

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KTÜ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI' NDA 2008-2014 YILLARI
ARASINDA TANI ALAN NODAL/ EKSTRANODAL LENFOMA OLGULARININ DÜNYA
SAĞLIK ÖRGÜTÜ (WHO) 2008 SINIFLAMASINA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Zeynep SAĞNAK YILMAZ

Trabzon 2017

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KTÜ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI' NDA 2008-2014 YILLARI
ARASINDA TANI ALAN NODAL/ EKSTRANODAL LENFOMA OLGULARININ DÜNYA
SAĞLIK ÖRGÜTÜ (WHO) 2008 SINIFLAMASINA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Zeynep SAĞNAK YILMAZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ümit ÇOBANOĞLU

Trabzon 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bana desteğini esirgemeyen, disiplini, düzeni ve engin bilgisiyle örnek aldığım Sayın Prof. Dr. Ümit ÇOBANOĞLU' na,

İhtisas eğitim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve bana destek olan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN, Sayın Prof. Dr. Kadriye YILDIZ, Sayın Prof. Dr. Havvanur TURGUTALP, Sayın Doç. Dr. Şafak ERSÖZ, Sayın Doç. Dr. Sevdegül MUNGAN, Sayın Yrd. Doç. Dr. İsmail SAYĞIN, Sayın Yrd. Doç. Dr. Emel ÇAKIR ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa Emre ERCİN' e,

Sıcak bir ortamda çalışma fırsatı bulmamı sağlayan, her durumda sevincimi ve üzüntümü paylaştığım asistan arkadaşlarım Sümeyra HAS, Göksu YAVUZ ABDİOĞLU, Hasan DİNDAR, Nuray YAĞIŞ, Esmâ ÇINAR, Emine ÇEŞMECİOĞLU, Nilay BAKOĞLU, Gizem TEOMAN ve Zeynep TÜRKMEN USTA' ya, teknisyen ve sekreterlerimize, orta okul ve lise hayatımdaki gibi asistanlık hayatımda da hep yanımda olan dostum Derya ATALAY' a,

Bana başarıyı, azmi ve kararlılığı öğreten ilkokul öğretmenim Sayın Şükran KONAK' a,

Hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, arzuladığım doktorluk mesleğine sahip olmamda büyük paya sahip öğretmenim annem Pekay SAĞNAK' a, beni her zaman destekleyen babam Haluk SAĞNAK' a ve kardeşim Yıldız SAĞNAK' a,

Varlığıyla bana güç ve mutluluk veren sevgili eşim Dt. Onur YILMAZ' a,

En içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Lenfomalar genel olarak Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Non-Hodgkin lenfomalar da kendi arasında B hücreli ve T-NK hücreli olarak iki grupta toplanmaktadır. Çalışmamızda 1 Ocak 2008- 31 Aralık 2014 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış nodal/ ektranodal lenfoma olguları Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2008 sınıflamasına göre retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Araştırmamızda lenfomalar histolojik olarak matür B hücreli neoplaziler, matür T-NK hücreli neoplaziler, Hodgkin lenfoma ve histiyositik ve dendritik hücreli neoplaziler olarak dört gruba ve her grup da kendi içinde alt gruplara ayrılmaktadır.

Çalışmamızdaki 1136 lenfoid neoplazi olgusunun çoğunluğunu (%79,2) matür B hücreli neoplaziler oluşturmaktadır. Tüm lenfoid neoplaziler arasında ilk üç sırayı 253 vaka ile büyük B hücreli lenfomalar (%22,3), 252 vaka ile plazma hücreli miyelom (%22,2) ve 230 vaka ile kronik lenfositik lösemi/ küçük lenfositik lenfoma (%20,2) almaktadır. Folliküler lenfoma yüzdesi (lenfoid neoplazilerin %2,6' sı) Avrupa ve Amerika'ya göre daha düşük olarak saptanmıştır. Matür T- NK lenfoid neoplaziler içerisinde en sık mikozis fungoides izlenmiştir (66 vaka, lenfoid neoplazilerin %5,8' i). Çalışmaya dahil edilen lenfoid neoplazilerin %62,1' i erkek, %37,9' u kadın olarak saptanmıştır. Ayrı gruplar olan B hücreli lenfomalar, NK-T hücreli lenfomalar ve Hodgkin lenfomada da erkek baskınlığı izlenmiştir. Nodal olarak saptanan B ve T-NK hücreli lenfoma ile Hodgkin lenfoma vakaları en sık boyun lenf nodundan tanı almıştır. Ektranodal bölgelerden tanı alan 216 vaka içinde en sık gastrointestinal sistemden (GİS) tanı alan hastalar mevcuttur (55 vaka, %24,5). GİS' ten sonra ikinci sırayı Waldeyer halkası (52 vaka, %24) almaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda lenfoid neoplaziler arasında en sık B hücreli lenfomalar ve B hücreli lenfomalar arasında da en sık büyük B hücreli lenfoma saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar, bundan sonraki çalışmalar için kaynak teşkil edecektir.

SUMMARY

Lymphomas are generally divided into two main groups as Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. Non-Hodgkin's lymphomas are also divided into two groups as B-cell and T-NK-cell. In our study, the cases who were diagnosed with nodal/extranodal lymphoma in the Department of Pathology of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine between 1 January 2008 and 31 December 2014 have been evaluated retrospectively according to 2008 World Health Organization (WHO) classification. Lymphomas have been histologically divided into four groups as mature B-cell neoplasms, mature T-NK cell neoplasms, Hodgkin's lymphoma, and histiocytic and dendritic cell neoplasms. Moreover, each group has been divided into subgroups.

The majority of 1136 cases with lymphoid neoplasia in our study were mature B-cell neoplasms (%79,2). The most common lymphoid neoplasms are large B-cell lymphomas with 253 cases (%22,3), plasma cell myeloma with 252 cases (%22,2) and chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma with 230 cases (%20,2), respectively. The prevalence of follicular lymphoma (%2,6 of lymphoid neoplasms) was lower than that in Europe and the United States. Mycosis fungoides were most frequently seen among mature T-NK lymphoid neoplasms (66 cases, %5,8 of lymphoid neoplasms). Of the cases with lymphoid neoplasia included in the study, %62,1 were male and %37,9 were female. A male predominance was also observed in different groups, which were B-cell lymphomas, NK-T cell lymphomas and Hodgkin's lymphoma. Nodal B and T-NK cell lymphoma and Hodgkin's lymphoma were diagnosed mostly in the cervical lymph node. The gastrointestinal system (GIS) is the most common anatomic site among 216 cases with extranodal lymphomas (55 cases, %24,5). The Waldeyer's ring was the second most common site for extranodal lymphomas (52 cases, %24).

Consequently, it was observed in our study that B-cell lymphomas were the most common among lymphoid neoplasms and large B-cell lymphoma was the most common among B-cell lymphomas. The obtained results would be a source for subsequent studies.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

ÖZET.....ii

SUMMARY.....iii

ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ.....vii

KISALTMALAR.....viii

GRAFİKLER DİZİNİ.....x

TABLolar DİZİNİ.....xi

RESİMLER DİZİNİ.....xiii

1.GİRİŞ.....1

2.GENEL BİLGİLER.....3

2.1. Sınıflandırma İlkeleri.....3

2.2. Epidemiyoloji.....4

2.3. Etyoloji.....6

2.4. Klinik Belirtiler.....7

2.5. Genetik.....8

2.6. Lenfoid Neoplazilerin Histolojik Alt Tipleri.....9

2.6.1. Non-Hodgkin Lenfomalar.....9

Matür B Hücreli Neoplaziler.....10

Kronik Lenfositik Lösemi/ Küçük Lenfositik Lenfoma.....10

B Hücreli Prolenfositik Lösemi.....11

Marjinal Zon Lenfoma.....11

Tüylü Hücreli Lösemi.....12

Lenfoplazmasitik Lenfoma.....12

Plazma Hücreli Neoplazmlar

(Plazma Hücreli Miyelom/ Plazmasitoma).....	12
Foliküler Lenfoma.....	13
Primer Kutanöz Folikül Merkezli Lenfoma.....	14
Mantle Hücreli Lenfoma.....	14
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma.....	15
T Hücre Histiyositten Zengin Büyük B hücreli lenfoma.....	16
Santral Sinir Sisteminin Primer Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoması.....	17
Primer Mediastinal (Timik) Büyük B hücreli lenfoma.....	17
İntravasküler Büyük B Hücreli Lenfoma.....	17
ALK Pozitif Büyük B Hücreli Lenfoma.....	17
Plazmablastik Lenfoma.....	17
Burkitt Lenfoma.....	18
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma ve Burkitt Lenfoma Özellikleri Arasında Kalan Başka Türü Sınıflandırılmayan B Hücreli Lenfoma...	19
T ve NK Hücreli Non-Hodgkin Lenfomalar.....	19
T Hücreli Prolifositik Lösemi.....	19
Ekstranodal NK/T Hücreli Lenfoma, Nazal Tip.....	19
Enteropati İlişkili T Hücreli Lenfoma.....	20
Mikozis fungoides/Sezary sendromu.....	21
Primer Kutanöz CD30 (+) T Hücreli Lenfoproliferatif Hastalıklar.....	21
Periferik T Hücreli Lenfoma, Sınıflandırılmayan.....	22
Anjiyoimmünoblastik T Hücreli Lenfoma.....	22
ALK Pozitif Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma.....	22
ALK Negatif Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma	23
2.6.2. Hodgkin Lenfoma.....	24
Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma.....	25

Klasik Hodgkin Lenfoma.....	26
Nodüler Sklerozan Klasik Hodgkin Lenfoma.....	26
Mikst Hücreli Klasik Hodgkin Lenfoma.....	27
Lenfosit Zengin Klasik Hodgkin Lenfoma.....	27
Lenfosit Fakir Klasik Hodgkin Lenfoma.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Lenfoid Neoplazilerin Histolojik Alt Tiplere Göre Dağılımları.....	30
4.2. Lenfoid Neoplazi Histolojik Alt Tiplerinin Yaş ve Cinsiyet Özellikleri.....	34
4.3. Lenfoid Neoplazilerin İlk Tanı Aldıkları Bölgeye Göre Dağılımları.....	54
5. TARTIŞMA.....	61
5.1. Histolojik Alt Tipler.....	61
5.2. Cinsiyet.....	66
5.3. Yaş.....	68
5.4. Yerleşim Yeri.....	72
6. SONUÇLAR.....	80
7. KAYNAKLAR.....	82

ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

Dr. Zeynep SAĞNAK YILMAZ

16.07.1987 tarihinde Trabzon’ da doğdu. İlkokulu Trabzon Dumlupınar İlkokulu ve Yavuz Selim İlkokulu’ nda okudu. Orta öğrenimini Trabzon Ata Koleji’ nde tamamladı. Liseyi Trabzon Kanuni Anadolu Lisesi’ nde okudu. 2005 yılında İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi’ ni kazandı ve 2011 yılında tıp doktoru olarak mezun oldu. 2011 yılı kasım ayında 1 ay süre ile Rize Fındıklı Guatr Araştırma Hastanesi Acil Servisi’ nde pratisyen hekim olarak görev yaptı. 15 Ağustos 2012 tarihinde Trabzon Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı’ nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı. 2015 yılında San Francisco California Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöropatoloji Bölümü’ nde bilgi ve deneyimi arttırmak amacıyla 2 ay kadar bulundu. Trabzon Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı’ nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya devam etmektedir.

İletişim Bilgileri: zeynep.sagnak@hotmail.com / 05352398518

KISALTMALAR

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

KHL: Klasik Hodgkin lenfoma

IgH: immunoglobulin ağır zincirin

PCR: Polimeraz zincir reaksiyon

FISH: Floresan in situ hibridizasyon

REAL: Yenilenmiş Avrupa-Amerika Lenfoma Sınıflaması

DBBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

HL: Hodgkin lenfoma

NHL: Non-Hodgkin lenfoma

Periferel T hücreli lenfoma, NOS: Periferel T hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan

HTLV-1: İnsan T-hücre lenfotropik virus Tip 1

EBV: Epstein-Barr virus

HİV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü

HHV-8: Human Herpes virus-8

SSS: Santral sinir sistemi

LAP: Lenfadenopati

GİS: Gastrointestinal sistem

ALK: Anaplastik lenfoma kinaz

RS: Reed- Stenberg

KLL: Kronik lenfositik lösemi/ küçük lenfositik lenfoma

N-MZL: Nodal marjinal zon lenfoma

EN-MZL: Ekstranodal marjinal zon lenfoma

S-MZL: Splenik marjinal zon lenfoma

MALT lenfoma: Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marjinal zon lenfomasıdır

EMA: Epitelyal membran antijen

Ig: İmmünglobulin

BSAP: B hücre spesifik aktivatör protein

LP: Lenfosit predominant

LMP-1: EBV kodlanmış latent membrane protein-1

BBHL: Büyük B hücreli lenfoma

DBBHL, NOS: DBBHL, sınıflandırılmayan

MF: Mikozis fungoides

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Lenfoid neoplazilerin dört ana grupta dağılımı

Grafik 2: Cinsiyete göre lenfoid neoplazi alt tiplerin dağılımı

Grafik 3: Lenfoid neoplazilerin alt tiplerinde ortalama yaş değerleri



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: B hücreli neoplaziler- WHO 2008 sınıflaması

Tablo 2: DBBHL' nın alt grupları ve diğer büyük B hücreli neoplaziler- WHO 2008 DBBHL sınıflaması

Tablo 3: T ve NK hücreli lenfomalar- WHO 2008 sınıflaması

Tablo 4: Tüm lenfoid neoplazilerde alt gruplar ve vaka sayıları

Tablo 5: Lenfoid neoplazilerin kadın ve erkek sayı yüzdeleri

Tablo 6: Matür B hücreli neoplazilerin alt gruplarındaki vaka sayıları, kadın ve erkek sayı yüzdeleri, yaş aralıkları, ortanca yaş ve ortalama yaş

Tablo 7: Matür T- NK hücreli neoplazilerin alt gruplarındaki vaka sayıları, kadın ve erkek sayı yüzdeleri, yaş aralıkları, ortanca yaş ve ortalama yaş

Tablo 8: Hodgkin Lenfoma alt gruplarındaki vaka sayıları, kadın ve erkek sayı yüzdeleri, yaş aralıkları, ortanca yaş ve ortalama yaş

Tablo 9: Histiyositik ve dendritik hücreli neoplazilerdeki vaka sayıları, kadın ve erkek sayı yüzdeleri, yaş aralıkları, ortanca yaş ve ortalama yaş

Tablo 10: Lenfoid neoplazilerin ilk tanı aldığı bölgeye göre dağılımları

Tablo 11: Matür B hücreli neoplazilerin ilk tanı aldığı bölgeye göre dağılımları

Tablo 12: Matür T ve NK hücreli neoplazilerin ilk tanı aldığı bölgeye göre dağılımları

Tablo 13: Lenf nodundan tanı alan lenfoid neoplazilerin lenf nodu bölgesine göre dağılımları

Tablo 14: Hodgkin Lenfoma alt tiplerindeki lenf nodu bölgeleri dağılımı

Tablo 15: Ekstranodal bölgeden tanı alan lenfoid neoplazilerin bölgesine göre dağılımları

Tablo 16: DBBHL, NOS tanılı hastalarda ekstranodal bölge tutulum dağılımı

Tablo 17: Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda ekstranodal tutulum gösteren Non-Hodgkin lenfomaların yerleşim yerleri



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

Resim 2: Kemik iliğinde neoplastik plazma hücre infiltrasyonu

Resim 3: Kronik Lenfositik Lösemi/ Küçük Lenfositik Lenfoma

Resim 4: Mantle Hücreli Lenfoma

Resim 5: Folliküler Lenfoma

Resim 6: Tüylü Hücreli Lösemi

Resim 7: Burkitt Lenfoma

Resim 8: Lenfoplazmasitik Lenfoma

Resim 9: Mikozis Fungoides

Resim 10: Anjioimmünoblastik T Hücreli Lenfoma

Resim 11: Ekstranodal NK- T Hücreli Lenfoma, Nazal Tip

Resim 12: ALK (+) Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

Resim 13: Nodüler Sklerozan Klasik Hodgkin Lenfoma

Resim 14: Mikst Hücreli Klasik Hodgkin Lenfoma

1. GİRİŞ

Lenfomalar, insidans, etyoloji ve prognoz açısından farklılık gösteren alt gruplardan oluşan heterojen malign tümör grubudur. Gelişen immünohistokimyasal ve moleküler teknikler nedeni ile lenfoma sınıflaması güncellenmekte ve en son Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2008 sınıflaması temel alınarak lenfomalar sınıflandırılmaktadır. WHO 2008 sınıflamasına göre lenfoid neoplazmlar 1- Prekürsör B hücreli ve T/ NK hücreli neoplazmlar, 2- Matür B hücreli neoplazmlar, 3- Matür T/ NK hücreli neoplazmlar 4- Posttransplant lenfoproliferatif hastalıklar 5- Hodgkin lenfomalar ve 6- Histiyoisit ve dendritik hücreli neoplazmlar olmak üzere 6 ana gruba ayrılmaktadır. Ayrıca lenfomalar vücutta tutulum gösterdiği alana göre nodal ve ektranodal olmak üzere 2' ye ayrılmaktadır. Nodal lenfomalar lenf nodlarında tespit edilirken ektranodal lenfomalar lenf nodu dışı (gastrointestinal sistem, sinonazal bölge, deri, dalak, kemik iliği, Waldeyer halkası vb.) alanlarda görülmektedir (1).

Lenfoid neoplazilerin histolojik alt gruplarından olan matür B hücreli neoplaziler lenfoid neoplazmların %90' dan fazlasını kapsamaktadır. T hücreli ve NK hücreli neoplaziler ise coğrafik bölgeye göre farklı insidans göstermektedir. B hücreli lenfomaların çoğu tipi erkeklerde daha sık izlenmektedir. Non-Hodgkin ve Hodgkin lenfomaların çoğu klinik olarak lenfadenopati ile başvurmaktadır. Vakaların bir kısmında ek olarak sistemik bulgular da izlenebilmektedir (1).

Lenfoid neoplazilerin gelişiminde genetik faktörler etkilidir. Özellikle B hücreli lenfomaların çoğu karakteristik genetik anomaliye sahiptir. Genetik faktörler haricinde çevresel faktörler ve enfeksiyöz ajanlar da lenfoma oluşumunda rol oynamaktadır (1).

Çalışmada, Doğu Karadeniz Bölgesi' nde geniş bir alana hizmet veren bölge hastanesi konumundaki Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı' nda 2008 ile 2014 yılları arasında tanı alan lenfoma vakalarının histolojik alt gruplarının dağılımı, sıklık oranları ve demografik özellikleri

incelenmiştir. Nodal/ ektranodal lenfoma olgularına ait dağılımı içeren bu tip değerlendirme bölgemizde daha önce yapılmamış bir çalışma niteliğindedir. Elde edilen sonuçlar ile bundan sonraki çalışmalar için veri tabanı sağlanmış olacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sınıflandırma İlkeleri

Morfolojik özellikler ile immünohistokimyasal panel kombinasyonu doğru tanı için gereklidir. Çoğu B hücreli neoplazmlar tanıda yardımcı karakteristik immünohistokimyasal panele sahiptir. Bununla birlikte T hücreli lenfomaların sınıflandırılmasında immün panel daha az yardımcı olmaktadır. Birçok antijen bazı hastalıklarla ilişkili olmakla birlikte bu ilişki hastalığa spesifik değildir. Örneğin; Anaplastik B hücreli lenfoma CD30 ekspresyonu ile bilinmekle birlikte, diğer T hücreli ve B hücreli lenfomalarda, klasik Hodgkin lenfomada (KHL) da ekspresyonu görülmektedir. Aynı şekilde CD56, Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip için karakteristik bir marker olmakla birlikte ekspresyonu diğer T hücreli lenfomalarda ve plazma hücreli lenfomalarda ekspresyonu görülebilir (2-4).

Genetik özellikler lenfoid neoplazilerin sınıflandırılmasında gittikçe artan önemli bir role sahiptir ve çoğu küçük B hücreli lenfomalar ile lösemilerde tekrarlayan genetik değişiklikler tanımlanmıştır. Bununla birlikte çoğu T hücreli ve NK hücreli lenfomaların moleküler patogenezi bilinmemektedir. Genetik çalışmalardan immünglobulin ağır zincirin (IgH) polimeraz zincir reaksiyon (PCR) analizi, T hücre reseptörü yeniden düzenlenmesi ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) tanı koymada önemli yer kaplamaktadır ve özellikle B hücre ve T hücre proliferasyonlarında klonalitenin ve hastalıklarla ilgili translokasyonların belirlenmesinde değerlidir (1).

Lenfomalar patolojik olarak heterojen bir hastalık olup günümüze kadar histopatolojik sınıflama önerilerinde bulunulmuştur. WHO 2001 Lenfoma Sınıflaması ile REAL (Yenilenmiş Avrupa-Amerika Lenfoma Sınıflaması) sınıflaması beraber değerlendirilerek yeniden gözden geçirilmiş ve bazı tanımlar netleştirilerek, WHO sınıflaması 2008 yılında revize edilmiştir. WHO sınıflaması, tanıda klinik bilginin önemini vurgulamıştır. Bazı hastalıklarda örneğin ekstranodal marjinal zon lenfoma ile nodal veya splenik marjinal zon lenfoma, mediastinal büyük

B hücreli lenfoma ile diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ve matür T- NK hücreli neoplazmların ayırımında klinik bilgi çok önemli bir yer kaplamaktadır (1).

2.2. Epidemiyoloji

Matür B hücreli neoplaziler lenfoid neoplazmların %90' dan fazlasını kapsamaktadır (1). Her yıl tanı alan yeni kanser vakalarının %4' ünü oluşturmaktadır. Daha çok gelişmiş ülkelerde, özellikle Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Yeni Zelanda, Batı Avrupa' da görülmektedir. ABD' de yapılan çalışmaya göre bütün lenfoid neoplazilerde 100.000 kişide 33,65 insidans hızı saptanmıştır. Bu oranın 26,13' ü B hücreli neoplazilere, 1,79' u T hücreli neoplazilere ve 2,67' si Hodgkin lenfomalara (HL) aittir (1, 5). En sık görülen tipleri folliküler lenfoma ve DBBHL olup bütün lenfomaların (Hodgkin lenfoma ve plazma hücreli miyelom hariç) %60' dan fazlasını oluşturmaktadır. Özellikle B hücreli lenfomalarda giderek artan bir insidans söz konusudur ve her yıl 280.000' den fazla yeni vaka görülmektedir (1). B hücreli neoplazi alt tiplerinin görülme sıklığı dünyanın farklı bölgelerinde değişiklik göstermektedir. Folliküler lenfoma ABD ve Batı Avrupa' da daha sık görülürken Güney Amerika, Doğu Avrupa, Afrika ve Asya' da daha az görülmektedir. Burkitt lenfoma ekvatorial Afrika' da endemik olup Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa' daki lenfoma vakalarının sadece %1-2' sini oluşturmaktadır. Tüm matür B hücreli lenfomalarda ortalama yaş 5-6.dekattır. Mediastinal büyük B hücreli lenfomalarda ise ortalama yaş 35' tir. Matür B hücreli lenfoma alt gruplarından Burkitt lenfoma ve DBBHL, çocuklarda önemli sıklıkta görülmektedir. B hücreli lenfomaların çoğu tipi erkeklerde daha sık izlenmektedir. Mantle hücreli lenfomada erkek baskınlığı (%74) söz konusudur. Kadınlarda folliküler lenfoma ve primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma daha sık izlenmektedir. Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma ve KHL nodüler sklerozan varyant benzer klinik özellikler sergilemekle birlikte en çok adölesan ve genç erişkin kadınlarda izlenir. Ortak klinik bulgular bu lenfomaların ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (6-8).

Matür T hücreli ve NK hücreli neoplaziler nispeten nadir görülmektedir. Amerika, Avrupa, Asya ve Güney Afrika'daki lenfoma olgularının dahil edildiği uluslararası bir çalışmada T hücreli ve NK hücreli neoplazmlar, Non-Hodgkin lenfomaların (NHL) %12' sini oluşturmaktadır (1). Matür T hücreli lenfomaların en sık görülen alt tipleri periferel T hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan (periferel T hücreli lenfoma, NOS) (%25,9) ve anjioimmünoblastik T hücreli lenfomadır (%18,5) (9).

