktif bir patern görülür. Bu görünüm enfeksiyonla karışabilir. Bazen de enfeksiyon üzerine süperimpoze olur ve bu durumda ayırıcı tanı güçlüğü daha da çarpıcıdır (62).

İMMÜNOFENOTİPİK ÖZELLİKLER

İmmünofenotip tayininde kullanılan T ve/veya NK hücre belirleyicileri Tablo 2’de görülmektedir. Ancak B hücreli lenfomalardan farklı olarak, bunlar arasında monoklonaliteyi gösteren bir immünofenotip belirleyicisi yoktur. Pozitiflikten ziyade, bir T hücre belirleyicisinin kaybı veya aberran ekspresyonu neoplastik proliferasyon yönünde önemli bir bulgudur.

Tablo 2. İmmünofenotip tayininde kullanılan T ve/veya NK hücre belirleyicileri.

<u>T hücre belirleyicileri</u>	<u>NK hücre belirleyicileri</u>
TdT (prekürsör fenotip)	CD16
CD1a (prekürsör fenotip)	CD56
CD2	CD57
CD3	
CD4	<u>Sitotoksik fenotip belirleyicileri</u>
CD5	Granzim B
CD7	Perforin
CD8	TIA-1

Bazı antijenler bazı antitelerle ilişkili görünse de, çoğu T hücreli lenfoma alt tipinde özgün bir immünofenotipik profil yoktur. Örneğin CD30 ABHL’nin belirleyicisi gibi görünse de, daha az oranda diğer T ve B hücreli lenfomalarda ve esas olarak da HL’de neoplastik hücrelerde pozitif bulunur. Benzer bir belirleyici CD56’dır. CD56 nazal NK/T hücreli lenfomaların karakteristik bir belirleyicisi olmasına karşın, diğer T hücreli lenfomalarda ve hatta plazma hücre neoplazilerinde de pozitif bulunur (17, 63).

Ayrıca bu antitelerin içinde immünofenotipik özellikler açısından varyasyonlar söz konusu olabilir. Örneğin hepatosplenik T hücreli lenfomalar genellikle $\gamma\delta$ T hücre fenotipindedir, ancak az sayıda bir kısmı $\alpha\beta$ fenotipindedir.

MOLEKÜLER GENETİK ÖZELLİKLER

Daha önce de vurgulandığı gibi, T hücreli malignitelerde aberran immünofenotipin bulunması malignite yönünde bir kriter olarak kullanılabilse de, B hücreli lenfomalardan farklı olarak monoklonaliteyi gösteren bir T hücre immünofenotip belirleyicisi yoktur (). Bu nedenle T hücreli lenfoproliferatif hastalıklarda klonalitenin değerlendirilmesi amacıyla moleküler çalışmalar, özellikle de THR genlerinin rearanjmanını göstermek üzere PCR veya Southern Blot çalışmaları gereklidir (54, 55). Bugün için çoğu matür T ve NK hücreli neoplazide spesifik bir genetik anormallik tanımlanmamıştır. Nadir birkaç istisnadan biri ABHL'de görülen t(2;5) ve varyasyonlarıdır (61, 65). Dolayısıyla çoğu matür T ve NK hücreli neoplazinin moleküler patogenezi henüz aydınlatılmayı beklemektedir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Matür T ve NK hücreli lenfomalar, B hücreli lenfomalar ve HL'lerle kıyaslandığında agresif klinik özellikler, tedaviye yetersiz yanıt ve kısa yaşam süresi gibi özelliklerle dikkati çekerler (2, 26). Bu durum mortalite oranı yüksek olan NK hücreli neoplazilerde daha da çarpıcıdır (22, 28, 35, 66).

Tedaviye en iyi yanıt veren T hücreli lenfoma ABHL'dir. Özellikle çocukluk döneminde anaplastik lenfoma kinaz (ALK) pozitif olan ABHL olguları oldukça iyi prognoza sahiptir (33). Bunu NK/T hücreli lenfoma, AİTHL ve PTHL, spesifiye edilemeyen şeklinde tanı alan olgular takip eder (8). Tedaviye yanıtın kötü olması bu tümörlerde intrensek ilaç rezistansına bağlı olabilir (67). Ayrıca matür T hücreli lenfomaların çoğu ileri evre hastalıkla ortaya çıkmaktadır ki, bu da kötü prognostik bir faktördür. En önemlisi de, nadir görülmeleri nedeniyle özgün tedavi protokollerinin geliştirilememiş olması, genelde B hücreli lenfomalara uygulanan standart tedavi protokollerinin kullanılması, tedaviye yetersiz yanıt alınmasının başlıca nedenlerinden biridir. Günümüzdeki yaklaşım, NK/T hücreli lenfomalarda yüksek doz kemoterapi ve hematopoetik kök hücre nakli şeklindeki agresif tedavi modellerinin tercih edilmesi şeklindedir.

DERİ DIŞINDAKİ EKSTRANODAL VE NODAL T VE NK HÜCRELİ NEOPLAZİLERİN ÖZGÜN ÖZELLİKLERİ

Bu bulgularla WHO sınıflamasında dört geniş klinik grup altında ele alınan matür T ve NK hücreli neoplazilerin, lösemik/dissemine ve kutanöz tutulum gösteren formları dışında kalan iki ana grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Aşağıda bu iki grubun, yani ektranodal (deri dışı) ve nodal T ve NK hücreli neoplazilerin genel özellikleri ele alınmıştır.

EKSTRANODAL (DERİ DIŞI) T VE NK HÜCRELİ NEOPLAZİLER

I. EKSTRANODAL NK/T HÜCRELİ LENFOMA, NAZAL TİP

Ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip geniş bir morfolojik spektrum gösteren, ektranodal tutulumun hakim olduğu, anjiosantrik infiltrasyonlarla karakterli bir lenfoma tipidir. Bu olguların büyük çoğunluğu NK hücreli (EBV⁺ CD56⁺) olmasına karşın, az sayıda da olsa sitotoksik T hücre fenotipine (EBV⁺ CD56⁻) sahip olgular da görülebildiği için WHO sınıflamasında “NK/T hücreli” olarak adlandırılmışlardır (1). Ayrıca, en sık görülen tutulum bölgesi nazal kavite olmasına karşın, farklı lokalizasyonlarda da görülebildiği için, WHO sınıflamasında bu antitenin adı “ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip” olarak detaylandırılmıştır. Ancak primer nazal tutulum gösteren olgular “nazal NK/T hücreli lenfoma” olarak da tanımlanabilmektedir.

Hücre kökeni: Aktive NK hücreler veya nadiren sitotoksik T lenfositlerden köken alır.

Sinonimleri: REAL’de anjiosantrik T hücreli lenfoma (30); **Working Formulation**’da çeşitli kategoriler (küçük lenfositik, diffüz küçük çentikli hücreli, mikst küçük ve büyük hücreli, diffüz büyük hücreli, immünoblastik); **Kiel**’de pleomorfik T hücreli lenfoma, küçük, orta büyüklükte ve büyük hücreli tipte; ve **daha eski diğer sınıflamalarda** malign midline retikülozis; polimorfik retikülozis; letal midline granülom; anjiosantrik immünoproliferatif lezyon gibi birçok terminolojik terim bu tümörü tanımlamak için farklı zamanlarda kullanılmıştır (1, 68-70).

Epidemiyoloji: Kore, Japonya ve Çin başta olmak üzere Güneydoğu Asya, Meksika ve Peru öncelikli olmak üzere Güney ve Orta Amerika’da, erişkinlerde (ortalama yaş 50) sık görülür (12, 71). Nazal lokalizasyonlu olgular erkeklerde, ektranodal olgular ise kadınlarda daha sık görülmektedir (72). İmmünoşüpre hastalarda ve posttransplant olgularda da görülebilir (39).

Etiyoloji: Nazal NK/T hücreli lenfoma olgularında, hastaların etnik kökeni ne olursa olsun, EBV ile kesin bir ilişki ortaya konmuştur (3, 11, 13, 14, 16, 18). EBV’nin tümörün etiopatogenezendeki rolü kesin olarak bilinmemektedir. Ancak burun dışındaki organlarda ortaya çıkan nazal tip NK/T hücreli lenfomalar Asya’lı hastalarda EBV ile kuvvetli bir ilişki göstermesine karşın, aynı ilişki beyaz ırkta gösterilememiştir (17).

Tutulum bölgeleri: En sık tutulum bölgesi olan nazal kavite yanısıra, nazofarinks, damak, üst solunum yolu, deri ve yumuşak doku, gastrointestinal sistem ve testiste de sık olarak karşımıza çıkar (17, 35). Bazen sekonder lenf nodülü yayılımı olabilir (73-80).

Klinik:

Nazal tutulum: Nazal bölgeyi tutanlar nazal kitle, obstrüksiyon, epistaksis, yüzün orta hattında destrüksiyon yapan lezyon gibi semptomlarla karşımıza çıkar. Yüzün orta hattında destrüksiyon yapan kitleler için kullanılan “letal midline granülom” terimi, yalnızca klinik terminolojiye sınırlandırılmalıdır. Nazofarinks, paranazal sinüsler, orbita, oral kavite, damak ve orofarinkse yayılım görülebilir. Dolayısıyla damak destrüksiyonu, orbitada şişme ve ödem belirgin olabilir. Bazen kranial sinirler tutulabilir. Genelde başvuru sırasında hastalık üst solunum ve sindirim yoluna sınırlıdır ve kemik iliği tutulumu çok nadirdir. Ancak hızlı klinik seyir ile deri, gastrointestinal sistem, testis ve servikal lenf nodülü yayımı görülebilir. Terminal dönemde kemik iliğine yayılarak lösemik faza girebilir. Bazı olgularda hemofagositik sendrom gelişebilir (75, 81).

Ekstranazal tutulum: Deri lezyonu sıklıkla nodüler ve ülseredir. Gastrointestinal sistemde ise perforasyonlarla karşımıza çıkar. Genelde başvuru sırasında çok sayıda ekstranodal organ tutulumu söz konusudur, dolayısıyla hastalığın evresi yüksektir (72). Ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar görülebilir (17, 74, 78, 82). Nazal NK/T hücreli lenfomalarda ilk tanı sırasında kemik iliği tutulumu, olguların %10’undan azında görülür ve histolojik düzeyde değerlendirmenin güçlüğü nedeniyle, *in situ* hibridizasyon yöntemiyle EBER pozitifliğinin gösterilmesi neoplastik infiltrasyonun ayırt edilmesinde yardımcı olabilir (83). Dissemine hastalıkta lenf nodülü, kemik iliği ve kan tutulumu görülür, ancak bu durumda da agresif NK hücreli lösemi ile benzer özellikler söz konusudur ve ayırıcı tanı mümkün olmayabilir. Ayrıca, agresif NK hücreli lösemisinin ekstranazal NK hücreli lenfomanın lösemik fazı olabileceği de öne sürülmüştür (72).

Histopatolojik özellikler: Mukozal ülserasyon, diffüz polimorfik veya kısmen monomorfik neoplastik lenfoid infiltrasyon, tümör hücrelerinin anjiosantrik ve anjiodestrüktif infiltrasyonları, kan damarlarında fibrinoid değişiklikler, koagülasyon nekrozu ve apoptotik cisimler sık olarak görülür (84). Geniş bir sitolojik spektrum gösteren neoplastik hücreler küçük, orta, büyük ya da anaplastik hücre hakimiyeti gösterirler. Ancak genellikle orta boy hücreler hakimdir ya da küçük ve büyük hücreler birlikte izlenir. Düzensiz nükleuslar, granüler kromatin, belirsiz veya küçük nükleolus, orta boyda, soluk veya şeffaf sitoplazma mevcuttur. Mitoz, nekroz ve apoptozis sık görülür. Giemsa boyalı imprint preparatlarda sitoplazmik azurofilik granüller görülebilir.

Tümöre eskiden adını veren “anjiosantrik lezyon” terimine, “tümör hücrelerinin damarların çevresinde ve içinde yoğunlaşarak damar duvarında infiltrasyon ve destrüksiyon yapması” şeklinde ortak bir tanımlama getirilmiştir (85). Ancak anjiosantrisite ve anjioinvazyon olguların tümünde görülmediği gibi, diğer T ve NK hücreli malignitelere de karşımıza çıkan bir bulgudur. Damar invazyonu ve destrüksiyonu yanı sıra, zonal patern gösteren masif nekroz sık görülen bir bulgudur ve bazen tekrarlanan biyopsilere karşın tanı koymak güçtür. Ancak nekroz ve damar hasarının nedeni, kan damarlarının fiziksel olarak tutulmasıyla açıklanamayacak kadar komplikedir.

Küçük hücre popülasyonunun hakim olduğu veya mikst hücreli vakalarda küçük lenfositler, plazma hücreleri, histiositler ve eosinofiller gibi inflamatuvar hücreler

bulunabilir ve sitolojik atipinin minimal olması sonucu görünüm yangısal bir süreci andırabilir. Bu tarz düşük dereceli olgularda EBER *in situ* hibridizasyon tanıda yardımcı bir yöntem olabilir (35). Ayrıca üstteki epitelde florid psödoepiteliomatöz hiperplazi gelişebilir ve bu da yanlışlıkla skuamoz hücreli karsinom tanısına neden olabilir (1). Lenfoid maligniteler içerisinde ayırıcı tanı öncelikli olarak lenfomatoid granülomatozis, blastik ya da monomorfik NK hücreli lenfoma/lösemi, CD56 pozitif PTHL ve özellikle gastrointestinal sistem tutulumu olan olgularda ETTHL'yi içerir (85).

İmmünofenotip: Hücreler başta CD2 olmak üzere bazı T hücre ilişkili antijenleri eksprese etseler de, T hücre antijenlerinin birçoğu negatiftir. En tipik immün profil CD2, CD56 ve sitoplazmik CD3ε pozitifliği, yüzey CD3 negatifliğidir (73, 85-88). Bilindiği gibi, sitoplazmik CD3 poliklonal antikolarla parafine gömülü kesitlerde gösterilebilmekte, yüzey CD3 ise taze ya da “frozen” doku ve hücrelerde çalışılabilmektedir. Bu nedenle parafine gömülü doku kesitlerinde, sitoplazmik CD3 ekspresyonu T hücrelere spesifik bir bulgu değildir, NK hücre kökenli tümörlerde de görülür. Ancak “frozen” kesitte NK hücreli tümörlerde CD3 negatif sonuç verdiği için T ve NK hücre kökeninin ayırımında yardımcıdır.

Hücrelerde aktive sitotoksik fenotip vardır, sitotoksik granül ilişkili proteinler olan granzim B, perforin ve TIA-1, vakaların birçoğunda pozitif olarak karşımıza çıkar. Yüzey CD3 yanı sıra, CD4, CD5, CD8, βF1 (THRβ) ve THRδ1 (THRδ) gibi diğer T hücre antijenleri ile CD16 ve CD57 gibi NK hücre antijenleri genellikle negatiftir (1). CD45 pozitifdir. CD43, CD45RO, Fas (CD95), Fas ligand, IL-2 reseptör sıklıkla eksprese edilir (89-92). CD7 ve CD30 nadir vakalarda pozitifdir. Klonalite birtakım başka yöntemlerle kanıtlanmış olsa da, olguların çoğunda klonal THR gen rearanjmanı bulunmaz ve bu bulgu da NK hücre fenotipini destekler (85). THR gen rearanjmanı görülen nadir olgular gerçek T hücre, sıklıkla γδ T hücre, kökenlidir (93).

Tümör hücreleri genellikle olguların hepsinde EBV pozitif olduğu için, EBER'e karşı prob kullanılarak yapılan *in situ* hibridizasyon çalışmaları tanıya yardımcıdır ve neoplastik hücrelerin, çok az sayıda olsalar da, ayırt edilmelerini sağlar (85). Bazı araştırmacılara göre neoplastik hücrelerin CD3ε, EBV ve sitotoksik granüllerle pozitif fenotipe sahip olması durumunda, CD56'nın pozitif veya negatif olmasının pek önemi yoktur. Çünkü bu iki fenotipe sahip olgular arasında klinik açıdan fark yoktur. Ancak nazal ya da diğer lokalizasyonlardaki ekstranodal lenfomalarda EBV veya sitotoksik granüllerin negatif olduğu durumlarda, tanı “ekstranodal NK/T hücreli lenfoma” yönünde konmamalıdır. Bu olgularda CD3ε pozitif, EBV ve sitotoksik granüller negatif ise tanı “PTHL, spesifiye edilemeyen” olmalıdır. CD56, NK/T hücreli lenfomalar için iyi bir belirleyici olmasına karşın, diğer PTHL'lerde, özellikle γδ-T hücre reseptörü içeren PTHL'lerde de pozitif bulunabildiği için NK hücre fenotipi yönünde spesifitesi düşüktür.

Genetik özellikler: Kromozom 6'nın q21-q23 bölgesinde delesyonlar en sık görülen kromozomal anormalliktir (94).

Prognoz: Prognoz değişkendir. Öyle ki bazıları tedaviye iyi yanıt verirken, bazıları ise agresif tedaviye rağmen dissemine hastalıkla kaybedilir (75, 81, 95). Sitolojik derecenin prognozla ilişkisi açık değildir. Bazı araştırmacılar, küçük hücrelerin baskın olduğu vakalarda daha iyi prognoz olduğunu savunmuşlardır, ancak başka çalışmalar bunu desteklememiştir (69, 81). Evreyi yansıtmaya bağlı olarak “International Prognostic Index” (IPI, Uluslar arası Prognostik İndeks) skoru prognozu belirlemede yardımcıdır (96).

Lokalize hastalık gösterenlerde median surviv görece iyidir. Nazal kavite dışında gelişenler daha agresiftirler ve kısa yaşam süresine sahiptirler (17, 67, 73, 97, 98). Kötü klinik seyir, bu olgulardaki p53 anormallikleri ve “multidrug resistance” (MDR, çoklu ilaç rezistansı) gen ekspresyonuyla açıklanmıştır (67).

Bugün için lokal radyoterapi ile birlikte kemoterapi şeklinde kombine tedavi yöntemleri, olguların yaklaşık yarısında iyi sonuç vermektedir. Ancak nadir görülen bir antite olması nedeniyle randomize çalışmalar yapılamamaktadır.

Tedavi sonrası hastaların nazal endoskopi ve biyopsilerle takibi gereklidir (94). Endoskopide nazal mukoza normal görülse de, rezidüel tümör taraması için rastgele körlene biyopsiler alınmalıdır. Relaps siktir ve relapslarda yüksek doz kemoterapi ile birlikte otolog ya da allojenik kök hücre nakli gibi alternatif tedavi yöntemleri deneme aşamasındadır (29, 94). Sık görülen geç bir komplikasyon da, diğer EBV ilişkili T ve NK hücreli malignitelerle ortak bir klinik komplikasyon olan hemofagositik sendromdur ve hızla fatal gidişe yol açar (35).

II. ENTEROPATİ TİPİ T HÜCRELİ LENFOMA (ETTHL)

ETTHL, genellikle büyük lenfoid hücrelerden oluşan, intraepitelyal T lenfositlerden gelişen, en sık olarak jejunum ve ileumu tutan nadir bir tümördür.

Hücre kökeni: Barsağın intraepitelyal T lenfositlerinden gelişirler.

Epidemiyoloji: Genelde nadir olarak görülür. Ancak çölyak hastalığının daha yüksek sıklıkla görüldüğü bölgelerde daha sık olarak karşımıza çıkar.

Etiyoloji: Çölyak hastalığıyla ilişkisi kesin olarak saptanmıştır ve patogenezinde gliadin hipersensitivitesinin rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle Güney ve Orta Amerika’da EBV ile ilişkisi gösterilmiştir (19). Çölyak hastalığından bağımsız olan ETTHL’lerde de *in situ* hibridizasyon ile EBV varlığı saptanmıştır (99). Ancak ektranodal nazal tip NK/T hücreli lenfoma sıklıkla gastrointestinal sistemi tuttuğu için mutlaka ayırıcı tanısının yapılması gerekir (17, 74).

Tutulum bölgeleri: Sıklıkla jejunum ve ileumda, ancak nadir de olsa duodenum, mide, kalın barsak ve gastrointestinal sistem dışında da görülür.

Klinik: Çoğu olguda erişkin yaşlarda başlayan çölyak hastalığı öyküsü ya da lenfoma tanısıyla birlikte çölyak hastalığı epizodu aynı anda görülür. Az sayıdaki olguda çocukluk çağında başlayan çölyak hastalığı öyküsü bulunur. Başvuru sırasında karın ağrısı ve sıklıkla barsak perforasyonu görülür.

Histopatolojik özellikler: Genelde barsak duvarını invaze eden ülsere mukozal kitle ve bazen de ekzofitik bir kitle olarak karşımıza çıkar. Sitomorfolojik görünüm değişkendir (100, 101). Genellikle monomorfik orta veya büyük çaplı, yuvarlak veya köşeli veziküler nüveli, belirgin nukleoluslu ve geniş, soluk sitoplazmalı hücrelerden oluşurlar. Nadiren pleomorfizm ve dev hücrelerle karakterli ABHL’yi andıran bir görünüm izlenir. Bazı vakalarda monomorfik, koyu nukleuslu, dar sitoplazmalı küçük hücreler hakim olabilir.

İnflamatuar infiltrasyon, özellikle histiyosit ve eozinofillerden oluşan bir inflamasyon neoplastik infiltrasyonu gizleyebilir. Kript epiteli infiltrasyonu çoğu vakada görülebilir. Özellikle jejunumda tümöre komşu alanlarda villüs atrofi, kript hiperplazisi, lamina propriada lenfosit ve plazma hücre artışı ve intraepitelyal lenfositoz gibi enteropati ile uyumlu görünümler dikkat çeker.

İmmünofenotip: Neoplastik hücrelerde aktive sitotoksik T hücre immünofenotipi söz konusudur. CD2, CD3, CD7, CD103 ve sitotoksik granül proteinleri (TIA-1, granzim B ve perforin) sıklıkla, CD30 değişken oranlarda pozitif olarak bulunur. CD4 ve CD5 negatiftir. CD8 genellikle negatiftir, ancak bazen CD8 ve CD56 ile özellikle küçük ve orta boy hücrelerden oluşan tümörlerde pozitiflik saptanabilir. Enteropati gösteren komşu mukoza alanlardaki intraepitelyal lenfositlerde tümördekine benzer şekilde CD3 pozitifliği, CD4, CD5 ve CD8 negatifliğiyle karakterli anormal bir fenotip görülebilir.

Genetik özellikler: Olguların %60'ında 9q kazanımı görülmektedir.

Prognoz: Genellikle kötüdür. Ölüm malabsorbsiyon zemininde gelişen abdominal komplikasyonlara bağlı olarak gerçekleşir. Uzun yaşam süresine sahip nadir olgular bildirilmiştir. Rekürrensler sıklıkla ince barsakta görülür.

III. HEPATOSPLENİK T HÜCRELİ LENFOMA

Orta büyüklükte genellikle $\gamma\delta$, nadiren $\alpha\beta$ reseptörüne sahip sitotoksik T hücrelerin, dalak sinüzoidlerini, karaciğeri ve kemik iliğini infiltre etmesiyle oluşan ektranodal, sistemik bir lenfomadır.

Hücre kökeni: İmmatür periferik $\gamma\delta$, daha az sıklıkla da $\alpha\beta$ reseptörüne sahip sitotoksik T hücrelerden gelişir (102).

Epidemiyoloji: Nadir görülür. Tüm periferik T hücreli lenfomaların %5'inden azını oluşturur. Adolesan ve genç erişkinlerde pik yapar. Erkeklerde kadınlara kıyasla çok daha sık görülür (42).

Etiyoloji: İmmünsüpresyondaki posttransplant hastalarda gamma delta T hücreli lenfomalar sıklıkla. İmmünsüpresyon zemininde kronik immün stimülasyon sonucu gerçekleştiği öngörülmektedir (43, 103). Hepatosinüzoidal lösemi/lenfomalarda özellikle NK hücre fenotipinde (T hücre fenotipi ve malign histiyositozla karşılaştırıldığında) olanlarda EBV ilişkisi *in situ* hibridizasyon yöntemiyle gösterilmiştir (104).

Tutulum bölgeleri: Olgular belirgin karaciğer ve dalak tutulumuyla başvururlar ve periferik lenfadenopati yoktur (105). Kemik iliği tutulumu hemen daima vardır, ancak rutin kesitlerde gözden kaçabilir (42). Periferik kan tutulumu nadirdir.

Klinik: Hepatosplenomegali ve kemik iliği tutulumuna bağlı olarak trombositopeni, anemi, lökositoz görülür (42). Lenfadenopati nadirdir. Periferik kana yayılım geç dönemlerde gerçekleşir.

Histopatolojik özellikler: Karaciğer ve dalakta belirgin sinüzoidal tutulumla karakterlidir, portal üçgenler ve beyaz pulpa tutulumu yoktur. Dar, soluk sitoplazmalı, gevşek kromatinli, belirgin olmayan nukleoluslu, monomorfik orta büyüklükte hücrelerden oluşurlar (42). Nadir vakada belirgin sitolojik atipi görülebilir (106). Kemik iliği tutulumu da sinüzoidal patern gösterir ve genellikle immünohistokimyasal inceleme yapılmadan değerlendirilemez.

İmmünofenotip: Hücreler genellikle $\gamma\delta$, daha nadir olarak $\alpha\beta$ T hücre fenotipindedir. Olguların çoğunda neoplastik hücreler immatür sitotoksik T hücre fenotipi gösterir. CD3, TH γ 1, sitotoksik granül ilişkili proteinlerinden TIA-1 pozitifdir. CD56 genelde pozitif olmakla birlikte, negatif vakalar da mevcuttur. CD4, CD5 ve genellikle CD8 negatiftir (42). Perforin ve granzim B genellikle negatiftir, yani hücreler fonksiyonel olarak matür veya aktive sitotoksik T hücre profili göstermezler. Genel olarak *in situ* hibridizasyon yöntemiyle EBV negatif bulunur. Ancak yayınlarda EBV ile ilişkili olgular da tanımlanmıştır (104).

Genetik özellikler: İzokromozom 7q sık görülen sitogenetik anormalliktir (107).

Prognoz: Klinik gidiş agresiftir. Hastalar başlangıçta kemoterapiye iyi yanıt verirler, ancak çoğunda kısa sürede relapslar görülür. Ortalama yaşam süresi 3 yıldan azdır (33). Allojenik kemik iliği nakli ile nadiren uzun süreli surviv bildirilmiştir. Hepatosplenik T hücreli lenfomaların $\alpha\beta$ tipi kadınlarda daha sık görülür, ancak klinik özellikleri aynıdır.

IV. SUBKUTAN PANNİKÜLİT BENZERİ T HÜCRELİ LENFOMA (SPTHL)

SPTHL, subkutan dokuyu infiltre eden bir sitotoksik T hücreli lenfomadır. Değişken boyutlarda atipik lenfoid hücreler, sıklıkla belirgin tümör nekrozu ve karyorheksis ile karakterlidir.

Hücre kökeni: Matür sitotoksik T hücredir.

Epidemiyoloji: Tüm NHL'lerin %1'inden azını oluşturan nadir bir lenfoma tipidir. Geniş bir yaş grubunda erkekleri ve kadınları eşit oranda tutar. Olguların çoğu genç erişkinlerdir (108).

Etiyoloji: Bazı olgular $\gamma\delta$ fenotipindedir ve bu olgularda immünsüpresyon predispozan faktör olarak görülmektedir (43, 109). Olguların çoğu sporadiktir ve EBV negatiftir (108).

Tutulum bölgeleri: Başvuru sırasında diğer bölgelerde tutulum olmaksızın, multipl subkutan nodüller görülür. En sık yerleşim ekstremiteler ve gövdedir. Nodüller 0,5 cm ile birkaç cm arasında çapa sahiptir ve iri nodüller nekroza gidebilir.

Klinik: Klinik bulgular subkutan nodüllerle bağlantılıdır. Bazı hastalarda pansitopeni, ateş ve hepatosplenomegali ile giden hemofagositik sendrom görülebilir (110). Lenfadenopati genellikle bulunmaz.

Histopatolojik özellikler: İnfiltrasyon, septaları korumaksızın subkutan dokuyu diffüz olarak tutar. Üstteki dermis ve epidermis tutulum göstermez. Neoplastik hücreler, yuvarlak nükleuslu nükleolü belirsiz küçük hücrelerden, hiperkromatik nükleuslu büyük transforme hücrelere dek değişen morfolojidedir. Hücreler orta boyutta, soluk boyanan sitoplazmalara sahiptir. Bazen benign pannikülitten ayrıcı tanısı güçtür. Neoplastik hücrelerin yağ hücrelerini tek tek sararak sıralanması yardımcı bir tanı kriteridir. Özellikle yağ dokusunun infiltre ve destrükte edildiği alanlarda sıklıkla reaktif histiyositler bulunur. Histiyositler lipid materyal içerdikleri için vakuollü olabilirler. Vasküler invazyon, nekroz ve karyorheksis sıktır. Ancak infiltrasyonlar dermisi tutumaz, subkutan dokuya sınırlıdır. $\gamma\delta$ T hücre kökenli olan olgular dermal ve epidermal tutulum gösterebilirler (108).

İmmünohistokimya: Hücreler aktive sitotoksik T hücre fenotipindedir. Genellikle CD3, CD8 ve sitotoksik moleküller (granzim B, perforin ve TIA-1) pozitiftir. Olguların çoğu $\alpha\beta$ T hücre kökenlidir, ancak %25 kadarı $\gamma\delta$ T hücre kökenlidir (108, 111, 112). $\gamma\delta$ T hücre kökenli olgular CD4 ve CD8 negatif, CD56 pozitiftir (113).

Prognoz: Lenf nodülleri ve diğer organlara yayılım nadirdir ve geç dönemde ortaya çıkar. Klinik seyir agresiftir, ancak kombine kemoterapiye iyi yanıt verir (110, 111). Hemofagositik sendrom sık görülen bir komplikasyondur ve klinik seyrin hızla kötüleşmesine neden olur. Ancak altta yatan lenfomaya yönelik tedavi başlatılıp, başarılı olunursa, hemofagositik sendrom remisyona girebilir.

NODAL T VE NK HÜCRELİ NEOPLAZİLER

I. ANJİOİMMÜNOBLASTİK T HÜCRELİ LENFOMA (AİTHL)

AİTHL, lenf nodülünde yüksek endotelli venül ve foliküler dendritik hücrelerde belirgin proliferasyonla karakterli bir polimorfik infiltrasyon oluşturan bir periferik T hücre lenfomasıdır.

Hücre kökeni: CD4 pozitif fenotipe matür T lenfositten köken aldığı düşünülmektedir.

Epidemiyoloji: Orta ve ileri yaşta görülür ve bu olgular PTHL'lerin içerisinde en yaşlı grubu oluşturur (8). Erkek kadın oranı eşittir. PTHL'lerin %15-20'sini, NHL'lerin %1-2'sini oluşturur (2).

Etiyoloji: İmmün yetmezlik tablosu eşlik eder, fakat bu durum hastalığın nedeni değil, sonucudur. EBV olguların %75'inden fazlasında pozitiftir. Ancak EBV pozitifliği genelde B hücrelerde görülür (11). Fakat bir çalışmada T hücrelerde EBV pozitifliği bildirilmiştir (114).

Tutulum bölgeleri: Yaygın periferik lenfadenopati, hepatosplenomegali ve sıklıkla deride kızarıklık dikkat çeker. Kemik iliğine yayılım sıktır.

Klinik: Genellikle ileri evre hastalık, sistemik semptomlar, hepatosplenomegali, deri döküntüsü, yaygın lenfadenopati ve poliklonal hipergammaglobulinemi ile karşımıza çıkar (2, 115). Ödem, artrit, pleural efüzyon, asit, deride kızarıklık ve kaşıntı oldukça sık

rastlanan durumlardır. İlaça hipersensitivite reaksiyonu bildirilmiştir. Laboratuvar incelemede, dolaşımda immün kompleksler, hemolitik anemi, serumda soğuk aglütininer, romatoid faktör ve anti-düzkas antikor pozitifliği görülür.

Prekürsör lezyon: Eskiden anjioimmünoblastik lenfadenopati olarak adlandırılan atipik reaktif bir tabloda geliştiği kabul edilmekteydi. Günümüzde ise birçok araştırmacı tarafından *de novo* geliştiğine inanılır. Halen bir kısım araştırmacı bazı olgularda atipik ve oligoklonal proliferasyonların lezyona öncülük edebileceğini, anjioimmünoblastik lenfadenopatinin prekürsör lezyon olabileceğini öne sürmektedir (116,117).

Histopatolojik özellikler: Lenf nodülünün yapısı kısmen etkilenir, korunmuş regrese foliküller dikkat çeker. Parakortekste diffüz polimorfik infiltrasyon görülür. Polimorfik infiltrasyon yoğunluklu olarak orta-küçük boyutlu, geniş şeffaf ya da soluk sitoplazmalı, hücre membranları belirgin T lenfositlerden oluşur (116, 118). Neoplastik hücreler minimal sitolojik atipi gösterebilirler ve bu durumda “atipik T zon hiperplazisi”nden ayırıcı tanı güç olur. Yüksek endotelial venüller boldur ve yoğun dallanma gözlenir. Parakorteksteki bu vasküler proliferasyona folliküler dendritik hücre proliferasyonunun da eşlik etmesi bu antite için karakteristik bir özelliktir. Anormal lenfoid hücreler, küçük reaktif lenfositler, eozinofiller, plazma hücreleri, histiyositler ve artmış sayıda foliküler dendritik hücreler arasında dağılmıştır. Büyük bazofilik B hücre fenotipinde blastik hücreler ve Reed-Sternberg hücrelerine benzer hücreler görülebilir (119). İnfiltrasyon tipik olarak lenf nodülünün kapsülüne dayanır, ancak periferik kortikal sinüsler açık olabilir.

İmmünofenotip: İnfiltrasyon matür CD3 pozitif T hücrelerden oluşur. Genellikle CD4 ve CD8 pozitif hücre karışımını içerir, ancak CD4 pozitif hücreler CD8 pozitif hücrelerden daha fazladır. CD3 ve CD4 pozitif hücrelerin aynı zamanda CD10 ekspresyonu gösterilmiştir (120, 121). CD21 pozitif foliküler dendritik hücreler yoğundur ve bu boyanma özellikle yüksek endotelial venüller çevresinde dikkat çeker. Son iki bulgu ayırıcı tanıda oldukça yardımcıdır. Rasgele dağılım gösteren immünoblast morfolojisindeki hücreler CD20 pozitifdir. Çok sayıda bulunan plazma hücreleri ise poliklonal karakterdedir.

Genetik özellikler: Olguların yaklaşık %75-80’inde klonal THR gen rearanjmanı bulunur. En sık görülen sitogenetik anormallikler trizomi 3 ve trizomi 5’dir.

Prognoz: Agresif klinik gidiş görülür ve ortalama yaşam süresi üç yıldan azdır. Beş yıllık yaşam %20-%36’dır (122, 123). Hastalar sıklıkla enfeksiyon komplikasyonları yaşadıkları için agresif kemoterapi verilmesi genellikle güç olur (5, 124). Bazı vakalarda sekonder EBV pozitif B hücreli lenfomalar tanımlanmıştır (125).

II. PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMA (PTHL), SPESİFİYE EDİLEMEYEN

Diğer gruplara sokulamayan iyi tanımlanmamış antiteler bu gruba alınır. Genellikle hakim tutulumu nodal, ancak nadiren ektranodal olan T hücreli lenfomaların oluşturduğu heterojen bir gruptur.

Hücre kökeni: Değişik transformasyon aşamalarındaki periferik T lenfositlerden köken alır.

Epidemiyoloji: Batı ülkelerinde görülen PTHL'lerin yaklaşık yarısını oluştururlar (2, 126). Hastaların çoğu erişkindir, fakat çocuklar da etkilenirler. Kadın erkek oranı eşittir.

Etiyoloji: Net olarak bilinmiyor. Heterojen bir kategoridir.

Tutulum bölgeleri: Başlangıçta çoğunlukla nodal tutulum görülür, ancak kemik iliği, karaciğer, dalak ve ektranodal dokuları, sıklıkla da deriyi infiltre eden jeneralize hastalık olarak karşımıza çıkar (5, 126, 127). Periferik kan tutulumu sıktır, lösemik tablo görülebilir.

Klinik: Hastalar sıklıkla lenf nodülü büyümesi ile başvururlar. Çoğunda B semptomları ve kötü performans özellikleri mevcuttur (5, 126, 127). Paraneoplastik özellikler olan eozinofili, kaşıntı ve hemofagositik sendrom sık olarak görülebilir (127).

Histopatolojik özellikler: Lenf nodülünün normal yapısını ortadan kaldıran diffüz infiltrasyon vardır. Sitolojik spektrum geniştir. Hücrelerin çoğu düzensiz, pleomorfik, hiperkromatik veya veziküler nukleuslu, belirgin nukleoluslu, orta veya büyük boy hücrelerden oluşmaktadır ve mitoz sıktır (128). Şeffaf hücreler ve Reed-Sternberg benzeri hücreler sıklıkla görülür. Nadiren küçük, atipik nukleuslu, düzensiz kontürlü lenfositlerin diffüz infiltrasyonu karakterli olabilir. Yüksek endotelial venüller genellikle artmıştır ve dallanmalar yoğun olarak göze çarpar (30, 128). Zemin polimorfik, inflamatuvar hücre popülasyonu içerir. Bu inflamatuvar hücreler küçük lenfositler, eozinofiller, plazma hücreleri ve kümelenmiş epitelioid histiyositlerden ibarettir.

Nadir morfolojik paternler (Kiel sınıflandırması):

I) T zon varyant: İnterfoliküler büyüme paterni sergiler. Foliküler korunmuş veya hiperplastik görünümündedir. Diffüz alt tip tanımlanmıştır, ancak T hücreli lenfomanın diğer varyantlarından ayrılması zordur. Genel sitomorfolojik özellikleri benzer, fakat nukleer pleomorfizm belirgin değildir. Morfolojik düzeyde "atipik T zon hiperplazisi"nden ayırmak mümkün değildir ve moleküler genetik incelemeler gereklidir.

II) Lenfoepitelioid hücreli varyant (Lennert lenfoma): Diffüz veya nadiren interfoliküler infiltrasyon izlenir. İnfiltrasyonda hafif nukleer şekil bozuklukları gösteren küçük hücreler hakimdir ve arada küçük gruplar halinde kümelenmiş epitelioid histiyositler bulunur (128). Şeffaf hücreler bulunabilir, ancak anjiyoimmünoblastik veya T zon tipi PTHL'ye göre daha azdır. Yüksek endotelial venüller belirgin değildir.

İmmünohistokimya: T hücre antijenleri pozitifdir, fakat aberan T hücre fenotipine sık rastlanır (129, 130). Nodal vakaların çoğu CD4 pozitif, CD8 negatiftir. Özellikle büyük hücrelerden oluşan alt tiplerin birçoğunda CD30 pozitifdir ve bu olguların ABHL ile ayırıcı tanısı önemlidir (30). ABHL'nin aksine sitotoksik granül ilişkili protein ekspresyonu nodal olgularda nadirdir (31, 112, 113, 131-133). CD56 bazen sitotoksik T hücre fenotipindeki ektranodal olgularda pozitif olarak karşımıza çıkar (78). EBV genelde tümör hücrelerinde negatiftir, fakat bazen komşu reaktif B, ya da daha nadir olarak T lenfositlerde pozitif olabilir (134). EBV pozitif hücreler bazen Reed-Sternberg benzeri özellikler göstererek, HL'yi taklit edebilir (119).

Genetik özellikler: Sitogenetik olarak, histiyositten zengin olgularda görece daha sıklıkla trizomi 3 bildirilmektedir.

Prognoz: Bu grup lenfomalar NHL'ler içerisinde en agresif seyir gösteren gruplardandır. Tedaviye yanıtın genellikle zayıf olması, relapsların sık görülmesi sonucunda beş yıllık yaşam oranı %20-30 dolayında olup, oldukça düşüktür (2, 5, 126, 127). EBV'nin varlığının kötü prognoz göstergesi olduğunu düşündüren çalışmalar vardır (134). Güncellenmiş Kiel sınıflandırmasındaki farklı alt tiplerin de prognostik önemi yoktur (126, 127). Bugüne dek prognozla ilişkisi net olarak ortaya konulan iki faktör, evre ve enternasyonel prognostik indekstir (2, 5, 126, 127).

III. ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA (ABHL)

ABHL genelde geniş sitoplazmalı, pleomorfik, atnalı şeklinde nukleus içeren büyük hücrelerden oluşan bir T hücreli lenfomadır. Olguların yaklaşık %60-85'inde ALK ekspresyonu mevcuttur, ancak ALK negatif olgular da bu antite altına alınmıştır (1).

Hücre kökeni: Aktive matür sitotoksik T hücrelerden köken alır.

Epidemiyoloji: Erişkin NHL'lerin %3'ünü, çocukluk çağı lenfomaların %10-30'unu oluşturur (33, 135). ALK pozitifliği ilk üç dekatta (ortalama yaş <30) ve erkeklerde daha sıktır. Çocukluk çağında hemen hemen olguların tümü ALK pozitifdir (33). ALK negatifliği ileri yaşlarda (ortalama yaş >50) daha çok görülen bir durumdur ve ALK negatif olgularda erkek:kadın oranı daha düşüktür.

Etiyoloji: Net olarak tanımlanmış bir etiyolojik ajan yoktur. Ancak Pakistan'da yapılan yeni bir çalışmada ABHL'lerde EBV PCR ile %25 ve EBER1 probuyla yapılan *in situ* hibridizasyon incelemesiyle %16,7 oranında pozitif bulunmuştur (136).

Tutulum bölgeleri: ABHL'de interfoliküler veya sinüs infiltrasyonları görülebilir (56). ALK pozitif veya negatif olmasına göre farklı tutulum sergilerler. ALK proteini pozitif olan primer sistemik ABHL olguları hem nodal, hem de ektranodal tutulum sergileyebilir. Ektranodal bölgelerin tutulum oranlarına bakıldığında, deri %21, kemik %17, yumuşak doku %17, akciğer %11 ve karaciğer %8 olarak bulunmuştur (135, 137). Barsak ve santral sinir sistemi tutulumu nadir olarak karşımıza çıkar. Mediastinal tutulum HL'den daha azdır. Kemik iliği tutulumu hemotoksilen-eozin boyası ile %10 dolayında saptanırken, CD30, EMA ve ALK ile yapılan immünohistokimyasal incelemeyle bu oran %30'a çıkmaktadır (138). ALK negatif vakalar da benzer özelliktedir, ancak ektranodal tutulum daha azdır (135).

Klinik: Olguların %75'inde evre III ve IV hastalık tablosu ve B semptomları, özellikle ateş bulunur (135, 137, 139). Bu durum periferik ve/veya abdominal lenfadenopati, sıklıkla ektranodal infiltrasyon ve kemik iliği tutulumu ile karakterlidir (135, 137). Lösemik prezantasyon nadirdir ve özellikle küçük hücreli varyantta görülür.

Histopatolojik özellikler: ABHL, lenfoid sinüsleri invaze etme eğilimindeki pleomorfik veya monomorfik hücrelerle karakterlidir. ABHL'de ALK pozitif vakalar geniş bir morfolojik spektrum gösterirler ve çocukluk çağında ALK negatif olan olgularda tanıya kuşkuyla yaklaşmak gerekir (30, 33, 140-145). Tanıtıcı hücre, atnalı veya böbrek şeklinde ekzantrik nukleuslara sahip pleomorfik büyük hücrelerdir ve bütün paternlerde değişik oranlarda bulunur (144). Geniş, şeffaf, eozinofilik veya bazofilik sitoplazma bulunur.

Golgi bölgesi genellikle belirgindir ve nukleus komşuluğunda eosinofilik yoğunlaşma şeklinde izlenir. Nukleer kromatin ince kümelenme gösterir veya dağılmıştır. Birden fazla, küçük, sıklıkla bazofilik nukleoller vardır. Büyük hücreli olgularda nukleoller daha belirgindir ve eosinofilik, inklüzyon benzeri görünümündedir. Multipl nukleuslar görülebilir. Bunlardan dolayı bazı hücreler Reed–Sternberg hücrelerine benzetilir. Genelde hücreler büyük olsa da, benzer özellikler gösteren küçük hücreler de görülebilir.

Lenf nodülü kısmi tutulum gösterdiğinde, tümör hücreleri sünizoidler içerisinde gelişerek metastatik karsinom izlenimi verebilir. Tümör hücreleri parakortekste koheziv özellikte geniş kitleler yapabilirler.

Varyantlar:

1) **“Common” (sık görülen) varyant:** Vakaların %70’ini oluşturur (144). Pleomorfik büyük hücreler hakimdir. Bazen daha monomorfik, yuvarlak nukleuslu hücreler hakim olabilir ya da pleomorfik hücrelerle birbirine karışmış görülebilir. Nadiren tümör hücrelerinde eritrofagositoz görülür.

2) **Lenfohistiyositik varyant:** Vakaların %10’nunu oluşturur. Bu varyantta sık görülen tiptekine kıyasla daha küçük olan tümör hücreleri, çok sayıda histiyosit ile birbirine karışmış olarak karşımıza çıkar (143, 144). Bazen histiyositler tümör hücrelerini maskeleyebilirler ve bu morfoloji yanlışlıkla inflamatuvar lezyon tanısına gidilmesine neden olabilir. Tümör hücreleri sıklıkla kan damarları çevresinde kümelenir. Histiyositlerde bazen eritrofagositoz izlenir.

3) **Küçük hücreli varyant:** Vakaların %5-10’nunu oluşturur. Düzensiz nukleuslu, geniş sitoplazmalı, küçük ve orta boyda hücrelerden oluşur (142, 144, 145). Bu olgularda sıklıkla PTHL, spesifiye edilemeyen tanısına gidilmektedir. Ancak dikkatli incelemede kan damarı çevresinde konsantre pleomorfik büyük hücreler görülebilir (144). Periferik kana yayılım gerçekleştiğinde atipik hücreler yayma preparatlarda çiçek benzeri görünüm sergiler.

4) Nadir görülen varyantlar ise dev hücreden zengin, sarkomatoid ve taşlı yüzük hücrelerine benzer alt tiplerdir (144).

ABHL’de sıklıkla ödemli bir zemin, miksomatöz stroma ve belirgin fibroblast artışı karşımıza çıkarken, olguların %1-2’sinde kapsül kalınlaşması ve belli belirsiz nodüler fibrozis ile yoğun polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu izlenebilir (146). ABHL kemik veya yumuşak doku kitlesi şeklinde karşımıza çıkabildiği için, yumuşak doku tümörlerinden ayırıcı tanısının yapılması önemlidir.

ALK negatif ABHL’ler genellikle daha belirgin nukleoluslu, daha büyük ve daha pleomorfik hücrelerden oluşurlar (147). Prognozları ALK pozitif olgulara göre daha agresiftir (61). Bu nedenle araştırmacılar mümkün olduğunca ALK pozitif veya negatif sonuçlarının belirtilmesi gerektiğini, ALK pozitifliğinin önemli bir prognostik faktör olduğunu belirtmektedirler.

İmmünofenotip: CD30 pozitifliği hücre membranı ve Golgi bölgelerinde lokalizedir ve en kuvvetli olarak büyük hücrelerde görülür. CD30 ekspresyonu klasik HL başta olmak üzere bazı lenfomalarda da görüldüğü için, “Ki-1 pozitif” lenfoma şeklindeki eski

adlandırılması terk edilmiştir. EMA, olguların çoğunda membran ve Golgi bölgelerinde pozitifdir (140, 144).

ALK %60-85 olguda eksprese edilmektedir (1). t(2;5)/nukleofosmin (*NPM*)-*ALK* translokasyonu gösteren olguların çoğunda boyanma hem sitoplazmik, hem de nukleerdir, varyant translokasyon gösteren olgularda ise boyanma sitoplazmaya sınırlıdır. Revers transkripsiyon (RT)-PCR çalışmaları yalnızca klasik t(2;5)/*NPM-ALK* translokasyonu gösteren olgularda pozitif sonuç vermektedir, bu nedenle immünohistokimyasal inceleme RT-PCR'ye kıyasla daha duyarlıdır (33).