T hücreli ve NK hücreli lenfomalar farklı coğrafik bölgelerde farklı insidans gösterirler. T hücreli lenfomaların risk faktörlerinden biri İnsan T-hücre lenfotropik virus Tip 1' dir (HTLV-1). Endemik bölgelerde, HTLV-1' in seroprevelansı %8-10' dur. HTLV-1 (+) erkeklerde %6,9, kadınlarda %2,9 oranında erişkin T hücreli lösemi/ lenfoma gelişme riski mevcuttur (1). T hücreli ve NK hücreli lenfomaların insidansını etkileyen diğer bir risk faktörü ırksal yatkınlıktır. Epstein-Barr virus (EBV) ile ilişkili NK ve T hücreli neoplazmlar (ekstranodal NK/T hücreli lenfoma-nazal tip, agresif NK hücreli lösemi ve pediatrik EBV (+) T hücreli ve NK hücreli lenfomalar) Asyalılar' a diğer ırklara göre daha sık görülmektedir. Hong Kong'da ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip %8'lik oran ile en sık görülen alt tiplerden biri olup Avrupa ve Kuzey Amerika' da bütün lenfomaların %1' den azını oluşturmaktadır. Bu hastalıklar için yüksek risk faktörüne sahip olan diğer ırklar Asyalılar ile genetik olarak ilişkili olan Orta ve Güney Amerika, Meksika kökenli Kızılderililer' dir. Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma, İrlanda kökenli toplumlarda daha sık izlenmektedir (1).

HL' lar arasında KHL ilk sıradadır (vakaların %95' i). 15- 35 yaş aralığında ve ileri yaşta olmak üzere 2 kez pik yapmaktadır. EBV (+)' liği ile ilişkilidir. Nodüler lenfosit predominant HL, HL'ların %5' ini oluşturmaktadır. Hastalar erkek baskındır ve 30- 50 yaş aralığında sık görülmektedir (1).

2.3. Etyoloji

Matür B hücreli, T hücreli ve NK hücreli lenfomaların birçok tipinin gelişimi enfeksiyöz ajanlarla ilişkilidir. EBV, endemik Burkitt lenfomaların neredeyse %100' ünde, sporadik ve HIV ile ilişkili olguların ise %15-35' inde görülmektedir (10, 11). İmmünsüprese veya yaşlı hastalarda görülen çoğu B hücreli lenfomalar, post-transplant lenfoproliferatif hastalıklar, plazmablastik lenfoma ve yaşlı hastalarda görülen EBV (+) büyük B hücreli lenfoma da EBV ile ilişkilidir. Ayrıca EBV, ektranodal NK/T hücreli lenfoma ve sistemik EBV (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalık etyolojisinde yer almaktadır. Çocukluk çağında görülen EBV (+) T hücreli lenfomaların sebebi tam olarak anlaşılamamıştır. Yüksek viral yük veya enfeksiyona karşı gelişmiş immün tepki risk faktörleri arasında bulunabilir (12). Kronik aktif EBV enfeksiyonu, bazı EBV (+) T hücreli lenfomaları ortaya çıkarabilmektedir (12, 13).

Human Herpes virus-8 (HHV-8), primer efüzyon lenfoması ve ağırlıklı olarak HIV ile enfekte hastalarda görülen Castleman Hastalığı ile ilişkili lenfomada bulunan bir virüstür (14). Aynı virusun bazı B hücreli lenfoproliferatif hastalıklara da sebep olması ilgi çekicidir (15). HTLV-1, transforme T hücre genomuna entegre olarak erişkin T hücreli lenfoma/ lösemiye sebep olmaktadır. Ektranodal marjinal zon lenfoma patogenezinde bakteri veya bakterilere karşı gelişmiş immün reaksiyon rol oynamaktadır. Gastrik marjinal zon lenfomada *Helikobakter pilori*, kutanöz marjinal zon lenfomada *Borrelia burgdorferi*, oküler adneksal marjinal zon lenfomada *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumonia* ve *Chlamydia trachomatis* mikroorganizmaları ve alfa ağır zincir hastalığıyla ilişkili intestinal marjinal zon lenfomada *Campylobakter jejuni* tespit edilmiştir (1).

B hücreli lenfoma gelişiminde çevresel faktörlerin etkisi de bulunmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar folliküler lenfoma ve DBBHL' da herbisit ve peptisit kullanımının etkisinin olduğunu göstermiştir (16, 17). Bazı eski çalışmalarda saç boyalarına maruz kalma risk faktörü olarak tanımlanmış olsa da yeni boyalar içerisindeki karsinojen maddelerin ayrıştırıldığı bilinmektedir (18).

Hodgkin lenfomanın etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte EBV ile ilişkisi olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (19). Enfeksiyöz mononükleoz öyküsü olan hastalarda HL insidansı yüksektir (20). Özellikle mikst selüler KHL ve lenfosit predominant HL' da EBV öyküsü mevcuttur. Tropikal bölgelerde KHL vakalarının hepsi EBV (+) olarak saptanmıştır (1).

2.4. Klinik Belirtiler

NHL vakaları genel olarak ağrısız lenfadenomegali ile başvurmaktadır ve daha çok servikal ve supraklaviküler bölgede lenfadenopati (LAP) tespit edilir. Ateş ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar hastaların %25' inden azında görülür. Sistemik semptomlar kötü prognoza işaret eder. Belirgin sitopeni nadirdir ve ağır sitopenilerde öncelikle kemik iliği tutulumu akla gelmelidir. En sık rastlanan ektranodal tutulum gastrointestinal sistem (GİS) ve Waldeyer halkasıdır. Gastrointestinal semptomlar genelde nonspesifik olup en sık rastalanan bulgu abdominal ağrıdır. Mide ve kolon kaynaklı lenfoma olgularının %30' undan azında gastrointestinal kanama görülür. Mantle hücreli lenfoma vakalarının %20-30' u gastrointestinal semptomlarla kendini gösterir ve kolonskopide multipl polipozis görülebilir. Waldeyer halkası tutulumunda yutma güçlüğü ve solunum yolu obstrüksiyonu görülebilir. Nazal lenfomada nazal obstrüksiyon, fasial ödem, epiktaksis izlenebilir. Hepatosplenomegali, NHL' lardan ileri evre ve yavaş seyirli olanlarda (kronik lenfositik lösemi/ küçük lenfositik lenfoma, folliküler lenfoma ve splenik marjinal zon lenfoma) ve nadir bir lenfoma tipi olan hepatosplenik gamma/delta lenfomada izole tutulum ile karşımıza çıkabilir. Deri, NHL' da en sık tutulan bölgelerden biridir. Daha çok mikozis fungoides ve Sezary sendromu ile birlikte. Derinin primer B hücreli lenfomaları arasında marjinal zon lenfoma, primer kutanöz folliküler lenfoma, primer kutanöz büyük B hücreli lenfoma bulunmaktadır. T hücreli lenfomalardan anaplastik büyük hücreli lenfoma ve subkutan pannikülit benzeri periferik T hücreli lenfomanın da cilde özgün tutulumu mevcuttur (21). KHL vakalarının %75' i servikal bölge lenf nodlarını tutmaktadır. Sonra sırasıyla mediastinal, aksiller ve paraaortik bölge lenf nodları gelmektedir. Primer ektranodal tutulum nadirdir. Hastalar genelde ağrısız lokalize LAP ile

başvururlar. Mediastinal tutulum en sık nodüler sklerozan KHL' da izlenir. Dalak tutulumu sık olamamakla birlikte (%20) en sık mikst hücreli KHL' da tutulum görülür (1).

2.5. Genetik

B hücreli neoplazilerin çoğu karakteristik genetik anomaliye sahiptir ve bu anomaliler biyolojik davranış ile ayırıcı tanıda önemlidir. Translokasyonlara örnek verecek olursak; mantle hücreli lenfomada t(11;14), folliküler lenfomada t(14;18), Burkitt lenfoma varyantlarında t(8;14) ve ektranodal marjinal zon lenfomada t(11;18) görülmektedir (1). t(11;14) hem mantle lenfomada hem de plazma hücreli miyelomların bir kısmında görülmektedir fakat translokasyon IgH geninin farklı bölgelerinde kendini göstermektedir (22). En çok IgH' nin 14q bölgesinde translokasyon izlenmektedir ve IgH' ın promotor bölgesinin etkilenmesi ile protoonkojenler devreye girmektedir. Örneğin folliküler lenfomada bcl-2 overekspresyonu germinal merkez B hücrelerinde apoptozisi engellemektedir. t(11;18) en sık ektranodal marjinal zon lenfomada füzyon geni olan API2/MALT1 ile kendini göstermektedir (23, 24). API2 ekspresyonu kaspaz aktivasyonunu inhibe etmektedir. t(1;14) ve t(14;18) gibi ektranodal marjinal lenfomada görülen diğer translokasyonlarda da MALT1 geni NFkB yolunu aktive etmektedir (1).

Sadece bir kısım T hücreli neoplazmlar genetik anomaliler ile ilişkilidir. Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) (+) anaplastik büyük hücreli lenfoma, kromozom 5' de yer alan ALK genindeki translokasyon (t(2;5) ve varyantları) sonucu oluşmaktadır (1). HL' da t(14;18)' in patogenezdaki yeri bilinmemekle birlikte bu sitogenetik anomalinin üzerinde durulmaktadır. HL' da Reed- Stenberg (RS) hücrelerinde ve zemindeki lenfositlerde immünohistokimya ile bcl-2' nin aşırı ekspresyonu gösterilmiş olup bunun bağımsız olarak ya da t(14;18) sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. EBV batı Avrupa ve ABD' de yaklaşık %50 vakada mevcuttur. EBV, nodüler sklerozan KHL' da %15- 30, mikst selüler KHL' da %60- 70 (+)' tir. EBV ,bcl-2 ekspresyonunu arttırmakla birlikte bcl-2' nin aşırı ekspresyonu hücreleri apoptozdan koruyarak neoplastik dönüşümü uyarabilir (25).

2.6. Lenfoid Neoplazilerin Histolojik Alt Tipleri

2.6.1. Non-Hodgkin Lenfomalar

Tablo 1: B hücreli neoplaziler- WHO 2008 sınıflaması

Prekürsör B hücreli lenfoblastik lösemi/ lenfoma
Matür B hücreli neoplazmlar
Kronik lenfositik lösemi/ küçük lenfositik lenfoma
B hücreli prolenfositik lösemi
Splenik marjinal zon lenfoması
Tüylü hücreli lösemi
Splenik lösemi/ lenfoma, sınıflandırılmayan
Lenfoplasmasitik lenfoma
Ağır zincir hastalığı
Plazma hücreli neoplazmlar
Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marjinal zon lenfoması (MALT tip)
Nodal marjinal zon lenfoma
Foliküler lenfoma
Primer kutanöz follikül merkezli lenfoma
Mantle hücreli lenfoma
Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Diffüz büyük B hücreli lenfoma, başka türlü sınıflandırılmayan
Diffüz büyük B hücreli lenfoma, alt tipleri *
Diğer büyük B hücreli neoplaziler *
Burkitt lenfoma

- Bakınız Tablo 2

Matür B hücreli neoplaziler

Kronik Lenfositik Lösemi/ Küçük Lenfositik Lenfoma

Kronik lenfositik lösemi/ küçük lenfositik lenfoma (KLL), genelde orta ve ileri yaş hastalarda görülür (26). Tipik olarak kemik iliği, lenf nodları, karaciğer ve dalak tutulur (1).

Olguların bir kısmında başlangıçta lenf bezi tutulurken zamanla klinik tablo kronik lenfositik lösemiye dönüşür. Genelde diffüz infiltrasyon görülür. Nadir olarak interfoliküler tutulum izlenir. Neoplazm, CD5 ve CD23 (+) küçük B lenfositler ile daha az oranda görülen prolenfositler ve paraimmünoblastlardan oluşur (27). Küçük lenfositlerin mitotik aktivitesi düşüktür. İnfiltrasyondaki bu hücreler benign matür lenfositten morfolojik olarak ayırt edilmemekle birlikte normal lenfositten hafif büyük olabilir ve nükleer membranda hafif bir kontür düzensizliği içerebilir. CD10 ve siklin D1 (-)' tir. İmmünohistokimyasal olarak bu hücreler daima B hücre tipinde olup CD20 sıklıkla azalmış (+), CD5, CD19, CD79a, CD23 ve CD43 (+)' tir. Vakalar tanı aldığı sırada kemik iliği tutulumu mevcuttur ve çoğunlukla nodüler paterndedir. Olguların bir kısmı DBBHL' ya transforme olabilir bu durumda Richter Sendromu adını alır (1, 27).

B Hücreli Prolenfositik Lösemi

Lenfositik lösemilerin yaklaşık %1' ini oluşturmakta olup çok nadir görülür. Genelde hastalar 60 yaş üzerindedir. B prolenfositlerin periferik kan, kemik iliği ve dalağı etkilemesiyle oluşan bir neoplazmdir. Bu tanı için prolenfositlerin, lenfoid hücrelerin %55' den fazlasını oluşturması gerekmektedir. Bu hücreler lenf nodlarında diffüz veya belli belirsiz nodüler infiltrasyon oluşturur. Prolenfositleri farkedebilmek zordur. Bundan dolayı mantle hücreli lenfomanın blastoid varyantı, splenik marjinal zon lenfoma ve KLL ile karışır. İmmünohistokimya ve genetik çalışmalar ayırıcı tanıda faydalıdır. B prolenfositler CD19, CD20, CD22 ve CD79a (+)'tir. ZAP70 ve CD38 vakaların %46-57' sinde saptanmıştır. CD5 ve CD23 az vakada (+)' tir (1).

Marjinal Zon Lenfoma

Tüm NHL' ların %5-7' sinde izlenir. WHO sınıflamasına göre 3 alt gruba ayrılır: Nodal marjinal zon lenfoma (N-MZL), Ekstranodal marjinal zon lenfoma (EN-MZL) ve Splenik marjinal zon lenfoma (S-MZL) (28).

N-MZL, genellikle lenf nodlarına yerleşimli, geniş sitoplazmalı, yuvarlak veya hafif girintili nükleuslu, küçük-orta boyutlu lenfositlerden oluşan neoplazmdır. Kadınlarda daha siktir. Tüm olgularda EN-MZL' nin nodal yayılım olasılığı klinik tetkiklerle ekarte edilmelidir (26). Neoplazm, monositoid B hücreleri ile birlikte sentrosit benzeri hücreler, küçük lenfositler, plazmositoid lenfositler ve plazma hücreleri gibi heterojen hücre gruplarından oluşur. Sentroblast veya immünoblastlar büyük hücre kategorisinde olup hemen her zaman izlenir. İmmünohistokimyasal olarak monotipik B hücreleri IgM ve Pan-B hücre markerları (CD19,CD20 ve CD79a) eksprese eder. CD10, CD5 ve CD25 (-)'tir (27).

EN-MZL' nin diğer adı mukoza ilişkili lenfoid dokunun ekstranodal marjinal zon lenfomasıdır (MALT lenfoma). Neoplazm, küçük yuvarlak lenfositler, monositoid B hücreleri, hafif düzensiz nükleuslu hücreler (sentrosit benzeri), plazmositoid hücreler ve plazma hücrelerinden oluşmaktadır. Az sayıda büyük lenfoid hücreler de görülebilir (26). Tükrük bezi, ince ve kalın barsak, akciğer gibi dokularda görülür (27). MALT lenfomayı diğer düşük dereceli B lenfomalardan ayıran spesifik hücre belirleyici bulunmamaktadır. Bununla birlikte genelde CD5, CD23, CD10 veya siklin D1 ekspresyonu mevcut değildir (26).

S-MZL' da germinal merkezler ortadan kalkar ve folikül mantle zonun yerini küçük lenfositler alır. Marjinal zon diferansiyasyonu mevcuttur. Kırmızı pulpada küçük ve büyük hücre infiltrasyonu ile beyaz pulpada arada transforme blastlar izlenir. Çoğu hasta 50 yaşın üzerindedir. Dalak yanısıra, dalağın hiler lenf nodları, kemik iliği ve periferik kanda infiltrasyon sıklıkla mevcuttur. Dalak orta derecede büyümüştür ve genelde periferik lenf bezi tutulumu yoktur. İnfiltrasyonda geniş soluk sitoplazmalı, küçük-orta boylu marjinal zon hücrelerine benzeyen hücreler izlenir (28). Tümör hücrelerinde CD20, CD79a, bcl-2 ekspresyonu mevcuttur. Yüzey anti-IgM antikoru (+) ve anti-IgD antikoru (+) veya (-)' tir. CD5 ,

CD10, CD23, nükleer siklin D1, Tartrat Rezistan Asit Fosfataz (TRAP) (-)' tir (27).

Tüylü Hücreli Lösemi

B hücreli kronik lenfoproliferatif bozukluk olan tüylü hücreli lösemi periferik kan, kemik iliği ve dalak tutulumu ile karakterizedir. 20- 80 yaş arasında görülüp ortalama yaş 50' dir. Klinik olarak pansitopeni ve splenomegali izlenir. Tipik tüylü hücrelerin yüzünde çok sayıda ince ve geniş çıkıntılar izlenir. Sitoplazma vakuollüdür. Kemik iliğinde retikülin fibrozis sebebiyle artmıştır. Nükleolus belirgin değildir ve mitoz nadirdir. Kemik iliği biyopsi kesitlerinde izlenen intersitisyel tutulum paterni tanısız niteliktedir. İmmünohistokimyasal çalışmada CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX-5 (+)' tir. CD5 ve CD23 (-)' tir. Anneksin A1 ve CD25 ekspresyonu görülür. TRAP tüylü hücrelerde (+)' tir. TRAP tanı için tamamen özgül değildir, Anneksin A1 bu lösemi tipi için daha özgüdür (29, 30).

Lenfoplazmasitik Lenfoma

Tüm NHL' ların %1,7' sini oluşturmaktadır. Genelde ileri yaşta görülür ve erkeklerde 2 kat daha siktir (5, 27). Çoğu vakada kemik iliği tutulur. Bir kısmında lenf nodu ve ektranodal bölgeler de tutulabilir (1). Kemik iliği biyopsilerinde malign B lenfositler plazmositoid lenfosit evresinde duraklar. Serum IgM yüksekliğiyle birlikte bu hücreler görüldüğü zaman Waldenström Makroglobulinemi tanısı koyulur. Lenf nodları genelde normal yapısını korur. Dilate sinüsler ve bazen rezidü germinal merkezler izlenir. Küçük lenfositler, plazma hücreleri ve plazmasitoid lenfositlerden oluşan monoton bir infiltrasyon mevcuttur. Dutcher body, mast hücre sayısında artış ve hemosiderin diğer tipik mikroskopik özellikleridir. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde genelde IgM, bazen IgG ve IgA ekspresyonu izlenebilir. Tipik olarak IgD (-)' tir. genelde kappa hafif zincir ekspresyonu görülür. CD19, CD20, CD22, CD79a (+)' tir. CD5 (-)' tir. CD10 genelde (-), nadiren (+)' tir (1, 27, 31).

Plazma Hücreli Neoplazmlar (Plazma Hücreli Miyelom/ Plazmasitoma)

Plazma hücreli miyelom; serum, idrar veya her ikisinde de gözlenebilen monoklonal immünooglobulinlerin eşlik ettiği plazma hücrelerinin çoğalmasından

oluşan bir neoplazmdır. Erkeklerde kadınlardan daha sık izlenir. En sık 7. dekatta görülür. Kafatasında, kaburgalarda, sternumda, vertebralarda osteolitik lezyon olguların %70' inde izlenir. Mikroskopik olarak blast benzeri hücrelerden anaplastik plazma hücrelerine kadar farklı görünümlere sahip hücreler görülür. İmmünglobulin (Ig) üretimiyle ilişkili olarak sitoplazmik ve nükleer inklüzyon bulunabilir. Kemik iliği biyopsilerinde fokal, intersitisyel, diffüz veya mikst patternde plazma hücre dağılımı izlenebilir. İmmünohistokimyasal olarak CD38 ve CD138 ekspresyonu izlenir. Anti- kapp ve anti- lambda ile monoklonalite belirlenir (30). Plazmasitom tanılı vakalarda kemik veya yumuşak dokuda plazma hücre topluluğu izlenir. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. En sık 6. dekatta görülür. Mikroskopik olarak farklı diferansiyasyona sahip plazma hücreleri tabakalar halinde izlenir. Zemin vasküler yapılardan zengin, stromadan fakirdir. İmmünohistokimyasal olarak kapp ve lambda önemli yer oluşturmaktadır (30,32). IgG ağır zinciri kemikteki plazmasitumlarda, IgA ağır zinciri üst solunum yollarındaki plazmasitumlarda baskındır (30).

Foliküler Lenfoma

ABD ve Avrupa'daki tüm erişkin NHL' ların %40'ını oluşturur. Diğer ülkelerdeki insidansı daha düşüktür. Ortalama yaş 59' dur. Kadın ve erkekte aynı oranda izlenir (33). Neoplastik foliküllerde reaktif foliküllerde görülen polarizasyon ve fagositik histiyositlerden oluşan yıldızlı gök paterni görülmez. Neoplazm, mantle zon içermeyen ve sınırları belirgin olmayan, sırt sırta vermiş, uniform görünümlü foliküllerden oluşur. Bu foliküller farklı oranlarda küçük ve büyük lenfoid hücrelerin karışımı ile karakterizedir (34). Küçük ve büyük hücrelerin oranına bağlı olarak folliküler lenfomalar Grade 1, 2 ve 3 olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Grade 1' de her büyük büyütme alanında 0-5 sentroblast, Grade 2' de 6-15 sentroblast, Grade 3' te 15' in üzerinde sentroblast izlenir (26). Kemik iliğinde paratrabeküler ve nodüler patternde tutulum izlenirken dalakta beyaz pulpada tutulum görülür (27). Neoplastik hücreler Pan-B hücre antijenleri olan CD19, CD20, CD22 ve CD79a eksprese eder (35). bcl-2, %85 oranında (+)' tir (26). Bcl-2 (+)' liği folliküler lenfoma ile reaktif folliküler hiperplaziyi birbirinden ayırır (36). Ayrıca yüzey ve/veya sitoplazmik immünoglobulinler (genelde IgM) eksprese ederler. CD10

germinal merkez belirleyicisi olup olguların %60-70'inde (+)' tir. Diğer germinal merkez belirleyicisi olan bcl-6 olguların birçoğunda (+)' tir. CD3 ve CD43 genelde (-)' tir. Olguların %85' inde mevcut olan t(14;18)(q32;q21), folliküler lenfomaya özgü genetik değişikliktir. Bu translokasyon bcl-2 aşırı ekspresyonuna sebep olur (26).

Primer Kutanöz Folikül Merkezli Lenfoma

Primer kutanöz B hücreli lenfomaların en sık görülen tipi olup %60' ını oluşturmaktadır. Genelde baş veya gövdede görülür. Sentrosit ve sentroblastlardan oluşan neoplastik folikül merkezi hücrelerinin oluşturduğu bir tümördür. Neoplastik hücreler CD20 ve CD79a eksprese ederler fakat genelde Ig (-)' tir. Folikül merkezlerinde bcl-6 ve CD10 (+)' tir. Çoğu olguda bcl-2 eksprese edilmemekle birlikte bazen zayıf boyanma görülebilir. CD5 ve CD43 tümör hücrelerinde (-)' tir (1).

Mantle Hücreli Lenfoma

Düşük dereceli bir neoplazm olan mantle hücreli lenfoma tüm NHL' ların %2-11' ini oluşturmaktadır. Erkeklerde daha sık izlenmektedir. En sık orta ve ileri yaş grubunda görülür (26, 28). Hastalar tipik olarak çok sayıda LAP ile başvurur. GİS ve kemik iliği tutulumu sıktır. İnfiltrasyon nodüler, diffüz ya da mikst paternde görülebilir. Küçük-orta boyutlu monoton lenfositlerden oluşan bir neoplazmdır. Neoplastik lenfositler düzensiz nükleer kontüre sahiptir ve sitoplazması dardır. Nükleolleri göze çarpmaz. Neoplastik hücrelerde yüzey IgM veya IgD (+)' tir. Pan-B antijenleri (CD19, CD20, CD22) yanısıra HLA-DR, bcl-2, CD5, CD43, siklin D1 ekspresyonu mevcuttur. bcl-6 ve CD10 (-)' tir. CD23 (-) veya zayıf (+)' tir (27). CD5' in (+) olması foliküler ve marjinal zon lenfomadan, CD23 (-)' liği KLL' den ayırır. CD5 ekspresyonunun mantle hücreli lenfomaların tümünde bulunmadığı ve bazı DBBHL' larda da mevcut olabileceği bilinmelidir. Siklin D1 ekspresyonu mantle hücreli lenfoma için neredeyse spesifik bir bulgu olup ayırıcı tanısında büyük önem taşımaktadır (26).

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

DBBHL, NHL' ların %30-40' lık kısmını oluşturup en sık görülen alt tipidir. Bu oran batı toplumuna göre verilmiş bir orandır. Ülkemizdeki bu oran daha yüksektir ve NHL vakalarının yaklaşık %50' sini DBBHL oluşturmaktadır (37). Daha sık erişkinlerde ve 7. dekatta izlenmektedir (38).

Tablo 2: DBBHL' nın alt tipleri ve diğer büyük B hücreli neoplaziler- WHO 2008 DBBHL sınıflaması

T- hücre histiyositten zengin büyük B hücreli lenfoma
Santral sinir sisteminin primer DBBHL' sı
Primer kutanöz bacak tipi DBBHL
Yaşlılığın EBV pozitif DBBHL' sı
Primer mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
Kronik inflamasyonla ilişkili büyük B hücreli lenfoma
Lenfomatooid granülomatozis
ALK pozitif büyük B hücreli lenfoma
Plazmablastik lenfoma
HHV-8 ilişkili Castleman hastalığı zemininde gelişen DBBHL
Primer efüzyon lenfoması
DBBHL ve Burkitt Lenfoma özellikleri arasında kalan başka türlü sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma
DBBHL ve Klasik Hodgkin Lenfoma özellikleri arasında kalan başka türlü sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma

DBBHL, büyük boyutlu B hücrelerin diffüz infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu büyük hücrelerin boyutu normal bir lenfositin iki katı ya da makrofaj nükleusu ile aynı veya daha büyüktür. NHL' lar içerisinde klinik ve morfolojik olarak en heterojen gruptur. WHO 2008 sınıflamasına göre morfolojik olarak sık ve nadir

olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Sık görülenlerin üç varyantı mevcuttur: sentroblastik, immünoblastik ve anaplastik varyant. DBBHL' nin immünohistokimyasal olarak 3 alt grubu mevcuttur: CD5 (+) DBBHL, germinal merkez kökenli DBBHL ve germinal merkez dışı kökenli DBBHL (1).

DBBHL' da klinik olarak ektranodal ve nodal tutulum izlenmektedir. İmmünyetmezlikli hastalarda ektranodal tutulum daha sık görülür. Ektranodal olarak en sık gastrointestinal sistem (mide ve ileoçekal valv başta olmak üzere) tutulur (1, 38). Mikroskopik olarak büyük lenfoid hücrelerin diffüz infiltrasyonu mevcuttur ve lenf nodu veya dokunun tamamı ya da bir kısmı tutulmaktadır. Sentroblast morfolojide, immunoblast morfolojide veya bu iki morfoloji arasında olan intermediate morfolojide orta ve büyük boyutlu hücreler görülür (1). İmmünofenotipik olarak B hücre belirleyicileri olan CD19, CD20, CD22 ve CD79a ekspresyona edebilirken bazılarında ekspresyon kaybı da olabilir (39). Rituximab tedavisi alan ve tekrarlayan lenfoması olan hastaların bir kısmında (yaklaşık %60) CD20 ekspresyon kaybının olabileceği unutulmamalıdır (1, 38). Vakaların %50' sinde bcl-2 (+)' tir. CD5 (+)' liği %10 oranında saptanmaktadır. DBBHL' ların bir alt tipi olan CD5 (+) DBBHL' ın mantle hücreli lenfomadan ayrımı silkin D1 (-)' liği ile yapılmaktadır (40). DBBHL' nin anaplastik varyantında CD30 ile (+) boyanma izlenebilmektedir (1). bcl-6 ekspresyonu olguların %60- 90' ında , IRF4 / MUM1 ekspresyonu olguların %35- 65' inde görülür (40).

T Hücre Histiositten Zengin Büyük B Hücreli Lenfoma

DBBHL' ların %10' dan azını oluşturmaktadır (1). Neoplazmin %90' dan fazlasını neoplastik olmayan T hücreleri ve histiositler oluşturur. Bu tanı için neoplastik büyük B hücrelerinin oranının %10' dan az olması gerekmektedir (41). Az sayıda da olsa neoplastik küçük B hücreleri bulunabilir. Neoplastik küçük B hücrelerinden zengin alanların varlığı nodüler lenfosit predominant HL ile karışabilir. T hücre histiositten zengin büyük B hücreli lenfomalarda infiltrasyonun diffüz olması ve nodüler paternin izlenmemesi ayırımında faydalıdır (1). İmmünohistokimyasal olarak neoplastik büyük B hücreleri Pan-B belirteçleri ve bcl-6 ile boyanır. Zemindeki histiositler CD68 (+)' tir. T hücreleri genelde CD3 ve CD4 (+), CD8 (-)' tir (1, 42).

Santral Sinir Sisteminin Primer Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoması

Bütün NHL' ların %1' den azını oluşturmaktadır. İmmünyetmezliği olmayan hastalarda intraserebral ve intraoküler bölgelerin primer lenfomasıdır. CD20, CD22 veya CD79a (+)' tir. Vakaların %60-80' inde bcl-6 (+)' tir. IRF4/MUM1 ekspresyonu vakaların yaklaşık %90' ında mevcuttur (1).

Primer Mediastinal (Timik) Büyük B Hücreli Lenfoma

NHL' ların %2-4' ünü oluşturmaktadır. Timusta yerleşim göstermektedir. Pan-B belirteçleri (+)' tir. Kural olarak Ig' ler ile ekspresyon izlenmez. Vakaların %80' den fazlasında CD30 (+) 'tir. CD15 (+)' liği nadir olarak görülebilir. IRF4/MUM ekspresyonu sık olarak izlenir (%75) (1).

İntravasküler Büyük B Hücreli Lenfoma

Neoplastik büyük B hücrelerinin organların damar lümenlerini infiltrasyonu ile karakterize nadir görülen ektranodal büyük B hücreli lenfoma çeşididir. Karaciğer, dalak ve kemik iliğinde sinozoidal infiltrasyon yapar. İmmünohistokimyasal çalışmada CD10 (-), vakaların neredeyse tamamında IRF4/MUM1 (+)' tir (1).

ALK Pozitif Büyük B Hücreli Lenfoma

Çok nadir görülmektedir ve DBBHL' ların %1' den azını oluşturmaktadır. Büyük santralize nükleol içeren ve soluk yuvarlak nükleuslu, bazen plazmablastik diferansiyasyon gösteren, immunoblast benzeri yuvarlak hücreler sinozoidal büyüme paterni gösterir. Lenfoid hücreler granüler sitoplazmik güçlü ALK (+)' tir. Epitelyal membran antijen (EMA) ve CD138' in güçlü ekspresyonu mevcuttur. Pan-T ve B hücre belirteçleri (CD3, CD20, CD79a) (-)'tir. CD30 (-) (çok az vakada fokal zayıf boyanma gösterilmiş), CD45 zayıf (+)' tir. (1).

Plazmablastik Lenfoma

Tipik olarak HIV (+) hastalarda ve oral kavitede görülür. DBBHL' nın nadir bir varyantıdır. EBV öyküsü olguların çoğunda mevcuttur ve hastalar immünyetmez

hastalardır (1). Plasmablastik lenfomada köşeli görünümdeki iri neoplastik hücreler makrofajlar arasında dağılmıştır. Bu hücreler çok sayıda nükleol içerir ve koheziv büyüme paterni gösterirler. Plasmablastik diye tanımlanmalarının sebebi B immunoblast ve plazma hücreleri arasındaki farklı diferansiyasyon dönemindeki hücreleri içerdiğindedir. Klasik olgun plazma hücreleri infiltrasyonda bulunmaz. Mitoz sıktır (42). Plazma hücre işaretleyicileri (CD138, CD38) ve IRF4/ MUM1 (+)' tir. CD45, CD20 ve PAX5 (-) veya sadece zayıf (+)' tir. Olguların %50- 85' inde CD79a ekspresyonu mevcuttur. Sitoplazmik Ig' ler (sıklıkla IgG) ve kappa ya da lambda hafif zincirlerden biri (+)' tir. Oral mukozada görülen plasmablastik lenfomalar sıklıkla CD56 (-)' tir. EBV (+)' lik oranı oral mukozada görülen ve HIV ile ilişkili olan plasmablastik lenfomalarda neredeyse %100' dür (1).

Burkitt Lenfoma

Yüksek dereceli malign bir lenfoma olan Burkitt lenfoma germinal merkez B hücrelerinden oluşmaktadır. Sporadik, endemik ve immün-yetmezlik ilişkili olmak üzere coğrafik ve epidemiyolojik 3 alt tipi vardır. Endemik Burkitt lenfoma Afrika'da ekvatorial bölgede görülür ve bu bölgedeki çocukluk çağı malignitelerinin en yaygın görülenidir. Genelde çenede ortaya çıkmaktadır ve ortalama yaş 30' dur. Sporadik Burkitt lenfomalar tüm dünya genelinde görülür. Özellikle çocuk ve gençleri etkiler. bu hastalarda genelde karın boşluğu tutulmaktadır. Tüm NHL'ların yaklaşık %1-2' sini oluşturur. İmmünyetmezlik ilişkili Burkitt lenfoma HIV enfeksiyonu ile birlikte ve diğer immünyetmezlik durumlarında gelişir. Burkitt lenfoma en hızlı büyüyen neoplazi olarak bilinmektedir. Kromozom 8' de t(8;14) yani myc genindeki translokasyon patogeneizde rol oynamaktadır. Mikroskopik olarak genelde tutulum diffüzdür. Tümör hücreleri yuvarlak ve orta büyüklükte olup kromatin kaba ve nükleer membran kalındır. Neoplazm içerisinde belirgin makrofaj infiltrasyonu görülür. Mitoz çok sık olduğu için karakteristik olan yıldızlı gökyüzü manzarası dikkati çeker. İmmünohistokimyasal olarak Pan-B antijenleri tümör hücreleri tarafından eksprese edilir. Germinal merkez belirleyicileri olan CD10 ve bcl-6 olguların çoğunda (+)' tir. bcl-2, CD5, CD23 ve TdT (-) olarak izlenir. Ki-67 proliferasyon indeksi %95'in üzerindedir (26, 27).

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma ve Burkitt Lenfoma Özellikleri Arasında Kalan Başka Türü Sınıflandırılmayan B Hücreli Lenfoma

Morfolojik ve genetik olarak DBBHL ve Burkitt lenfomanın özelliklerini taşıyan agresif ve nadir görülen bir lenfomadır. Tipik olarak orta- büyük hücrelerin diffüz infiltrasyonuna küçük lenfositler eşlik etmektedir. Stromal reaksiyon ve fibrozis izlenmez. Yıldızlı gökyüzü manzarası oluşturan makrofajlar dikkati çeker. Hücrel morfoloji çeşitlidir. Bu lenfoma CD19, CD20, CD22 ve CD79a ekspres eder. Morfolojik olarak Burkitt lenfomaya benzeyen vakalarda bcl-2 nin orta-şiddetli (+)' liği saptanırsa bu lenfoma grubu akla gelmelidir (1).

T ve NK Hücreli Non-Hodgkin Lenfomalar

T Hücreli Prolenfositik Lösemi

Küçük- orta büyüklükteki prolenfositlerin proliferasyonu ile karakterize nadir görülen agresif bir T hücreli lösemidir. 30 yaş üzeri erişkinlerde görülen matür lenfositik lösemilerin yaklaşık %2' sini oluşturmaktadır. Ortalama yaş 62' dir. Çoğu hasta hepatosplenomegali ve LAP ile başvurur. Morfolojide küçük- orta büyüklükte, granüler olmayan bazofilik sitoplazmalı, yuvarlak, oval veya irregular nükleus ve farkedilebilen nükleolus içeren lenfoid hücrelerden oluşur. Prolenfositik T hücreler immatür T hücre markeri olan TdT ve CD1a (-)' tir. CD2, CD3 ve CD7 (+)' tir. Hastaların %60' ında CD4 (+), CD8 (-)' tir (1).

Ekstranodal NK/T Hücreli Lenfoma, Nazal Tip

Vasküler hasar, öne çıkan nekroz ve EBV ile ilişkili ekstranodal bir lenfomadır. Erkeklerde daha sık izlenir. En sık nazal kavite, nazofarinks, paranasal sinüs ve damakta görülür. Mukoza biyopsilerinde morfolojik olarak genelde ülser izlenir. Koagülasyon nekrozu ve apoptotik cisimcikler sık görülür. Hücreler sitolojik olarak çeşitlilik gösterir. Küçük, orta, büyük veya anaplastik görünümde olabilir. Vakuolize sitoplazmaya sahip çok büyük hücreler haricinde kromatin granülerdir. Mitoz kolay bulunur. Tipik olarak CD2 (+), CD56 (+), sitoplazmik CD3 (+)' dir.

Sitotoksik moleküller olan granzim-B ve perforin (+)' tir. Diğer T ve NK hücre işaretleyicileri olan CD4, CD5, CD8, CD16, CD57 (-)' tir. EBV ve sitotoksik moleküllerin (+)' liği periferel T hücreli lenfoma, NOS' dan ayırırda önemlidir (1).

Tablo 3: T ve NK hücreli lenfomalar- WHO 2008 sınıflaması

Prekürsör T hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
Matür T ve NK hücreli neoplazmlar
T hücreli prolenfositik lösemi
T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
Agresif NK hücreli lösemi
Pediyatrik Ebstein- Barr virus (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar
Erişkin T hücreli lösemi/ lenfoma
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip
Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma
Hepatosplenik T hücreli lenfoma
Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
Mikozis fungoides/ Sezary sendromu
Primer kutanöz CD30 (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar
Primer kutanöz gamma/delta T hücreli lenfomalar
Periferel T hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan
Anjiyoinmünoblastik T hücreli lenfoma
ALK pozitif anaplastik büyük hücreli lenfoma
ALK negatif anaplastik büyük hücreli lenfoma

Enteropati İlişkili T Hücreli Lenfoma

İnflamatuar zeminde genelde büyük lenfoid hücrelerin oluşturduğu intraepitelyal T lenfositlerden meydana gelen intestinal tümördür. Komşu intestinal mukozada villöz atrofi ve kript hiperplazisi izlenir. Nadir görülen bir hastalık olup genelde Çölyak hastalarında izlenir. En sık jejunum ve ileumda görülür. Tümör

hücreleri monoton yuvarlak veziküler çekirdekli, belirgin nükleollü, soluk geniş sitoplazmalı, orta büyüklükte veya büyük monoton hücrelerdir. Tümör hücreleri CD3 (+), CD5 (-), CD7 (+), CD8 (-/+), CD4 (-)' tir. Neredeyse vakaların tamamında tümör hücreleri CD30 eksprese eder. Komşu enteropatik mukozadaki intraepitelyal lenfositler lenfoma ile benzer olarak genelde CD3 (+), CD5 (-), CD8 (-), CD4 (-)' tir (1).

Mikozis fungoides/Sezary sendromu

Primer kutanöz lenfomaların %50' sini oluşturmaktadır. Primer kutanöz T hücreli lenfomaların en sık görülen tipidir. Sezary sendromu yaygın lenfadenopati, eritroderma ile kendini göstermekte olup deride serebriform çekirdeğe sahip neoplastik T hücrelerinin (Sezary hücreleri) deri ve periferal kanda görülmesiyle karakterizedir. Mikozis fungoides yama, plak ve tümör evrelerinde görülebilir. Erken yama evresinde lenfosit ve histiyositlerden oluşan süperfisyal bant benzeri veya likenoid infiltrasyon izlenir. Az sayıda serebriform nükleus içeren küçük- orta büyüklükte T lenfositleri ve epidermiste özellikle bazal tabakada halolu hücreler izlenir. Plak evresinde epidermotropizm dikkat çeker. Pautrier mikroabseleri denilen intraepitelyal atipik hücreler karakteristik bulgudur fakat az sayıda olguda görülür. Tümör evresinde dermal infiltrasyon diffüz hale gelir ve epidermotropizm kaybolabilir. Tümör hücreleri küçükten büyük serebriform hücrelere kadar değişkenlik gösterir. İmmünohistokimyasal olarak CD2 (+), CD3 (+), CD5 (+), CD4 (+), CD8 (-)' tir. Nadir vakada CD8 (+)' dir. Hastalığın bütün evrelerinde sık olarak CD7 (-)' dir (1).

Primer Kutanöz CD30 (+) T Hücreli Lenfoproliferatif Hastalıklar

Kutanöz T hücreli lenfomaların en sık ikinci alt grubudur (%30). Bu grup primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma, lenfomatoid papülozis ve borderline tiplerini içermektedir. Bu tiplerin histopatolojik ve fenotipik bulguları birbiriyle örtüşürken tanıda klinik bilgi kritik rol oynamaktadır (1).

Periferal T Hücreli Lenfoma, Sınıflandırılmayan

Matür T hücreli lenfomalardan diğer spesifik alt tiplere girmeyen vakalar bu grupta yer almaktadır. Batı ülkelerinde periferal T hücreli lenfomaların %30' unu oluşturmaktadır ve çoğu hasta erişkindir. Çocuklarda çok nadir izlenir. Erkek kadın oranı 2' dir. Çoğu hasta periferal lenf nodu tutulumu ile başvurur. Lenf nodu parakortikal ya da diffüz olarak tutulur. Morfolojik görünüm geniş bir çeşitliliğe sahiptir. Çoğu olguda irregular, pleomorfik, hiperkromatik veya veziküler nükleus, belirgin nükleol içeren orta büyüklükte ya da büyük hücreler izlenir. Mitotik figürler görülür. Genelde arka zeminde küçük lenfositler, eozinofiller, plazma hücreleri, epitelooid histiyositlerden oluşan inflamasyon izlenir. İmmünohistokimyasal olarak anormal T hücre fenotipi gösterir. CD5 ve CD7' de ekspresyon kaybı izlenir. Genelde CD4, CD8' den daha fazla eksprese olur. Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfomadan farklı olarak CD10 ve bcl-6 (-)' tir (1).

Anjiyoimmünoblastik T Hücreli Lenfoma

Endotel venül proliferasyonu ve foliküler dendritik hücrelerin proliferasyonu ile karakterize periferal bir T hücreli lenfomadır. Periferal T hücreli lenfomaların en sık %15- 20' sini oluşturur. Erkeklerde daha sık izlenir. Olguların neredeyse tamamı yaygın LAP ile başvurur (1, 43). Özellikle parakortikal bölgede küçük- orta büyüklükteki, şeffaf soluk sitoplazmalı minimal atipi gösteren lenfositler ile polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu izlenir. Neoplastik hücreler sıklıkla foliküller ve yüksek endotel venül etrafında kümeler halinde görülmektedir. Çok sayıda küçük lenfositler, eozinofiller, plazma hücreleri ve histiyositler bu neoplastik infiltrasyona eşlik eder (1, 44). Reaktif germinal merkezler genelde yoktur veya atrofiktir (45). Neoplastik T hücreleri çoğunlukla CD2, CD3, CD5 ve CD10 eksprese eder. CD4 ile birlikte CD8 ekspresyonu genelde görülür. Yüksek endotel venülleri saran foliküler dendritik ağ CD21 ve CD23 ile boyanır (1).

ALK Pozitif Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

Çok atipik ve pleomorfik neoplastik hücrelerin CD30 ekspresyonu göstermesiyle karakterize bir T hücreli lenfomadır (26). Büyük, geniş sitoplazmalı ve

pleomorfik lenfoid hücrelerden oluşan ALK protein ekspresyonu, ALK gen translokasyonu ve CD30 ekspresyonu gösteren bir T hücreli lenfomadır. Çocukluk çağı lenfomaların %10- 20' sini, erişkin çağı NHL' ların %3' ünü oluşturmaktadır. En sık ilk 3 dekatta görülmektedir. Erkeklerde daha sıktır. Bütün lenf nodlarında ve ektranodal bölgelerde (deri, kemik, yumuşak doku, akciğer ve karaciğer) görülebilir. Morfolojik olarak bütün olgularda egzantrik , atnalı ve böbrek şeklinde nükleus ve nükleusun yanında eozinofilik bir alanın bulunduğu hücreler içerir. Bütün olgularda bu hücreler görüldüğü için çok önemlidir. Morfolojik olarak beş paterne sahiptir: Sık görülen (common), lenfohistiyositik, küçük hücreli, Hodgkin benzeri ve bileşik patern. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinin golgi bölgesi çevresinde ve hücre membranında CD30 ile (+) sonuç alınır. En kuvvetli boyanmayı büyük hücreler gösterir. ALK proteini, beyin dokusu hariç postnatal dönemde normal dokularda bulunmadığı için ALK immünohistokimyasal çalışması moleküler çalışmanın yerini almıştır. Olguların çoğunda EMA (+)' tir. ALK (+) hücrelerin çoğu T hücre antijeni (+)' liği gösterir. Vakaların %75' inden fazlasında CD3 (-)' tir. CD2, CD5 ve CD4 olguların %70' inde (+)' lik göstermekte olup en sık kullanılan T hücre markerlarıdır. Sitotoksik antijenler olan TIA-1, granzim-B ve perforin (+) olabilir. CD25 ile güçlü (+) boyanma görülür. bcl-2 (-)' tir. ALK (+) olan DBBHL' lar ile karışabilir fakat anaplastik B hücreli lenfomalarda CD30 (-)' tir ve bu lenfomalarda ALK (+)' liği sitoplazmik - sınırlı granüler tarzda olup karakteristiktir. (1).

ALK Negatif Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

CD30 (+)' liği gösteren T hücreli lenfomalar olup morfolojik olarak ALK (+) anaplastik büyük hücreli lenfomadan ayrımı yapılamaz. ALK (+) anaplastik büyük hücreli lenfomadan farklı olarak daha agresif seyreder ve daha yaşlı hastalarda görülür. 40- 65 yaş aralığında pik yapar. Hem lenf nodlarını hem de ektranodal bölgeleri (kemik, yumuşak doku ve deri) tutabilir. Morfolojik olarak neoplastik hücreler ALK (+) anaplastik büyük hücreli lenfomada tanımlanan hücelere benzer fakat farklı olarak küçük hücreli varyant görülmez. Biyopsi örneklerinde tipik olarak bazen geniş pleomorfik hücreler belirgin nükleolus içerir. At nalı veya böbrek şeklindeki nükleusa sahip eksantrik hücreler ALK (-) anaplastik büyük hücreli lenfomada, ALK (+) formuna göre daha büyük, pleomorfik ve daha yüksek nükleer/

sitoplazma oranına sahiptir. Periferal T hücreli lenfomalar, sinozoidal infiltrasyon ve ada şeklinde büyüme paterninin olmaması ile ALK (-) anaplastik büyük hücreli lenfomadan ayrılmaktadır. Bütün tümör hücreleri golgi bölgesi ve hücre membranında CD30 (+)' liği gösterir. Boyanmanın gücü ve yoğunluğu tüm hücrelerde aynıdır. Bu özelliğiyle de periferal T hücreli lenfomadan ayrılmaktadır. Periferal T hücreli lenfoma ile karşılaştırıldığında daha az T hücre belirleyicileri ile (+)' lik saptanır. CD43 daima (+)' tir. CD4 belli oranlarda (+) olarak saptanırken CD8 nadir (+)' tir. Çoğu vakada sitotoksik markerlar (+)' tir (1).

2.6.2. Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfoma, reaktif inflamatuvar hücreleri ve değişik oranda fibrozisin eşlik ettiği zeminde RS hücrelerinin bulunduğu malign lenfoma tipidir. Histolojik alt tipe göre matür lenfositler, eozinofiller, plazma hücreleri ve histiyositler çok ve az sayıda bulunabilirler. Tipik RS hücreleri Hodgkin lenfoma tanısı için gereklidir (Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma hariç) (26).

Hodgkin lenfomanın nodüler lenfosit predominant HL hariç alt tiplerinde klasik RS hücresi görülür. RS hücresi hafifçe asidofilik veya amfofilik, homojen veya granüler büyük bir hücredir. Binükleer veya multinükleer görünümde olup nükleer membran kalın ve keskin sınıra sahiptir. Santral nükleol çok büyüktür ve genellikle yuvarlak ve şeffaf bir halo ile çevrilidir. Tipik RS hücrelerinde iki nükleer lobun birbirine bakar görüntüsü (ayna görüntüsü) 'baykuş gözü' görünümüne neden olur. Bazen de nukleus, multilobulasyon gösterir. Bu özellikleri içerip nükleer lobulasyon göstermeyen hücreler Hodgkin hücreleri (RS hücrelerinin mononükleer varyantları) olarak adlandırılmaktadır. RS hücrelerinin lenf nodlarında görülebilecek diğer multinükleer hücrelerden ayrımı yapılmalıdır. Megakaryositler ve immünoblastlar ile karıştırılabilir. Önemli olarak NHL' ların bazılarında RS benzeri hücreler eşlik edebilir. Bu durumda sadece varsayılan RS hücrelerine değil bu hücrelerin bulunduğu zemini de incelemek önemlidir. Atipik lenfoid popülasyon fazla bulunduğu zaman Hodgkin lenfoma olma olasılığı düşüktür (26).