ABHL'de neoplastik hücreler T hücre ilişkili antijenlerden birini veya daha fazlasını kaybederek, aberan bir immünofenotip sergilerler (144). CD3 vakaların %75'den fazlasında negatif olarak karşımıza çıkar (141, 144). CD5 ve CD7 sıklıkla negatiftir. CD2 ve CD4 en çok pozitif bulunan T hücre belirleyicileridir. CD8 genelde negatif olmakla birlikte, nadiren pozitif olabilir. CD43 vakaların 2/3'ünde pozitifdir. CD4⁺/CD8⁻ fenotipe karşın, TIA-1, perforin, granzim B gibi sitotoksik granül ilişkili proteinler genellikle pozitifdir (133, 148). Bazı vakalarda fenotipik olarak pan T hücre antijenleri yokken, genomik düzeyde klonal THR gen rearanjmanı gösterirler. Bu nedenle böyle vakalara "null" hücre fenotipli denilmektedir (133).

CD45 ve CD45RO ile değişken pozitiflik görülürken, CD25 ile frozen kesitlerde kuvvetli pozitiflik saptanır (140). CD15 nadiren ve tümör hücrelerinin az bir kısmına sınırlı pozitiflik gösterir (144). EBER ve latent membran protein (LMP)1 ile yapılan taramalarda EBV sıklıkla negatif bulunmuştur (149). Ancak Pakistan'da ABHL olgularında PCR ile %25 ve *in situ* hibridizasyon (EBER1) ile %16,7 oranında EBV pozitifliği bildirilmiştir (136).

Genetik özellikler: ALK pozitif olguların yaklaşık %70-80'inde t(2;5) nedeniyle nukleofosmin ve ALK genleri arasında bir füzyon gelişir ve sonuç olarak normal durumda lenfoid hücrelerde bulunmayan ALK proteini aşırı miktarlarda eksprese edilir. Kalan ALK pozitif olgularda ise, ALK ile tropomiyosin 3, Trk ATIC ve Clathrin gibi genler arasında füzyon sonucu, artmış ALK ekspresyonu izlenir (150).

Prognoz: Bu olgularda doğal klinik seyir agresif olarak tanımlansa da, kemoterapiye iyi yanıt alınır. Amerika, Avrupa ve Japonya'da yapılan çalışmalarda ALK pozitifliği önemli bir prognostik belirleyici olarak saptanmıştır (139, 151, 152). Toplam surviv ve hastalıksız surviv ALK pozitif olgularda negatif olanlara kıyasla belirgin olarak daha uzundur (144). Beş yıllık yaşam süresi, ALK pozitif vakalarda %71-%100, ALK negatif vakalarda ise %40 olarak bulunmuştur. Relapslar siktir ve oranı yaklaşık %10-%45'tir, ancak relapslar genellikle kemoterapiye duyarlı oldukları için iyi yanıt alınır (139, 151, 153).

LATENT EBV ENFEKSİYONU VE İLİŞKİLİ MALİGNİTELER

EBV enfeksiyonu dünyada yaygındır ve erişkinlerin %90'ı enfeksiyonu geçirmiştir, yani virusa karşı antikorlara sahiptir. İlk kez Burkitt lenfoma hücrelerinde keşfedilen bu virus 172 kb'lık lineer, çift sarmallı bir DNA virusudur ve Herpesviridae ailesinin bir üyesidir. Bilindiği gibi EBV'nin primer enfeksiyonu genellikle subklinik hastalık, nadir olarak da akut enfeksiyöz mononukleoz tablosu ile karakterli bir hastalık oluşturur. İmmün sistemi yeterli olan bireylerdeki bu sınırlı hastalık tablosu EBV antijenlerine karşı gelişen kompleks ve etkin T hücre immün yanıtına bağlanmaktadır. EBV ile enfekte olduktan sonra bireyler muhtemelen hayatları boyunca, B lenfositlerinin küçük bir kısmında virüsü taşımaya devam ederler, ancak klinik olarak herhangi bir bulgu vermezler.

Sonuçta, EBV *in vitro* olarak B lenfositleri ve epitel hücrelerini enfekte eder. Oropharinkste epitel hücrelerinin primer EBV enfeksiyonu ve replikasyonu için, B lenfositlerin ise latent enfeksiyon için yerleşim bölgesi olduğu düşünülmektedir (154). EBV'nin latent enfeksiyonu ise birtakım hematolojik ve nonhematolojik malignitelerle ilişkili bulunmaktadır (Tablo 3). EBV ilişkili hematolojik malignitelerin büyük çoğunluğu B hücre fenotipindedir, ancak transplantasyonların gittikçe sık olarak yapılması ve AIDS hastalığının yaygınlaşması sonucunda immün yetmezlikli bireylerde rastladığımız EBV ilişkili malignite sayısı artmakta ve spektrumu genişlemektedir.

Tablo 3. EBV ilişkili maligniteler (154).

-
- | |
|--|
| A. Hematolojik maligniteler |
| a. B hücreli lenfomalar |
| Burkitt lenfoma |
| İmmün yetmezliklilerde gelişen lenfoproliferatif hastalıklar |
| Primer effüzyon lenfoma |
| Pyotoraks ilişkili lenfoma |
| b. T ve NK hücreli lenfomalar |
| Ekstranodal T hücreli lenfomalar |
| NK hücreli lenfoma/lösemi |
| Ekstranodal nazal tip NK/T hücreli lenfoma |
| c. Hodgkin lenfoma |
| B. Nonhematolojik maligniteler |
| a. Nazofarinks karsinomu |
| b. Mide kanseri |
| c. Lenfoepitelyal benzeri karsinom |
| d. Düz kas tümörü |
-

1964 yılında Burkitt lenfoma hücrelerinde EBV enfeksiyonunun keşfinden bu yana EBV ilişkili hastalıklar spektrumu genişleyerek, enfeksiyöz mononukleoz, nazofarinks karsinomu, gastrik lenfoepitelyoma benzeri karsinom, gastrik adenokarsinom, leiomyosarkoma, leiomyom ve değişik lenfoproliferatif hastalıkları kapsamıştır (34). EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar içerisinde endemik Burkitt lenfoma, agresif B hücreli

lenfoma, immün yetmezliklilerde görülen B hücreli lenfoproliferatif hastalık ve HL sayılmaktadır. Bu lenfoproliferatif hastalıklara son olarak da periferik T hücreli lenfoma ile ektranodal nazal tip NK/T hücreli lenfoma eklenmiştir. EBV ile ilişki, HL'nin lenfosit predominant tipinde görülmezken, klasik HL alttiplerinde sık olarak saptanmaktadır. Klasik HL alttipleri içerisinde en sık olarak mikst sellüler tipte %60-75 oranında, en seyrek olarak da nodüler sklerozan tipte %10-40 oranında görülmektedir (1, 154). NHL'ler ele alındığında, B hücreli lenfomalarda %5-10 dolayında, T ve NK hücreli lenfomalarda ise %50-60 gibi yüksek oranlarda EBV ile ilişki bildirilmektedir (155-157).

DOKULARDA LATENT EBV ENFEKSİYONUNUN TİPLENDİRİLMESİ VE KULLANILAN YÖNTEMLER

Latent EBV enfeksiyonu neoplastik tek bir klonun erken enfeksiyonu ya da neoplastik transformasyon sonucu hücrelerin sekonder enfeksiyonu sonucu gelişir. Matür T ve NK hücreli neoplazilerde latent EBV enfeksiyonunun gösterilmesi için immünohistokimyasal ve moleküler yöntemler başta olmak üzere birçok yöntem kullanılmaktadır.

Dondurulmuş veya parafine gömülmüş doku örneklerinde immünohistokimyasal yöntemlerle enfekte dokular tarafından eksprese edilen EBV kodlu proteinlerin çoğu gösterilebilmektedir. Latent siklus genlerinin 11 ana ürünü bilinmektedir ve bunlardan ikisi EBV'nin erken RNA'sı (EBER-1 ve EBER-2), altısı EBV nükleer antijeni (EBNA-1, -2, -3A, -3B, -3C, -LP), üçü latent membran proteinidir (LMP-1, LMP-2A, LMP-2B). Bunlar içerisinde immünohistokimyasal yöntemlerle en sık olarak araştırılan ürünler LMP-1 ve EBNA-2'dir. Ayrıca bazı litik siklus genlerinin de birtakım ürünleri vardır.

Latent gen ürünü olan viral proteinlerin yüksek onkojenik potansiyeli olduğu düşünülmektedir. B hücrelerinin transformasyonunda rol oynayan genler bu latent siklus genleridir ve EBV ilişkili hastalıklarda bu gen ürünlerinin farklı ekspresyonları görülmektedir. EBNA-2 EBV ile indüklenen lenfosit immortalizasyonu için gereklidir, LMP-1 de B hücrelerin bcl-2 aktivasyonu yoluyla apoptozise gidişinin engellenmesi ve proliferasyonun uyarılması sonucu *in vitro* transforme edici kapasiteye sahiptir.

EBV ilişkili malignitelerde latent enfeksiyonun üç paterni vardır. Hepsinde EBNA-1 ve EBER'ler görülür, ancak diğer gen ürünlerine göre farklılaşırlar. Farklı latent enfeksiyon tiplerinin farklı virüs ve hücre ilişkileri sonucu geliştiği düşünülmektedir. Bunlar:

1. **Latent EBV enfeksiyonu tip I** (yalnızca EBNA-1⁺ ve LMP-2A⁺; diğer EBNAlar⁻ ve LMP1⁻ ile LMP2⁻): Burkitt lenfoma
2. **Latent EBV enfeksiyonu tip II** (EBNA-1⁺ ve LMP-1⁺ ile LMP-2A⁺; diğer EBNAlar⁻ ve LMP-2B⁻): nazofarinks karsinomu, HL ve periferik T ve NK hücreli lenfomalar
3. **Latent EBV enfeksiyonu tip III** (tüm latent viral gen ürünleri pozitif): B lenfoblastoid hücre serileri ve insan immünyetmezlik virusu ("Human immunodeficiency virus", HIV) ilişkili lenfomalar

Moleküler yöntemler “slot-blot”, “Southern-blot”, PCR veya *in situ* hibridizasyon teknikleri ile viral DNA’nın araştırılması; *in situ* hibridizasyon ile EBER; RT-PCR ile viral mRNA’nın; veya “Western blot” ile viral proteinlerin gösterilmesine dayanan tekniklerdir. Moleküler yöntemler içerisinde en sık kullanılanlar, *in situ* hibridizasyon yöntemi ile tümör hücrelerinde EBER’in gösterilmesi, PCR veya “Southern-blot” yöntemiyle de EBV’nin monoklonal proliferasyonunun saptanmasıdır (14, 26).

KRONİK AKTİF EBV ENFEKSİYONU İLE T VE NK HÜCRELERİNİN İLİŞKİSİ

Sitotoksik $\alpha\beta$ ve $\gamma\delta$ T lenfositler ile NK hücrelerinden oluşan sitotoksik hücreler, neoplastik olaylarda ve viral enfeksiyonlarda ana savunma mekanizmasını oluştururlar. Sitotoksik hücrenin hedefinde lizis oluşturması iki mekanizma yoluyla gerçekleşebilir: bunlardan biri granül ekzositozu, diğeri de Fas antijeni (CD95) ile Fas ligand interaksyonu yoluyla. Normal ve neoplastik B hücrelerinde EBV reseptörü olan CD21 bulunur, ancak ilginç olan bir bulgu da bu enfeksiyonun T ve NK hücre yüzeyinde CD21 antijeni veya bilinen bir başka EBV reseptörü bulunmadan gerçekleşmesidir (21, 29). Nazal tip NK/T hücreli lenfomaların patogeneğinde EBV’nin rolünün kronik antijen stimülasyonuna bağlı olarak sitotoksik T ve NK hücre yanıtını uyarma yoluyla olduğu öne sürülmüştür (158). Benzer şekilde ETTHL ile gliadin ilişkilendirilmiştir.

Yeni tanımlanmış olan kronik aktif EBV enfeksiyonu, lenfomalar da dahil olmak üzere ciddi bazı hematolojik hastalıklarla karakterli EBV ilişkili bir sendrom olarak karşımıza çıkar. Yüksek morbidite gösteren bu sendrom, aylar veya yıllar süren bir süreç sonucunda lenfoma yanısıra, myelodisplastik sendrom, virüs ilişkili hemofagositik lenfositosis, interstisyel pnömoni, Kawasaki hastalığı benzeri koroner arter anevrizması, santral sinir sistemi tutulumu ve değişik organlarda yetmezlik tablolarıyla karakterlidir (154). Bu hastalarda EBV’ye karşı antikor titrelerinde anormal artış ve/veya yüksek miktarda EBV-DNA veya doku antijenleri saptanmaktadır.

İlginç bir bulgu da, normal bireylerde EBV B hücreleri enfekte ederek, latent olarak B hücrelere yerleşirken, kronik aktif EBV enfeksiyonunda EBV’nin dolaşımdaki T ve NK hücrelerini enfekte etmesidir. EBV ile enfekte bu T ve NK hücreleri EBNA-1, LMP-1 ve LMP-2A eksprese ederler, fakat EBNA-2 ve LMP-2B negatiftir. Latent EBV enfeksiyonunun tip II formunu yansıtan bu antijenik tablo, aynı zamanda nazofarinks karsinomu, HL ve PTHL’lerde de görülmektedir. Ayrıca kronik aktif EBV enfeksiyonu sıklıkla T ve NK hücreli lenfomalara gidiş göstermektedir. Dolayısıyla kronik aktif EBV enfeksiyonunun, EBV enfeksiyonunun kronik bir formundan ziyade, EBV ilişkili T ve NK hücreli bir lenfoproliferatif hastalık olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır (154, 159).

Kronik aktif EBV enfeksiyonunda, T hücre tipinde enfeksiyonu olan hastalarda erken ve geç EBV antijenlerine karşı immünoglobülin G düzeyinde yükseklik vardır ve süreç enfeksiyonun litik dönemini yansıtır. Ancak EBV gen ekspresyon paterni, latent tip II’dir. Kronik aktif EBV enfeksiyonu olan hastalarda serumda yüksek miktarda proinflamatuvar, T yardımcı hücre tip 1 ve antiinflamatuvar sitokinler bulunur. NK hücre tipindeki enfeksiyonda sitokin profili T hücreli tipe benzer, farklı olarak sinek ısırığına karşı hipersensitivite, dolaşımda İgE artışı ve yüksek IL-13 seviyeleri izlenir (154, 159).

EBV POZİTİF T VE NK HÜCRELİ MALİGNİTELERİN ÖZGÜN FİZYOLOGİSİ

Yaygın nekroz, damar hasarı ve belirgin apoptoz gibi bulgular enfeksiyöz mononukleoz, lenfomatoid granulomatozis, ektranodal NK/T hücreli lenfoma ve posttransplant lenfoproliferatif hastalıklar gibi birçok EBV ilişkili hastalıkta karşımıza çıkar. NK hücreli malignitelerde TIA-1, granzim B, perforin ve Fas ligand ekspresyonu, bu tümörlerde görülen masif apoptoz ve nekroza katkıda bulunan önemli mekanizmalar olarak öne sürülmektedir (90, 91). Bu hastalıklarda anjioinvazyon %37 dolayında görülür ve doku nekrozunu açıklamak için yeterli değildir (35). EBV ilişkili antitelerde görülen nekroz ve damar hasarının mekanizması, bu hastalıklarda bazı kemokinlerin aşırı artışı ve bu kemokinlerin endotel hücrelerinde direkt olarak hasar oluşturmaya bağlanmaktadır (35).

Hemofagositik sendrom ise daha çok EBV ilişkili T ve NK hücreli malignitelerde görülmektedir ve benzer şekilde mekanizma olarak sitokinlerin ve kemokinlerin aşırı artışı sorumlu tutulmaktadır (49, 50).

EBV ENFEKSİYONUNUN LENFOMA SEYRİNDE PROGNOSTİK ÖNEMİ

B hücreli lenfoproliferatif hastalık riski yüksek olan immün yetmezlikli bireylerin periferik kanında EBV-DNA kopya sayısı takip edilerek, immünsupresyon yapan ilaçların dozu azaltılmaktadır. EBV enfeksiyonunun NK/T hücreli lenfomalarda da kötü prognostik bir faktör olduğu öne sürülmektedir. EBV ilişkili T ve NK hücreli lenfomalarda kemoterapiye refrakter, agresif ve fatal klinik seyir sık olarak tanımlanmaktadır. Ektranodal, ektranazal yerleşimli CD56⁺ EBV⁺ lenfomalar, CD56⁺ EBV⁻ lenfomalara kıyasla daha agresif bir klinik seyir gösterdiği için, EBV durumunun tanımlanması prognostik açıdan önem kazanmaktadır (160). NK/T hücreli lenfomalar yanı sıra, PTHL, spesifiye edilemeyen olgularda da EBV pozitifliği kısa surviv ve ileri klinik evre ile ilişkili bulunmuştur (161). Sonuç olarak, CD56⁺, EBV⁺, THR⁺ lenfomalar ile CD56⁺, EBV⁺, THR⁻ lenfomalar arasında klinik ve patolojik özellikler açısından fark olmadığı için, bu olguların genotipik özelliklerinin moleküler çalışmalarla gösterilmesinin klinik önemi yoktur (160).

MATERYAL VE METOD

Çalışma Materyali:

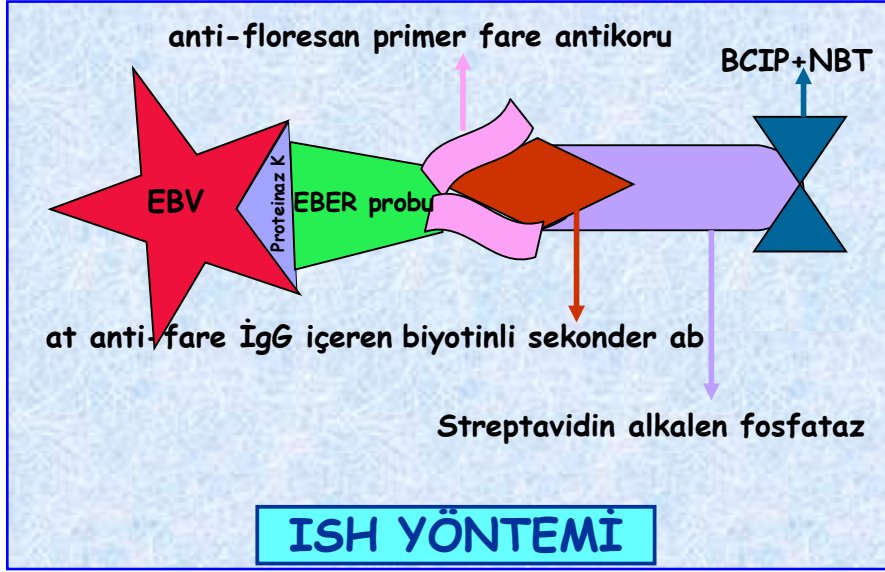
Çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1997-2004 yılları arasında yedi yıllık süre içerisinde T ve NK hücreli neoplazi tanısı alan olgular retrospektif olarak incelenmiştir. Bunlar içerisinde matür T ve NK hücreli fenotipe sahip, deri dışı ektranodal ve nodal tutulum gösteren alt tiplerden arşivimizde yeterli parafine gömülü materyali bulunan 62 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

In Situ Hibridizasyon İşleminin Metodu:

Çalışmanın sonraki aşamasında olgulara ait formalin tesbitli parafine gömülü doku kesitlerinde *in situ* hibridizasyon yöntemiyle göstermek üzere floresanla konjuge edilmiş oligonukleotid **EBER probu** (INFORM EBER Probe, Ventana Medical Systems, Tucson, USA) ve proba uygun üretilmiş kullanıma hazır ***in situ* hibridizasyon kiti** (ISH iVIEW Blue Detection Kit, Ventana Medical Systems, Tucson, USA) ve **tam otomatik immünohistokimya ve *in situ* hibridizasyon boyama cihazı** (Benchmark XT, Ventana Medical Systems, Tucson, USA) kullanılmıştır.

Seçilen formalin tesbitli parafine gömülü doku bloklarından hazırlanan 5 µm kalınlığındaki kesitler polilizin kaplı preparatlara alınmış ve tanımlanan tam otomatik cihazda deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemine tabi tutulmuştur. Aşağıda ısı ve süresi belirtilen şekilde **proteinaz K** uygulaması ardından, **floresan işaretli EBER probu** ile inkübe edilen kesitlerde, daha sonra **anti-floresan primer fare antikor** ile inkübasyon sonucu antikorun proba bağlanması gerçekleştirilmiştir. Ardından, spesifik floresan işaretli problemleri göstermek üzere **indirekt biotin streptavidin sistemi** kullanılan kit ile *in situ* hibridizasyon işlemi tam otomatik cihazda gerçekleştirilmiştir (Şekil 2). Bu sistemde önce **at anti-fare İgG içeren biyotinli sekonder antikor** primer fare antikoruna bağlandıktan sonra, **streptavidin enzim kompleksi** sekonder antikordaki biotine bağlanır. Enzim aracılığıyla presipite olan ürün yoluyla ışık mikroskopta değerlendirilebilecek bir boyanma reaksiyonu elde edilir.

Cihaz tarafından inkübasyonlar esnasında sulu solüsyonların buharlaşmasını minimize etmek amacıyla doku kesiti taşıyan preparatların yüzeyini örtmek üzere yağ içerikli sıvı kapatma yapılmıştır. Her inkübasyon basamağı ardından, reaksiyonun durdurulması ve sonraki basamaklarda istenen reaksiyonu örtme riski olan dokuya bağlanmamış materyalin uzaklaştırılabilmesi için, otomatik olarak yıkama yapılmıştır. Preparatlar elde yıkandıktan sonra, zıt boyama elde Alizarin kırmızısı ile yapılmış, gliserinli jel ile kapatılmıştır.



Şekil 2. EBER probuyla uygulanan *in situ* hibridizasyon yönteminin şematik görünümü.

Her basamakta kullanılan maddeler, inkübasyon süreleri ve ısıları aşağıda verilmiştir:

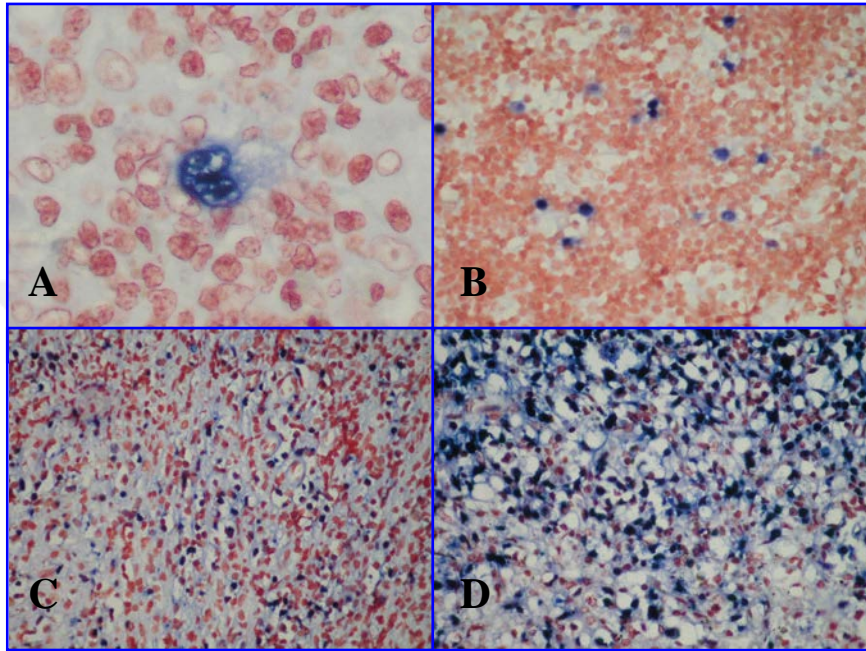
1. **Proteinaz K** (ISH-PROTEAZ 3): 20 dak 37°C
2. **Floresanla konjuge EBER oligonukleotid probu**: 4 dak 37°C, 12 dak 85°C, 64 dak 57°C
3. **Anti-floresan primer fare antikor** (%0,05 ProClin ve protein stabilize edici içeren PBS'de): 20 dak 37°C
4. **Biotinli at anti-fare İgG sekonder antikor** (%0,05 ProClin 300 ve protein stabilize edici içeren PBS'de): 8 dak 37°C
5. **Streptavidin alkalen fosfataz** (MgC₁₂ ve ZnC₁₂ içeren TBS'de): 16 dak 37°C
6. **Reaksiyon kuvvetlendirici** (%0,05 ProClin içeren MgC₁₂ solusyonu içerisinde): 4 dak 37°C
7. **BCIP** (TBS'de 5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate) ve %1,0'luk **DMF** (dimethylformamide) içinde **NBT** (nitroblue tetrazolium): 32 dak 37°C

Pozitif kontrol olarak daha önce immünohistokimyasal yöntemlerle EBV LMP-1 pozitifliği bilinen beş HL olgusu ile bir enfeksiyöz mononukleoz olgusunun lenf nodülüne ait seri kesitler çalışma vakalarıyla paralel olarak boyanmıştır. Boyama reaksiyonun sonuçları kurşuni mavimsi füme tonda bir presipitasyon vermiş, değerlendirme ışık mikroskopta yapılmıştır.