RS hücrelerinde immün profile değinecek olursak bu hücrelerde CD30 (+)' tir. CD15 tipik olarak membranöz veya golgi zon boyanması şeklindedir ve vakaların yaklaşık %75-80' inde ekspresyonu mevcuttur. CD45 (-)' tir. Vakaların yaklaşık %40' ında CD20 boyanmaktadır fakat değışken yoğunluktadır. CD20 neoplastik hücrelerin az bir kısmında boyanır. RS hücrelerinin %90' ında B hücre spesifik aktivatör protein (BSAP) (+) olması bu hücrelerin B hücre kökenli olduğunu desteklemektedir. BSAP PAX5 geninin ürünüdür ve B hücrelerine özel transkripsiyon faktörüdür. EMA ekspresyonu zayıf ve nadirdir (vakaların %5' inden az) (1).

2001 ve 2008 WHO sınıflamasına göre Hodgkin lenfoma; nodüler lenfosit predominant HL ve KHL olmak üzere iki tipe ayrılmaktadır. KHL da kendi içinde nodüler sklerozan, mikst hücreli, lenfositten zengin ve lenfositten fakir 4 alt gruba ayrılmaktadır.

Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

Nodüler lenfosit predominant HL, monoklonal bir B hücre neoplazmidir. Nodüler veya diffüz gelişim paterni içerisinde dağınık büyük neoplastik hücrelerin proliferasyonu ile karakterizedir. Bu neoplastik hücreler popkorn veya lenfosit predominant (LP) hücreleri olarak bilinir (1). Bu hücreler RS hücrenin bir tipidir. Küçük nükleol, katlantılı veya multilobüle nuklusa sahiptir. Nodüler lenfosit predominant HL' da klasik RS hücreleri bulunmamaktadır. Bu hücrelerin yerine bahsettiğimiz popkorn veya LP hücreleri görülmekte olup en sık nodüllerin içerisinde yer almaktadır (26). Geçmişte diffüz lenfosit predominant Hodgkin lenfoma tanısı almış çoğu lezyonun muhtemelen lenfositten zengin klasik HL veya daha sıklıkla T hücrelerinden zengin büyük B hücreli lenfoma olduğu tespit edilmiştir. (1).

Nodüler lenfosit predominant HL, tüm Hodgkin lenfomaların yaklaşık %5' inde görülmektedir. 30-50 yaş aralığında sık görülüp çoğunluk erkektir. Genellikle servikal, aksiller ve inguinal lenf nodlarını tutmaktadır. Mediasten, dalak ve kemik

iliği tutulumu nadirdir (1).

LP hücrelerinin B hücre kökenliği olduğu çalışmalarla desteklenmiştir. Bundan dolayı LP hücreleri, Pan-B hücre belirleyicileri olan CD19, CD20, CD22, PAX5, CD74, CD45 eksprese ederler. T hücre belirleyicileri ise daima negatiftir. Genelde CD30 ve CD15 ekspresyonu yoktur. Sıklıkla EMA (+) tir (46, 47). Bunun yanında CD30 pozitifliği bazen görülebilir. Bu vakaların çoğunda CD30 (+)' liği LP hücreleri ile ilişkili değildir ve lenfoid blastların varlığına bağlıdır (1). Neoplastik hücreler genelde küçük B hücre (CD20 +) nodülleri içinde görülür. Neoplastik hücreler tipik olarak CD3, bcl-6 ve CD57 eksprese eden T hücreleri tarafından çevrenir (26). Nodüler lenfosit predominant HL' nin zemin yapısında ise baskın olarak B hücreleri ile çok sayıda CD57 (+) T hücrelerinden oluşan büyük nodüler yapılar izlenir. Etkilenmiş alanlarda CD10 (+)' liği gösteren germinal merkez hücreleri genelde yoktur. Nodüllerin ortaya konulmasında B hücrelerini ortaya çıkaracak olan CD20 faydalıdır (1).

Klasik Hodgkin Lenfoma

Nodüler lenfosit predominant HL hariç tüm Hodgkin lenfoma tiplerini kapsamaktadır ve tüm Hodgkin lenfomaların %95' ini oluşturmaktadır (48). Sıklıkla servikal bölgedeki lenf nodularını tutar (vakaların %75' i). Bunu mediastinal, aksiller ve paraaortik lenf nodları takip etmektedir. Dalak tutulumu sık değildir (%20). EBV hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. 4 tane alt tipi mevcuttur. Klinik özellikleri, tutulum yerleri, büyüme paterni, fibrozis varlığı, hücresel zemin içeriği, tümör hücrelerinin sayısı ve/veya atipi dereceleri ve EBV enfeksiyonu sıklığına göre bu alt tipler farklılık gösterir. Tümör hücrelerinin immünofenotipi bu 4 varyantta da aynıdır (1).

Nodüler Sklerozan Klasik Hodgkin Lenfoma

KHL'ların yaklaşık %70' ini oluşturur ve ortalama yaş 28' dir. Erkek kadın oranı 1:1'dir. Vakaların %80' inde mediastinal bölge tutulur (1).

Histopatolojik olarak geniş kollajen bantlar en az bir nodülü çevreler. Farklı sayılarda RS hücreleri, zeminde küçük lenfositler, eozinofiller ve inflamatuvar

hücreler içerir (1).

Klasik RS hücreleri yanısıra bu hücrelerden daha küçük boyutlu nükleole sahip multilobe nukleuslu, geniş şeffaf sitoplazmalı 'laküner' olarak adlandırılan hücreler görülür. Bazı olgularda öncelikle nekroz alanları çevresinde bu laküner hücrelerin kümeleri görülür (26). EBV kodlanmış latent membrane protein-1 (LMP-1) %10-40 (+)'tir ve bu oran diğer alt tiplere göre daha azdır (1).

Mikst Hücreli Klasik Hodgkin Lenfoma

KHL'ların yaklaşık %20-25' ini oluşturur. Gelişmekte olan ülkelerde ve HIV (+) hastalarda daha sıktır. Hastaların yaklaşık %70' i erkektir. Ortalama yaş 37' dir. Genelde periferik lenf nodları tutulur (1).

Histopatolojik incelemede lenf nodu yapısı genelde silinmiştir fakat bazı olgularda interfolliküler büyüme paterni izlenebilir. Nodüler sklerozan HL' da mevcut olan kalın fibröz bantlar bu lenfomada görülmez. RS hücreleri tipiktir ve zeminde lenfositler, eozinofiller, nötrofiller, histiyositler ve plazma hücreleri çeşitli oranlarda görülür. EBV kodlanmış LMP-1 ekspresyonu vakaların yaklaşık %75' inde mevcuttur ve nodüler sklerozan ile lenfositten zengin KHL' ye göre daha sık izlenir (1).

Lenfositten Zengin Klasik Hodgkin Lenfoma

KHL' ların yaklaşık %5' ini oluşturur (Nodüler lenfosit predominant HL ile benzer şekilde). Hastaların yaklaşık %70' i erkektir. Ortalama yaş diğer KHL alt tipleri ve nodüler lenfosit predominant HL' ya göre daha yüksektir. Tipik olarak periferik lenf nodları tutulur (1).

Histopatolojik olarak nodüler ve diffüz büyüme paterni görülür. Nodüler büyüme paterni daha sık olup diffüz büyüme paterni nadirdir. Nodüler varyantta nodüller küçük lenfositlerden oluşmuş olup germinal merkez bulundurabilir. Germinal merkezler nispeten daha küçük veya regresedir ve genelde eksantrik yerleşimlidir. Nodüller dokunun büyük kısmını kapladığı içim nodüller arası T zonu azalmış veya yoktur. Genişlemiş mantle tabakasında RS hücreleri bulunur. Bu alt tip

nodüler lenfosit predominant HL ile karışır. Ayırırında klasik RS hücreleri için tipik olan immün fenotipin gösterilmesi faydalıdır. Ayrıca zeminde küçük lenfositler içerisinde eozinofiller ve nötrofiller genelde yoktur. İmmünohistokimyasal olarak nodüllerde bulunan küçük lenfositler mantle hücre özelliği gösterir (IgM ve IgD +). Nodüler lenfosit predominant HL ile ayırıcı tanıda CD21 önemlidir. Lenfosit zengin HL' da nodüllerdeki foliküller dendritik hücreler belirgin olup CD21 (+)' tir ve küçük germinal merkezler içerir. Nodüler lenfosit predominant HL' da sağlam germinal merkez nadirdir (1).

Lenfosit Fakir Klasik Hodgkin Lenfoma

KHL' nin en nadir görülen alt tipidir (vakaların %5' den azı). Vakaların %75' i erkektir ve ortalama yaş 37' dir. HIV ile sık olarak ilişkilidir ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülür. Genelde abdominal organlar, retroperitoneal lenf nodları ve kemik iliği tutulur. Periferal lenf nodları da nispeten tutulabilir (1).

Histopatolojik olarak dikkati çeken bulgu RS hücrelerinin baskın ve lenfositlerin az sayıda oluşudur. Bazı vakalarda pleomorfik hücreler baskın olabilir ve bunlar büyük hücreli NHL' nin anaplastik tipi ile karışır. Birçok HIV (+) vakalar EBV enfektedir ve LMP-1 (+)'tir (1).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2008- 2014 yılları arasında matür B hücreli neoplazi, matür T- NK hücreli neoplazi, Hodgkin lenfoma, Langerhans hücreli histiyositoz ve histiyositik sarkom tanısı alan vakaları kapsamaktadır. Çalışmaya bu tanıları alan tüm yaş grubundan hastalar dahil edilmiştir. Bu tanılara sahip toplam 1168 vaka mevcuttur. 1168 vakanın 32' sine (26 B hücreli lenfoma, 3 T hücreli lenfoma, 3 Hodgkin lenfoma) biyopsi boyutunun küçük veya parçalı olması, yeterli sayıda immünohistokimyasal çalışmanın yapılamaması gibi sebeplerle alt tiplendirme yapılamamıştır. Bundan dolayı 32 vaka çalışma dışı bırakılmıştır.

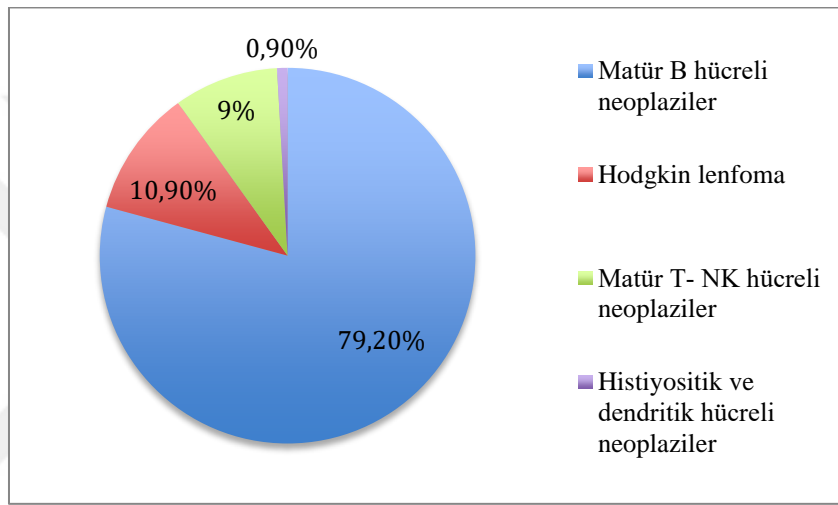
Vakalar yaş, cinsiyet ve histolojik alt tip açısından incelenmiştir. WHO 2008 sınıflamasına göre lenfoid neoplazmlar 1- Prekürsör B hücreli ve T/ NK hücreli neoplazmlar, 2- Matür B hücreli neoplazmlar, 3- Matür T/ NK hücreli neoplazmlar 4- Posttransplant lenfoproliferatif hastalıklar 5- Hodgkin lenfomalar ve 6- Histiyosit ve dendritik hücreli neoplazmlar olmak üzere 6 ana gruba ayrılmaktadır. Bu gruplar da kendi aralarında alt gruplara ayrılmaktadır. Çalışmamızdaki lenfomaların tüm alt grupları vücutta tanı aldığı alana göre nodal ve ektranodal olmak üzere 2'ye ayrılmıştır. Lenf nodundan tanı alan vakalar nodal, lenf nodu dışındaki bölgelerden tanı alan vakalar ektranodal (GİS, Waldeyer halkası, deri, dalak vb.) başlıklar altında toplanmıştır. Nodal bölgeden tanı alan vakalar tanı aldığı lenf nodu bölgesine göre 5 gruba, ektranodal bölgeden tanı alan vakalar tanı aldığı bölgeye göre 23 gruba ayrılmıştır.

Araştırma verileri Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı tarafından SPSS 23.00 ile analiz edildi. Niteliksel verilerin özetlenmesinde sayı ve yüzde, ölçümsel verilerin özetlenmesinde ortanca (minimum-maksimum) ve ortalama değer (standart sapmalı) kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki- kare testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Lenfoid Neoplazilerin Histolojik Alt Tiplere Göre Dağılımları

Çalışmamızda toplam 1136 lenfoid neoplazm vakası mevcuttur. 900 vaka (%79,2) matür B hücreli neoplazilerden, 102 vaka (%9) matür T- NK hücreli neoplazilerden, 124 vaka (%10,9) Hodgkin lenfomadan ve 10 vaka (%0,9) histiyositik ve dendritik hücreli neoplazilerden oluşmaktadır (Grafik 1).



Grafik 1: Lenfoid neoplazilerin dört ana grupta dağılımı

Çalışmamızdaki bu 4 ana grupta yer alan vakalar WHO 2008 sınıflamasına göre kendi içlerinde alt tiplere ayrılmaktadır. Çalışmamızda lenfoid neoplaziler arasında en fazla sayıda görülen alt tip 253 vaka ile Büyük B hücreli lenfoma olup lenfoid neoplazilerin %22,3'ünü oluşturmaktadır. İkinci sırada 252 vaka ile plazma hücreli miyelom gelmektedir. Bu vakalar lenfoid neoplaziler içerisinde %22,2' lik dilime sahiptir. Üçüncü sırayı 230 vaka ile KLL almaktadır (%20,2). Daha sonra sırasıyla 66 vaka ile mikozis fungoides (%5,8) ve 63 vaka ile nodüler sklerozan KHL (%5,5) gelmektedir (Tablo 4).

Tablo 4: Tüm lenfoid neoplazilerde alt gruplar ve vaka sayıları

Lenfoid neoplaziler	Sayı (toplam 1136)	Yüzde
Matür B hücreli neoplaziler	900	%79,2
Büyük B hücreli lenfoma	253	%22,3
DBBHL, sınıflandırılmayan	231	%20,3
Primer SSS lenfoması	12	%1,1
T hücre histiyositten zengin BBHL	4	%0,4
Primer mediastinal BBHL	2	%0,2
İntravasküler DBBHL	2	%0,2
ALK (+) DBBHL	1	%0,1
Plazmablastik lenfoma	1	%0,1
Plazma hücreli miyelom	252	%22,2
Kronik lenfositik lösemi/ küçük lenfositik lenfoma	230	%20,2
Mantle hücreli lenfoma	31	%2,7
Foliküler lenfoma	29	%2,6
MALT lenfoma	24	%2,1
Tüylü hücreli lösemi	22	%1,9
Burkitt lenfoma	17	%1,5
Splenik marjinal zon lenfoma	10	%0,9
Lenfoplazmatik lenfoma	10	%0,9
Nodal marjinal zon lenfoma	8	%0,7
DBBHL ve Burkitt lenfoma özellikleri arasında kalan başka türlü sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma	8	%0,7
Ekstramedüller plazmasitom	4	%0,4
Primer kutanöz folikül merkezli lenfoma	1	%0,1
Splenik lenfoma, sınıflandırılmayan	1	%0,1
Matür T hücreli ve NK hücreli neoplaziler	102	%9
Mikozis fungoides	66	%5,8
Periferel T hücreli lenfoma, NOS	13	%1,1
Anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma	8	%0,7
ALK (-) Anaplastik T hücreli lenfoma	5	%0,4
Ekstranodal NK- T hücreli lenfoma, nazal tip	4	%0,4
ALK (+) Anaplastik T hücreli lenfoma	3	%0,3
Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma	1	%0,1
Primer kutanöz CD30 (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar	1	%0,1
T hücreli prolenfositik lösemi	1	%0,1
Hodgkin lenfoma	124	%10,9
Nodüler sklerozan KHL	63	%5,5
Mikst hücreli KHL	54	%4,8
Nodüler lenfosit predominant HL	5	%0,4
Lenfositten zengin KHL	1	%0,1
Lenfositten fakir KHL	1	%0,1
Histiyositik ve dendritik hücreli neoplaziler	10	%0,9
Langerhans hücreli histiyositoz	9	%0,8
Histiyositik sarkom	1	%0,1

Matür B hücreli neoplazilerinin WHO 2008 sınıflamasına göre ayrılan alt gruplarını kendi aralarında vaka sayısı bakımından karşılaştırdığımızda en fazla diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) izlenmiş olup 253 vaka mevcuttur. BBHL' ların matür B hücreli neoplaziler arasındaki oranı %28,1' dir. Bunu 252 vaka ile plazma hücreli miyelom (%28) ve 230 vaka ile KLL (%25,6) izlemektedir. Sonra sırasıyla mantle hücreli lenfoma tanılı 31 (%3,4), folliküler lenfoma tanılı 29 (%3,2), MALT lenfoma tanılı 24 (%2,7), tüylü hücreli lösemi tanılı 22 (%2,4), Burkitt lenfoma tanılı 17 (%1,9), splenik marjinal zon lenfoma tanılı 10 (%1,1), lenfoplazmasitik lenfoma tanılı 10 (%1,1), nodal marjinal zon lenfoma tanılı 8 (%0,9) ve DBBHL ve Burkitt Lenfoma özellikleri arasında kalan başka türlü sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma tanılı 8 (%0,9) vaka mevcuttur. 4 hasta ekstramedüller plazmasitom tanısı almıştır (%0,4). Primer kutanöz folikül merkezli lenfoma ve splenik lenfoma, sınıflandırılmayan tanılı yalnızca 1' er hasta mevcuttur (%0,1 ve %0,1) (Tablo 6).

Büyük B hücreli lenfoma grubunu ele alacak olursak bu grubun içinde en çok DBBHL, sınıflandırılmayan (DBBHL, NOS) tanısı izlenmiştir (231 vaka, %25,7). Bu grubun içinde ayrıca primer SSS lenfoması (12 vaka, %1,3), T hücre histiyositten zengin BBHL (4 vaka, %0,4), primer mediastinal BBHL (2 vaka, %0,2), intravasküler DBBHL (2 vaka, %0,2), ALK (+) DBBHL (1 vaka, %0,1) ve plazmablastik lenfoma (1 vaka, %0,1) yer almaktadır (Tablo 6).

2008- 2014 yılları arasındaki değerlendirilen lenfoid neoplazi vakaları arasında matür büyük B hücreli neoplaziler grubuna giren primer kutanöz bacak tipi DBBHL, yaşlılığın EBV pozitif DBBHL' sı, kronik inflamasyonla ilişkili büyük B hücreli lenfoma, lenfomatoid granülomatozis, HHV-8 ilişkili Castleman hastalığı zemininde gelişen DBBHL, primer efüzyon lenfoması, DBBHL ve klasik Hodgkin lenfoma özellikleri arasında kalan başka türlü sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma tanısı verilen hasta bulunmamaktadır.

Matür T- NK hücreli neoplazi vakalarının (102 vaka) WHO 2008 sınıflamasına göre ayrılan alt grupları arasında en sık 66 vaka ile mikozis fungoides görülmüştür (%64,7). Bunu 13 vaka ile periferel T hücreli lenfoma, NOS (%12,7) ve 8 vaka ile anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma (%7,8) izlemektedir. Devamında sırasıyla 5 vaka ile ALK (-) Anaplastik T hücreli lenfoma (%4,9), 4 vaka ile ektranodal NK- T hücreli lenfoma, nazal tip (%3,9), 3 vaka ile ALK (+) Anaplastik T hücreli lenfoma (%2,9) tanıları mevcuttur. Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma, primer kutanöz CD30 (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalık ve T hücreli prolenfositik lösemi tanılı 1' er hasta bulunmakta olup toplam %3' lük dilimi oluşturmaktadır (Tablo 7).

2008- 2014 yılları arasındaki değerlendirilen lenfoid neoplazi vakaları arasında matür T hücreli neoplazilerden olan T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi, agresif NK hücreli lösemi, pediatrik EBV (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalık, erişkin T hücreli lösemi/ lenfoma, hepatosplenik T hücreli lenfoma, subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma ve primer kutanöz gamma/ delta T hücreli lenfoma tanısı alan vaka bulunmamaktadır.

Hodgkin lenfoma tanılı 124 hastanın 119' u klasik Hodgkin lenfoma (%96), 5' i nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (%4) tanılıdır. Klasik Hodgkin lenfoma alt tipleri arasında en sık 63 vaka ile nodüler sklerozan KHL (%50,8) izlenmiştir. Ardından sırasıyla 54 vaka ile mikst hücreli KHL (%43,5), 1 vaka ile lenfositten zengin KHL (%0,8) ve 1 vaka ile lenfositten fakir KHL (%0,8) gelmektedir (Tablo 8).

Histiyositik ve dendritik hücreli neoplazm vaka sayısı 10' dur. Bu vakaların 9' u langerhans hücreli histiyositoz (%90) tanısı alırken yalnızca 1' i histiyositik sarkom tanısı almıştır (Tablo 9).

4.2. Lenfoid Neoplazilerin Histolojik Alt Tiplerinin Yaş ve Cinsiyet Özellikleri

Lenfoid neoplazilerde kadın ve erkek oranına bakacak olursak 1136 vakanın 706'sı (%62,1) erkek, 430'u (%37,9) kadındır. 900 matür B hücreli neoplazilerin 555'i erkek (%61,7), 345'i kadındır (%38,3). 102 matür T hücreli neoplazilerin 53'ü erkek (%52), 49'u kadındır (%48). 124 Hodgkin lenfoma tanılı vakaların 90'ı erkek (%72,6), 34'ü kadındır (%27,4). 10 histiyositik ve dendritik hücreli neoplazi olgusunun 8'i erkek (%80), 2'si kadındır (%20). Bu 4 tip neoplazide de erkek baskınlığı mevcuttur. Ayrıca bu gruplardaki erkek kadın oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p değeri < 0,05). Bu, T- NK hücreli lenfomalar ile Hodgkin lenfoma ve B hücreli lenfomalar ile Hodgkin lenfoma arasında yapılan istatistiksel analiz arasındaki anlamlı farktan kaynaklanmaktadır (p değerleri < 0,05) (Tablo 5).

Tablo 5: Lenfoid neoplazilerin kadın ve erkek sayı yüzdeleri

Lenfoid neoplaziler	Toplam sayı	Kadın sayısı	Kadın yüzde	Erkek sayısı	Erkek yüzde	p değeri:
Matür B hücreli neoplaziler	900	345	%38,3	555	%61,7	< 0,05
Matür T hücreli neoplaziler	102	49	%48	53	%52	
Hodgkin lenfoma	124	34	%27,4	90	%72,6	
Histiyositik ve dendritik hücreli neoplaziler	10	2	%20	8	%80	

Tablo 6: Matür B hücreli neoplazilerin alt gruplarındaki vaka sayıları, kadın ve erkek sayı yüzdeleri, yaş aralıkları, ortanca yaş ve ortalama yaş

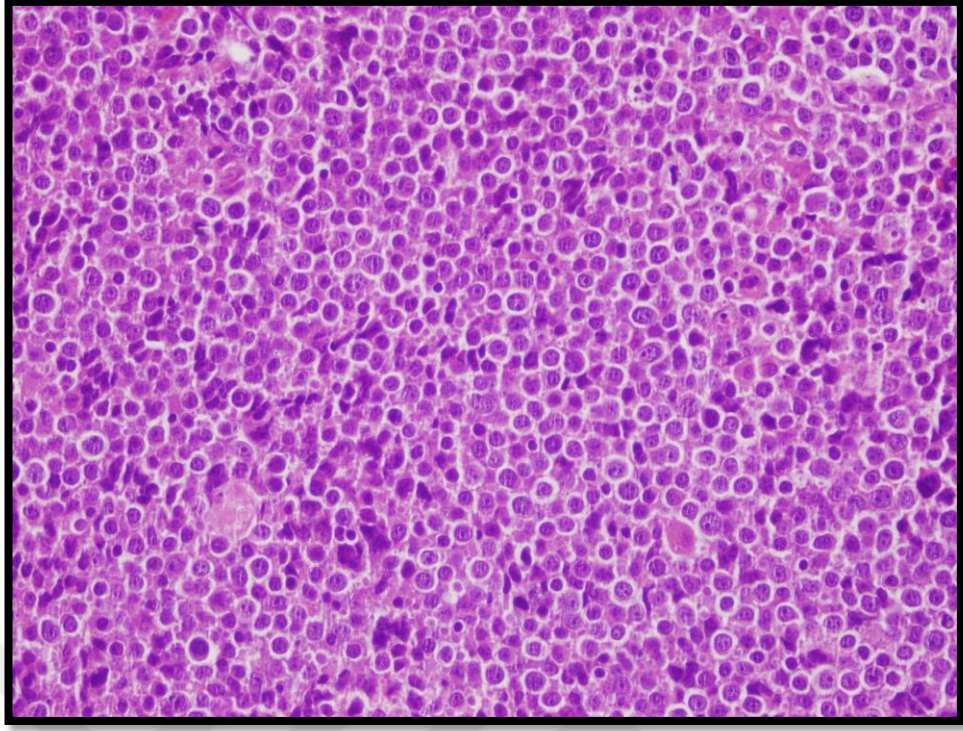
Matür B hücreli neoplaziler	Sayı ve yüzde	Kadın sayısı-yüzde	Erkek sayısı-yüzde	Min-maks yaş	Ortanca yaş	Ortalama yaş
Büyük B hücreli lenfomalar						
-DBBHL, NOS	231 (%25,7)	103 (%44,6)	128 (%55,4)	1-96	65	61,8
-Primer SSS lenfoması	12 (%1,3)	6 (%50)	6 (%50)	43-81	55,5	57,1
-T hücre histiyositten zengin BBHL	4 (%0,4)	2 (%50)	2 (%50)	43-73	66,5	62,2
-Primer mediastinal BBHL	2 (%0,2)	2 (%100)	0 (%0)	26-32	29	29
-İntravasküler DBBHL	2 (%0,2)	1 (%50)	1 (%50)	57-85	71	71
-ALK(+) DBBHL	1 (%0,1)	0 (%0)	1 (%100)	53	53	53
-Plazmablastik lenfoma	1 (%0,1)	0 (%0)	1 (%100)	54	54	54
Plazma hücreli miyelom	252 (%28)	103 (%40,9)	149 (%59,1)	31-88	64	64,3
Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma	230 (%25,6)	73 (%31,7)	157 (%68,3)	34-90	67	66,1
Mantle hücreli lenfoma	31 (%3,4)	5 (%16,1)	26 (%83,9)	44-89	61	63,5
Foliküler lenfoma	29 (%3,2)	13 (%44,8)	16 (%55,2)	31-80	58	57
MALT lenfoma	24 (%2,7)	11 (%45,8)	13 (%54,2)	38-81	60,5	60
Tüylü hücreli lösemi	22 (%2,4)	3 (%13,6)	19 (%86,4)	33-79	57	58,6
Burkitt lenfoma	17 (%1,9)	4 (%23,5)	13 (%76,5)	3-77	40	32,6
Splenik marjinal zon lenfoma	10 (%1,1)	7 (%70)	3 (%30)	48-71	66	62,5
Lenfoplazmasitik lenfoma	10 (%1,1)	6 (%60)	4 (%40)	62-75	68	69,1
Nodal marjinal zon lenfoma	8 (%0,9)	3 (%37,5)	5 (%62,5)	50-84	59	61,5
DBBHL ve Burkitt lenfoma özellikleri arasında kalan başka türlü sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma	8 (%0,9)	3 (%37,5)	5 (%62,5)	34-77	62	59,4
Ekstramedüller plazmasitom	4 (%0,4)	0 (%0)	4 (%100)	44-81	69,5	66
Primer kutanöz folikül merkezli lenfoma	1 (%0,1)	0 (%0)	1 (%100)	46	46	46
Splenik lenfoma, sınıflandırılmayan	1 (%0,1)	0 (%0)	1 (%100)	74	74	74
	Toplam 900 (%100)	Toplam 345 (%100)	Toplam 555 (%100)			

Lenfoid neoplaziler arasında en geniş yaş aralığı DBBHL, NOS' a aittir. DBBHL, NOS tanılı hastalar 1' den 96' ya kadar geniş bir yaş aralığına sahiptir (Resim 1). Ortalama yaş 61,8' dir ve erkeklerde daha sık görülmüştür (%55,4). Ortanca yaş 65' dir. Vakaların büyük kısmı az bir farkla ektranodal bölgeden tanı almıştır. 231 olgudan 120 olgu ektranodal (%51,9), 111 olgu nodal (%48,1) tutulum ile kendini göstermiştir.

Primer SSS lenfoması tanısı almış 12 vakanın yarısı kadın yarısı erkektir. 43-81 yaş aralığında izlenmiş olup ortalama yaş 57,1' dir. Ortanca yaş 55,5' dir.

4 T hücre histiyositten zengin B hücreli lenfoma olgusunun 2' si kadın 2' si erkektir. 43-73 yaş aralığında izlenmiş olup ortalama yaş 62,2, ortanca yaş 66,5' dir. Vakaların tamamı lenf nodundan tanı almıştır.

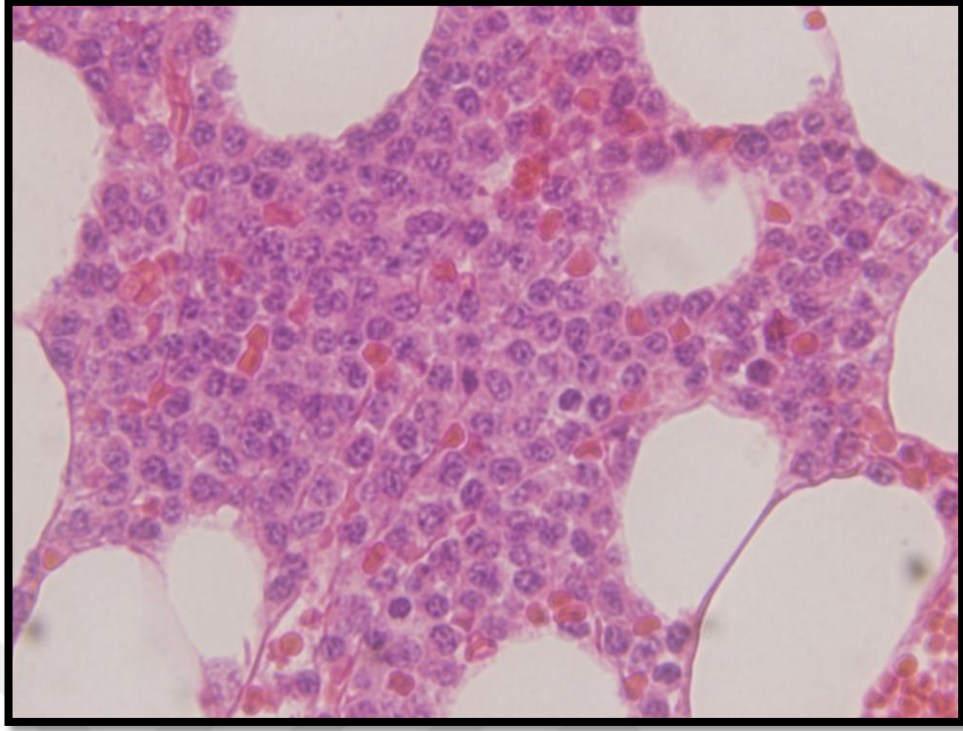
Primer mediastinal BBHL tanılı 2 hastanın 2' si de erkektir. Yaşları 26 ve 32' dir. İntravasküler DBBHL tanılı 2 hastanın 1' i kadın diğeri erkektir. Erkek hasta 57 yaşındadır ve beyinde kitle ile saptanmıştır. Kadın hasta 85 yaşındadır ve hasta kemik iliği biyopsisinden tanı almıştır. ALK (+) DBBHL tanılı yalnızca erkek bir hasta mevcuttur ve 53 yaşındadır. Hasta tonsil bölgesinden tanı almıştır. Plazmablastik lenfoma tanılı da sadece 1 hasta mevcuttur. Hasta erkektir ve yaşı 54' tür. Tonsil bölgesininden tanı almıştır.



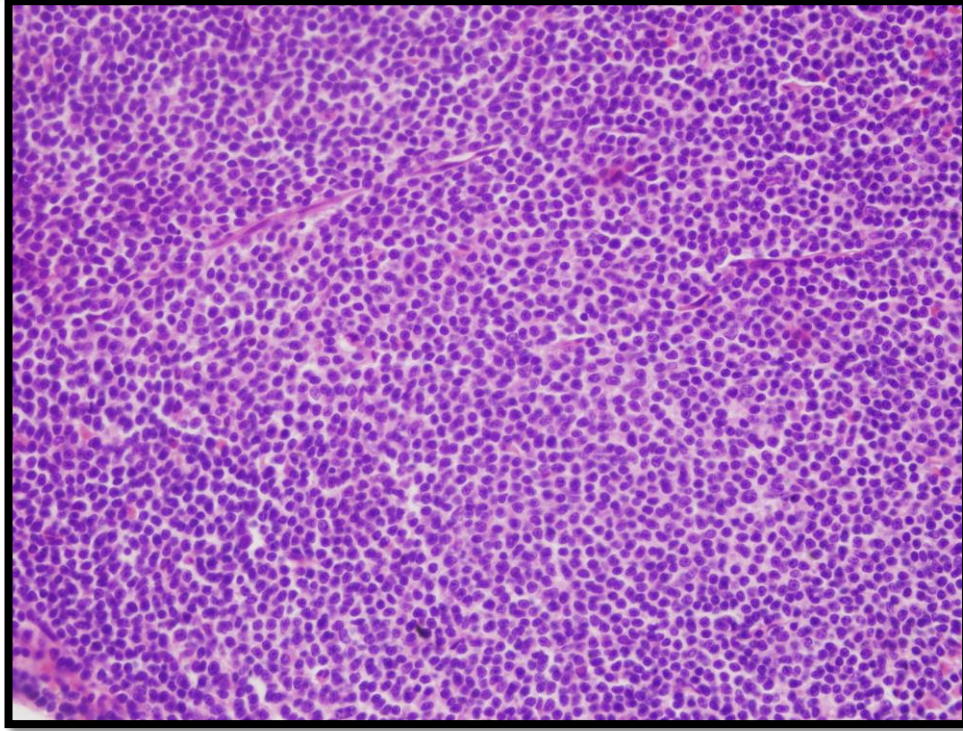
Resim 1: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (H&E; x400)

Plazma hücreli miyelom tanılı 252 hastada yaş aralığı 31-88' dir (Resim 2). Ortalama yaş 64,3 ve ortanca yaş 64' tür. Erkeklerde kadınlara göre daha sık izlenmiştir (%59,1).

KLL vakalarının tamamı (230 olgu) kemik iliği biyopsisinden tanı almıştır (Resim 3). Yaş aralığı 34-90 olarak saptanmıştır. Erkeklerde daha sık olarak izlenmiştir (%68,3). Ortalama yaş 66,1, ortanca yaş 67' dir.

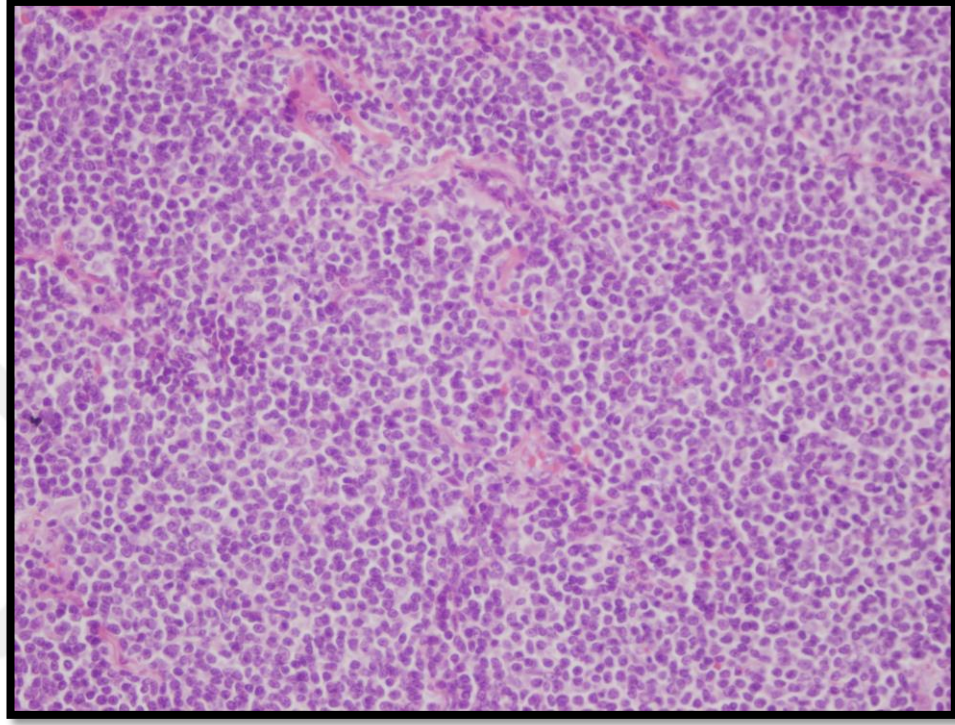


Resim 2: Kemik iliğinde neoplastik plazma hücre infiltrasyonu (H&E; x1000)



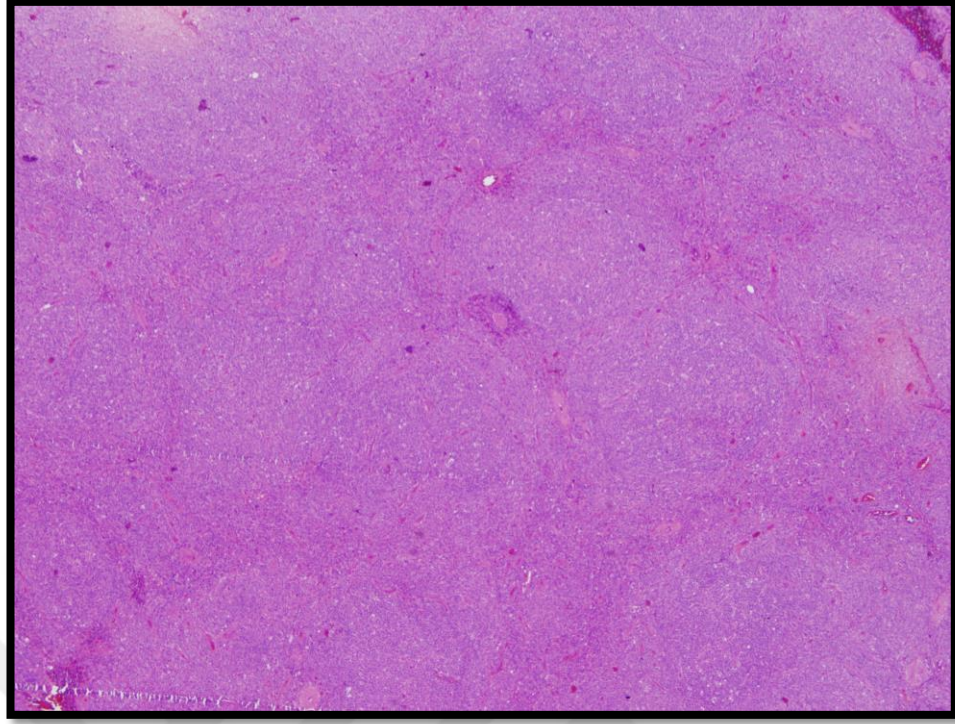
Resim 3: Kronik Lenfositik Lösemi/ Küçük Lenfositik Lenfoma (H&E; x400)

Mantle hücreli lenfoma vakalarının %83,9'u erkektir (Resim 4). 44-89 yaş arasında izlenmiştir. Ortalama yaş 63,5, ortanca yaş 61' dir. 31 olgunun büyük çoğunluğu olan 28' i nodal bölgeden (%90,3), 3' ü ektranodal bölgeden (%9,7) tanı almıştır.



Resim 4: Mantle Hücreli Lenfoma (H&E; x400)

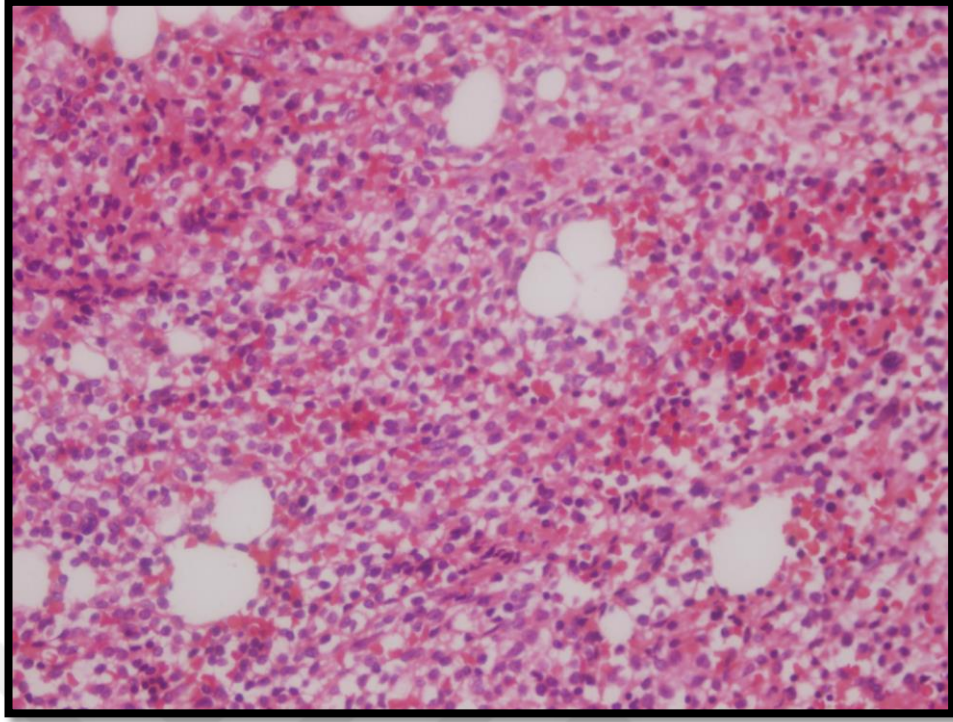
Foliküler lenfoma da erkeklerde daha sık olarak saptanmıştır (%55,2) (Resim 5). 31-80 yaş aralığında görülmüştür ve ortalama yaş 57' dir. Ortanca yaş 58' dir. 29 vakanın 28' i lenf nodundan tanı almıştır (%96,6). Yalnızca 1 vakaya ektranodal bölge olan tonsilden tanı koyulmuştur.



Resim 5: Folliküler Lenfoma (H&E; x40)

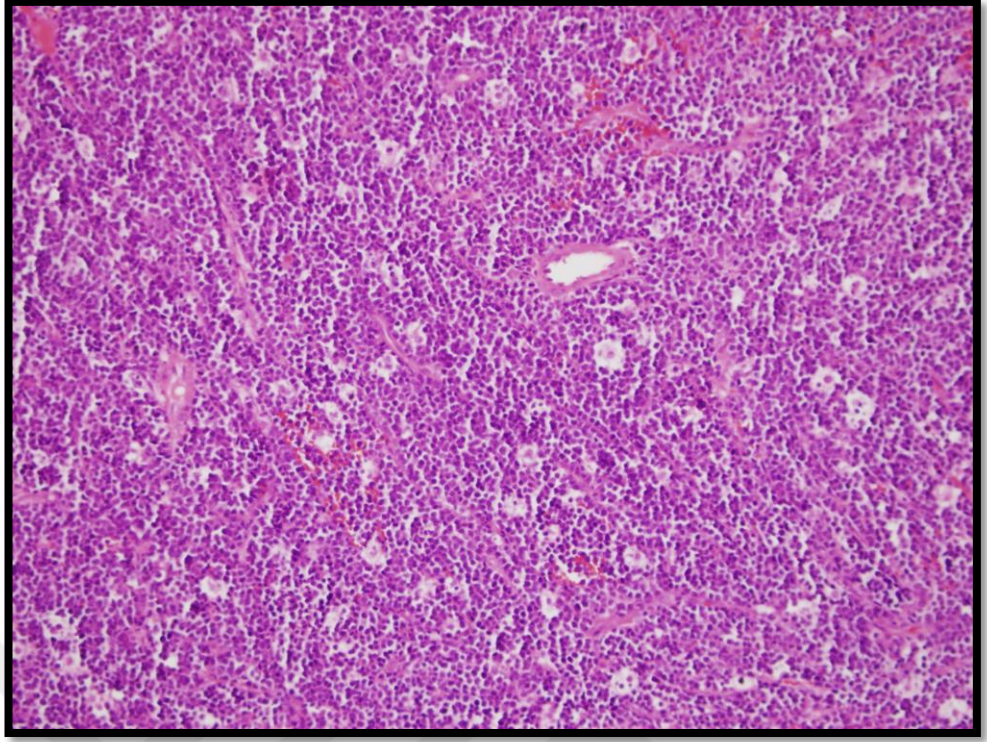
MALT lenfoma tanılı hastalar erkek baskındır (%54,2) ve 38 ile 81 yaş aralığında izlenmiştir. Ortalama yaş 60 olarak saptanmıştır. Ortanca yaş 60,5' tir. Olguların %95,8' i ektranodal bölgeden tanı almıştır (24 olgunun 23' ü). Yalnızca 1 vaka lenf nodundan tanı almıştır.

Tüylü hücreli lösemi tanılı 22 hastanın 19' u erkektir (%86,4). Ortalama yaş 58,6 olup 33-79 yaş aralığında izlenmiştir. Ortanca yaş 57' dir. Vakaların hepsi kemik iliği biyopsisinden tanı almıştır.



Resim 6: Tüylü Hücreli Lösemi (H&E; x400)

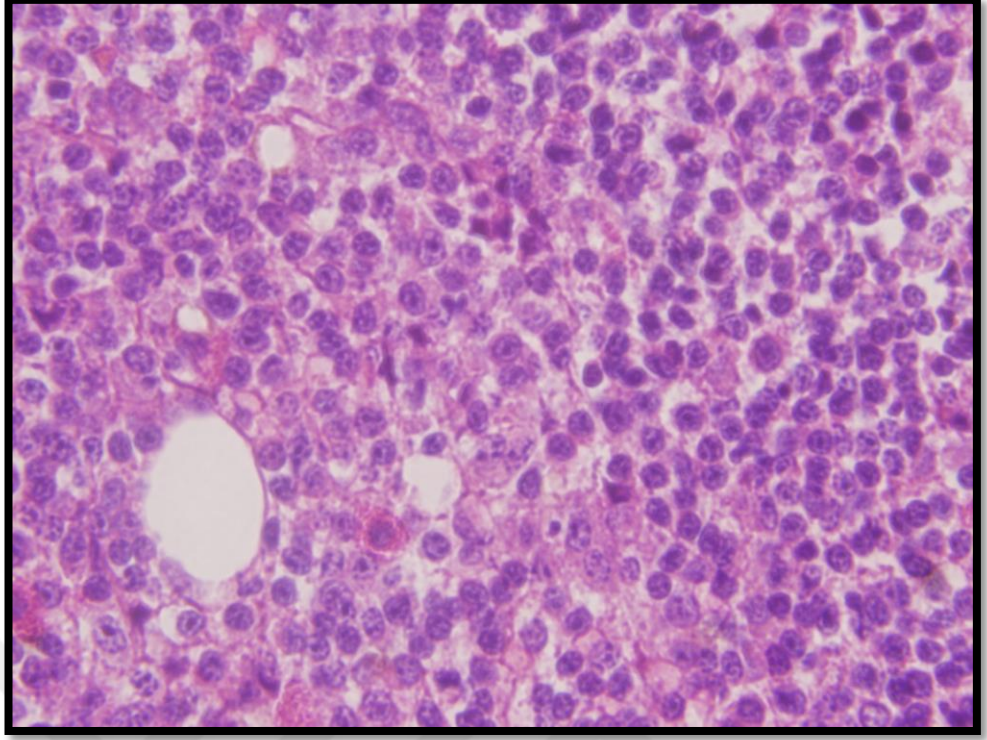
Burkitt lenfoma tanısı alan çocuk hastaların en küçüğü 3 yaşındadır (Resim 6). En ileri yaştaki hasta 77 yaşındadır. Ortalama yaş 32,6 olarak saptanmıştır. Ortanca yaş 40' dır. Hastaların çoğu erkektir (%76,5). 17 hastanın 12' sine ektranodal (%70,6), 5' ine nodal (%29,4) bölgeden tanı koyulmuştur. Ekstranodal tutulum gösteren olguların çoğu batındaki kitleden tanı almıştır.