***In Situ* Hibridizasyon İşleminin Sonuçların Değerlendirilmesi:**

Uygulanan *in situ* hibridizasyon işleminin ardından ışık mikroskopta değerlendirmeye alınan kesitler iki patolog (SK, MH) tarafından incelenmiştir. EBV RNA için *in situ* hibridizasyon işlemi sonucunda elde edilen boyanma reaksiyonları aşağıda verildiği şekilde pozitif hücre yoğunluğuna göre derecelendirilmiştir (Şekil 3).

- 0:** hiç bir reaksiyon yok (EBER pozitif hücre yok)
1: nadir EBER pozitif atipik hücre (<%5, izole reaktif aktive lenfoid hücreler ve immünoblastlar?)
2: nadir EBER pozitif neoplastik hücre (%5-%25)
3: orta derecede EBER pozitif neoplastik hücre (%26-%75)
4: diffüz EBER pozitif neoplastik hücre (>%75)



Şekil 3. EBER şiddetinin derecelendirilmesi. (*in situ* hibridizasyon, NBT, A:1(+), x40. B:2(+), x20. C: 3(+), x10. D: 4(+), x20).

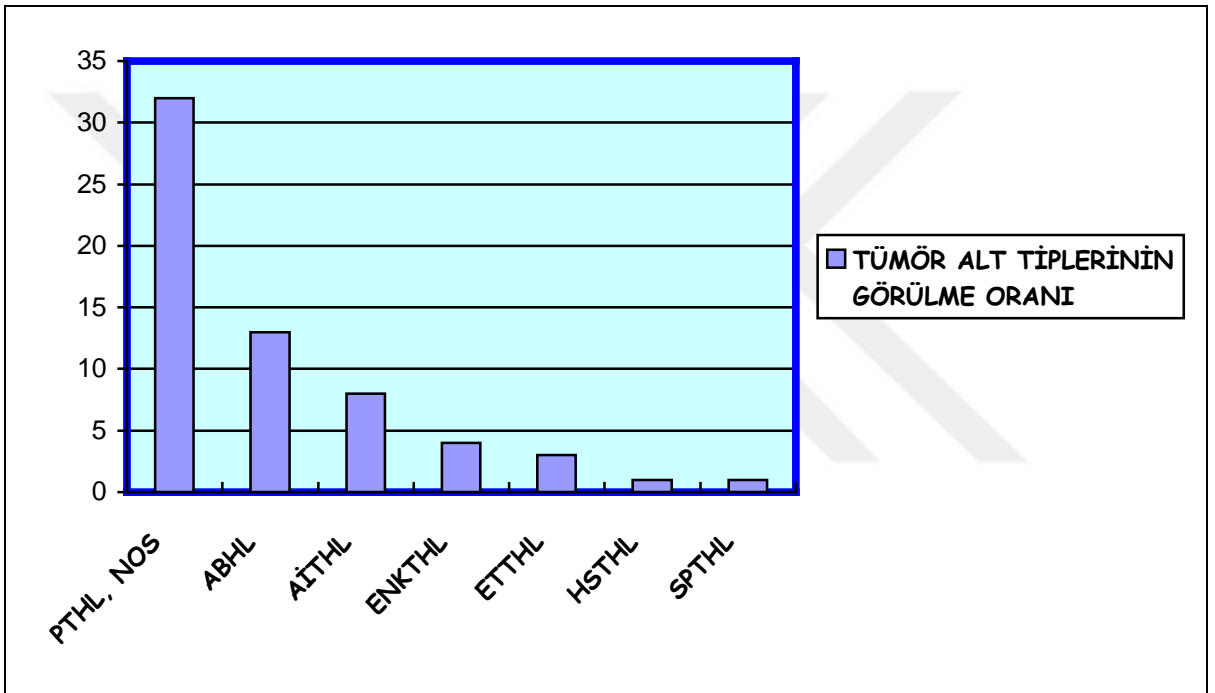
İstatistiksel Değerlendirme:

İstatistiksel değerlendirme, PC ortamında çalışan SPSS (sürüm 14.0) programı kullanılarak yapıldı. Olgu sayısı en fazla olan ilk üç tümör alt tipinin yaş ile ilişkisi tek yönlü varyans analizi (ANOVA), EBER pozitifliği ile ilişkisi “Fisher’s Exact test” ile değerlendirildi. Tüm olgulardaki EBER pozitifliğinin yaş ile ilişkisi “student t-test”; cinsiyet ile ilişkisi “Fisher’s Exact test”; histolojik alt tipler ile ilişkisi “ki-kare testi” ile incelendi. Tüm analizler için p değeri 0,05 altında olanlar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

TANI VE HİSTOPATOLOJİK ALT TİPLERİN DAĞILIMI

Toplam 62 olgunun tanıları T ve NK hücreli lenfoma alt tipleri açısından azalan sıklık sırasına göre değerlendirildiğinde, 32'si (%51,6) PTHL, spesifiye edilemeyen, 13'ü (%21,0) ABHL, sekizi (%12,9) AİTHL, dördü (%6,5) ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip, üçü (%4,8) ETTHL, biri (%1,6) hepatosplenik T-hücreli lenfoma, biri (%1,6) SPTHL'dir (Şekil 4, Tablo 4).



Kısaltmalar: PTHL, periferik T hücreli lenfoma; NOS, spesifiye edilemeyen; ABHL, anaplastik büyük hücreli lenfoma; AİTHL, anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma; ENKTHL, ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip; ETTHL, enteropati tipi T hücreli lenfoma; HSTHL, hepatosplenik T hücreli lenfoma; SPTHL, subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma.

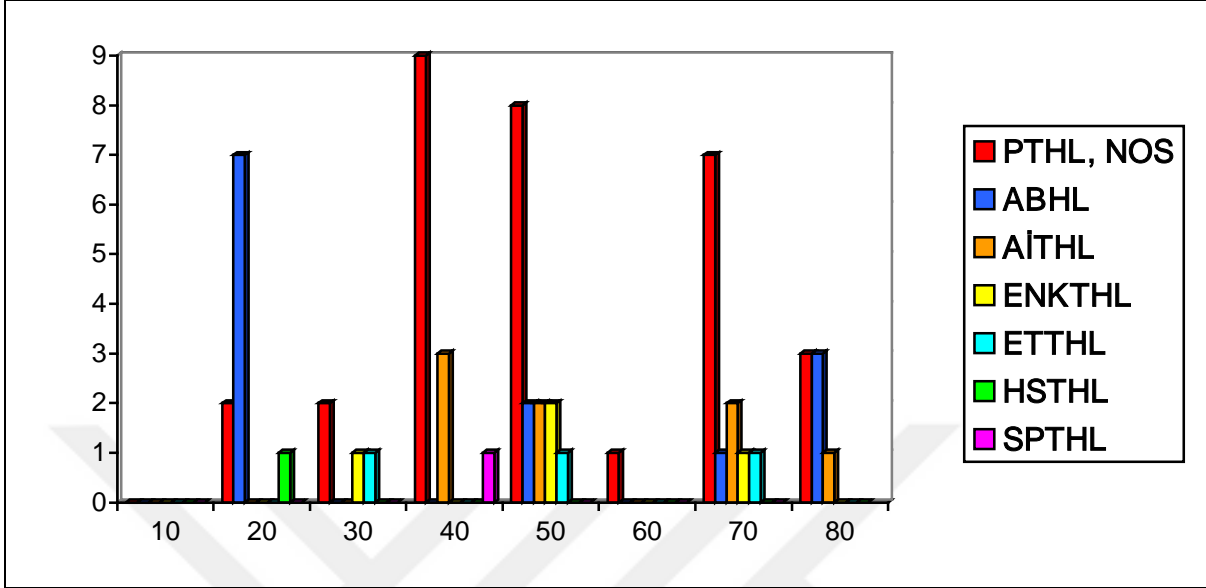
Şekil 4. Çalışmaya alınan T ve NK hücreli lenfoma olgularının alt tiplerinin dağılımı.

KLİNİK BULGULAR

YAŞ:

Olguların yaşı 11-80 yaş arasında olup, ortalama yaş 44,6'dır. Alt gruplar incelendiğinde ise ortalama yaşlar PTHL, spesifiye edilemeyen grubunda 46,6 (11-75 yaş arası), ABHL grubunda 38,7 (13-79 yaş arası), AİTHL grubunda 50,6 (33-80 yaş arası), ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip grubunda 44,7 (22-66 yaş arasında), ETTHL grubunda 45,3 (27-63 yaş arasında) olarak bulunmuştur. Hepatosplenik T-hücreli lenfoma

ve SPTHL alt gruplarında sadece birer vaka mevcuttur ve sırasıyla yaşları 19 ve 34'tür (Şekil 5, Tablo 4).



Kısaltmalar: PTHL, periferik T hücreli lenfoma; NOS, spesifiye edilemeyen; ABHL, anaplastik büyük hücreli lenfoma; AİTHL, anji-immünoblastik T hücreli lenfoma; ENKTHL, ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip; ETTHL, enteropati tipi T hücreli lenfoma; HSTHL, hepatosplenik T hücreli lenfoma; SPTHL, subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma.

Şekil 5. Çalışmaya alınan T ve NK hücreli lenfoma olgularının alt tiplerinde yaş dağılımı.

Olgu sayısı açısından fazla olan ilk üç grupta (PTHL, spesifiye edilemeyen, ABHL, AİTHL) yaş dağılımı ile histolojik alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,758$, $p=0,539$, $p=0,318$). PTHL, spesifiye edilemeyen, AİTHL ve ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip alt gruplarının ortalama görülme yaşı birbirine yakın bulunmuştur. ABHL alt grubunda ise 70 yaş üstü üç olgu nedeniyle ortalama yaş yüksek çıkmakla birlikte, genelde diğer alt gruplara göre daha genç bir popülasyonu tutmuştur. Geriye kalan üç grupta olgu sayısı değerlendirme yapılabilecek yeterlilikte değildir.

CİNSİYET:

Genel toplamda erkek:kadın oranı 2,1:1'dir. Alt tiplere göre gruplandırıldığında ise erkek:kadın oranı PTHL, spesifiye edilemeyen grubunda 3:1, ABHL grubunda 3,3:1, AİTHL grubunda 1:3, ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip grubunda 3:1, ETTHL grubunda ise 1:2 olarak saptanmıştır. Hepatosplenik T-hücreli lenfoma ve SPTHL alt gruplarında bulunan birer adet vakanın her ikisi de erkektir (Tablo 4).

Alt tipler karşılaştırıldığında, ABHL tipi dışında, nodal ve ektranodal (deri dışı) T ve NK hücreli lenfomalardan PTHL, spesifiye edilemeyen, ABHL ve ektranodal NK/T

hücreli lenfoma, nazal tipin erkeklerde kadınların üç katı oranında görüldüğü dikkati çekmiştir.

Tablo 4. Olguların histopatolojik tiplerine göre yaş ve cinsiyet dağılımı.

Histopatolojik tanı	Olgu sayısı n (%)	Ortalama yaş (yaş aralığı)	Cinsiyet (E:K oranı)
PTHL, spesifiye edilemeyen	32 (51,6)	46,6 (11-75)	3:1
ABHL	13 (21,0)	38,7 (13-79)	3,3:1
AİTHL	8 (12,9)	50,6 (33-80)	1:3
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip	4 (6,5)	44,7 (22-66)	3:1
ETTHL	3 (4,8)	45,3 (27-63)	1:2
Hepatosplenik T-hücreli lenfoma	1 (1,6)	19	-
SPTHL	1 (1,6)	34	-
TOPLAM	62	44,6 (11-80)	2,1:1

Kısaltmalar: PTHL, periferik T hücreli lenfoma; ABHL, anaplastik büyük hücreli lenfoma; AİTHL, anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma; ETTHL, enteropati tipi T hücreli lenfoma; SPTHL, subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma.

EBER *İN SITU* HİBRİDİZASYON BULGULARI

YAŞ VE CİNSİYET İLE EBER POZİTİFLİĞİNİN KIYASLAMASI:

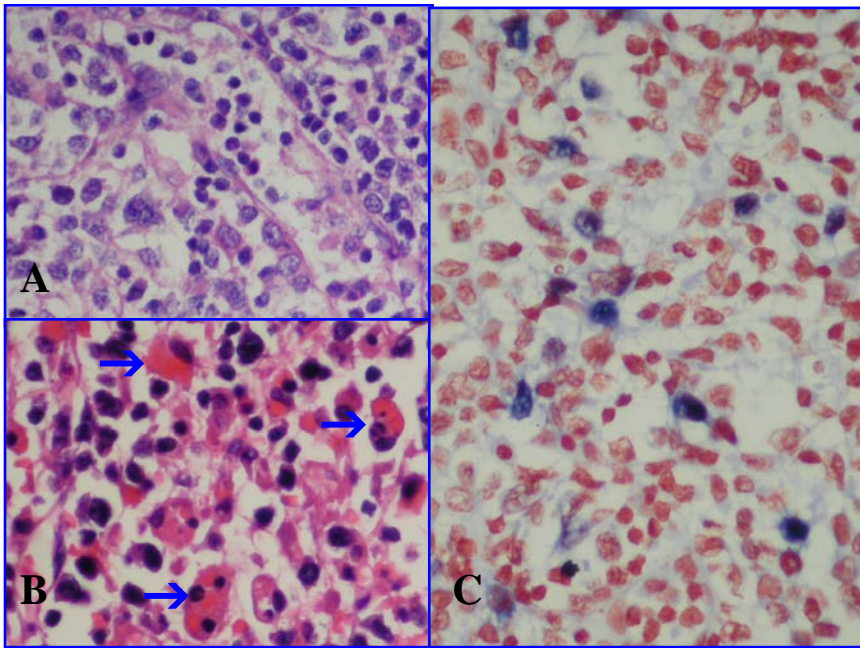
Olguların yaş dağılımıyla EBER pozitifliğinin dağılımı arasında istatistiksel bir ilişki bulunmadı ($p=0,166$). Ancak, EBER pozitif ABHL olgularının yaş ortalaması diğer EBER pozitif alt grupların yaş ortalamasından 8 yaş büyüktür. Diğer alt gruplarda yaş açısından farklılık izlenmemiştir.

Toplam 62 olguda cinsiyet ile EBER pozitifliği kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmamıştır ($p=0,270$). Ayrıca en geniş seriler olan ilk üç grup (PTHL, spesifiye edilemeyen, ABHL ve AİTHL) ayrı ayrı ele alındığında, yine benzer şekilde cinsiyet ile EBER pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,676$, $p=0,577$, $p=0,214$). Bununla birlikte AİTHL grubu dışındaki bütün alt gruplarda erkeklerde pozitiflik oranı kadınlardakinin üç katı veya daha

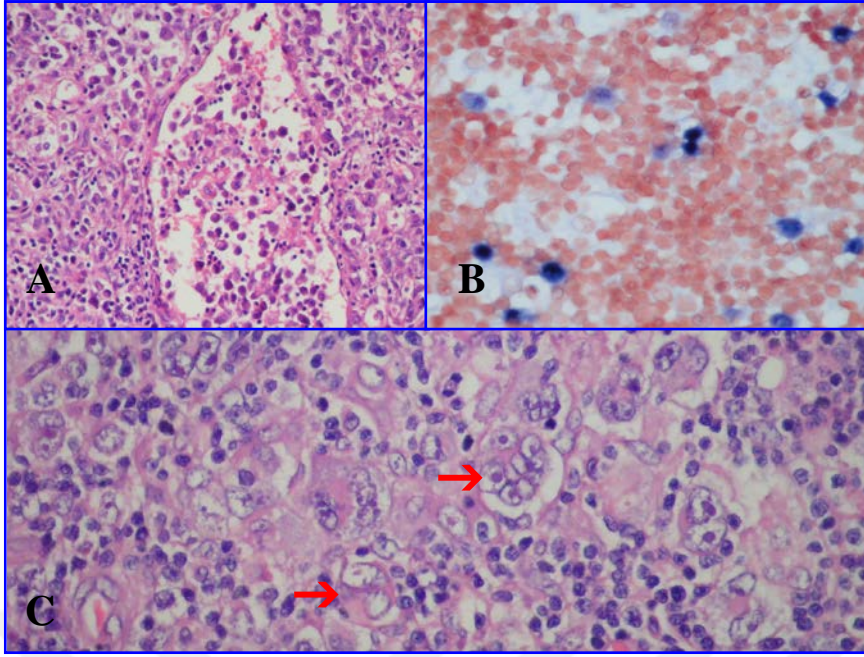
fazladır. Bu durum genel olarak AİTHL alt grubu dışındaki bütün alt gruplardaki erkek hakimiyetiyle ilişkili olabileceğinden, anlamlı olabileceği düşünülmemiştir.

HİSTOLOJİK BULGULAR VE EBER POZİTİFLİĞİNİN DAĞILIMI:

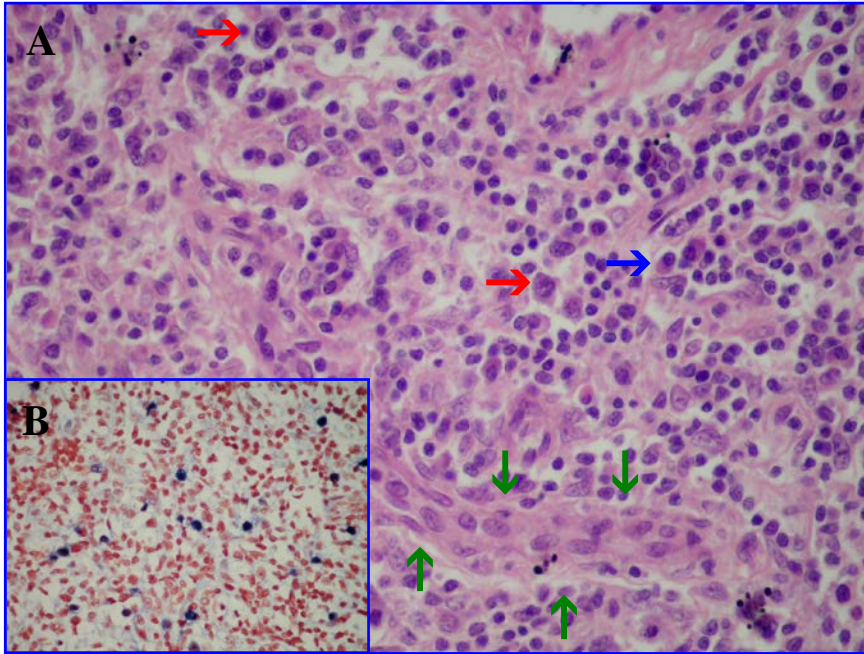
Olguların 26'sında (%41,9) EBER pozitif, 36'sında (%58,1) negatif saptanmıştır. Sonuç olarak, EBER pozitif olgunların %46,2'si PTHL, spesifiye edilemeyen, %19,2'si AİTHL, %15,4'ü ABHL, %15,4'ü ektranodal NK/T-hücreli lenfoma, nazal tip ve %3,8'i ETTHL'dir. Değişik alt tipler ve EBER pozitifliği örnekleri Şekil 6-12'de görülmektedir.



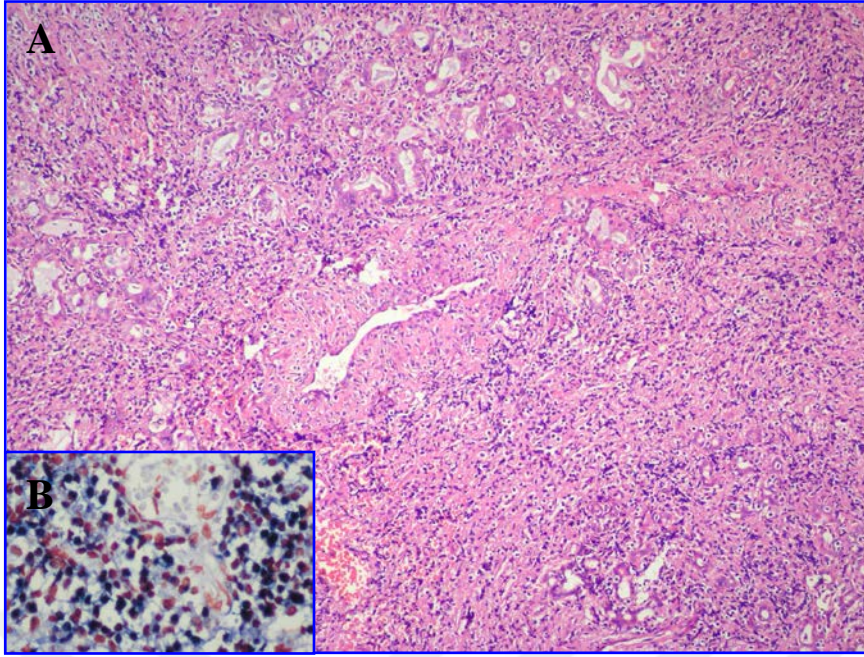
Şekil 6. Periferik T hücreli lenfoma, spesifiye edilemeyen. **6A:** Orta ve büyük boyutlu, şeffaf sitoplazmalı tümör hücreleri (HE, x40). **6B:** Tümör hücrelerinde eritrofagositoz (oklarla işaretli) (HE, x40). **6C:** EBER 2 (+) (*in situ* hibridizasyon, NBT, x40).



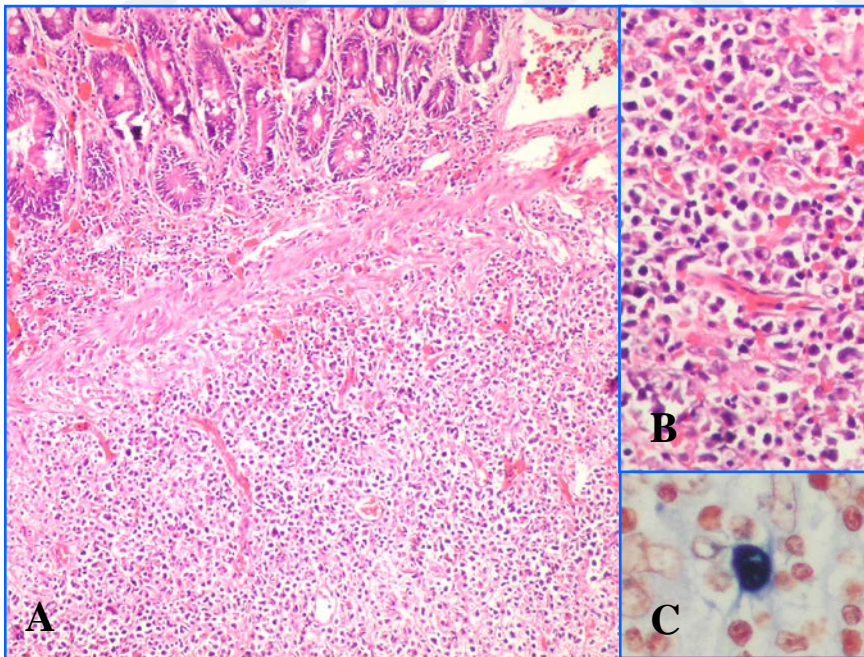
Şekil 7. Anaplastik büyük hücreli lenfoma. **7A:** İntrasinüzoidal yerleşim gösteren pleomorfik tümör hücreleri (HE, x20). **7B:** EBER 3(+) (*in situ* hibridizasyon, NBT, x20). **7C:** Multinukleer ve atınlı biçiminde tümör hücreleri (oklarla işaretli) (HE, x40).



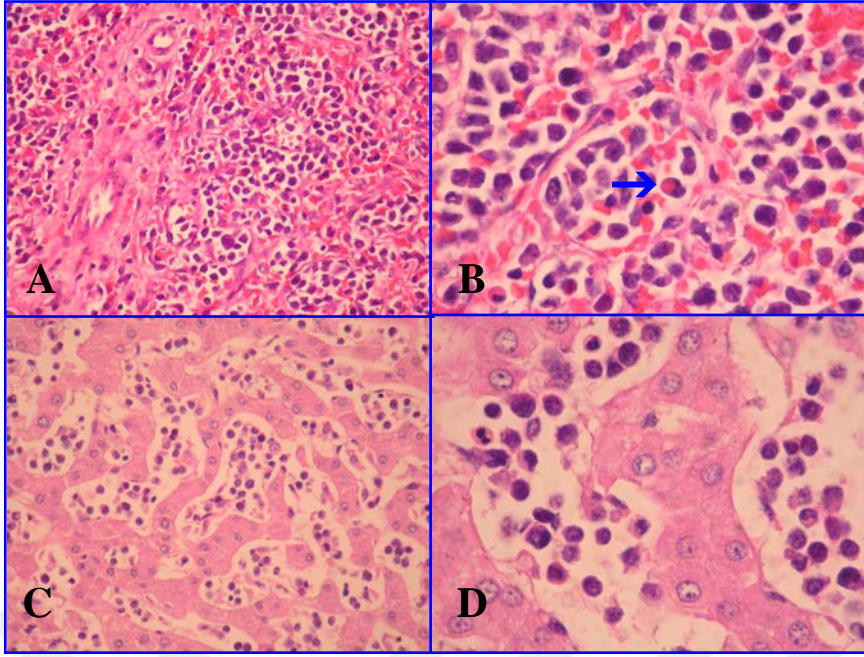
Şekil 8. Anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma. **8A:** Orta boyutlu, şeffaf sitoplazmalı tümör hücreleri (kırmızı oklar) yanı sıra, zeminde reaktif plazma hücreleri (mavi ok), immünoblastlar, eosinofiller ve matür lenfositlerle birlikte yüksek endotelyal proliferasyon (yeşil oklar) dikkati çekmekte (HE, x20). **8B:** EBER 2(+) (*in situ* hibridizasyon, NBT, x20).



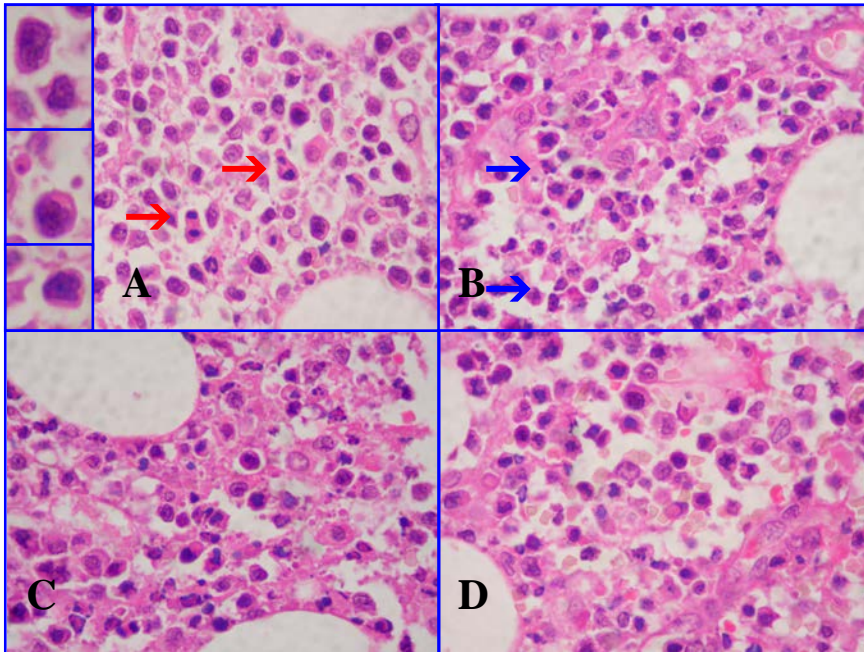
Şekil 9. Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip. **9A:** Anjiosantrik infiltrasyon gösteren orta boy ve şeffaf sitoplazmalı tümör hücreleri (HE, x10). **9B:** EBER 4 (+) (*in situ* hibridizasyon, NBT, x20).



Şekil 10. Enteropati tipi T hücreli lenfoma. **10A:** Submukozal infiltrasyon gösteren tümör hücreleri (HE, x10). **10B:** Orta ve büyük boyutlu şeffaf sitoplazmalı neoplastik hücreler (HE, x20). **10C:** EBER 1 (+) (*in situ* hibridizasyon, NBT, x40).



Şekil 11. Hepatosplenik T hücreli lenfoma. **11A:** Dalakta intrasinüzoidal infiltrasyon oluşturan orta ve büyük boy, şeffaf sitoplazmalı tümör hücreleri (HE, x20). **11B:** Dalakta eritrofagositoz gösteren tümör hücreleri (okla işaretli) (HE, x40). **11C:** Karaciğerde sinüzoidal infiltrasyon gösteren orta ve büyük boyutlu, şeffaf sitoplazmalı tümör hücreleri (HE, x20). **10D:** Karaciğerde intrasinüzoidal tümör hücreleri (HE, x40).



Şekil 12. Subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma. **12A-D:** Yağ hücrelerini çepeçevre saran dar sitoplazmalı, düzensiz nükleer membrana sahip, hiperkromatik nükleuslu tümör hücrelerinde yoğun mitoz (kırmızı oklar) ve apoptozis (mavi oklar) (HE, x40; inset: x100).

Genel toplamda T ve NK hücreli lenfoma tanısı alan olgularda EBER pozitiflik oranı %41,9'dur. Alt tiplerine göre, PTHL, spesifiye edilemeyen gruptaki olguların %37,5'i, ABHL olgularının %30,8'si, AİTHL olgularının %62,5'i, ektranodal NK/T-hücreli lenfoma, nazal tip olguların %100'ü, ETTHL olgularının %33,3'ü EBER pozitif bulunmuştur (Tablo 5). Belirtilen diğer alt gruplarda ise EBER negatiftir.

Tablo 5. Olguların histopatolojik alt tiplerine göre EBER pozitifliğinin dağılımı.

Histopatolojik tanı	EBER (+)					EBER (+) n (%)
	0	1+	2+	3+	4+	
PTHL, spesifiye edilemeyen	20	-	2	8	2	12/32 (37,5)
ABHL	9	2	1	1	-	4/13 (30,8)
AİTHL	3	1	4	-	-	5/8 (62,5)
Ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip	-	-	-	-	4	4/4 (100)
ETTHL	2	1	-	-	-	1/3 (33,3)
Hepatosplenik T-hücreli lenfoma	1	-	-	-	-	0/1 (0)
SPTHL	1	-	-	-	-	0/1 (0)
TOPLAM	36	4	7	9	6	26/62 (41,9)

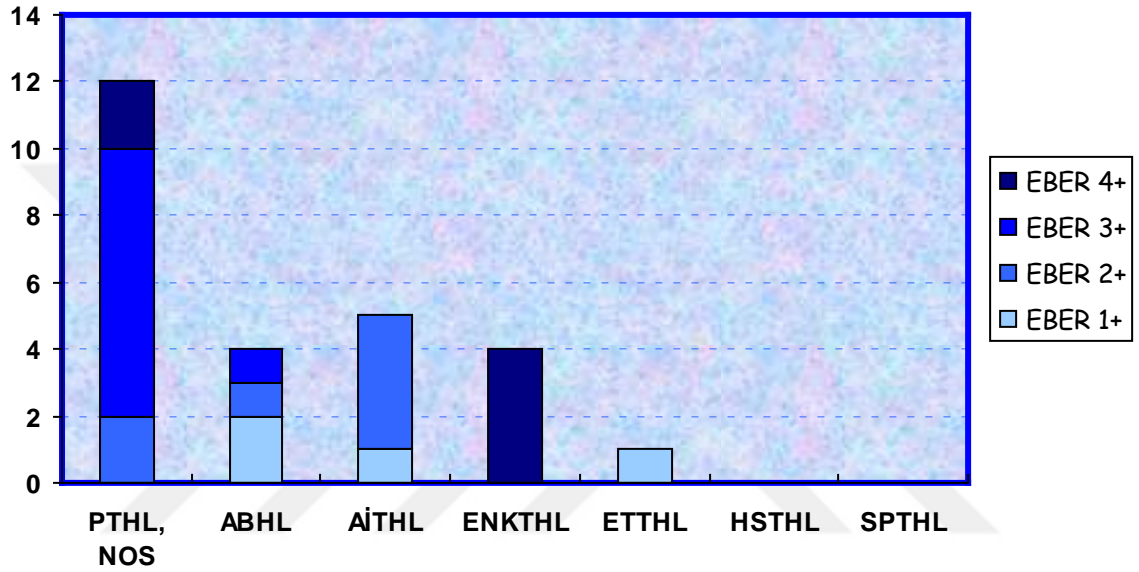
Kısaltmalar: PTHL, periferik T hücreli lenfoma; ABHL, anaplastik büyük hücreli lenfoma; AİTHL, anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma; ETTHL, enteropati tipi T hücreli lenfoma.; SPTHL, subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma.

Histolojik alt tiplerle EBER pozitifliği karşılaştırıldığında, ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip alt grubunda diğer alt tiplere göre daha yüksek oranda EBER pozitifliği saptanmıştır (p=0,019). Diğer alt tiplerde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç mevcut değildir.

EBER POZİTİFLİĞİNİN YOĞUNLUĞU:

EBER pozitifliğinin yoğunluğu genel olarak değerlendirildiğinde tüm vakaların altısında 4 pozitif, dokuzunda 3 pozitif, yedi vakada 2 pozitif, ve dört vakada 1 pozitif boyanma elde edilmiştir (Tablo 5, Şekil 13).

Alt gruplarda ise PTHL, spesifiye edilemeyen grupta 12 vakanın ikisi 4 pozitif, sekizi 3 pozitif, ikisi 2 pozitif, ABHL grubunda biri 3 pozitif, biri 2 pozitif, ikisi 1 pozitif, AİTHL grubunda dördü 2 pozitif, biri 1 pozitif, ektranodal NK/T-hücreli lenfoma, nazal tip grubunda dördünde de 4 pozitif, ETTHL grubunda ise biri 1 pozitif saptanmıştır (Tablo 5, Şekil 13). Alt tiplerde boyanma yoğunluğunun dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yeterli miktarda veri elde edilemediğinden değerlendirme yapılamamıştır.



Kısaltmalar: PTHL, periferik T hücreli lenfoma; NOS, spesifiye edilemeyen; ABHL, anaplastik büyük hücreli lenfoma; AİTHL, anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma; ENKTHL, ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip; ETTHL, enteropati tipi T hücreli lenfoma; HSTHL, hepatosplenik T hücreli lenfoma; SPTHL, subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma.

EBER 1+: nadir pozitif atipik hücre (<%5), EBER 2+: nadir pozitif neoplastik hücre (%5-%25), EBER 3+: orta derecede pozitif neoplastik hücre (%26-%75), EBER 4+: diffüz pozitif neoplastik hücre (>%75).

Şekil 13. Histopatolojik alt tiplerde EBER pozitifliğinin yoğunluğunun dağılımı.

YERLEŞİM BÖLGELERİ

TANI VERİLEN TUTULUM BÖLGELERİ: Çalışmayı oluşturan dokular hastaların ilk tanı aldıkları doku örneklerinden oluşmaktadır ve dağılımı aşağıda Tablo 6'da verilmiştir.

PTHL, spesifiye edilemeyen grubunda diğer tutulum bölgeleri deri (n:3), dalak (n:1), dalak ve karaciğer (n:1), kemik iliği (n:1), hemitoraks (n:1), tonsil ve dil kökü (n:1), nazofarinkstir (n:1). ABHL grubunda timus ve akciğer (n:1), deri (n:2) ve perirektal bölgedir (n:1). Ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip grubunda ilk tutulum nazal kavite (n:2), maksilla ve orbita (n:1) ile nazofarinks (n:1) bölgelerinde görülmüştür. ETTHL grubunda tüm olguların (n:3) yerleşim bölgesi ince bağırsaktır. Hepatosplenik T-

hücreli lenfoma grubunda yer alan tek vakanın tutulum bölgeleri dalak, karaciğer ve lenf nodülleridir. SPTHL grubundaki tek olgunun yerleşim bölgesi ise derialtı yumuşak dokudur.

Tablo 6. Olgularda ilk tanının verildiği ve çalışma kapsamına alınan doku örnekleri.

Histopatolojik tanı	n=	Lenf nodülü	Kemik iliği	Diğer bölgeler
PTHL, spesifiye edilemeyen	32	22	1	9
ABHL	13	9	0	4
AİTHL	8	8	0	0
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip	4	0	0	4
ETTHL	3	0	0	3
Hepatosplenik T-hücreli lenfoma	1	0	0	1
SPTHL	1	0	0	1
TOPLAM	62	39	1	22

Kısaltmalar: PTHL, periferik T hücreli lenfoma; ABHL, anaplastik büyük hücreli lenfoma; AİTHL, anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma; ETTHL, enteropati tipi T hücreli lenfoma; SPTHL, subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma.

Nodal tutulumla karakterli alt tiplere ait olguların (n=53) büyük bir kısmı (%74) başvuru sırasında beklendiği gibi lenf nodülünü tutmuştur, bunu deri tutulumu (%38,4) izlemiştir. Ekstranodal tutulumla karakterli alt tiplerde (n=9) ise kendilerine spesifik yerleşim bölgelerinde tutulum görülmüştür.

KEMİK İLİĞİ TUTULUMU:

62 vakanın 43'ünün arşivimizde bulunan kemik iliği biyopsileri değerlendirildiğinde sekiz (%18,6) olguda kemik iliği tutulumu saptanmıştır. Kemik iliği tutulumu gösteren olguların altısı PTHL, spesifiye edilemeyen grupta (%75) yer alırken, ABHL (%12,5) ve AİTHL (%12,5) alt gruplarında birer adet olguda kemik iliği tutulumu mevcuttur. Grupların içerisinde değerlendirme yapıldığında, PTHL, spesifiye edilemeyen tipteki lenfomaların %27,2'si, ABHL'lerin %9,1'i ve AİTHL'lerin %20'si kemik iliği tutulumu göstermiştir.

TARTIŞMA

Matür T ve NK hücreli neoplazilerin Amerika, Avrupa, Asya ve Güney Afrika'yı içeren geniş çaplı taramalar sonucunda genel olarak tüm NHL'lerin %12-15'ini oluşturduğu bilinmektedir (2, 3). Bu ortalamalara bakıldığında, tüm NHL'ler içerisinde PTHL, spesifiye edilmeyen %3,7, ABHL %2,4, AİTHL %1,2, nazal tip NK/T hücreli lenfoma %1,4, ETTHL <%1, hepatosplenik T hücreli lenfoma <%1 ve erişkin T hücreli lösemi/lenfoma <%1 olarak dağılım göstermektedir.

Ancak bilindiği gibi, NHL'lerin histolojik alt tiplerinin dağılımı Doğu ve Batı arasında belirgin coğrafik farklılıklar göstermektedir (9). Küçük lenfositik lenfoma ve folliküler lenfoma gibi bazı B hücreli lenfoma alt tiplerinin görülme sıklığı Batı'da Doğu'ya göre daha yüksek, T hücreli lenfomaların ise daha düşüktür ($p < 0,001$). T ve NK hücreli neoplazilerin tüm NHL'lerin içindeki oranı, Batı'da %7-%10 (2, 127) iken, Kore'de %25 (162), Japonya'nın erişkin T hücreli lösemi/lenfoma açısından endemik olmayan bir bölgesi olan Osaka'da %21 (163), Güney Tayvan'da da %18 (164) olarak bildirilmektedir.

Son 10 yılda immünohistokimyasal ve moleküler tekniklerin kullanımının patoloji laboratuvarlarında yaygınlaşması ve WHO sınıflaması (1) ile antitelerin morfolojik, immünofenotipik, moleküler ve klinik özelliklerinin tanımlanmasıyla birlikte, bu lenfomalarda ayırıcı tanı daha net ve doğru yapılmaktadır. Sıklıkla morfolojik özelliklere dayandırılan eski literatürde bildirilen bazı olguların gerçekte T hücreli lenfoma olup olmadıkları tartışmalı bir durum olduğu için, tartışmamızı yoğunluklu olarak yakın dönemin literatürü üzerine oturtmayı tercih ettik. Bu açıdan literatür incelendiğinde karşımıza çıkan iyi bir örnek, 1991-1993 yılları arasındaki Çin ve Japon serilerinde T hücreli lenfomaların tüm NHL'lerin yaklaşık %20'sini oluşturduğu bildirilirken (165, 166), Çinlilerde son 10 yıllık olguları tarayan geniş bir seride bu oranın %10,1'e düşürülmüş olmasıdır (8). Araştırmacılar seriler arasındaki bu farkın hastalık epidemiyolojisindeki değişiklikten ziyade tanılardaki düzelmeden kaynaklandığını belirtmişlerdir (8). Bu düzelmenin altında yatan en önemli faktör THR gen rearanjmanının hemen hemen olguların tümünde uygulanmasıdır ve bunun sonucunda reaktif lenfoid hastalıkların daha net olarak ekarte edilebilmesi ve tanıda kesinliğin artırılması söz konusu olmuştur.

Histopatolojik alt tiplerin dağılımları irdelendiğinde, Doğuda PTHL, spesifiye edilemeyen ve ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip en sık görülen alt tipleri oluştururken, Batı'da PTHL, spesifiye edilemeyen ve ABHL en sık görülen alt tiplerdir. PTHL, spesifiye edilemeyen olgular Doğu'da tüm NHL'ler içerisinde %9-10 arasında görülürken, Batı'da %3-4 arasında izlenir (9). Ancak daha önce de vurgulandığı gibi, Doğu'dan bildirilen eski serilerde bu kategori T hücre immünofenotipi gösteren, fakat iyi tanımlanmış diğer lenfoma antitelerinden herhangi birine sokulamayan olguların da alındığı, tanı açısından heterojen ve geniş bir kategoridir (8). Son 10 yıldaki teknik gelişmeler bu grubun da ayırıcı tanısını kolaylaştırmıştır. Örneğin NK hücrelerinin yüzey CD3 negatifliğinin "frozen" doku kesitlerinde değerlendirilebilmesiyle, NK/T hücreli lenfomaların PTHL, spesifiye edilemeyen kategorisinden çıkarılması mümkün olmuştur (87). Dolayısıyla tanıda katı kriterler kullanıldığında, Çinlilerdeki PTHL, spesifiye edilemeyen kategorisindeki olgu sayısı azalmış, görülme sıklığı tüm NHL'lerin içinde

%2,69'a düşmüştür (8). Bu çalışmada, ABHL en sık görülen T hücreli lenfoma alt tipi olmuştur, bunu PTHL, spesifiye edilemeyen ve AİTHL takip etmektedir (8).

NK/T hücreli lenfomaların görülme sıklığı da belirgin coğrafik farklılık göstermekte olup, Kuzey Amerika ve Avrupa'ya kıyasla Asya, Meksika, Orta ve Güney Amerika'da daha sık görülür (167). Doğu'da tüm NHL'ler içerisinde %4-8 oranında bulunurken, Batı'da yapılan iki geniş seri taramasında nadir olgu bildirilmiş, hatta bu olguların bir kısmını EBV prevalansının yüksek olduğu bölgelerden gelen göçmenlerin oluşturduğu belirtilmiştir (9, 163, 164, 168). Çinlilerde yapılan son 10 yıllık taramada NK/T hücreli lenfomaların tüm NHL'lerin %6,5'ini oluşturduğu dikkati çekmektedir (8). Sinonazal lokalizasyonlu lenfomalar Batılılarda çoğunlukla diffüz büyük B hücreli lenfoma tipinde, Çinlilerde ise %40 dolayında NK/T hücreli lenfomalardır (8). NK/T hücreli lenfomalar hızlı progressif yapıları ve çok kötü prognozları nedeniyle B hücreli lenfomalardan mutlaka ayırt edilmelilerdir.

Bizim olgularımızın sıklık sıralamasına bakıldığında, NK/T hücreli lenfomaların nadir oluşu ve erişkin T hücreli lösemi/lenfomaların görülmemesi nedeniyle, bulgular daha çok Batı ülkelerine yakın bulunmuştur. Çalışmamız kapsamındaki toplam 62 olgunun %51,6'sı PTHL, spesifiye edilemeyen, %21,0'i ABHL, %12,9'u AİTHL, %6,5'u ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip, %4,8'i ETTHL olup, birer olgu ile hepatosplenik T-hücreli lenfoma ile SPTHL %1,6'şarlık dilimi kapsamaktadır. Güney Tayvan'dan bildirilen 72 olguluk bir seride ise, PTHL, spesifiye edilemeyen %31,9, ABHL %18,0, AİTHL %12,5, ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip %19,4, ETTHL %2,8 olup, erişkin T hücreli lösemi/lenfoma %2,8, SPTHL %1,4 oranında dağılım göstermektedir (6).

Olgularımızın EBER pozitifliğini değerlendirirken yaptığımız derecelendirme sistemine göre, EBER pozitifliğinin tümör dokusu içindeki tüm hücrelerin %5'inden azını oluşturan, reaktif ya da aktive lenfosit ve immünoblast morfolojisini andıran görünümdeki izole atipik hücrelere sınırlı olduğu durumda, olguları EBER 1 pozitif olarak değerlendirdik. Fokal EBER ekspresyonu gösteren bir tümörde EBV enfeksiyonu neoplastik transformasyona sekonder bir olay olabilir, dolayısıyla bu olguların EBV ilişkili olarak değerlendirilip, değerlendirilmemesi tartışmalı bir durumdur. Ayrıca söz konusu atipik hücreler tümörü infiltre eden, monoklonal veya poliklonal B lenfositler olabilir (169, 170). T veya NK hücreli lenfomanın lokal olarak salgıladığı bazı sitokinlerin etkisi altında EBV ile enfekte B hücrelerin proliferasyonu muhtemeldir. Aynı durum EBER 2 ve hatta 3 pozitif olgularda da söz konusu olabileceği için 1 pozitif olgu grubunu pozitif olgular dışında değerlendirmeyi uygun bulmadık. Ancak EBER 4 pozitif olan dört ektranodal NK/T hücreli lenfoma olgusu ile iki PTHL, spesifiye edilemeyen olguda pozitifliğin tümör hücrelerindeki gerçek pozitiflik olduğu tartışma götürmez bir olgudur ve bu sonuç olgu sayısı az da olsa ektranodal NK/T hücreli lenfoma yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,019).

Son bilgiler ışığında bakıldığında, iyi bilinen onkojenik virüslerden biri olan EBV'nin, insan tümörlerinin sanıldığından daha geniş bir grubunun karsinogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bilindiği gibi, lenfoproliferatif hastalıklar içerisinde endemik Burkitt lenfoma, agresif B hücreli lenfoma, immün yetmezliklilerde görülen B hücreli lenfoproliferatif hastalık ve HL'nin gelişiminde EBV etiyolojik olarak sorumlu tutulmaktadır. Son yıllarda spontan oluşan matür T ve NK hücreli lenfomaların EBV ile ilişkisi sorgulanmakta ve bazı alt tiplerle, özellikle de ektranodal NK/T hücreli

lenfoma, nazal tip ile yakın ilişki gittikçe artan sıklıkta bildirilmektedir. Ülkemize ait bir verinin toplanmamış olmasından yola çıkarak yaptığımız çalışmamızda, dört olgunun tümünde EBER pozitif bulunan **ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip**, benzer şekilde literatürde de en yüksek oranda EBV pozitifliği saptanan T ve NK hücreli lenfoma alt tipidir (Tablo 5 ve 7-8). Yöremizde Asya ülkelerindeki kadar yüksek sıklıkta görmediğimiz bu NHL tipinde hangi coğrafik bölgeden olursa olsun, hemen hemen her çalışmada yüksek oranda, %68-%100 arasında değişen EBER pozitifliği bildirilmiştir (11, 13-18, 43, 66, 72, 79, 96, 160, 161, 163, 171-179). Örneğin ABD’de görülme sıklığı endemik popülasyonlara kıyasla çok daha düşük de olsa, NK/T hücreli lenfoma olgularında %93-100 arasında EBER pozitifliği bildirilmiştir (168, 175). Ancak, olguların genellikle Asya ile Orta ve Güney Amerika’dan gelen etnik popülasyonda yoğunlaştığı vurgulanmaktadır (168). En geniş seri Oshimi ve ark.larına ait olup, %98 oranında EBER pozitifliği bildirilmiştir (72).