Resim 7: Burkitt Lenfoma (H&E; x200)

Splenik marjinal zon lenfoma tanısı almış 10 hastanın 7'si kadındır (%70). 48-71 yaş aralığında izlenmiştir ve ortalama yaş 62,5' dir. Ortanca yaş 66' dir.

Lenfoplazmatik lenfoma tanılı hastaların (10 vaka) %60' ı kadındır (Resim 7). Hastaların hepsi erişkindir ve yaş aralığı 62-75' dir. Ortalama yaş 69,1, ortanca yaş 68' dir. 10 olgunun 1/5' i nodal tutulumla , 4/5' i ektranodal tutulumla saptanmıştır. Ektranodal bölgeden tanı alan 8 olgunun 3' ü kemik iliğinden tanı almıştır.



Resim 8: Lenfoplazmasitik Lenfoma (H&E; x1000)

Nodal marjinal zon lenfoma tanılı hastaların %62,5' i erkektir. Bu lenfoma 50-84 yaş aralığında izlenmiş olup ortalama yaş 61,5' dir. Ortanca yaş 59' dur.

DBBHL ve Burkitt lenfoma özellikleri arasında kalan başka türlü sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma tanılı vakalarda ortalama yaş 59,4' dür ve 34-77 yaş aralığında izlenmiştir. Ortanca yaş 62' dir. Hastalar erkek baskındır (%62,5). Vakaların tamamı (8 olgu) lenf nodundan tanı almıştır.

Ekstramedüller plazmasitom tanılı 4 hastanın 4' ü de erkektir. 44-81 yaş aralığında görülmüş olup ortalama yaş 66 olarak saptanmıştır. Ortanca yaş 69,5' dir.

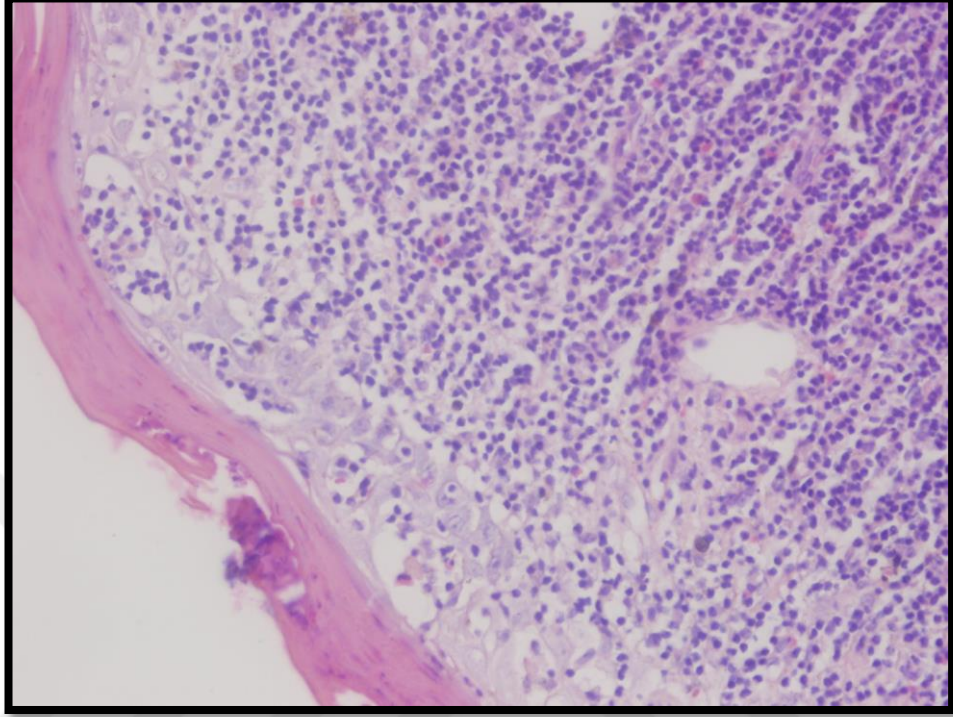
Primer kutanöz folikül mekezli lenfoma tanılı sadece 1 hasta bulunmaktadır. hasta erkektir ve 47 yaşındadır.

Splenik lenfoma, sınıflandırılmayan tanılı 74 yaşında 1 tane erkek hasta mevcuttur.

Tablo 7: Matür T- NK hücreli neoplazilerin alt gruplarındaki vaka sayıları, kadın ve erkek sayı yüzdeleri, yaş aralıkları, ortanca yaş ve ortalama yaş

Matür T hücreli ve NK hücreli neoplaziler	Sayı ve yüzde	Kadın sayısı- yüzde	Erkek sayısı- yüzde	Min- maks yaş	Ortanca yaş	Ortalama yaş
Mikozis fungoides	66 (%64,7)	32 (%48,5)	34 (%51,5)	20-87	53,5	51,7
Periferel T hücreli lenfoma, NOS	13 (%12,7)	10 (%76,9)	3 (%23,1)	15-83	62	56,4
Anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma	8 (%7,8)	4 (%50)	4 (%50)	27-86	58	60,5
ALK (-) Anaplastik T hücreli lenfoma	5 (%4,9)	1 (%20)	4 (%80)	47-73	63	60,4
Ekstranodal NK- T hücreli lenfoma, nazal tip	4 (%3,9)	1 (%25)	3 (%75)	24-72	55,5	51,8
ALK (+) Anaplastik T hücreli lenfoma	3 (%2,9)	1 (%33,3)	2 (%66,7)	7-80	32	39,7
Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma	1 (%1)	0 (%0)	1 (%100)	36	36	36
Primer kutanöz CD30 (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar	1 (%1)	0 (%0)	1 (%100)	69	69	69
T hücreli prolenfositik lösemi	1 (%1)	0 (%0)	1 (%100)	55	55	55
	Toplam 102 (%100)					

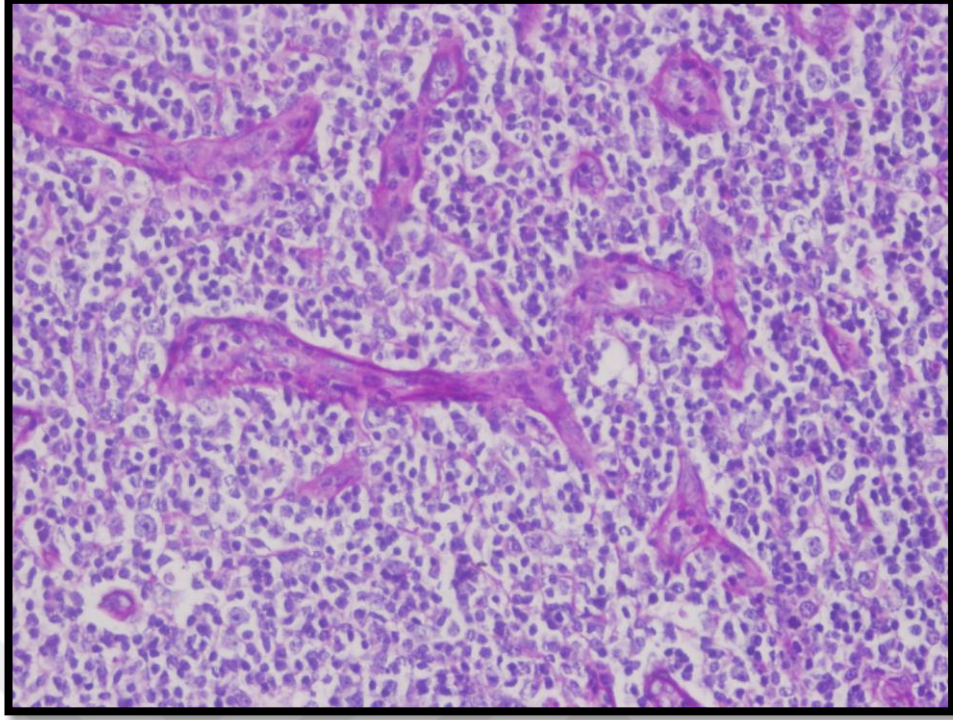
Mikozis fungoides tanılı hastaların 34' ü erkek, 32' si kadındır. Yaş aralığı 20-87 olup ortalama yaş 51,7' dir. Ortanca yaş 53,5' dir.



Resim 9: Mikozis Fungoides (H&E; x400)

Periferal T hücreli lenfoma, NOS tanılı hastalarda kadın baskınlığı izlenmiştir. 13 hastanın 10' u kadındır (%76,9). Hem genç ve hem de ileri yaş hastalarda görülmüştür (15-83 yaş aralığı). Ortalama yaş 56,4 olarak saptanmıştır. Ortanca yaş 62' dir. Bu 13 vakanın 12' si lenf nodundan tanı almıştır (%92,3). 1 vaka da dalak bölgesinden tanı almıştır.

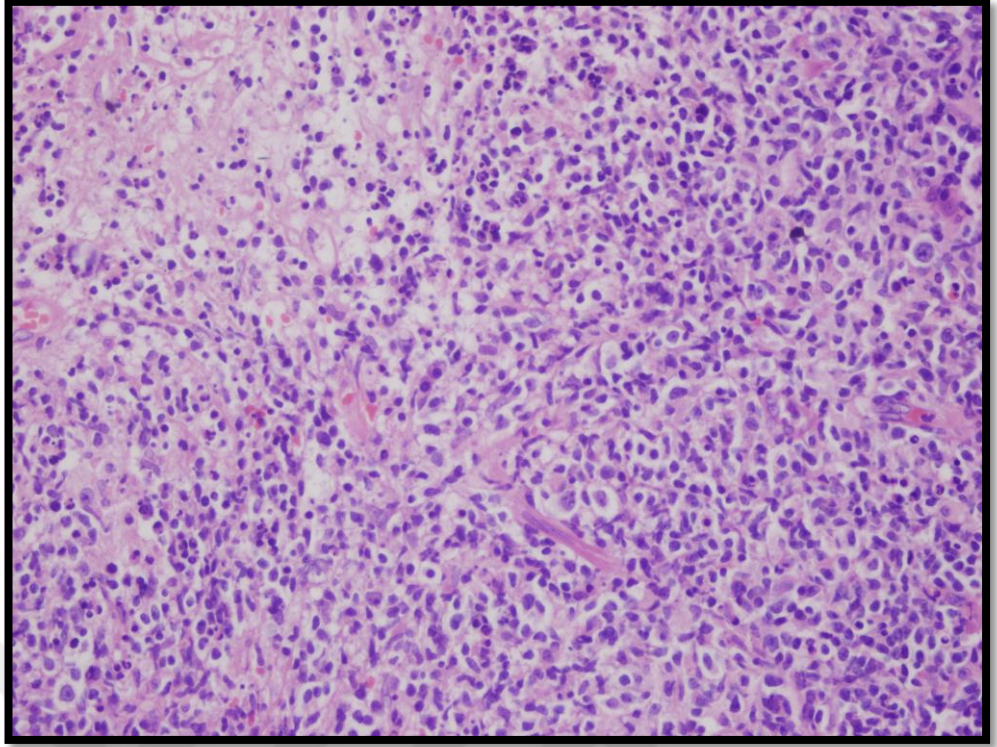
Anji-immünoblastik T hücreli lenfoma tanılı 8 hastanın 4' ü kadın, 4' ü erkektir. 27-86 yaş aralığında izlenmiştir. Ortalama yaş 60,5' dir. Ortanca yaş 58 olarak saptanmıştır. Vakaların hepsi lenf nodundan tanı almıştır.



Resim 10: Anjoimmünoblastik T Hücreli Lenfoma (PAS; x400)

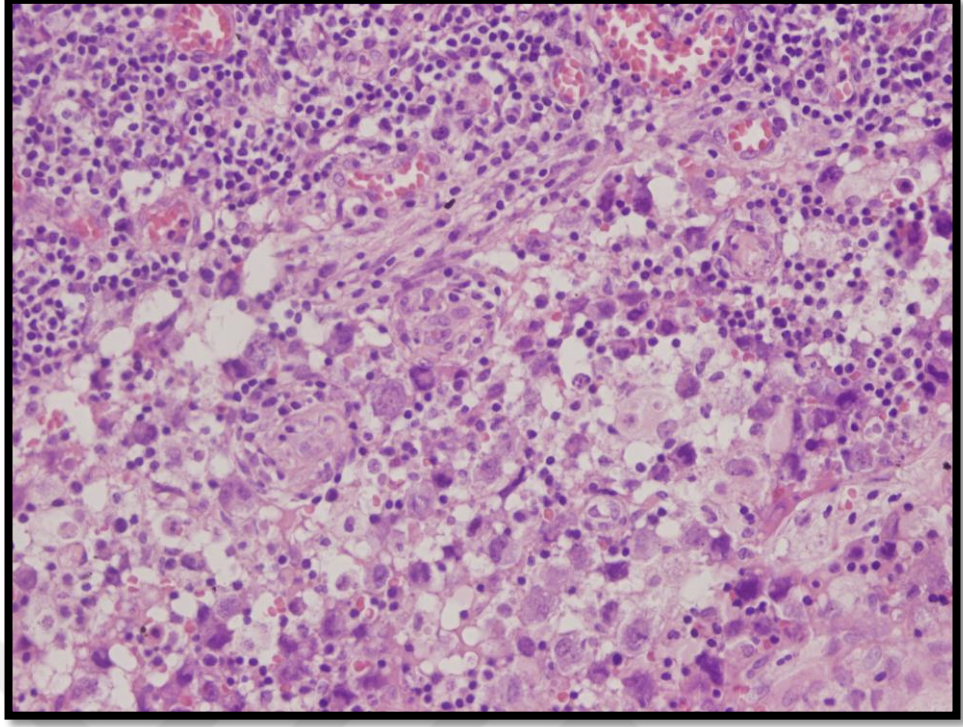
ALK (-) Anaplastik T hücreli lenfoma tanılı 5 hastanın 4' ü erkektir (%80). Ortalama yaş 60,4' tür ve 47-73 yaş aralığında izlenmiştir. Ortanca yaş 63' dür. Bu 5 vakanın 3'ü nodal, 2' si ektranodal tutulumla karşımıza çıkmıştır.

Ektranodal NK- T hücreli lenfoma, nazal tip tanısı almış 4 hastanın 3' ü erkektir (%75) (Resim 8). 24-72 yaş aralığında izlenmiştir. Ortalama yaş 51,8' dir. Ortanca yaş 55,5 olarak saptanmıştır. Bu 4 hastanın tanı bölgeleri ayrı ayrı deri, kolon, nazal septum ve paranazal sinüştür.



Resim 11: Ekstranodal NK- T Hücreli Lenfoma, Nazal Tip (H&E; x400)

ALK (+) Anaplastik T hücreli lenfoma tanılı 3 hasta mevcuttur ve hastaların 2' si erkek 1' i kadındır (Resim 9). En genç hasta çocuktur ve 7 yaşındadır. En ileri yaştaki hasta 80 yaşındadır. Ortalama yaş 39,7 olarak saptanmıştır. Ortanca yaş 32' dir. Vakaların 2' si lenf nodundan, 1' i kolondan tanı almıştır.



Resim 12: ALK (+) Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (H&E; x400)

Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma tanılı yalnızca 1 hasta mevcuttur. Hasta erkek ve 36 yaşındadır.

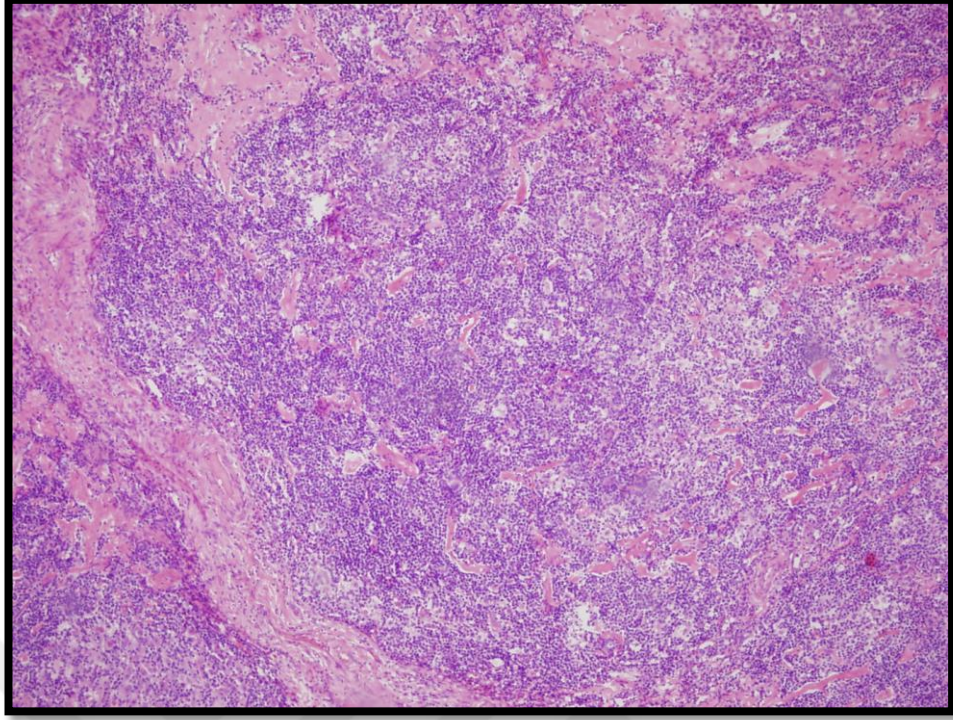
Primer kutanöz CD30 (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalık tanısı almış erkek ve 69 yaşında 1 hasta mevcuttur.

T hücreli prolenfositik lösemi tanılı sadece 1 hasta bulunmaktadır. Yaşı 55 ve erkektir. Hasta boyun lenf nodundan tanı almıştır.

Tablo 8: Hodgkin Lenfoma alt gruplarındaki vaka sayıları, kadın ve erkek sayı yüzdeleri, yaş aralıkları, ortanca yaş ve ortalama yaş

Hodgkin lenfoma	Sayı ve yüzde	Kadın sayısı-yüzde	Erkek sayısı-yüzde	Min-maks yaş	Ortanca yaş	Ortalama yaş
Nodüler sklerozan KHL	63 (%50,8)	19 (%30,2)	44 (%69,8)	5-89	28	34
Mikst hücreli KHL	54 (%43,5)	14 (%25,9)	40 (%74,1)	4-83	38	39,3
Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma	5 (%4)	1 (%20)	4 (%80)	19-60	48	43,8
Lenfosit zengin KHL	1 (%0,8)	0 (%0)	1 (%100)	54	54	54
Lenfosit fakir KHL	1 (%0,8)	0 (%0)	1 (%100)	48	48	48
	Toplam 124 (%100)					

Nodüler sklerozan KHL vakaları erkek baskındır (%69,8). Geniş bir yaş aralığında (5-89 yaş) tespit edilmiş olup ortalama yaş 34' dür. Ortanca yaş 28 olarak saptanmıştır.

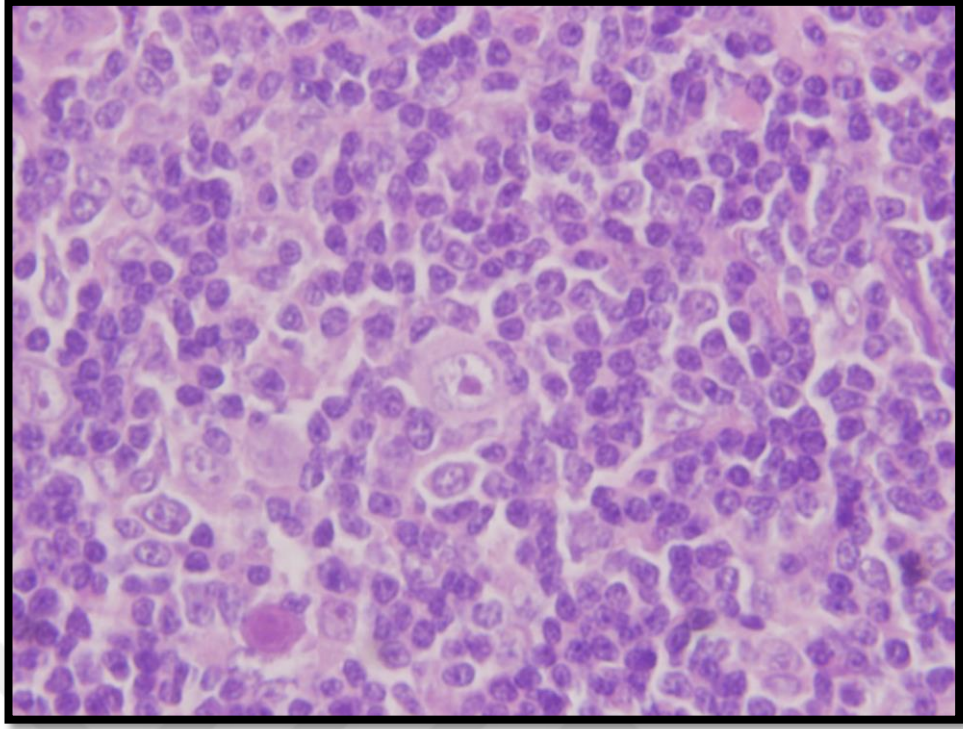


Resim 13: Nodüler Sklerozan Klasik Hodgkin Lenfoma (H&E; x100)

Mikst hücreli KHL tanılı 54 hastanın 40' ı erkektir (%74,1) (Resim 10). Genç ve ileri yaştaki hastalarda izlenmiştir (yaş aralığı 4-83). Ortalama yaş 39,3' tür. Ortanca yaş 38' dir.

Lenfositten zengin KHL tanılı sadece 1 tane 54 yaşında erkek hasta mevcuttur.

Sadece 1 hasta lenfositten fakir KHL tanısı almıştır ve hasta 48 yaşında erkektir.



Resim 14: Mikst Hücreli Klasik Hodgkin Lenfoma(H&E; x1000)

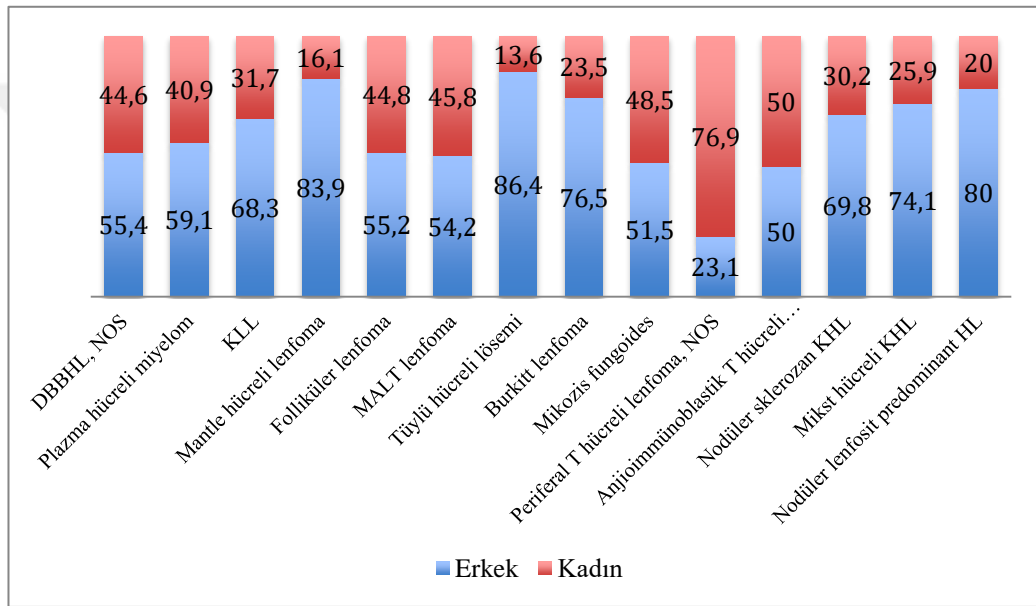
5 Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma vakasının 4' ü erkektir (%80). 19-60 yaş aralığında izlenmiştir. Ortalama yaş 43,8' dir. Ortanca yaş 48 olarak saptanmıştır.