Tablo 7 . Değişik serilerde NK/T hücreli lenfomalarda EBER pozitifliğinin dağılımı.

Harabuchi Y Japonya 1996 (173)	Nakamura S Japonya 1997 (174)	Chan JKC Honkong 1997 (17)	Cuadra-Garcia I ABD 1999 (175)	Quintanilla-Martinez L Peru 1999 (16)	Gaal K ABD 2000 (168)	Ko YH Kore 2003 (160)	Kim JE Kore 2003 (161)	Kuo T-T Tayvan 2004 (177)	Ng SB Singapur 2004 (96)	Miyazato H Japonya 2004 (163)	Tai Y-C Malezya 2004 (178)	Kitamura A Japonya 2005 (179)	Oshimi K Japonya 2005 (72)
16/18 (%89)	27/32 (%84)	32/34 (%94)	13/14 (%93)	27/28 (%96)	14/14 (%100)	39/51 (%76)	25/35 (%71)	22/22 (%100)	41/42 (%98)	23/34 (%68)	19/20 (%95)	31/31 (%100)	123/126 (%98)

Deneyimli hematopatologlar bile NK/T hücreli lenfomaların diğer PTHL’lerden ayırımında sıklıkla güçlük çekebilirler. Her iki antite de Asya popülasyonunda daha fazla izlenir ve her ikisinin de etiyopatogenezinde EBV’nin rolü vardır. NK hücreleri sitoplazmik CD3ε içerdikleri için parafin kesitlerde yapılan immünohistokimyasal boyamada poliklonal anti-CD3 antikorlarıyla pozitif boyanırlar ve bu boyanma özellikleri T hücre immünofenotipine sahip oldukları yönünde yanlış bir yoruma neden olur. Son 10 yıldır NK hücrelerinin yüzey CD3 negatifliğinin değerlendirilmesini mümkün kılan bir yöntemle, yani lenfoma hücrelerinin “frozen” doku kesitlerinde immünofenotiplendirilmesiyle, bu sorun kısmen de olsa çözülmüş, NK/T hücreli lenfomaların PTHL, spesifiye edilemeyen kategorisinden çıkarılması sağlanmıştır (87). Ayrıca NK/T hücreli lenfomaların anjiosantrik ve anjiodestrüktif özellikleri ayırıcı tanıda sıklıkla yardımcı bir özelliktir.

NK/T hücreli lenfomalar genellikle ekstranodal yerleşimli ve agresif klinik seyirli, hızla fatal gidiş gösteren, %75’i NK hücre, kalanı sitotoksik T lenfosit kökenli tümörlerdir (66, 178). CD56, NK/T hücreli lenfoma tanısında sensitif, ancak pek spesifik olmayan bir immünohistokimyasal belirleyicidir, çünkü periferik kanda bulunan ve majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınırlı tüm sitotoksik T lenfositler bu yüzey molekülünü eksprese edebilirler ve bu nedenle tanının ileri incelemelerle desteklenmesi gerekir (6). Hem NK hücreleri, hem de CD56⁺ sitotoksik T lenfositler benzer morfoloji ve sitotoksik kapasiteye sahiptir, perforin, granzim B ve TIA-1 gibi tüm granül ilişkili proteinleri içerirler. Ancak NK hücreleri “germline” THR genine sahipken, sitotoksik T lenfositler genellikle THR gen rearanjmanı gösterirler. Dolayısıyla, NK hücreli lenfoma tanısında öncelikle NK hücre belirleyicilerinin (CD56 ve sitoplazmik CD3ε) pozitifliği, daha sonra da parafin bloklarda *in situ* hibridizasyon yöntemiyle EBER RNA’nın

gösterilmesi ve son olarak da THR gen rearanjmanının bulunmaması gereklidir (6, 178, 180, 181). Olguların az bir kısmında sitotoksik aktivite gösteren, yani granzim B, perforin ve TIA-1 pozitif granüler sitoplazmalar izlenir ve THR γ geninde rearanjman vardır (93, 182). Dolayısıyla bu CD56⁺ sitotoksik T lenfosit kökenli tümörler ektranodal bölgeleri, özellikle burun, gastrointestinal sistem ve deriyi tutma eğiliminde olan bir $\gamma\delta$ T hücreli lenfoma grubunu yansıtır olabilir. Fakat $\gamma\delta$ zincir içeren T hücreliler de dahil olmak üzere, nazal tip NK/T hücreli lenfomaların her iki hücre tipi de EBV ile ilişkilidir, klinik ve histopatolojik özellikleri benzer ve bu nedenle aynı histopatolojik antite altında yer alırlar (8, 93, 178, 183).

EBER RNA tüm NK/T hücreli lenfomalarda saptanırken, NK/T hücreli lenfomaların dışındaki histolojik tiplerde yaklaşık %18 oranında pozitif bulunmaktadır ve bu nedenle EBER pozitifliği NK/T hücreli lenfomaların ayırıcı tanısına da yardımcı olmaktadır (4, 6, 181). Aynı amaçlı olarak immünohistokimya ile LMP bakılması önerilmemektedir. Çünkü immünohistokimya ile LMP ekspresyonu EBER pozitif olguların yaklaşık %47'sine sınırlıdır (180). Dolayısıyla bu olgularda *in situ* hibridizasyon ile EBER bakılması latent EBV enfeksiyonunun saptanmasında çok daha duyarlı bir yöntemdir. Anjiosantrik tutulum, belirgin nekroz ve diffüz infiltrasyon paterni gösteren bir nazal tümör, histopatolojik özellikleriyle öncelikli olarak NK/T hücreli lenfomayı düşündürmelidir. Böyle bir olguda tümör hücrelerinin CD56 ekspresyonu diagnostik bir bulgudur. Ancak, tümör hücreleri CD56 negatifse, NK/T hücreli lenfomayı tanısal olarak ekarte edebilmek için EBER'in çalışılması şarttır ve "germline" THR gen rearanjmanı da tanıyı destekleyicidir (6).

EBV pozitif NK/T hücreli lenfomaların bir başka ortak özellikleri de agresif ve kemoterapi ve/veya radyoterapiye dirençli bir lenfoma grubunu oluşturmaları ve buna paralel olarak tedaviye karşın diğer histolojik tiplere kıyasla daha kısa yaşam süresi göstermeleridir (66, 161, 180, 181, 184). Ayrıca EBV pozitif olgularda, PCR ile LMP-1 geninde 30 bp'lik delesyon gösteren, nazofarinks karsinomlarında sık görülen bir EBV varyantı saptanmaktadır (93, 178, 182). Ancak transfekte ettiği hücrelerde tümör oluşturma potansiyelinin yüksek olduğu düşünülen bu LMP1 delesyonlu varyant, PTHL'lerde de benzer oranlarda bulunmakta ve prognostik bir korelasyon göstermemektedir (161).

Dünyada Japonya, Kore, Tayvan, Honkong ve Çin başta olmak üzere en sık olarak Güneydoğu Asya'da görülen bu lenfomalarla ilgili araştırmalar, bekleneceği gibi yoğunluklu olarak yine bu ülkelerden çıkmıştır. Japonya'da NK/T hücreli lenfomalarda %68-100 arasında EBER pozitifliği bildirilmiştir (32, 163, 173, 174, 179, 184). Bu çalışmalardan birinde Miyazato ve ark.ları (163) nazal, non-nazal ve nodal lokalizasyonlu NK/T hücreli lenfomalarda *in situ* hibridizasyon yöntemiyle sırasıyla %83, %36 ve %25 oranında EBV pozitifliği saptamışlardır. En geniş seriyeye sahip olan Oshimi ve ark.ları ise, nazal olgularda %100, ektranazal olgularda ise %88 EBER pozitifliği bildirmişlerdir (72). Kore'de yapılan benzer bir araştırmada *in situ* hibridizasyon yöntemiyle nazal yerleşimli NK/T hücreli lenfomaların %82'sinde, ektranazal yerleşimli NK/T hücreli lenfomaların %54'ünde, PTHL'lerin ise %50'sinde EBV pozitif bulunmuştur (161). Ayrıca nazal yerleşimli olgularda, non-nazal ve nodal lokalizasyonlulara kıyasla başvuruda daha erken evre (%80 evre I ve II), radyoterapiye daha iyi yanıt ve 2 yıllık hastalıksız survivde daha iyi sonuç bildirilmiştir (163). Ancak bu çalışmadaki bulgular, ektranodal NK/T hücreli, nazal tip lenfomaların yerleşimine bağlı olarak etiyolojik, klinik ve prognostik açıdan farklı özelliklere sahip olduğunu gösterirken, diğerleri benzer bir korelasyon tanımlamaktadır (96, 174).

Tüm NHL'lerin %25'ini T veya NK hücreli lenfomaların oluşturduğu Kore'de de, matür T ve NK hücreli lenfomalarda EBV insidansı yüksek olup, özellikle ektranodal NK/T hücreli, nazal ve deri ile gastrointestinal sistem başlangıçlı nazal tip lenfomalarda yoğunlaşmakta, %69-92'e ulaşmaktadır (160, 161, 180, 185). Çinlilerde ise nazal ve paranazal NK/T hücreli lenfomalarda EBV pozitiflik oranı %92 olarak bildirilmiştir ve nazal yerleşimli B hücreli lenfomalara kıyasla bu oran belirgin olarak yüksektir (186). Bununla beraber Çinli olmayanlarla karşılaştırıldığında, Çinlilerde nazal ve paranazal lenfomaların bütün fenotiplerinde EBV ilişkisi yüksek orandadır.

Pediyatrik NHL olgularında EBV enfeksiyonunun araştırılmasına yönelik çalışma sayısı görece oldukça azdır. Pediyatrik olgularda EBV T hücreli lenfomalardan ziyade B hücreli lenfomalarla ilişkili bulunmaktadır (157). Ancak erişkinlerdeki bulgularla paralel olarak Kore'de çocukluk çağı NHL'lerinde yapılan bir çalışmada altı NK/T hücreli lenfoma olgusunun tümünde EBER *in situ* hibridizasyon yöntemiyle pozitif saptanmış ve bu olguların EBV pozitif B hücreli lenfomalara kıyasla oldukça fatal klinik seyir gösterdiği bildirilmiştir (187). Kore EBV enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerden biridir ve okul öncesi çocukların %80'inden fazlasında EBV antijenine karşı pozitif seroloji gözlenmektedir (187).

In situ hibridizasyon yöntemiyle EBER pozitifliğini araştıran benzer çalışmalarda, ektranodal NK/T hücreli nazal tip lenfoma olgularında, diğer ektranodal ve nodal T ve NK hücreli lenfomalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (6, 8, 31, 32, 180, 184, 185, 187).

Tablo 8 . Değişik serilerde T ve NK hücreli lenfomalarda EBER pozitifliğinin dağılımı ve kendi serimizle kıyaslaması.

Histopatolojik tanı	Chan ACL Honkong 1999 (31)	Huh J Kore 1999 (185)	Jung CK Kore 2001 (180)	Ohshima K Japonya 2002 (32)	Lu D Tayvan 2004 (6)	Noorali S Pakistan 2004-5 (1 ve 136)	Kim DH* Kore 2005 (187)	Au W-Y Çin 2005 (8)	Hirose Y Japonya 2006 (184)	Karaarslan S Türkiye 2006
Ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip	24/24 (%100)	47/51 (%92)	9/13 (%69)	18/18 (%100)	14/14 (%100)		6/6 (%100)	56/56 (%100)	11/11 (%100)	4/4 (%100)
ETTHL	3/6 (%50)			5/13 (%38)	1/2 (%50)			0/3 (%0)		1/3 (%33,3)
Hepatosplenik T-hücreli lenfoma				4/5 (%80)				0/1 (%0)		0/1 (%0)
SPTHL					0/1 (%0)			0/1 (%0)		0/1 (%0)
PTHL, spesifiye edilemeyen	11/27 (%41)	26/66 (%39)	5/17 (%29)		4/22 (%18)		5/11 (%45)	16/24 (%68)	18/37 (%49)	12/32 (%37,5)
ABHL	0/6 (%0)	3/13 (%23)	0/2 (%0)	0/6 (%0)	1/11 (%9)	2/12 (%16)	0/13 (%0)	0/25 (%0)		4/13 (%30,8)
AİTHL	6/7 (%86)	3/4 (%75)	1/1 (%100)		6/9 (%67)	8/9 (%89)		16/19 (%84)	14/20 (%70)	5/8 (%62,5)
TOPLAM	44/70 (%63)	79/137 (%58)	15/33 (%45)	27/42 (%64)	26/59 (%44)	10/21 (%48)	5/24 (%21)	88/129 (%68)	43/68 (%63)	26/62 (%42)

* Bu çalışma pediyatrik olguları kapsamaktadır.

Toplam üç adet **ETTHL** olgumuzun birinde neoplastik hücrelerde EBER pozitifliği saptanmıştır. Bu olgu grubundaki en geniş seri Japonya'dan Ohshima ve ark.larına ait olup, 13 olgunun beşinde (%38) pozitiflik bildirilmiştir (Tablo 8) (32). Bunun dışında Honkong'dan iki ayrı seride değerlendirilen toplam dokuz olgunun üçü (%30) pozitifdir (8, 31).

Hepatosplenik T hücreli lenfomalarda EBV etiolojisinin araştırılması açısından en geniş seri Fransa'da yapılmış bir çalışmaya ait olup, 20 olgunun pleomorfik sitolojik özellikler gösteren ikisinde (%10) EBER pozitifliği bildirilmiştir (189). Bu iki olgu da β F1 negatif, γ THR pozitif olup, $\gamma\delta$ T hücre fenotipindedir. Japonya'dan Ohshima ve ark.larının serisinde ise $\gamma\delta$ T hücre fenotipindeki beş olgunun dördü (%80) EBER pozitifdir (Tablo 8) (32). Bizim çalışmamızdaki tek olgu EBER negatiftir.

SPTHL nadir olarak bildirilen bu antite olup, bizim tek olgumuz gibi iki ayrı seride de birer olgu ile çalışılmış ve EBER negatif bulunmuştur (Tablo 8) (6, 8).

Lenf nodülleri, dalak ve kemik iliğini tutan sistemik bir hastalık olan **AİTHL**, olguların yaklaşık %50'sinde tanıda hata riski taşıyan, dolayısıyla patologlar açısından sıkıntı yaratan bir antitedir. Yakın zamanda neoplastik T hücrelerde CD10'un aberan ekspresyonunun AİTHL tanısında en güvenilir immünohistokimyasal belirleyici olduğu görülmüştür (120). CD10'un bu özelliğinin tanımlanmasından önce geniş serili uluslararası çalışmalarda dahi bu antitenin görülme sıklığı düşük bulunurken (2), CD10 ile immünohistokimyasal boyamanın uygulanması ardından tanı sıklığında artış görülmüş, T hücreli lenfomaların üçte ikisine yakını AİTHL olarak tanımlanırken, üçte biri spesifiye edilemeyen PTHL grubunda kalmıştır (121). AİTHL olgularında *in situ* hibridizasyon yöntemiyle EBER pozitifliği değişik serilerde %67 ile %100 arasında iken, bizim serimizde %62,5 olarak bulunmuştur (Tablo 8)(6, 8, 31, 32, 136, 180, 184, 185, 187).

Heterojen bir grup olan **PTHL**, **spesifiye edilemeyen** gruba ait olgularda *in situ* hibridizasyon yöntemiyle EBER pozitifliği serimizde %37,5 olarak bulunmuş, değişik serilerde ise %18 ile %68 arasında bildirilmiştir (Tablo 8) (6, 8, 31, 32, 180, 184, 185, 187).

ABHL olgularında *in situ* hibridizasyon yöntemiyle EBER pozitifliği değişik serilerde %0 ile %23 arasında iken, bizim serimizde %30,8 gibi yüksek bir oranda pozitiflik saptanmıştır (Tablo 8) (6, 8, 31, 32, 180, 184, 185, 187, 188). Çalışmamızda 13 olgunun dördünde pozitiflik görülmüştür, ancak bu olguların ikisinde pozitiflik derece 1 düzeyinde, yani nadir atipik hücreye sınırlı bir pozitifliktir.

Brink ve ark.larının (170) çalışmasında nodal ABHL olgularında EBER %4 oranında (2/48) pozitif bulunmuştur. Ancak yazarlar çift boyama yaptıklarında ekstranodal T hücreli NHL'lerde EBER pozitif hücrelerin sitotoksik fenotipe sahip olduğunu, nodal T hücreli lenfomalarda ise AİTHL benzeri bir morfoloji gösteren PTHL, spesifiye edilemeyen ve AİTHL olgularında EBER pozitif hücrelerin B hücre belirleyicisi olan CD20 ile pozitif olduğunu bildirmişlerdir.

Nadir görülen, agresif klinik seyir gösteren T ve NK hücreli lenfoma alt tiplerini içeren çalışmamızda, 62 olgu üzerinde yapılan değerlendirme sonucunda, bölgemizde en sık PTHL, spesifiye edilemeyen alt tipinin görüldüğü saptanmıştır. EBER pozitifliği de

buna paralel olarak en sık bu alt tipte izlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda sadece dört olgu ile sınırlı olan ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip, çarpıcı bir şekilde boyanma yoğunluğu ile dikkati çekmiş ve istatistiksel olarak diğer alt tiplere kıyasla EBER pozitifliği açısından anlamlı bir ilişki göstermiştir ($p=0,019$). Bu verilerle *in situ* hibridizasyon işleminin tümörlerde EBV ile ilişkinin araştırılması açısından duyarlı yöntemlerden biri olduğu, çalışmamızdaki sonuçların daha çok Batılı ülkelerdeki oranlarla benzerlik gösterdiği ve NK ve T hücre kökenli tümörlerin EBV enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği sonucuna ulaştık.



SONUÇLAR

- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yedi yıl içerisinde (1997-2004) yapılan retrospektif taramada, T ve NK hücreli lenfoma fenotipine sahip, nodal ve deri dışı ektranodal tutulum gösteren toplam 62 olgu saptanarak, çalışmaya dahil edilmiştir.
- Vakaların 32'si (%51,6) periferik T-hücreli lenfoma (PTHL), spesifiye edilemeyen, 13'ü (%21,0) anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL), sekizi (%12,9) anjioimmünoblastik T-hücreli lenfoma (AİTHL), dördü (%6,5) ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip, üçü (%4,8) enteropati-tipi T-hücreli lenfoma (ETTHL), biri (%1,6) hepatosplenik T-hücreli lenfoma, biri (%1,6) subkutanöz pannikülit benzeri T-hücreli lenfoma (SPTHL)'dir.
- Olgularımızda tümörlerin görüldüğü ortalama yaş 44,6'dır. Geniş bir yaş dağılımına sahip olan alt grupların hiçbirinde belli bir yaş dönemine yoğunlaşan dağılım saptanmamıştır.
- Serimizde genel olarak nodal ve deri dışı ektranodal T ve NK hücreli lenfomalara erkeklerde daha sık olarak rastlanmıştır. Ancak AİTHL grubunda tersine, kadınlarda erkeklerden yaklaşık üç kat daha sık olarak görülmüştür.
- Nodal tutulumla karakterli alt tiplere ait olguların (n=53) büyük bir kısmı (%74) başvuru sırasında lenf nodülünü tutmuştur, bunu deri tutulumu (%38,4) izlemiştir. Ektranodal tutulumla karakterli alt tiplerde (n=9) ise kendilerine spesifik yerleşim bölgelerinde tutulum görülmüştür.
- Olgularımızın 26'sında (%41,9) EBER pozitif, 36'sında (%58,1) negatif saptanmıştır. Serimizdeki EBER pozitif olguların %46,2'si PTHL, spesifiye edilemeyen, %19,2'si AİTHL, %15,4'ü ABHL, %15,4'ü ektranodal NK/T-hücreli lenfoma, nazal tip ve %3,8'i ETTHL'dir.
- Alt tiplerdeki EBER pozitiflik oranına bakıldığında, PTHL, spesifiye edilemeyen gruptaki olguların %37,5'i, ABHL olgularının %30,7'si, AİTHL olgularının %62,5'i, ektranodal NK/T-hücreli lenfoma, nazal tip olguların %100'ü, ETTHL olgularının %33,3'ü EBER pozitif bulunmuştur. Belirtilen diğer alt gruplarda ise EBER negatiftir.
- İstatistiksel olarak, alt tiplerdeki EBER dağılımı kıyaslandığında sadece ektranodal NK/THL, nazal tipteki EBER pozitifliği anlamlıdır (p=0,019).
- EBER'in yoğunluğu açısından dağılıma bakıldığında, ektranodal NK/THL, nazal tip dikkat çekici bir biçimde yine öne çıkmıştır. Dört olgunun dördünde de dört şiddetinde pozitiflik saptanmıştır.

ÖZET

T ve NK hücreli lenfomalar, tüm non-Hodgkin lenfoma (NHL) olgularının yaklaşık %12-15'ini oluşturan, agresif klinik seyir gösteren bir NHL grubudur. T ve NK hücreli lenfomaların etiopatogenezinde Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonunun rolü açısından yapılan çalışmalarda ırksal ve bölgesel farklılıklar gözlenmiş, ancak İngilizce literatürde ülkemize ait bir veriye ulaşılamamıştır. Çalışmada, bölgemizde görülen nodal veya ektranodal (deri dışı) T ve NK hücreli lenfomaların alt gruplarının EBV ile ilişkisinin daha ayrıntılı olarak ortaya konması hedeflenmiştir. Çalışmamıza 1997 ile 2004 arasında kapsayan yedi yıllık süre içerisinde nodal ve ektranodal T ve NK hücreli lenfoma tanısı alan 62 olgu dahil edilmiştir. EBV'nin erken RNA'sı (EBER) *in situ* hibridizasyon yöntemiyle gösterilmiştir.

Olguların yaşı 11-80 yaş arasında olup, ortalama yaş 45'dir. Erkek:kadın oranı 2,1:1'dir. Vakaların tanıları T ve NK hücreli lenfoma alt tipleri açısından azalan sıklık sırasına göre değerlendirildiğinde, 32'si (%51,6) periferik T-hücreli lenfoma (PHTL), spesifiye edilemeyen, 13'ü (%21,0) anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL), sekizi (%12,9) anjiyoimmünoblastik T-hücreli lenfoma (AİHTL), dördü (%6,5) ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip, üçü (%4,8) enteropati-tipi T-hücreli lenfoma (ETHTL), biri (%1,6) hepatosplenik T-hücreli lenfoma, biri (%1,6) subkutanöz pannikülit benzeri T-hücreli lenfoma (SHTL)'dir. Olguların tümünde EBER pozitiflik oranı %41,9'dur. Alt tiplerine göre, PHTL, spesifiye edilemeyen gruptaki olguların %37,5'i, ABHL olgularının %30,7'si, AİHTL olgularının %62,5'i, ektranodal NK/T-hücreli lenfoma, nazal tip olguların %100'ü, ETHTL olgularının %33,3'ü EBER pozitif bulunmuştur. Belirtilen diğer alt gruplarda ise EBER negatiftir.

Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, en sık olarak spesifiye edilemeyen PHTL alt tipinin görüldüğü saptanmıştır. EBER pozitifliği en sık olarak ektranodal NK/T-hücreli lenfoma, nazal tipte görülmüş, bunu AİHTL, spesifiye edilemeyen PHTL, ABHL ve ETHTL takip etmiştir. Bulgularla, bölgemizde nodal veya ektranodal T ve NK hücreli lenfomaların etiopatogenezinde EBV enfeksiyonunun önemli bir yer tuttuğu sonucuna varılmıştır.

ABSTRACT

T- and NK-cell lymphomas comprising 12 to 15% of NHL cases are a group of NHL with an aggressive clinical behavior. Various racial and geographic differences have been observed on studies questioning the role of EBV infection in the etiology of T- and NK-cell lymphomas, but the search of English literature did not relieve any data from Turkey. The aim of this study was to evaluate the relationship of EBV with nodal or extranodal (skin excluded) T- and NK-cell lymphoma subtypes encountered in our geographic area. Sixty-two cases, diagnosed as nodal or extranodal T- and NK-cell lymphoma during a seven-year period between 1997 and 2004, were retrieved from the archives. EBV-encoded early RNA (EBER) was detected by *in-situ* hybridization.

The age range of the patients was between 11 and 80 years (median, 45 years) and male-to-female ratio was 2.1:1. The incidence of nodal or extranodal T- and NK-cell lymphoma subtypes were as follows with decreasing frequency: 32 peripheral T-cell lymphoma, unspecified (PTCL, NOS, 51.6%), 13 anaplastic large cell lymphoma (ALCL, 21.0%), eight angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITCL, 12.9%), four extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (NKTCL, 6.5%), three enteropathy-type T-cell lymphoma (ETTCL, 4.8%), one hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL, 1.6%), and one subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPTCL, 1.6%). EBER positivity was observed in 41.9% of all cases. According to the subtypes, 37.5% of PTCL, NOS, 30.7% of ALCL, 62.5% of AITCL, 100% of extranodal NKTCL, nasal type, 33.3% of ETTCL were EBER-positive, and the rest were negative.

The evaluation of the results revealed PTCL, NOS as the most prevalent subtype. Extranodal NKTCL, nasal type, presented the highest association with EBV, followed by AITCL, PTCL, NOS, ALCL, and ETTCL. We have concluded that EBV infection comprises an important role in the pathogenesis of nodal or extranodal T- and NK-cell lymphoma in our area.

KAYNAKLAR

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2001:191-235.
2. Anon. 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(11):3909-3918.
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, et al. Lymphoma classification proposal: clarification. *Blood* 1995;85(3):857-860.
4. Jaffe ES, Krenacs L, Raffeld M. Classification of cytotoxic T-cell and natural killer cell lymphomas. *Semin Hematol* 2003;40(3):175-184.
5. Lopez-Guillermo A, Cid J, Salar A, Lopez A, Montalban C, Castrillo JM, Gonzalez M, Ribera JM, Brunet S, Garcia-Conde J, Fernandez de Sevilla A, Bosch F, Montserrat E. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol* 1998;9(8):849-855.
6. Lu D, Lin CN, Chuang SS, Hwang WS, Huang WT. T-cell and NK/T-cell lymphomas in southern Taiwan: a study of 72 cases in a single institute. *Leuk Lymphoma* 2004;45(5):923-928.
7. Kadin ME, Berard CW, Nanba K, Wakasa H. Lymphoproliferative diseases in Japan and Western countries: Proceedings of the United States-Japan Seminar, September 6 and 7, 1982, in Seattle, Washington. *Hum Pathol* 1983;14(9):745-772.
8. Au WY, Ma SY, Chim CS, Choy C, Loong F, Lie AK, Lam CC, Leung AY, Tse E, Yau CC, Liang R, Kwong YL. Clinicopathologic features and treatment outcome of mature T-cell and natural killer-cell lymphomas diagnosed according to the World Health Organization classification scheme: a single center experience of 10 years. *Ann Oncol* 2005;16(2):206-214.
9. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 1998;9(7):717-720.
10. Kondo T, Kono H, Miyamoto N, Yoshida R, Toki H, Matsumoto I, Hara M, Inoue H, Inatsuki A, Funatsu T, et al. Age- and sex-specific cumulative rate and risk of ATLL for HTLV-I carriers. *Int J Cancer* 1989;43(6):1061-1064.
11. Weiss LM, Jaffe ES, Liu XF, Chen YY, Shibata D, Medeiros LJ. Detection and localization of Epstein-Barr viral genomes in angioimmunoblastic lymphadenopathy and angioimmunoblastic lymphadenopathy-like lymphoma. *Blood* 1992;79(7):1789-1795.
12. Arber DA, Weiss LM, Albuja PF, Chen YY, Jaffe ES. Nasal lymphomas in Peru. High incidence of T-cell immunophenotype and Epstein-Barr virus infection. *Am J Surg Pathol* 1993;17(4):392-399.

13. Chan JK, Yip TT, Tsang WY, Ng CS, Lau WH, Poon YF, Wong CC, Ma VW. Detection of Epstein-Barr viral RNA in malignant lymphomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 1994;18(9):938-946.
14. Kanavaros P, Lescs MC, Briere J, Divine M, Galateau F, Joab I, Bosq J, Farcet JP, Reyes F, Gaulard P. Nasal T-cell lymphoma: a clinicopathologic entity associated with peculiar phenotype and with Epstein-Barr virus. *Blood* 1993;81(10):2688-2695.
15. van Gorp J, Weiping L, Jacobse K, Liu YH, Li FY, De Weger RA, Li G. Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas (polymorphic reticulosis/midline malignant reticulosis) in western China. *J Pathol* 1994;173(2):81-87.
16. Chiang AK, Chan AC, Srivastava G, Ho FC. Nasal T/natural killer (NK)-cell lymphomas are derived from Epstein-Barr virus-infected cytotoxic lymphocytes of both NK- and T-cell lineage. *Int J Cancer* 1997;73(3):332-338.
17. Chan JK, Sin VC, Wong KF, Ng CS, Tsang WY, Chan CH, Cheung MM, Lau WH. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997;89(12):4501-4513.
18. Elenitoba-Johnson KS, Zarate-Osorno A, Meneses A, Krenacs L, Kingma DW, Raffeld M, Jaffe ES. Cytotoxic granular protein expression, Epstein-Barr virus strain type, and latent membrane protein-1 oncogene deletions in nasal T-lymphocyte/natural killer cell lymphomas from Mexico. *Mod Pathol* 1998;11(8):754-761.
19. Quintanilla-Martinez L, Lome-Maldonado C, Ott G, Gschwendtner A, Gredler E, Angeles-Angeles A, Reyes E, Fend F. Primary intestinal non-Hodgkin's lymphoma and Epstein-Barr virus: high frequency of EBV-infection in T-cell lymphomas of Mexican origin. *Leuk Lymphoma* 1998;30(1-2):111-121.
20. Quintanilla-Martinez L, Franklin JL, Guerrero I, Krenacs L, Naresh KN, Rama-Rao C, Bhatia K, Raffeld M, Magrath IT. Histological and immunophenotypic profile of nasal NK/T cell lymphomas from Peru: high prevalence of p53 overexpression. *Hum Pathol* 1999;30(7):849-855.
21. Oshimi K. NK cell lymphoma. *Int J Hematol* 2002;76 Suppl 2:118-121.
22. Tse E, Liang RH. Natural killer cell neoplasms. *Clin Lymphoma* 2004;5(3):197-201.
23. Schooley, RT. Epstein-Barr virus (Infectious mononucleosis). Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. *Infectious Diseases*, 4th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 1995: 364-1377.
24. Hopwood P, Crawford DH. The role of EBV in post-transplant malignancies: a review. *J Clin Pathol* 2000;53(4):248-254.
25. Hsu JL, Glaser SL. Epstein-Barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;34(1):27-53.
26. Chiang AK, Tao Q, Srivastava G, Ho FC. Nasal NK- and T-cell lymphomas share the same type of Epstein-Barr virus latency as nasopharyngeal carcinoma and Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 1996;68(3):285-290.

27. Spits H, Blom B, Jaleco AC, Weijer K, Verschuren MC, van Dongen JJ, Heemskerk MH, Res PC. Early stages in the development of human T, natural killer and thymic dendritic cells. *Immunol Rev* 1998;165:75-86.
28. Boehrer S, Schui DK, Chow KU, Hoelzer D, Mitrou PS, Weidmann E. Cytotoxic activity of T- and NK-cell lymphoma cells is not dependent on a mature cytotoxic phenotype. *Leuk Lymphoma* 2002;43(12):2363-2368.
29. Oshimi K. Leukemia and lymphoma of natural killer lineage cells. *Int J Hematol* 2003;78(1):18-23.
30. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84(5):1361-1392.
31. Chan ACL, Ho JW, Chiang AK, Srivastava G. Phenotypic and cytotoxic characteristics of peripheral T-cell and NK-cell lymphomas in relation to Epstein-Barr virus association. *Histopathology* 1999;34(1):16-24.
32. Ohshima K, Liu Q, Koga T, Suzumiya J, Kikuchi M. Classification of cell lineage and anatomical site, and prognosis of extranodal T-cell lymphoma - natural killer cell, cytotoxic T lymphocyte, and non-NK/CTL types. *Virchows Arch* 2002;440(4):425-435.
33. Jaffe ES. Mature T-cell and NK-cell lymphomas in the pediatric age group. *Am J Clin Pathol* 2004;122(Suppl1):S110-121.
34. Okano M, Gross TG. From Burkitt's lymphoma to chronic active Epstein-Barr virus (EBV) infection: an expanding spectrum of EBV-associated diseases. *Pediatr Hematol Oncol* 2001 ;18(7):427-442.
35. Nava VE, Jaffe ES. The pathology of NK-cell lymphomas and leukemias. *Adv Anat Pathol* 2005;12(1):27-34.
36. Cho KJ, Cho SG, Lee DH. Natural killer T-cell lymphoma of the tongue. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114(1 Pt 1):55-57.
37. Ohshima K, Haraoka S, Harada N, Kamimura T, Suzumiya J, Kanda M, Kawasaki C, Sugihara M, Kikuchi M. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma: relation to Epstein-Barr virus and activated cytotoxic molecules. *Histopathology* 2000;36(2):127-135.
38. Oyoshi MK, Nagata H, Kimura N, Zhang Y, Demachi A, Hara T, Kanegane H, Matsuo Y, Yamaguchi T, Morio T, Hirano A, Shimizu N, Yamamoto K. Preferential expansion of Vgamma9-JgammaP/Vdelta2-Jdelta3 gamma delta T cells in nasal T-cell lymphoma and chronic active Epstein-Barr virus infection. *Am J Pathol* 2003;162(5):1629-1638.
39. Stadlmann S, Fend F, Moser P, Obrist P, Greil R, Dirnhofer S. Epstein-Barr virus-associated extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type of the hypopharynx, in a renal allograft recipient: case report and review of literature. *Hum Pathol* 2001;32(11):1264-1268.
40. Pitman SD, Rowsell EH, Cao JD, Huang Q, Wang J. Anaplastic large cell lymphoma associated with Epstein-Barr virus following cardiac transplant. *Am J Surg Pathol* 2004;28(3):410-415.

41. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000;343(1):37-49.
42. Cooke CB, Krenacs L, Stetler-Stevenson M, Greiner TC, Raffeld M, Kingma DW, Abruzzo L, Frantz C, Kaviani M, Jaffe ES. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity of cytotoxic gamma delta T-cell origin. *Blood* 1996;88(11):4265-4274.
43. Arnulf B, Copie-Bergman C, Delfau-Larue MH, Lavergne-Slove A, Bosq J, Wechsler J, Wassef M, Matuchansky C, Epardeau B, Stern M, Bagot M, Reyes F, Gaulard P. Nonhepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma: a subset of cytotoxic lymphomas with mucosal or skin localization. *Blood* 1998;91(5):1723-1731.
44. Toro JR, Beaty M, Sorbara L, Turner ML, White J, Kingma DW, Raffeld M, Jaffe ES. Gamma delta T-cell lymphoma of the skin: a clinical, microscopic, and molecular study. *Arch Dermatol* 2000;136(8):1024-1032.
45. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000;343(2):108-117.
46. Jones D, O'Hara C, Kraus MD, Perez-Atayde AR, Shahsafaei A, Wu L, Dorfman DM. Expression pattern of T-cell-associated chemokine receptors and their chemokines correlates with specific subtypes of T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2000;96(2):685-690.
47. Kiyokawa T, Yamaguchi K, Takeya M, Takahashi K, Watanabe T, Matsumoto T, Lee SY, Takatsuki K. Hypercalcemia and osteoclast proliferation in adult T-cell leukemia. *Cancer* 1987;59(6):1187-1191.
48. Wano Y, Hattori T, Matsuoka M, Takatsuki K, Chua AO, Gubler U, Greene WC. Interleukin 1 gene expression in adult T cell leukemia. *J Clin Invest* 1987;80(3):911-916.
49. Lay JD, Tsao CJ, Chen JY, Kadin ME, Su IJ. Upregulation of tumor necrosis factor-alpha gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest* 1997;100(8):1969-1979.
50. Teruya-Feldstein J, Setsuda J, Yao X, Kingma DW, Straus S, Tosato G, Jaffe ES. MIP-1alpha expression in tissues from patients with hemophagocytic syndrome. *Lab Invest* 1999;79(12):1583-1590.
51. Jaffe ES, Krenacs L, Raffeld M. Classification of T-cell and NK-cell neoplasms based on the REAL classification. *Ann Oncol* 1997;8 Suppl 2:17-24.
52. Jamal S, Picker LJ, Aquino DB, McKenna RW, Dawson DB, Kroft SH. Immunophenotypic analysis of peripheral T-cell neoplasms. A multiparameter flow cytometric approach. *Am J Clin Pathol* 2001;116(4):512-526.
53. Weiss LM, Picker LJ, Grogan TM, Warnke RA, Sklar J. Absence of clonal beta and gamma T-cell receptor gene rearrangements in a subset of peripheral T-cell lymphomas. *Am J Pathol* 1988;130(3):436-442.
54. Greiner TC, Raffeld M, Lutz C, Dick F, Jaffe ES. Analysis of T cell receptor-gamma gene rearrangements by denaturing gradient gel electrophoresis of GC-clamped polymerase chain reaction products. Correlation with tumor-specific sequences. *Am J Pathol* 1995;146(1):46-55.

55. Krafft AE, Taubenberger JK, Sheng ZM, Bijwaard KE, Abbondanzo SL, Aguilera NS, Lichy JH. Enhanced sensitivity with a novel TCRgamma PCR assay for clonality studies in 569 formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) cases. *Mol Diagn* 1999;4(2):119-133.
56. Pinkus GE, Said JW. Peripheral T-cell lymphomas. In: Knowles DM (ed). *Neoplastic Hematopathology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001:1091-1125.
57. de Leval L, Savilo E, Longtine J, Ferry JA, Harris NL. Peripheral T-cell lymphoma with follicular involvement and a CD4+/bcl-6+ phenotype. *Am J Surg Pathol* 2001;25(3):395-400.
58. Rudiger T, Ichinohasama R, Ott MM, Muller-Deubert S, Miura I, Ott G, Muller-Hermelink HK. Peripheral T-cell lymphoma with distinct perifollicular growth pattern: a distinct subtype of T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol* 2000;24(1):117-122.
59. Macon WR, Williams ME, Greer JP, Cousar JB. Paracortical nodular T-cell lymphoma. Identification of an unusual variant of peripheral T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1995;19(3):297-303.
60. Patsouris E, Noel H, Lennert K. Histological and immunohistological findings in lymphoepithelioid cell lymphoma (Lennert's lymphoma). *Am J Surg Pathol* 1988;12(5):341-350.
61. Jaffe ES. Anaplastic large cell lymphoma: the shifting sands of diagnostic hematopathology. *Mod Pathol* 2001;14(3):219-228.
62. Jia H, Sun T. Extranodal NK/T-cell lymphoma mimicking cellulitis. : *Leuk Lymphoma* 2004;45(7):1467-1470.
63. Van Camp B, Durie BG, Spier C, De Waele M, Van Riet I, Vela E, Frutiger Y, Richter L, Grogan TM. Plasma cells in multiple myeloma express a natural killer cell-associated antigen: CD56 (NKH-1; Leu-19). *Blood* 1990;76(2):377-382.
64. Picker LJ, Weiss LM, Medeiros LJ, Wood GS, Warnke RA. Immunophenotypic criteria for the diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Pathol* 1987;128(1):181-201.
65. Stein H, Foss HD, Durkop H, Marafioti T, Delsol G, Pulford K, Pileri S, Falini B. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood* 2000;96(12):3681-3695.
66. Yin HF, Jamlikhanova V, Okada N, Takagi M. Primary natural killer/T-cell lymphomas of the oral cavity are aggressive neoplasms. *Virchows Arch* 1999 ;435(4):400-406.
67. Drenou B, Lamy T, Amiot L, Fardel O, Caulet-Maugendre S, Sasportes M, Diebold J, Le Prise PY, Fauchet R. CD3- CD56+ non-Hodgkin's lymphomas with an aggressive behavior related to multidrug resistance. *Blood* 1997;89(8):2966-2974.
68. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, Han J, van Krieken JM, Poppema S, Marafioti T, Franklin J, Sextro M, Diehl V, Stein H. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of

- submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 2000;96(5):1889-1899.
69. Strickler JG, Meneses MF, Habermann TM, Ilstrup DM, Earle JD, McDonald TJ, Chang KL, Weiss LM. Polymorphic reticulosis: a reappraisal. *Hum Pathol* 1994;25(7):659-665.
 70. Jaffe ES. Nasal/nasal type NK/T cell lymphoma (angiocentric lymphoma) and lymphomatoid granulomatosis. Mason DY, Haris NL, ed. *Human Lymphoma: Clinical Implications of the REAL Classification*. London: Springer, 1999: 32.1-32.6.
 71. Aviles A, Rodriguez L, Guzman R, Talavera A, Garcia EL, Diaz-Maqueo JC. Angiocentric T-cell lymphoma of the nose, paranasal sinuses and hard palate. *Hematol Oncol* 1992;10(3-4):141-147.
 72. Oshimi K, Kawa K, Nakamura S, Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, Kameoka J, Tagawa S, Imamura N, Ohshima K, Kojya S, Iwatsuki K, Tokura Y, Sato E, Sugimori H; NK-cell Tumor Study Group. NK-cell neoplasms in Japan. *Hematology* 2005;10(3):237-245.
 73. Chan JK (1998). Naturel killer cell neoplasms. *Anat Pathol* 3:77-145.
 74. Nakamura S, Suchi T, Koshikawa T, Kitoh K, Koike K, Komatsu H, Iida S, Kagami Y, Ogura M, Katoh E. Clinicopathologic study of CD56 (NCAM)-positive angiocentric lymphoma occurring in sites other than the upper and lower respiratory tract. *Am J Surg Pathol* 1995;19(3):284-296.
 75. Kwong YL, Chan AC, Liang R, Chiang AK, Chim CS, Chan TK, Todd D, Ho FC. CD56+ NK lymphomas: clinicopathological features and prognosis. *Br J Haematol* 1997;97(4):821-829.
 76. Suzumiya J, Takeshita M, Kimura N, Morioka E, Sakai T, Hisano S, Okumura M, Kikuchi M. Sinonasal malignant lymphoma of natural killer cell phenotype associated with diffuse pancreatic involvement. *Leuk Lymphoma* 1993;10(3):231-236.
 77. Tomita Y, Ohsawa M, Qiu K, Hashimoto M, Yang WI, Kim GE, Aozasa K. Epstein-Barr virus in lymphoproliferative diseases in the sino-nasal region: close association with CD56+ immunophenotype and polymorphic-reticulosis morphology. *Int J Cancer* 1997;70(1):9-13.
 78. Kern WF, Spier CM, Hanneman EH, Miller TP, Matzner M, Grogan TM. Neural cell adhesion molecule-positive peripheral T-cell lymphoma: a rare variant with a propensity for unusual sites of involvement. *Blood* 1992;79(9):2432-2437.
 79. Petrella T, Delfau-Larue MH, Caillot D, Morcillo JL, Casasnovas O, Portier H, Gaulard P, Farcet JP, Arnould L. Nasopharyngeal lymphomas: further evidence for a natural killer cell origin. *Hum Pathol* 1996;27(8):827-833.
 80. Chan JK, Ng CS, Lau WH, Lo ST. Most nasal/nasopharyngeal lymphomas are peripheral T-cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1987;11(6):418-429.
 81. Cheung MM, Chan JK, Lau WH, Foo W, Chan PT, Ng CS, Ngan RK. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol* 1998;16(1):70-77.

82. Wong KF, Chan JK, Ng CS, Lee KC, Tsang WY, Cheung MM. CD56 (NKH1)-positive hematolymphoid malignancies: an aggressive neoplasm featuring frequent cutaneous/mucosal involvement, cytoplasmic azurophilic granules, and angiocentricity. *Hum Pathol* 1992;23(7):798-804.
83. Sung CO, Ko YH. Bone marrow is involved in less than 10% of patients with nasal-type NK/T cell lymphoma at initial diagnosis. *J Korean Med Sci* 2004;19(2):229-233.
84. Teruya-Feldstein J, Jaffe ES, Burd PR, Kanegane H, Kingma DW, Wilson WH, Longo DL, Tosato G. The role of Mig, the monokine induced by interferon-gamma, and IP-10, the interferon-gamma-inducible protein-10, in tissue necrosis and vascular damage associated with Epstein-Barr virus-positive lymphoproliferative disease. *Blood* 1997;90(10):4099-4105.
85. Jaffe ES, Chan JK, Su IJ, Frizzera G, Mori S, Feller AC, Ho FC. Report of the Workshop on Nasal and Related Extranodal Angiocentric T/Natural Killer Cell Lymphomas. Definitions, differential diagnosis, and epidemiology. *Am J Surg Pathol* 1996;20(1):103-111.
86. Tsang WY, Chan JK, Ng CS, Pau MY. Utility of a paraffin section-reactive CD56 antibody (123C3) for characterization and diagnosis of lymphomas. *Am J Surg Pathol* 1996;20(2):202-210.
87. Chan JK, Tsang WY, Ng CS. Clarification of CD3 immunoreactivity in nasal T/natural killer cell lymphomas: the neoplastic cells are often CD3 epsilon+. *Blood* 1996;87(2):839-841.
88. Jaffe ES. Nasal and nasal-type T/NK cell lymphoma: a unique form of lymphoma associated with the Epstein-Barr virus. *Histopathology* 1995;27(6):581-583.
89. Mori N, Yatabe Y, Oka K, Kinoshita T, Kobayashi T, Ono T, Asai J. Expression of perforin in nasal lymphoma. Additional evidence of its natural killer cell derivation. *Am J Pathol* 1996;149(2):699-705.
90. Ng CS, Lo ST, Chan JK, Chan WC. CD56+ putative natural killer cell lymphomas: production of cytolytic effectors and related proteins mediating tumor cell apoptosis? *Hum Pathol* 1997;28(11):1276-1282.
91. Ng CS, Lo ST, Chan JK. Peripheral T and putative natural killer cell lymphomas commonly coexpress CD95 and CD95 ligand. *Hum Pathol* 1999;30(1):48-53.
92. Ohshima K, Suzumiya J, Shimazaki K, Kato A, Tanaka T, Kanda M, Kikuchi M. Nasal T/NK cell lymphomas commonly express perforin and Fas ligand: important mediators of tissue damage. *Histopathology* 1997;31(5):444-450.
93. Yoon TY, Lee HT, Chang SH. Nasal-type T/natural killer cell angiocentric lymphoma, Epstein-Barr virus-associated, and showing clonal T-cell receptor gamma gene rearrangement. *Br J Dermatol* 1999;140(3):505-508.
94. Liang R. Diagnosis and management of primary nasal lymphoma of T-cell or NK-cell origin. *Clinical Lymphoma* 2000;1(1):33-37.
95. Liang R, Todd D, Chan TK, Chiu E, Lie A, Kwong YL, Choy D, Ho FC. Treatment outcome and prognostic factors for primary nasal lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;13(3):666-670.