Tablo 9: Histiyoitik ve dendiritik hücreli neoplazilerdeki vaka sayıları, kadın ve erkek sayı yüzdeleri, yaş aralıkları, ortanca yaş ve ortalama yaş

Histiyoitik ve dendiritik hücreli neoplaziler	Sayı ve yüzde	Kadın sayısı ve yüzde	Erkek sayısı ve yüzde	Min-maks yaş	Ortanca yaş	Ortalama yaş
Langerhans hücreli histiyositoz	9 (%90)	1 (%11,1)	8 (%88,9)	1-38	7	10,9
Histiyoitik sarkom	1 (%10)	1 (%100)	0 (%0)	55	55	55
	Toplam 10 (%100)					

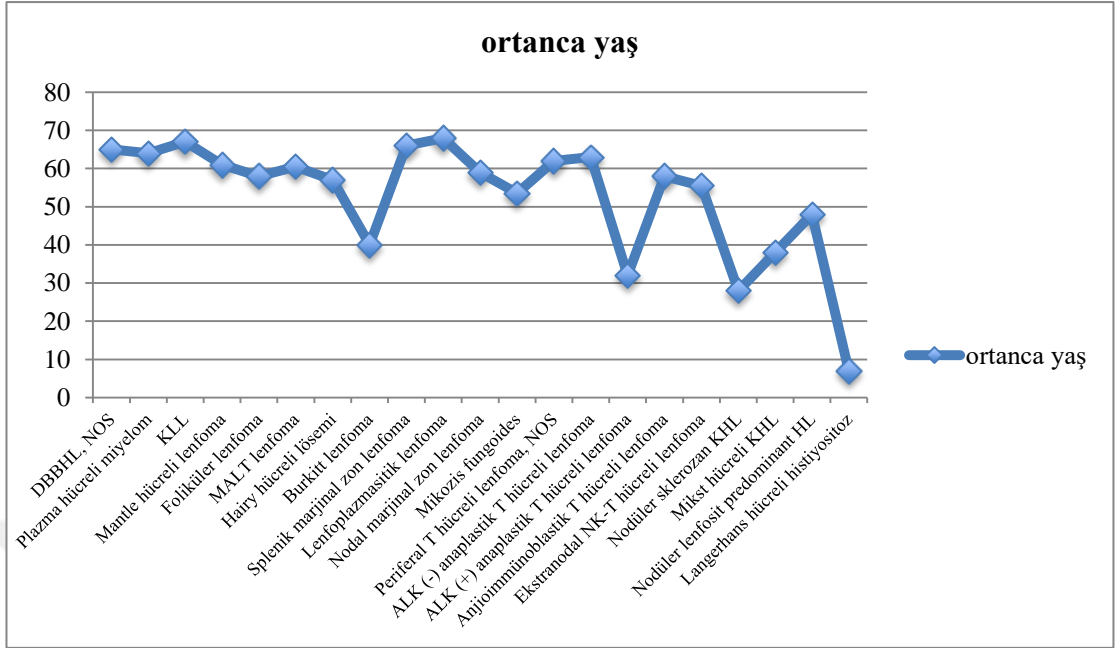
Langerhans hücreli histiyositoz tanıli hastaların 8' i erkek, 1' i kadındır. Hem çocuk ve hem erişkin hastalarda saptanmıştır. Çocuklarda en küçük yaş 1, erişkinlerde en ileri yaş 38' dir. Ortalama yaş 10,8' dir. Ortanca yaş ise 7' dir. Vakaların hepsi ekstrasnodal bölgeden tanı almıştır.

Histiyositik sarkom tanısı alan sadece 1 vaka mevcuttur. Bu hasta 55 yaşında ve kadındır. Hasta boyun lenf nodundan tanı almıştır.



Grafik 2: Cinsiyete göre lenfoid neoplazi alt tiplerinin dağılımı

Matür B hücreli neoplaziler, matür NK-T hücreli neoplaziler ve HL' nin en sık görülen alt tipleri arasındaki kadın erkek dağılımı Grafik 2' de gösterilmiştir. Bu alt tiplerin çoğunda erkek baskınlığı söz konusudur. Yalnızca periferel T hücreli lenfoma, NOS tanıli 13 vakada kadın baskınlığı söz konusudur (%76,9). Ayrıca anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma tanıli kadın ve erkek hasta sayısı eşit olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki 22 tüylü hücreli lösemi tanıli hastaların %86,4' ü erkek, %13,6' sı kadındır. Erkek kadın arasındaki yüzde farkı tüylü hücreli lösemide diğer alt tiplere göre daha fazladır (Grafik 2).



Grafik 3: Lenfoid neoplazilerin alt tiplerinde ortanca yaş değerleri

Lenfoid neoplazilerin alt tiplerindeki ortanca yaş değerlerini inceleyecek olursak çoğunluk 50-70 yaş aralığındadır. Burkitt lenfomada ortanca yaş 40 olarak hesaplanmıştır ve bu değer diğer matür B hücreli neoplazilere göre daha düşüktür. Ayrıca çalışmamıza göre ALK (+) anaplastik T hücreli lenfomalar, ALK (-) anaplastik T hücreli lenfomalara göre daha erken yaşta görülmektedir. Hodgkin lenfomaların alt tiplerinden olan nodüler sklerozan KHL, mikst hücreli KHL ve nodüler lenfosit predominant HL' larda ortanca yaş 50' nin altındadır ve bu değer matür B hücreli ve matür T-NK hücreli lenfoid neoplazilere göre daha düşüktür. Nodüler sklerozan KHL vakalarında ortanca yaş 28' dir ve bu değer küçük olması dikkat çekicidir. Bu KHL varyantı diğer KHL varyantlarına göre daha genç yaşta izlenmektedir. Ayrıca grafikte dikkat çekici olan langerhans hücreli histiyositoz vakalarında ortanca yaş değeri 7' dir ve genelde çocuklarda izlenmiştir (Grafik 3).

4. 3. Lenfoid Neoplazilerin İlk Tanı Aldıkları Bölgeye Göre Dağılımları

Tablo 10: Lenfoid neoplazilerin ilk tanı aldığı bölgeye göre dağılımları

Lenfoid neoplaziler	Nodal	Ekstranodal	Diğerleri #	Toplam
Matür B hücreli neoplaziler	197 (%49,9)	198 (%50,1)	505	900
Matür T hücreli neoplaziler	26 (%74,3)	9 (%25,7)	67	102
Hodgkin lenfoma	124 (%100)	0	0	124
Histiyositik ve dendritik hücreli neoplaziler	1 (%10)	9 (%90)	0	10
	Toplam 348	Toplam 216	Toplam 572	Toplam 1136

Diğerleri grubunda kemik iliğinden tanı alan plazma hücreli miyelom, KLL, tüylü hücreli lösemi ve deriden tanı alan mikozis fungoides, primer kutanöz folikül merkezli lenfoma, primer kutanöz CD30 (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar grubuna giren vakalar yer almaktadır.

Değerlendirilen tüm neoplaziler arasında plazma hücreli miyelom, KLL ve tüylü hücreli lösemi vakalarının hepsi kemik iliği biyopsilerinden tanı almıştır. Deri biyopsilerinden tanı alan vakalar primer deri lenfoid neoplazmaları olan primer kutanöz folikül merkezli lenfoma, fungoides ve primer kutanöz CD30 (+) lenfoproliferatif hastalık tanıli hastalardır. Bu vakalar hariç tutularak diğer lenfoid neoplazmaların hepsi (564 olgu) nodal veya ekstranodal tutulum oranı bakımından incelenmiştir. Bu 564 olgunun 348'i (%61,7) lenf nodundan tanı almıştır. Ekstranodal bölgeden tanı alan olguların sayısı ise 216' dır (%38,3). Matür B hücreli neoplazilerden kemik iliğinden tanı alan plazma hücreli miyelom, KLL, tüylü hücreli lösemi vakaları ve deriden tanı alan primer kutanöz folikül merkezli B hücreli lenfoma vakası hariç tutularak olgular ilk tanı aldıkları bölgeye göre incelendiğinde vakaların 197' si lenf nodundan, 198' i ekstranodal bölgeden tanı almıştır. Matür T hücreli neoplazilerden deriden tanı alan mikozis fungoides vakaları ve primer kutanöz CD30 (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar grubuna giren vaka hariç tutularak 26 olgu nodal, 9 olgu ekstranodal bölgeden tanı almıştır. Hodgkin lenfoma vakalarının hepsi lenf nodundan tanı almış olup nodal kategoriye girmektedir.

Histiyositik ve dendritik hücreli neoplazilerden 9 olgu ektranodal bölgeden, yalnızca 1 olgu lenf nodundan tanı almıştır (Tablo 10).

Tablo 11: Matür B hücreli neoplazilerin ilk tanı aldığı bölgeye göre dağılımları

Matür B hücreli neoplaziler	Nodal	Ektranodal
DBBHL, NOS	111 (%48,1)	120 (%51,9)
Mantle hücreli lenfoma	28 (%90,3)	3 (%9,7)
Foliküler lenfoma	28 (%96,6)	1 (%3,4)
MALT lenfoma	1 (%4,2)	23 (%95,8)
Burkitt lenfoma	5 (%29,4)	12 (%70,6)
Primer SSS lenfoması		12 (%100)
Splenik marjinal zon lenfoma		10 (%100)
Lenfoplazmasitik lenfoma	2 (%20)	8 (%80)
Nodal marjinal zon lenfoma	8 (%100)	
DBBHL ve Burkitt lenfoma özellikleri arasında kalan başka türlü sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma	8 (%100)	
T hücre histiyositten zengin BBHL	4 (%100)	
Ekstramedüller plazmasitom		4 (%100)
Primer mediastinal BBHL	2 (%100)	
Intravasküler DBBHL		2 (%100)
Plazmablastik lenfoma		1 (%100)
ALK (+) DBBHL		1 (%100)
Splenik lenfoma, sınıflandırılmayan		1 (%100)
	Toplam 197	Toplam 198

Tablo 12: Matür T ve NK hücreli neoplazilerin ilk tanı aldığı bölgeye göre dağılımları

Matür T hücreli ve NK hücreli neoplaziler	Nodal	Ekstranodal
Periferel T hücreli lenfoma, NOS	12 (%92,3)	1 (%7,7)
Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma	8 (%100)	
ALK (-) Anaplastik T hücreli lenfoma	3 (%60)	2 (%40)
Ekstranodal NK- T hücreli lenfoma, nazal tip		4 (%100)
ALK (+) Anaplastik T hücreli lenfoma	2 (%66,7)	1 (%33,3)
Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma		1 (%100)
T hücreli prolenfositik lösemi	1 (%100)	
	Toplam 26	Toplam 9

Nodal tutulumlarda 5 adet farklı lenf nodu bölgesi izlenmiştir; boyun, aksiller, inguinal, mediastinal ve intraabdominal. Matür B hücreli lenfomaların 197 tanesi lenf nodundan tanı almıştır. Tüm B hücreli lenfomalar arasında en sık tutulum gösteren lenf nodu bölgesi 82 olgu ile boyundur (%41,6). Sonra sırasıyla 35 vaka ile inguinal (%17,8), 34 vaka ile aksiller (%17,3), 28 vaka ile intraabdominal (%14,2) ve 18 vaka ile mediastinal (%9,1) lenf nodları gelmektedir. T- NK hücreli lenfoma vakalarının 26 tanesi lenf nodundan tanı almıştır. Bu lenfomalar arasında da gene ilk sırayı boyun lenf nodu almaktadır (12 olgu, %46,2). Sonra sırasıyla 8 vaka ile inguinal (%30,8), 5 vaka ile aksiller (%19,2) ve 1 vaka ile mediastinal lenf nodları (%3,8) gelmektedir. İntraabdominal lenf nodundan tanı alan matür T- NK hücreli neoplazm tanılı hasta bulunmamaktadır. Hodgkin lenfoma vakalarının hepsi primer lenf nodunu tutmuş olup vaka sayısı 124' dür. Konsültasyon vakalarının 3' ünde lenf nodunun hangi bölgeye ait olduğu konsültasyon raporunda belirtilmediği için lenf nodu çeşidi dağılımına bu 3 vaka dahil edilmemiştir. Hodgkin lenfoma tanılı hastalar arasında en sık tutulum gösteren lenf nodu bölgesi matür B ve T- NK hücreli lenfomalarda da olduğu gibi boyundur (66 olgu, %53,2). Sonra sırasıyla 19 olgu ile aksiller (%15,3), 14 olgu ile inguinal (%11,3) ve 14 olgu ile mediastinal (%11,3) ve 8 olgu ile intraabdominal (%6,5) lenf nodları gelmektedir. Histiyositik ve dendritik

hücreli neoplazi tanı 10 vakanın yalnızca 1 tanesi lenf nodundan tanı almış olup bu boyun lenf nodudur (Tablo 13).

Tablo 13: Lenf nodundan tanı alan lenfoid neoplazilerin lenf nodu bölgesine göre dağılımları

Nodal yerleşim	Matür B hücreli neoplaziler	Matür T-NK hücreli neoplaziler	Hodgkin lenfoma	Histiyositik ve dendritik hücreli neoplaziler
Boyun	82 (%41,6)	12 (%46,2)	66 (%53,2)	1 (%100)
İnguinal	35 (%17,8)	8 (%30,8)	14 (%11,3)	
Aksiller	34 (%17,3)	5 (%19,2)	19 (%15,3)	
İntraabdominal	28 (%14,2)	0	8 (%6,5)	
Mediastinal	18 (%9,1)	1 (%3,8)	14 (%11,3)	
Yerleşim yeri belirtilmeyen konsültasyon lenf nodları			3 (%2,4)	
	Toplam 197(%100)	Toplam 26(%100)	Toplam 124 (%100)	Toplam 1 (%100)

HL alt tiplerindeki lenf nodu bölgelerini inceleyecek olursak nodüler sklerozan ve mikst hücreli KHL’ da en sık boyun lenf nodundan tanı koyulmuştur. Nodüler sklerozan varyanttan 33 vaka, mikst hücreli varyanttan 32 vaka boyun bölgesinden tanı almıştır. Diğer lenf nodu bölgelerine göre bu vaka sayıları belirgin olarak fazladır. Nodüler sklerozan KHL için boyun lenf nodlarından sonra sırasıyla ayrı ayrı 8’ er vaka ile inguinal ve mediastinal, 7 vaka ile aksiller ve 5 vaka ile intraabdominal lenf nodu biyopsilerinden tanı koyulmuştur. Mikst hücreli KHL’ larda boyun lenf nodundan sonra sırasıyla 8 vaka ile aksiller, 6 vaka ile mediastinal, 4 vaka ile inguinal ve 3 vaka ile intraabdominal lenf nodlarından tanı alınmıştır. Lenfositten zengin KHL ve lenfositten fakir KHL tanı 1’ er hasta mevcuttur ve bu hastalara aksiller lenf nodundan tanı koyulmuştur. Nodüler lenfosit predominant HL tanısı için ise aksiller lenf nodundan tanı alan 2, inguinal lenf nodundan tanı alan 2 ve boyun lenf nodundan tanı alan 1 hasta mevcuttur. (Tablo 14).

Tablo 14: Hodgkin Lenfoma alt tiplerindeki lenf nodu bölgeleri dağılımı

Hodgkin Lenfoma	Boyun lenf nodu	Aksiller lenf nodu	İnguinal lenf nodu	Mediastinal lenf nodu	İntraabdominal lenf nodu
Nodüler sklerozan KHL	33	7	8	8	5
Mikst hücreli KHL	32	8	4	6	3
Lenfositten zengin KHL	-	1	-	-	-
Lenfositten fakir KHL	-	1	-	-	-
Nodüler lenfosit predominant HL	1	2	2	-	-

Vakalarımızın tutulum gösterdiği ektranodal tanımlamasına giren toplam 23 adet farklı bölge mevcuttur. Matür B hücreli lenfomalar arasında ektranodal bölgelerden tanı alan 198 vaka mevcuttur. Bu bölgeler arasında ilk sırayı GİS almaktadır (53 olgu, %26,8). GİS' ten tanı alan bu 53 vakanın büyük bir kısmı (39 vaka) mide biyopsisi ya da gastrektomi materyalinde saptanmıştır. Mideden sonra sırasıyla ince barsak (8 olgu), kolon (5 olgu) ve özofagus (1 olgu) gelmektedir. B hücreli lenfomalarda GİS' ten sonra 2. Sırayı 50 olgu ile Waldeyer halkası almaktadır (%25,3). Waldeyer halkası tonsil, nazofarinks, dil kökü ve orofarinks kapsamaktadır. Sonrasında sırasıyla dalak (16 olgu, %8,1), beyin (15 olgu, %7,6), kemik iliği (9 olgu, %4,6), nazal kavite (7 olgu, %3,6), akciğer (6 olgu, %3), testis (6 olgu, %3), deri (5 olgu, %2,5), tiroid (5 olgu, %2,5), intraabdomen bölge (5 olgu, %2,5), yumuşak doku (5 olgu, %2,5), tükrük bezi (4 olgu, %2), lakrimal bez (2 olgu, %1) gelmektedir. Son olarak da 1' er olgu ile meme, over, serviks, konjonktiva, damak, böbrek, serebellum ve kemik gelmektedir. Matür T- NK hücreli neoplazilerden 9 vakaya ektranodal bölgeden tanı koyulmuştur. Bu olgulardan nazal kaviteden tanı alan 3 vakada bulunmaktadır. Ayrıca GİS ve Waldeyer halkası biyopsilerinden tanı alan 2' şer vaka, dalak ve deriden tanı alan 1' er vaka mevcuttur. Histiyositik ve dendritik hücreli neoplazi tanılı 10 vakanın 9' u ektranodal bölgeden

tanı almıştır. Bunlar arasında 3 vakaya kemik biyopsisinden tanı koyulmuştur. Deri ve yumuşak dokudan tanı alan 2' şer vaka, akciğer ve tiroidden tanı alan ise 1' er vaka mevcuttur (Tablo 15).

Tablo 15: Ekstranodal bölgeden tanı alan lenfoid neoplazilerin bölgesine göre dağılımları

Ekstranodal yerleşim	Matür B hücreli neoplazi	Matür NK- T hücreli neoplazi	Histiyositik ve dendritik hücreli neoplaziler
GİS	53 (%26,8)	2 (%22,2)	
Waldeyer halkası	50 (%25,3)	2 (%22,2)	
Dalak	16 (%8,1)	1 (%11,1)	
Beyin	15 (%7,6)		
Kemik iliği	9 (%4,6)		
Nazal kavite	7 (%3,6)	3 (%33,3)	
Akciğer	6 (%3)		1 (%11,1)
Testis	6 (%3)		
Deri	5 (%2,5)	1 (%11,1)	2 (%22,2)
Tiroid	5 (%2,5)		1 (%11,1)
İntraabdomen bölge	5 (%2,5)		
Yumuşak doku	5 (%2,5)		2 (%22,2)
Tükrük bezi	4 (%2)		
Karaciğer	3 (%1,5)		
Lakrimal bez	2 (%1)		
Meme	1 (%0,5)		
Over	1 (%0,5)		
Serviks	1 (%0,5)		
Konjonktiva	1 (%0,5)		
Damak	1 (%0,5)		
Böbrek	1 (%0,5)		
Serebellum	1 (%0,5)		
Kemik			3 (%33,3)
	Toplam 198 (%100)	Toplam 9 (%100)	Toplam 9 (%100)

Tablo 16: DBBHL, NOS tanılı hastalarda ektranodal bölge tutulum dağılımı

Ektranodal yerleşim	DBBHL, NOS
GİS	42 (%35)
Waldeyer halkası	42 (%35)
Nazal kavite	6 (%5)
Testis	6 (%5)
Dalak	5 (%4,2)
Tiroid	3 (%2,5)
Beyin	3 (%2,5)
Deri	2 (%1,7)
Akciğer	2 (%1,7)
Yumuşak doku	2 (%1,7)
Karaciğer	2 (%1,7)
Böbrek	1 (%0,8)
Over	1 (%0,8)
Meme	1 (%0,8)
Serviks	1 (%0,8)
Damak	1 (%0,8)
	Toplam: 120 (%100)

Matür B hücreli neoplazilerin büyük çoğunluğunu oluşturan DBBHL, NOS vakalarında ektranodal bölgeden tanı alan 120 hasta mevcuttur. Lenfoid neoplaziler arasında en çeşitli ektranodal bölge tutulumu gösteren grup DBBHL, NOS' dur. Bu vakaların çoğu GİS ve Waldeyer halkasından tanı almıştır. Sonrasında sırasıyla nazal kavite, testis ve dalak gelmektedir (Tablo 16). GİS kökenli DBBHL, NOS vakalarının çoğu mide yerleşimlidir (31 vaka). İnce barsak kökenli 6 vaka, kolon kökenli 4 vaka ve özofagus kökenli 1 vaka mevcuttur. Tüm lenfoid neoplaziler arasında özofagus, serviks, meme, over, testis ve böbrekten tanı alan yalnızca 1' er hasta mevcuttur.

5. TARTIŞMA

5. 1. Histolojik Alt Tipler

Çalışmamızdaki toplam 1136 lenfoid neoplazm vakasının 900' ü (%79,2) matür B hücreli neoplazi tanısı almıştır. 124 vaka (%10,9) Hodgkin lenfoma, 102 vaka (%9) matür T- NK hücreli neoplazi ve 10 vaka (%0,9) histiyositik ve dendritik hücreli neoplazi grubuna girmektedir. Morton ve ark. yaptığı çalışmada da lenfoid neoplaziler arasında ilk sırayı %79,3' lük oran ile matür B hücreli neoplaziler almaktadır. İkinci sırada %8,5' lik dilim ile Hodgkin lenfoma gelmektedir (49). Çalışmamızda da görülme sıklığı benzer oranda olup yüzdeler birbirine çok yakındır ve bu literatür ile uyumlu niteliktedir. Szumera-Cieckiewicz ve ark. yaptığı çalışmada Polonya' da lenfoid neoplazi tanısı almış 11718 vakanın %80,4' ü matür B hücreli neoplazilerden, %13,4' ü Hodgkin lenfomadan ve %5,7' si matür T- NK hücreli neoplazilerden, %1' i histiyositik ve dendritik hücreli neoplazilerden oluşmaktadır (50). Çalışmamızda da sıklık sıralaması aynıdır ve yüzde olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir. Başka bir çalışmada benzer şekilde %91,7' lik dilim ile ilk sırayı matür B hücreli neoplaziler almaktadır (51).

Çalışmamızdaki vakaların büyük bir çoğunluğunu oluşturan matür B hücreli neoplaziler arasında ilk sırayı 253 vaka ile BBHL grubu almaktadır (tüm lenfoid neoplazilerin %21,8' i). BBHL grubu içinde ise en çok sayıda DBBHL, NOS tanılı hasta mevcuttur (231 vaka, %20,3). Sonrasında sırasıyla 252 vaka ile plazma hücreli miyelom (%22,2), 230 vaka ile KLL (%20,2), 31 vaka ile mantle hücreli lenfoma (%2,7), 29 vaka ile folliküler lenfoma (%2,6) ve 24 vaka ile MALT lenfoma (%2,1) gelmektedir. Literatürde lenfoid neoplaziler arasında en sık görülen alt tipin DBBHL olarak saptandığı birçok çalışma mevcuttur (49-58). Işıkdoğan ve ark. tarafından Türkiye' deki 490 non-Hodgkin lenfoma vakasıyla yapılan çalışmada da en sık histolojik alt tip DBBHL olarak tespit edilmiştir (%41) (59).

Morton ve ark. 7167 lenfoid neoplazi tanılı hastayı kapsayan çalışmada matür B hücreli non-Hodgkin lenfomaların alt tipleri arasında ilk sırayı DBBHL, DBBHL alt tiplerinden de DBBHL, NOS almıştır (%20,2). DBHHL' dan sonra 2. ve

3. sırayı KLL (%15) ve plazma hücreli miyelom (%14,9) almaktadır. Sıralamayı folliküler lenfoma (%10,5) , MALT lenfoma (%3,3), mantle hücreli lenfoma (%1,9) izlemektedir (49). Çalışmamızda DBBHL, NOS tanısı tüm lenfoid neoplaziler arasında %20,3' lük dilimi kapsamaktadır ve bu çalışmadaki DBBHL, NOS görülme yüzdesi ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada ilk sırayı DBBHL, NOS almasına karşın çalışmamızdaki plazma hücreli miyelom hasta sayısı DBBHL, NOS' tan daha yüksektir. Bu durumda çalışmamızdaki plazma hücreli miyelom oranı da (%22,2) Morton ve ark. çalışmasına göre biraz daha yüksektir. Folliküler lenfoma vaka sayısı oranı çalışmamızda %2,6 olarak tespit edilmiştir ve bu oran Morton ve ark. çalışmasına göre daha düşüktür (49).