96. Ng SB, Lai KW, Murugaya S, Lee KM, Loong SL, Fook-Chong S, Tao M, Sng .I. Nasal-type extranodal natural killer/T-cell lymphomas: a clinicopathologic and genotypic study of 42 cases in Singapore. *Mod Pathol* 2004;17(9):1097-1107.
97. Oshimi K. Lymphoproliferative disorders of natural killer cells. *Int J Hematol* 1996;63(4):279-290.
98. Lee J, Park YH, Kim WS, Lee SS, Ryoo BY, Yang SH, Park KW, Kang JH, Park JO, Lee SH, Kim K, Jung CW, Park YS, Im YH, Kang WK, Lee MH, Ko YH, Ahn YC, Park K. Extranodal nasal type NK/T-cell lymphoma: elucidating clinical prognostic factors for risk-based stratification of therapy. *Eur J Cancer* 2005;41(10):1402-1408.
99. Chuang SS, Jung YC. Natural killer cell lymphoma of small intestine with features of enteropathy but lack of association with celiac disease. *Hum Pathol* 2004;35(5):639-642.
100. Isaacson PG, Norton AJ. Extranodal lymphomas. Edinburg, London, Madrid, Melbourne, New York, Tokyo: Churchill Livingstone, 1994.
101. Wright DH. Enteropathy associated T cell lymphoma. *Cancer Surv* 1997;30:249-261.
102. Macon WR, Levy NB, Kurtin PJ, Salhany KE, Elkhalfifa MY, Casey TT, Craig FE, Vnencak-Jones CL, Gulley ML, Park JP, Cousar JB. Hepatosplenic alphabeta T-cell lymphomas: a report of 14 cases and comparison with hepatosplenic gammadelta T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2001;25(3):285-296.
103. Ross CW, Schnitzer B, Sheldon S, Braun DK, Hanson CA. Gamma/delta T-cell posttransplantation lymphoproliferative disorder primarily in the spleen. *Am J Clin Pathol* 1994;102(3):310-315.
104. Ohshima K, Kikuchi M, Mizuno S, Akashi K, Moriyama K, Yoneda S, Takeshita M, Shibata T. Hepatosinoidal leukaemia/lymphoma consisting of Epstein-Barr virus-containing natural killer cell leukaemia/lymphoma and T-cell lymphoma; mimicking malignant histiocytosis. *Hematol Oncol* 1995;13(2):83-97.
105. Farcet JP, Gaulard P, Marolleau JP, Le Couedic JP, Henni T, Gourdin MF, Divine M, Haioun C, Zafrani S, Goossens M, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: sinusal/sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell receptor gamma delta. *Blood* 1990;75(11):2213-2219.
106. Mastovich S, Ratech H, Ware RE, Moore JO, Borowitz MJ. Hepatosplenic T-cell lymphoma: an unusual case of a gamma delta T-cell lymphoma with a blast-like terminal transformation. *Hum Pathol* 1994;25(1):102-108.
107. Wlodarska I, Martin-Garcia N, Achten R, De Wolf-Peeters C, Pauwels P, Tulliez M, de Mascarel A, Briere J, Patey M, Hagemeyer A, Gaulard P. Fluorescence in situ hybridization study of chromosome 7 aberrations in hepatosplenic T-cell lymphoma: isochromosome 7q as a common abnormality accumulating in forms with features of cytologic progression. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;33(3):243-251.
108. Kumar S, Krenacs L, Medeiros J, Elenitoba-Johnson KS, Greiner TC, Sorbara L, Kingma DW, Raffeld M, Jaffe ES. Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma is a tumor of cytotoxic T lymphocytes. *Hum Pathol* 1998;29(4):397-403.

109. Kaplan MA, Jacobson JO, Ferry JA, Harris NL. T-cell lymphoma of the vulva in a renal allograft recipient with associated hemophagocytosis. *Am J Surg Pathol* 1993;17(8):842-889.
110. Gonzalez CL, Medeiros LJ, Braziel RM, Jaffe ES. T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue. A clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome. *Am J Surg Pathol* 1991;15(1):17-27.
111. Salhany KE, Macon WR, Choi JK, Elenitsas R, Lessin SR, Felgar RE, Wilson DM, Przybylski GK, Lister J, Wasik MA, Swerdlow SH. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic analysis of alpha/beta and gamma/delta subtypes. *Am J Surg Pathol* 1998;22(7):881-893.
112. Felgar RE, Macon WR, Kinney MC, Roberts S, Pasha T, Salhany KE. TIA-1 expression in lymphoid neoplasms. Identification of subsets with cytotoxic T lymphocyte or natural killer cell differentiation. *Am J Pathol* 1997;150(6):1893-1900.
113. Jaffe ES, Krenacs L, Kumar S, Kingma DW, Raffeld M (1999). Extranodal peripheral T-cell and NK-cell neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1999;111(1 Suppl 1):S46-55.
114. Anagnostopoulos I, Hummel M, Finn T, Tiemann M, Korbjuhn P, Dimmler C, Gatter K, Dallenbach F, Parwaresch MR, Stein H. Heterogeneous Epstein-Barr virus infection patterns in peripheral T-cell lymphoma of angioimmunoblastic lymphadenopathy type. *Blood* 1992;80(7):1804-1812.
115. Jaffe ES. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: new insights, but the clinical challenge remains. *Ann Oncol* 1995;6(7):631-632.
116. Frizzera G, Kaneko Y, Sakurai M. Angioimmunoblastic lymphadenopathy and related disorders: a retrospective look in search of definitions. *Leukemia* 1989;3(1):1-5.
117. Smith JL, Hodges E, Quin CT, McCarthy KP, Wright DH. Frequent T and B cell oligoclonones in histologically and immunophenotypically characterized angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Am J Pathol* 2000;156(2):661-669.
118. Nakamura S, Suchi TA clinicopathologic study of node-based, low-grade, peripheral T-cell lymphoma. Angioimmunoblastic lymphoma, T-zone lymphoma, and lymphoepithelioid lymphoma. *Cancer* 1991;67(10):2566-2578.
119. Quintanilla-Martinez L, Fend F, Moguel LR, Spilove L, Beaty MW, Kingma DW, Raffeld M, Jaffe ES. Peripheral T-cell lymphoma with Reed-Sternberg-like cells of B-cell phenotype and genotype associated with Epstein-Barr virus infection. *Am J Surg Pathol* 1999;23(10):1233-1240.
120. Attygalle A, Al-Jehani R, Diss TC, Munson P, Liu H, Du MQ, Isaacson PG, Dogan A. Neoplastic T cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma express CD10. *Blood* 2002;99(2):627-633.
121. Attygalle AD, Diss TC, Munson P, Isaacson PG, Du MQ, Dogan A. CD10 expression in extranodal dissemination of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2004;28(1):54-61.
122. Pautier P, Devidas A, Delmer A, Dombret H, Sutton L, Zini JM, Nedelec G, Molina T, Marolleau JP, Brice P. Angioimmunoblastic-like T-cell non Hodgkin's

- lymphoma: outcome after chemotherapy in 33 patients and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 1999;32(5-6):545-552.
123. ten Berge RL, de Bruin PC, Oudejans JJ, Ossenkuppele GJ, van der Valk P, Meijer CJ. ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma demonstrates similar poor prognosis to peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Histopathology* 2003;43(5):462-469.
 124. Siegert W, Nerl C, Agthe A, Engelhard M, Brittinger G, Tiemann M, Lennert K, Huhn D. Angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD)-type T-cell lymphoma: prognostic impact of clinical observations and laboratory findings at presentation. The Kiel Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 1995;6(7):659-664.
 125. Abruzzo LV, Schmidt K, Weiss LM, Jaffe ES, Medeiros LJ, Sander CA, Raffeld M. B-cell lymphoma after angioimmunoblastic lymphadenopathy: a case with oligoclonal gene rearrangements associated with Epstein-Barr virus. *Blood* 1993;82(1):241-246.
 126. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, Coiffier B, Briere J, Haioun C, Cazals-Hatem D, Bosly A, Xerri L, Tilly H, Berger F, Bouhabdallah R, Diebold J. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 1998;92(1):76-82.
 127. Ascani S, Zinzani PL, Gherlinzoni F, Sabattini E, Briskomatis A, de Vivo A, Piccioli M, Fraternali Orcioni G, Pieri F, Goldoni A, Piccaluga PP, Zallocco D, Burnelli R, Leoncini L, Falini B, Tura S, Pileri SA. Peripheral T-cell lymphomas. Clinico-pathologic study of 168 cases diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol* 1997;8(6):583-592.
 128. Suchi T, Lennert K, Tu LY, Kikuchi M, Sato E, Stansfeld AG, Feller AC. Histopathology and immunohistochemistry of peripheral T cell lymphomas: a proposal for their classification. *J Clin Pathol* 1987;40(9):995-1015.
 129. Hastrup N, Ralfkiaer E, Pallesen G. Aberrant phenotypes in peripheral T cell lymphomas. *J Clin Pathol* 1989;42(4):398-3402.
 130. Pinkus GS, O'Hara CJ, Said JW. Peripheral/post-thymic T-cell lymphomas: a spectrum of disease. Clinical, pathologic, and immunologic features of 78 cases. *Cancer* 1990;65(4):971-998.
 131. Boulland ML, Kanavaros P, Wechsler J, Casiraghi O, Gaulard P. Cytotoxic protein expression in natural killer cell lymphomas and in alpha beta and gamma delta peripheral T-cell lymphomas. *J Pathol* 1997;183(4):432-439.
 132. Krenacs L, Wellmann A, Sorbara L, Himmelmann AW, Bagdi E, Jaffe ES, Raffeld M. Cytotoxic cell antigen expression in anaplastic large cell lymphomas of T- and null-cell type and Hodgkin's disease: evidence for distinct cellular origin. *Blood* 1997;89(3):980-989.
 133. Foss HD, Anagnostopoulos I, Araujo I, Assaf C, Demel G, Kummer JA, Hummel M, Stein H. Anaplastic large-cell lymphomas of T-cell and null-cell phenotype express cytotoxic molecules. *Blood* 1996;88(10):4005-4011.
 134. d'Amore F, Johansen P, Houmand A, Weisenburger DD, Mortensen LS. Epstein-Barr virus genome in non-Hodgkin's lymphomas occurring in immunocompetent patients: highest prevalence in nonlymphoblastic T-cell lymphoma and

- correlation with a poor prognosis. Danish Lymphoma Study Group, LYFO. *Blood* 1996;87(3):1045-1055.
135. Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, Gatter K, Falini B, Delsol G, Lemke H, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985;66(4):848-858.
 136. Noorali S, Pervez S, Yaqoob N, Moatter T, Nasir MI, Haroon S, Hodges E, Smith JL. Prevalence and characterization of anaplastic large cell lymphoma and its association with Epstein-Barr virus in Pakistani patients. : *Pathol Res Pract* 2004;200(10):669-679.
 137. Brugieres L, Deley MC, Pacquement H, Meguerian-Bedoyan Z, Terrier-Lacombe MJ, Robert A, Pondarre C, Leverger G, Devalck C, Rodary C, Delsol G, Hartmann O. CD30(+) anaplastic large-cell lymphoma in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology. *Blood* 1998;92(10):3591-3598.
 138. Fraga M, Brousset P, Schlaifer D, Payen C, Robert A, Rubie H, Huguet-Rigal F, Delsol G. Bone marrow involvement in anaplastic large cell lymphoma. Immunohistochemical detection of minimal disease and its prognostic significance. *Am J Clin Pathol* 1995;103(1):82-89.
 139. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, Chhanabhai M, Skinnider BF, Greiner TC, Morris SW, Connors JM, Vose JM, Viswanatha DS, Coldman A, Weisenburger DD. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999;93(11):3913-3921.
 140. Delsol G, Al Saati T, Gatter KC, Gerdes J, Schwarting R, Caveriviere P, Rigal-Huguet F, Robert A, Stein H, Mason DY. Coexpression of epithelial membrane antigen (EMA), Ki-1, and interleukin-2 receptor by anaplastic large cell lymphomas. Diagnostic value in so-called malignant histiocytosis. *Am J Pathol* 1988;130(1):59-70.
 141. Chan JK, Buchanan R, Fletcher CD. Sarcomatoid variant of anaplastic large-cell Ki-1 lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1990;14(10):983-988.
 142. Kinney MC, Collins RD, Greer JP, Whitlock JA, Sioutos N, Kadin ME. A small-cell-predominant variant of primary Ki-1 (CD30)+ T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1993;17(9):859-868.
 143. Pileri SA, Pulford K, Mori S, Mason DY, Sabattini E, Roncador G, Piccioli M, Ceccarelli C, Piccaluga PP, Santini D, Leone O, Stein H, Falini B. Frequent expression of the NPM-ALK chimeric fusion protein in anaplastic large-cell lymphoma, lympho-histiocytic type. *Am J Pathol* 1997;150(4):1207-1211.
 144. Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, Amin C, Brugieres L, Terrier-Lacombe MJ, Haralambieva E, Pulford K, Pileri S, Morris SW, Mason DY, Delsol G. ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood* 1998;91(6):2076-2084.
 145. Jaffe ES. Post-thymic T-cell lymphomas. *Surgical Pathology of the Lymph Nodes and Related Organs (Major Problems in Pathology Series, Vol. 16)*, 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995: 360.

146. Cheuk W, Hill RW, Bacchi C, Dias MA, Chan JK. Hypocellular anaplastic large cell lymphoma mimicking inflammatory lesions of lymph nodes. *Am J Surg Pathol* 2000;24(11):1537-1543.
147. Nakamura S, Shiota M, Nakagawa A, Yatabe Y, Kojima M, Motoori T, Suzuki R, Kagami Y, Ogura M, Morishima Y, Mizoguchi Y, Okamoto M, Seto M, Koshikawa T, Mori S, Suchi T. Anaplastic large cell lymphoma: a distinct molecular pathologic entity: a reappraisal with special reference to p80(NPM/ALK) expression. *Am J Surg Pathol* 1997;21(12):1420-1432.
148. Krenacs L, Himmelmann AW, Quintanilla-Martinez L, Fest T, Riva A, Wellmann A, Bagdi E, Kehrl JH, Jaffe ES, Raffeld M. Transcription factor B-cell-specific activator protein (BSAP) is differentially expressed in B cells and in subsets of B-cell lymphomas. *Blood* 1998;92(4):1308-1316.
149. Brousset P, Rochaix P, Chittal S, Rubie H, Robert A, Delsol G. High incidence of Epstein-Barr virus detection in Hodgkin's disease and absence of detection in anaplastic large-cell lymphoma in children. *Histopathology* 1993;23(2):189-191.
150. Pulford K, Morris SW, Turturro F. Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer. *J Cell Physiol*. 2004 Jun;199(3):330-358.
151. Falini B, Pileri S, Zinzani PL, Carbone A, Zagonel V, Wolf-Peeters C, Verhoef G, Menestrina F, Todeschini G, Paulli M, Lazzarino M, Giardini R, Aiello A, Foss HD, Araujo I, Fizzotti M, Pelicci PG, Flenghi L, Martelli MF, Santucci A. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. *Blood* 1999;93(8):2697-2706.
152. Raphael MM, Audouin J, Lamine M, Delecluse HJ, Vuillaume M, Lenoir GM, Gisselbrecht C, Lennert K, Diebold J. Immunophenotypic and genotypic analysis of acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphomas. Correlation with histologic features in 36 cases. French Study Group of Pathology for HIV-Associated Tumors. *Am J Clin Pathol* 1994;101(6):773-782.
153. ten Berge RL, Oudejans JJ, Ossenkuppele GJ, Meijer CJ. ALK-negative systemic anaplastic large cell lymphoma: differential diagnostic and prognostic aspects--a review. *J Pathol* 2003;200(1):4-15.
154. Kanegane H, Nomura K, Miyawaki T, Tosato G. Biological aspects of Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocytes in chronic active EBV infection and associated malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;44(3):239-249.
155. Pallesen G, Hamilton-Dutoit SJ, Zhou X. The association of Epstein-Barr virus (EBV) with T cell lymphoproliferations and Hodgkin's disease: two new developments in the EBV field. *Adv Cancer Res* 1993;62:179-239.
156. Zhou XG, Hamilton-Dutoit SJ, Yan QH, Pallesen G. High frequency of Epstein-Barr virus in Chinese peripheral T-cell lymphoma. *Histopathology* 1994;24(2):115-122.
157. Peh SC, Nadarajah VS, Tai YC, Kim LH, Abdullah WA. Pattern of Epstein-Barr virus association in childhood non-Hodgkin's lymphoma: experience of university of malaya medical center. *Pathol Int* 2004;54(3):151-157.
158. Kanavaros P, Boulland ML, Petit B, Arnulf B, Gaulard P. Expression of cytotoxic proteins in peripheral T-cell and natural killer-cell (NK) lymphomas: association

- with extranodal site, NK or Tgammadelta phenotype, anaplastic morphology and CD30 expression. *Leuk Lymphoma* 2000;38(3-4):317-326.
159. Kimura H, Hoshino Y, Hara S, Sugaya N, Kawada J, Shibata Y, Kojima S, Nagasaka T, Kuzushima K, Morishima T. Differences between T cell-type and natural killer cell-type chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 2005;191(4):531-539.
 160. Ko YH, Cho EY, Kim JE, Lee SS, Huh JR, Chang HK, Yang WI, Kim CW, Kim SW, Ree HJ. NK and NK-like T-cell lymphoma in extranasal sites: a comparative clinicopathological study according to site and EBV status. *Histopathology* 2004;44(5):480-489.
 161. Kim JE, Kim YA, Jeon YK, Park SS, Heo DS, Kim CW. Comparative analysis of NK/T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma in Korea: Clinicopathological correlations and analysis of EBV strain type and 30-bp deletion variant LMP1. *Pathol Int* 2003;53(11):735-743.
 162. Ko YH, Kim CW, Park CS, Jang HK, Lee SS, Kim SH, Ree HJ, Lee JD, Kim SW, Huh JR. REAL classification of malignant lymphomas in the Republic of Korea: incidence of recently recognized entities and changes in clinicopathologic features. Hematolymphoreticular Study Group of the Korean Society of Pathologists. Revised European-American lymphoma. *Cancer* 1998;83(4):806-812.
 163. Miyazato H, Nakatsuka S, Dong Z, Takakuwa T, Oka K, Hanamoto H, Tatsumi Y, Kanamaru A, Aozasa K. Osaka Lymphoma Study Group. NK-cell related neoplasms in Osaka, Japan. *Am J Hematol* 2004;76(3):230-235.
 164. Chuang SS, Lin CN, Li CY. Malignant lymphoma in southern Taiwan according to the revised European-American classification of lymphoid neoplasms. *Cancer* 2000;89(7):1586-1592.
 165. Shih LY, Liang DC. Non-Hodgkin's lymphomas in Asia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5(5):983-1001.
 166. Nakamura S, Suchi T, Koshikawa T, Suzuki H, Oyama A, Kojima M, Motoori T, Ueda R, Takahashi T. Clinicopathologic study of 212 cases of peripheral T-cell lymphoma among the Japanese. *Cancer* 1993;72(5):1762-1772.
 167. Chan JK. Peripheral T-cell and NK-cell neoplasms: an integrated approach to diagnosis. *Mod Pathol* 1999;12(2):177-199.
 168. Gaal K, Sun NC, Hernandez AM, Arber DA. Sinonasal NK/T-cell lymphomas in the United States. *Am J Surg Pathol* 2000;24(11):1511-1517.
 169. Ho JW, Ho FC, Chan AC, Liang RH, Srivastava G. Frequent detection of Epstein-Barr virus-infected B cells in peripheral T-cell lymphomas. *J Pathol* 1998;185(1):79-85.
 170. Brink AA, ten Berge RL, van den Brule AJ, Willemze R, Chott A, Meijer CJ. Epstein-Barr virus is present in neoplastic cytotoxic T cells in extranodal, and predominantly in B cells in nodal T non-Hodgkin lymphomas. *J Pathol* 2000;191(4):400-406.
 171. Van Gorp J, De Bruin PC, Sie-Go DM, Van Heerde P, Ossenkoppele GJ, Rademakers LH, Meijer CJ, Van Den Tweel JG. Nasal T-cell lymphoma: a

- clinicopathological and immunophenotypic analysis of 13 cases. *Histopathology* 1995;27(2):139-148.
172. Kanavaros P, Briere J, Emile JF, Gaulard P. Epstein-Barr virus in T and natural killer (NK) cell non-Hodgkin's lymphomas. *Leukemia* 1996;10 Suppl 2:s84-87.
 173. Harabuchi Y, Imai S, Wakashima J, Hirao M, Kataura A, Osato T, Kon S. Nasal T-cell lymphoma causally associated with Epstein-Barr virus: clinicopathologic, phenotypic, and genotypic studies. *Cancer* 1996;77(10):2137-2149.
 174. Nakamura S, Katoh E, Koshikawa T, Yatabe Y, Nagasaka T, Ishida H, Tokoro Y, Koike K, Kagami Y, Ogura M, Kojima M, Nara Y, Mizoguchi Y, Hara K, Kurita S, Seto M, Suchi T. Clinicopathologic study of nasal T/NK-cell lymphoma among the Japanese. *Pathol Int* 1997;47(1):38-53.
 175. Cuadra-Garcia I, Proulx GM, Wu CL, Wang CC, Pilch BZ, Harris NL, Ferry JA. Sinonasal lymphoma: a clinicopathologic analysis of 58 cases from the Massachusetts General Hospital. *Am J Surg Pathol* 1999;23(11):1356-1369.
 176. Liu J, He Z, Xie Y, Fang K, Gao Z, Wang B. Nasal natural killer/T cell lymphoma with cutaneous involvement: case report and Chinese literature review reported in China mainland. *J Dermatol* 2003;30(10):735-741.
 177. Kuo TT, Shih LY, Tsang NM. Nasal NK/T cell lymphoma in Taiwan: a clinicopathologic study of 22 cases, with analysis of histologic subtypes, Epstein-Barr virus LMP-1 gene association, and treatment modalities. *Int J Surg Pathol* 2004;12(4):375-387.
 178. Tai YC, Kim LH, Peh SC. High frequency of EBV association and 30-bp deletion in the LMP-1 gene in CD56 lymphomas of the upper aerodigestive tract. *Pathol Int* 2004;54(3):158-166.
 179. Kitamura A, Yamashita Y, Hasegawa Y, Kojima H, Nagasawa T, Mori N. Primary lymphoma arising in the nasal cavity among Japanese. *Histopathology* 2005;47(5):523-532.
 180. Jung CK, Lee KY, Kim Y, Han K, Shim SI, Kim BK, Kang CS. Epstein-Barr virus infection, drug resistance and prognosis in Korean T- and NK-cell lymphomas. *Pathol Int* 2001;51(5):355-363.
 181. Hahn JS, Lee ST, Min YH, Ko YW, Yang WI, Kim GE. Therapeutic outcome of Epstein-Barr virus positive T/NK cell lymphoma in the upper aerodigestive tract. *Yonsei Med J* 2002;43(2):175-182.
 182. Garcia-Cosio M, Santon A, Mendez MC, Rivas C, Martin C, Bellas C. Nasopharyngeal/nasal type T/NK lymphomas: analysis of 14 cases and review of the literature. *Tumori* 2003;89(3):278-284.
 183. Rodriguez J, Romaguera JE, Manning J, Ordonez N, Ha C, Ravandi F, Cabanillas F. Nasal-type T/NK lymphomas: a clinicopathologic study of 13 cases. *Leuk Lymphoma* 2000;39(1-2):139-44.
 184. Hirose Y, Masaki Y, Sawaki T, Shimoyama K, Karasawa H, Kawabata H, Fukushima T, Ogawa N, Wano Y, Umehara H. Association of Epstein-Barr virus with human immunodeficiency virus-negative peripheral T-cell lymphomas in Japan. *Eur J Haematol* 2006;76(2):109-118.

185. Huh J, Cho K, Heo DS, Kim JE, Kim CW. Detection of Epstein-Barr virus in Korean peripheral T-cell lymphoma. *Am J Hematol* 1999;60(3):205-214.
186. Peh SC, Quen QW. Nasal and nasal-type natural killer (NK)/T-cell lymphoma: immunophenotype and Epstein-Barr virus (EBV) association. *Med J Malaysia* 2003;58(2):196-204.
187. Kim D, Ko Y, Suh Y, Koo H, Huh J, Lee W. Characteristics of Epstein-Barr virus associated childhood non-Hodgkin's lymphoma in the Republic of Korea. *Virchows Arch* 2005;447(3):593-596.
188. Noorali S, Nasir MI, Pervez S. Characterization of angioimmunoblastic T-cell lymphomas (AILT) and its association with Epstein-Barr virus (EBV) in Pakistani patients. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005;15(7):404-408.
189. Belhadj K, Reyes F, Farcet JP, Tilly H, Bastard C, Angonin R, Deconinck E, Charlotte F, Leblond V, Labouyrie E, Lederlin P, Emile JF, Delmas-Marsalet B, Arnulf B, Zafrani ES, Gaulard P. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood* 2003;102(13):4261-4269.