WHO 2008 sınıflamasına göre matür B hücreli neoplaziler, lenfoid neoplazilerin %90' dan fazlasını oluşturmaktadır. Matür B hücreli neoplaziler özellikle ABD, Avustralya ve Batı Avrupa gibi gelişmiş ülkelerde daha sık izlenmektedir (1). Ülkemiz büyük oranda Asya kıtasına bağlı olduğu için çalışmamızdaki B hücreli lenfoma yüzdesi bu orandan biraz daha düşüktür (%79,2). Ayrıca bu sınıflamada Hodgkin lenfoma ve plazma hücreli miyelomlar çalışma dışı bırakıldığında toplam DBBHL ve foliküler lenfoma vaka sayısının tüm lenfomaların %60' ından fazlasını oluşturduğu belirtilmiştir. Folliküler lenfoma ABD ve Batı Avrupa' da daha sık izlenmektedir ve bu ülkelerde Non-Hodgkin lenfoma tanılı hastaların %35' i folliküler lenfoma tanılıdır. Güney Amerika, Doğu Avrupa, Afrika ve Asya' da ise daha az izlenmektedir (1). Çalışmamızda non-Hodgkin lenfomaların %2,9' u folliküler lenfoma tanılıdır ve WHO 2008 sınıflamasına göre daha az sıklıkla izlenmektedir. WHO 2008 sınıflamasına göre Burkitt lenfoma çocukluk çağı malignensilerinin en sık görüldüğü ülke olan Afrika' da endemiktir. ABD ve Batı Avrupa' da ise lenfomaların yalnızca %1-2' sini oluşturmaktadır (1). Çalışmamızda Burkitt lenfoma tüm lenfoid neoplazilerin %1,5' ini oluşturmaktadır ve bu sonuç WHO 2008 sınıflaması ile örtüşmektedir.

Szumera-Cieckiewicz ve ark. yaptığı çalışmada Polonya’ da 11718 lenfoma tanılı hasta değerlendirilmiştir. %80,4 matür B hücreli neoplaziler arasında ilk sırayı %22,1’ lik dilim ile DBBHL, NOS almaktadır. İkinci ve üçüncü sırayı sırasıyla KLL (%21,4) ve plazma hücreli miyelom (%13,3) almaktadır. Sonrasında ise sırasıyla mantle lenfoma (%6,1), folliküler lenfoma (%4,9) ve MALT lenfoma (%3,3) gelmektedir. Bu literatür ile çalışmamızı karşılaştıracak olursak DBBHL, NOS ve KLL oranları benzerdir. Çalışmamızda plazma hücreli miyelom tanısı alan hasta oranı (%22,2) daha yüksektir. Mantle hücreli lenfoma ve folliküler hücreli lenfoma yüzdesi (sırasıyla %2,7 ve %2,6) ise daha düşük bulunmuştur (50). Yang ve ark. Çin’ de 6382 lenfoma vakası ile yaptıkları bir çalışmaya göre vaka sayısı olarak ilk sırayı DBBHL almaktadır (2288 vaka). Plazma hücreli miyelomlar çalışma dışı bırakılmış olup sonrasında tüm lenfoid neoplaziler arasında 2. sırayı ektranodal T/ NK hücreli lenfoma, nazal tip (949 vaka), 3. sırayı MALT lenfoma almaktadır. Bu sonuç hem çalışmamız hem de bahsettiğimiz diğer çalışmalardan biraz daha farklıdır. Ektranodal T/ NK hücreli lenfoma, nazal tip vaka sayısının yüksek oluşu dikkat çekicidir. Bu çalışmada 2288 DBBHL tanılı hasta olmasına rağmen KLL tanısı alan yalnızca 256 hasta mevcuttur. Çalışmamızda ise DBBHL, NOS ve KLL vaka sayıları birbirine çok yakındır. Ayrıca çalışmamızdaki ektranodal T/ NK hücreli lenfoma, nazal tip olgu sayısı tüm lenfoid neoplaziler içerisinde %0,4 olup bu çalışmaya göre düşüktür (56).

Chen ve ark. tarafından Tayvan’ da plazma hücreli miyelomların çalışma dışı bırakıldığı 303 lenfoma tanılı vakalarda gene ilk sırayı 137 vaka ile DBBHL almaktadır. DBBHL, NOS’ dan sonra sıklık sıralaması olarak folliküler lenfoma, KLL, mantle hücreli lenfoma ve MALT lenfoma gelmektedir. Bu çalışmada folliküler lenfomanın tüm lenfoid neoplaziler içerisindeki oranı çalışmamıza göre daha yüksektir ve çalışmamızdaki KLL vaka sayısı folliküler lenfoma vaka sayısından belirgin olarak fazladır (51). Folliküler lenfoma vaka sayısı çalışmamızda az olmakla birlikte bazı çalışmalarda lenfoid neoplaziler arasında yüksek oranda bulunmuştur. Örneğin orta ve güney Amerika’ da yapılan bir çalışmada Arjantina ve Güney Amerika’ da folliküler lenfoma sırasıyla %34,1 ve %33,8’ lik oranla Non-Hodgkin lenfomalar arasında ilk sırayı almıştır (60).

Yoon ve ark. 5318 lenfoid neoplazm tanılı vaka ile yaptığı çalışmada en sık görülen tip DBBHL olarak saptanmıştır (%30,5). Sonrasında plazma hücreli miyelom (%14) ve MALT lenfoma (%12,4) gelmektedir. Ayrıca KLL tanılı hasta sayısı 97' dir ve DBBHL' in 1/10' undan daha az sayıdadır. Çalışmamızda KLL vaka sayısı yüzde olarak daha fazladır ve plazma hücreli miyelom ile DBBHL vaka sayısına yakındır. MALT lenfoma yüzdesi de (%2,1) bu çalışmadaki yüzdeden daha düşük olarak saptanmıştır (57).

Aoki ve ark. Japonya' da 2260 lenfoid neoplazi vakasıyla yaptığı çalışmada da lenfoid neoplaziler arasında en sık görülen alt tip DBBHL olarak saptanmıştır (%33). 2 sırada %20' lik oranla folliküler lenfoma gelmektedir (61). Gene Tayland' da plazma hücreli neoplazilerin çalışma dışı bırakıldığı 1983 vaka arasında matür B hücreli neoplazilerde DBBHL' den sonra 2. sırayı folliküler lenfoma almaktadır (%8,4) (58). Çalışmamızda folliküler lenfoma yüzdesi %2,6' dır ve bu çalışmalara göre daha düşüktür. Folliküler lenfoma Amerika ve Avrupa' da 2. en sık görülen non-Hodgkin lenfomadır. Bununla birlikte folliküler lenfoma Asya' da daha az sıklıkla görülmektedir (53, 62).

Çalışmamızdaki matür T/ NK hücreli neoplazilerin lenfoid neoplaziler içerisindeki oranı %9' dur (102 vaka). Bunlar arasında en sık 66 vaka ile mikozis fungoides (MF) görülmüştür (lenfoid neoplazilerin %5,8' i). Bunu 13 vaka ile periferel T hücreli lenfoma, NOS (%1,1) ve 8' er vaka ile anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma (%0,7) ve büyük hücreli lenfoma (%0,7) izlemektedir. Diğer çalışmalara bakacak olursak Morton ve ark. yaptığı çalışmada da 3645 vakanın büyük bir kısmını MF oluşturmaktadır (tüm lenfoid neoplazilerin %1,3' ü). Bunu periferel T hücreli lenfoma, NOS (%1,2) ve anaplastik büyük hücreli lenfoma (%0,9) izlemektedir. Bu çalışmadaki sıklık sıralaması ve vaka sayısı yüzdeler çalışmamızın sonuçları ile örtüşmektedir (49). Szumera-Cieckiewicz ve ark. yaptığı çalışmaya göre lenfoid neoplazilerin %5,7' sini oluşturan 664 Matür T ve NK hücreli neoplazi vakaları arasında ilk sırayı periferel T hücreli lenfoma, NOS (%2) almaktadır. Sonrasında sırasıyla anaplastik büyük hücreli lenfoma (%1,2) ve MF (%0,9)

gelmektedir. Bu literatüre göre çalışmamızdaki MF vaka sayısı oranı (%5,8) daha yüksektir (50). Başka bir çalışmada da ilk sırayı %4' lük dilim ile periferel T hücreli lenfoma, NOS almıştır. MF vaka sayısı da periferel T hücreli lenfoma, NOS' un yalnızca 1/10' u kadar saptanmıştır (57). Bir başka çalışmaya göre de gene periferel T hücreli lenfoma, NOS (32 vaka) ilk sırayı alırken MF tanısı alan yalnızca 1 hasta mevcuttur (51). Literatüre kıyasla çalışmamızdaki MF vaka sayısı yüzdesi daha yüksektir.

Literatürde periferel T hücreli lenfoma, NOS' un matür T hücreli neoplaziler arasında ilk sırayı aldığı birçok çalışma yer almaktadır (52, 54, 58, 63). Yang ve ark. çalışmasında dikkat çekici olan matür T ve NK hücreli lenfomalar arasında ilk sırayı 949 vaka ile ektranodal T/ NK hücreli lenfoma, nazal tip almasıdır. Bunu 221 vaka ile periferel T hücreli lenfoma, NOS izlemektedir. MF tanılı hasta sayısı ise çok düşüktür (14 vaka). Çalışmamızda MF sıklığı bu literatüre göre çok daha yüksektir. Ayrıca bu literatürde dikkat çekici olan ektranodal T/ NK hücreli lenfoma, nazal tip oranının çok yüksek oluşudur (56). Çalışmamızdaki ektranodal T/ NK hücreli lenfoma, nazal tip yüzdesi ise çok daha düşüktür. Bu literatürde ektranodal T/ NK hücreli lenfoma, nazal tip tanılı hasta sayısının yüksek oluşunun sebebi etyolojide önemli rol oynayan EBV enfeksiyon sıklığı ile açıklanabilir.

WHO 2008 sınıflamasına göre nazal NK-T hücreli lenfoma Avrupa ve Kuzey Amerika' da lenfomaların %1' den azını oluşturmaktadır (1). Çalışmamızda bu tanıya sahip vaka sayısı tüm lenfoid neoplazilerin %0,4' ünü kapsamaktadır. Bu sonuç WHO 2008 sınıflaması ile uyumlu niteliktedir.

Çalışmamızdaki Hodgkin lenfoma tanılı 124 hastanın 119' u klasik Hodgkin lenfoma grubu içerisinde (lenfoid neoplazilerin %10,5' i). 5 hasta nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma tanılıdır (lenfoid neoplazilerin %0,4' ü). Klasik Hodgkin lenfoma alt tipleri arasında en sık 63 vaka ile nodüler sklerozan KHL (lenfoid neoplazilerin %5,5' i) izlenmiştir. Ardından sırasıyla 54 vaka ile Mikst hücreli KHL (%4,8), 1 vaka ile lenfositten zengin KHL (%0,1) ve 1 vaka ile lenfositten fakir KHL (%0,1) gelmektedir. Morton ve ark. yaptığı çalışmada 6103

Hodgkin lenfoma vakası mevcuttur ve bunun büyük bir kısmı KHL grubundadır (tüm lenfoid neoplazilerin %8,2' si). KHL vakaları alt tiplerine göre incelendiğinde ilk sıra 3806 vaka ile nodüler sklerozan KHL' ya aittir (%5,3). Sonrasında sırasıyla mikst selüler KHL (%1,2), lenfositten zengin KHL (%0,2) ve lenfositten fakir KHL (%0,1) gelmektedir. 203 hasta ise nodüler lenfosit predominant HL tanılıdır (%0,3). Bu çalışmadaki HL alt gruplarının sıklık sıralaması çalışmamızdaki sıralama ile benzerdir ve lenfoid neoplaziler içerisindeki yüzde olarak da benzer sonuçlar elde edilmiştir (49). Szumera-Cieckiewicz ve ark. yaptığı çalışmada lenfoid neoplazilerin %13,4' ünü oluşturan 1567 Hodgkin lenfoma tanılı hastanın çoğu KHL grubuna girmektedir. Bunların da büyük bir kısmını da nodüler sklerozan tip oluşturmaktadır (%7) (50). Başka bir çalışmada da Hodgkin lenfomanın en sık görülen alt tipi nodüler sklerozan KHL olarak saptanmıştır (57). Çalışmamızda da KHL' nin en sık görülen alt tipi nodüler sklerozan KHL' dir. Ayrıca WHO 2008 sınıflamasında KHL' nin en nadir görülen tipinin lenfositten fakir KHL olduğu belirtilmiştir (Batı ülkelerinde <%1) (1). WHO 2008 sınıflaması ile uyumlu olarak çalışmamızdaki 119 KHL tanılı vakanın yalnızca 1' i lenfositten fakir KHL' dir (%0,1).

5. 2. Cinsiyet

Çalışmamızda lenfoid neoplazilerin 4 alt grubu olan matür B hücreli neoplaziler, matür T- NK hücreli neoplaziler, Hodgkin lenfoma ile histiyositik ve dendritik hücreli neoplaziler erkeklerde kadınlara göre daha sık olarak izlenmiştir. Matür B hücreli neoplazilerin en sık görülen alt tipleri olan plazma hücreli miyelom, DBBHL, NOS, KLL ve mantle hücreli lenfomada erkek baskınlığı söz konusudur. WHO 2008 sınıflamasında bu 3 alt tipin erkeklerde daha sık izlendiği belirtilmiştir ve çalışmamız bu konuda WHO 2008 sınıflaması ile uyumludur. Ayrıca bu sınıflamada folliküler lenfomada erkek/ kadın oranı 1/1,7 olarak belirtilmiştir. Yani folliküler lenfomada kadın baskınlığından bahsedilmiştir (1). Çalışmamızda 29 folliküler lenfoma vakasınının 16' sı erkek, 13' ü kadındır ve erkeklerde daha sık izlenmiştir. Ayrıca Yoon ve ark. yaptığı çalışmada da 91 folliküler lenfoma vakasınının 52' si erkektir ve çalışmamızdaki gibi erkeklerde daha sık olarak izlenmiştir (57). Chen ve ark. yaptığı çalışmada da DBBHL, NOS ve mantle hücreli

lenfoma tanısı erkeklerde daha sık olarak saptanmıştır (51). Bu sonuç çalışmamızla koreledir. Aoki ve ark. yaptığı çalışmada DBBHL ve plazma hücreli miyelom tanılı hastalarda erkek kadın sayısı eşittir. Ayrıca bu çalışmada mantle hücreli lenfoma tanılı erkek/ kadın oranı 3,5 olarak bulunmuştur (61). Yoon ve ark. çalışmasında da mantle hücreli lenfomada erkek/ kadın oranı 2,8' dir (57). Çalışmamızda mantle hücreli lenfoma tanılı erkek/ kadın oranı 5,2' dir ve diğer çalışmalardaki gibi erkek baskınlığı mevcuttur. Ayrıca Yang ve ark. yaptığı çalışmada da çalışmamızdaki gibi DBBHL, KLL, mantle hücreli lenfoma ve folliküler hücreli lenfoma için erkek baskınlığı söz konusudur (56).

Çalışmamızda Burkitt lenfoma tanısı almış 17 vakanın 13' ü erkektir. WHO 2008 sınıflamasında erkek/ kadın oranının endemik formları için 2, sporadik formları için 2 veya 3 olduğu belirtilmiştir (1). Yang ve ark. çalışmasında da Burkitt tanısı alan erkek sayısı kadın sayısının yaklaşık 3 katıdır (56). Çalışmamızda vaka sayısı az olmakla birlikte erkek/ kadın oranı 3,2' dir ve WHO 2008 sınıflaması ile uyumlu niteliktedir.

WHO 2008 sınıflamasında MF tanısı için erkek/ kadın oranı 2 olarak belirtilmiştir (1). Çalışmamızdaki MF tanısı alan erkek vaka sayısı 34, kadın vaka sayısı 32 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda WHO 2008 sınıflamasından farklı olarak erkek/ kadın oranı eşit olarak bulunmuştur.

Çalışmamızdaki 13 periferel T hücreli lenfoma, NOS vakasının 10' u kadındır. Literatürde bu vakalardaki erkek/ kadın oranı 2 olarak belirtilmiştir (1). Yang ve ark. çalışmasında 221 periferel T hücreli lenfoma, NOS tanılı hastalardaki erkek sayısı neredeyse kadın sayısının 2 katıdır (56). Literatürde bu tanıda erkek baskınlığı söz konusudur (51, 57, 61). Çalışmamızda literatürün aksine kadın baskınlığı mevcuttur. Bunun sebebi periferel T hücreli lenfoma, NOS tanısı alan vaka sayısının az olması ile açıklanabilir.

Hodgkin lenfoma alt tiplerine bakacak olursak WHO 2008 sınıflamasında nodüler sklerozan KHL için kadın ve erkek prevalansının eşit olduğu bildirilmiştir

(1). Yoon ve ark. çalışmasında bu tip için az bir farkla erkek baskınlığı söz konusudur (57). Yang ve ark. çalışmasında da nodüler sklerozan KHL tanılı erkek vaka sayısı kadın vaka sayısından az bir farkla fazladır. Çalışmamızda ise nodüler sklerozan KHL tanısı alan 44 erkek, 19 kadın hasta mevcuttur ve literatürden farklı olarak açık farkla erkek baskınlığı söz konusudur. Diğer bir KHL alt tipi olan mikst hücreli KHL tanılı vakaların %70' inin erkek olduğu literatürde belirtilmiştir. Çalışmamızda bu oran %74 olarak saptanmıştır ve literatürle korele niteliktedir. Ayrıca literatürde nodüler lenfosit predominant HL' da da erkek baskınlığından bahsedilmiştir (1). Yang ve ark. çalışmasında da 35 nodüler lenfosit predominant HL tanılı vakanın 25' i erkektir (56). Çalışmamızda yalnızca 5 nodüler lenfosit predominant HL vakası olmakla birlikte bu hastaların 4' ü erkektir.

Çalışmamızda histiyositik ve dendritik hücreli neoplazi tanısı almış 10 hastanın 8' i erkektir. WHO 2008 sınıflamasında langerhans hücreli histiyositozis vakalarında erkek/ kadın oranının 3,7/ 1 olduğu belirtilmiştir. Vaka sayımız az olmakla birlikte WHO 2008 sınıflaması ile uyumlu olarak erkek baskınlığı mevcuttur (1).

5. 3. Yaş

Çalışmamızda en sık görülen matür B hücreli neoplazilerden olan plazma hücreli miyelom, DBBHL, NOS, KLL, mantle hücreli lenfoma ve folliküler lenfomanın en sık görüldüğü yaşa bakıldığında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bunlar arasında folliküler lenfoma daha genç hastalarda izlenmiştir.

WHO 2008 sınıflamasına göre DBBHL, NOS vakaları genelde erişkinlerde görülmektedir ve ortalanca yaş 7. dekat olarak hesaplanmıştır. Bununla birlikte çocuk ve genç erişkinlerde de görülebilmektedir (1). Yang ve ark. çalışmasında DBBHL gene geniş bir yaş aralığını kapsayarak 3-93 yaş aralığında izlenmiştir. Ortanca yaş 55 olarak saptanmıştır (56). Başka çalışmalarda da DBBHL, NOS tanılı hastalarda ortalanca yaş 70 ve 56,6 olarak belirtilmiştir (52, 61). Çalışmamızda DBBHL, NOS

tanısı alan hastaların yaş aralığı 1' den 96' ya kadar geniş bir aralığı kapsamaktadır. Ortanca yaş 65' tir ve genel itibariyle bu sonuç literatüre göre uyumlu niteliktedir.

Plazma hücreli miyelom WHO 2008 sınıflamasına göre çocuklarda izlenmemektedir ve erişkin yaş hastalığıdır. Vakaların %90' dan fazlası 50 yaşın üzerindedir. Ortanca yaş 70' dir (1). Lee ve ark. çalışmasında en sık 59 yaş civarında izlenmiştir (52). Çalışmamız da literatürle uyumlu olarak bu tanı sadece erişkin hastalarda mevcuttur Ortanca yaş 64 olarak saptanmıştır.

Literatürde KLL tanısı için ortanca yaş 64 ve 65 olarak belirtilmektedir (1, 52). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ortalama yaş 67 yaş olarak saptanmıştır.

Çalışmalarda mantle hücreli lenfoma tanılı hastalarda ortanca yaş 60 ve 59,5 olarak belirtilmiştir (1, 52). Çalışmamızda da bu tanıyı alan hastalar erişkin yaş grubundadır (44-89 yaş) ve çalışmalarda korele olarak ortalama yaş 61 olarak saptanmıştır.

Literatüre göre folliküler lenfoma erişkinlerde görülmektedir. Genelde hastalar 6. dekatta tanı almaktadır (1, 64). 20 yaş altında folliküler lenfoma nadir görülmektedir (1, 65, 66). Başka çalışmalarda da en sık görülme yaşı 55 ve 54 olarak belirtilmiştir (52, 56). Çalışmamızda folliküler lenfoma tanılı 29 hasta da erişkindir ve literatürle uyumlu olarak ortanca yaş 58' dir.

MALT lenfoma da erişkinlerde izlenmektedir ve WHO 2008 sınıflamasına göre ortanca yaş 61' dir (1). Çalışmamızda 38- 81 yaş aralığındaki hastalarda bu tanı mevcuttur. Ortanca yaş 60,5 olarak saptanmıştır.

Tüylü hücreli lösemi WHO 2008 sınıflamasına göre orta yaş ve ileri yaş hastalığıdır ve ortanca yaş 50' dir (1). Çalışmamızda da erişkinlerde bu hastalık mevcuttur ve ortalama yaş 57 olarak saptanmıştır.

Burkitt lenfomanın sporadik formları esas olarak çocuk ve genç erişkinlerde görülmektedir (67-69). Erişkin hastalarda ortanca yaş 30 olarak saptanmıştır (1). Chen ve ark. çalışmasında Burkitt lenfoma 5-87 yaş aralığında izlenmiştir (51). Başka bir çalışmada ortanca yaş 36 olarak saptanmıştır (52). Yapılan çalışmalarda en sık görülme yaşı diğer matür B hücreli neoplazilere göre daha düşüktür (52, 55, 56). Çalışmamızda da Burkitt lenfoma tanısı alan hastalarda en küçük yaş 3, en büyük yaş 77' dir. Literatürle uyumlu olarak genelde çocuk ve genç erişkinlerde izlenmektedir. 17 vakanın 7' si 18 yaş ve altındadır. Ortanca yaş 40' tır ve literatürle korele olarak diğer matür B hücreli neoplazilere göre daha düşüktür

Lenfoplazmasitik lenfoma da genelde erişkinlerde izlenmektedir ve WHO 2008 sınıflamasına göre ortanca yaş 60' dır (1). Çalışmamızda da 10 lenfoplazmasitik lenfoma tanılı hasta 62- 75 yaş aralığındadır.

Nodal marjinal zon lenfoma da erişkinlerde izlenmektedir ve WHO 2008 sınıflamasına göre ortanca yaş 66' dır (1). Çalışmamızda bu tanıyı alan hasta sayısı 8' dir ve ortanca yaş 59 olarak saptanmıştır.

Ekstranodal NK- T hücreli lenfoma, nazal tip genelde erişkinlerde görülmektedir (1). Başka çalışmalarda ortanca yaş 54 ve 51 olarak belirtilmiştir (52, 61). Çalışmamızda da erişkinlerde bu tanı mevcuttur ve 24-72 yaş aralığında izlenmektedir. Yüksek ekstranodal NK- T hücreli lenfoma, nazal tip yüzdesiyle dikkat çeken Yang ve ark. çalışmasında, diğer çalışmalara göre daha küçük yaşlarda saptanmış olup yaş aralığı 1-82' dir (56).

MF erişkin- ileri yaş hastalığıdır. Bununla birlikte çocuk ve adölesanlarda da görülebilmektedir (1). Çalışmamızda da en düşük yaş 20' dir ve ortanca yaş 53,5 olarak saptanmıştır.

Literatürde de MF için ortanca yaş, anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfomaya göre düşük bulunmuştur (61). Çalışmamızda MF tanılı vakalar için ortanca yaş 53,5

olarak saptanmış olup literatürle uyumlu olarak ektranodal NK- T hücreli lenfoma-nazal tip ve anjioimmünoblastik T hücreli lenfomaya göre daha düşüktür.

Literatüre göre ALK (+) anaplastik T hücreli lenfoma en sık ilk 3 dekatta görülmektedir (1, 70, 71). ALK (-) anaplastik T hücreli lenfoma, ALK (+) tipten farklı olarak daha ileri yaşta izlenmektedir ve 40-65 yaş aralığında görülmektedir (1). Çalışmamızda ALK (+) anaplastik T hücreli lenfoma tanılı 3 hastanın en küçüğü 7 yaşındadır. En ileri yaştaki hasta 80 yaşındadır. ALK (-) anaplastik T hücreli lenfoma tanılı 5 hastada ortanca yaş 58' dir. Çalışmamıza göre de literatürle uyumlu olarak ALK (-) anaplastik T hücreli lenfoma, ALK (+) tipine göre daha ileri yaştaki hastalarda saptanmıştır.

Periferel T hücreli lenfoma, NOS tanılı hastaların çoğu erişkindir. Çocuklarda çok nadir olarak görülebilmektedir (1). Yang ve ark. çalışmasında da 12- 90 yaş aralığında izlenmiştir ve ortanca yaş 55 olarak saptanmıştır (56). Aoki ve ark. çalışmasında ortanca yaş 68' dir (61). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak periferel T hücreli lenfoma, NOS tanısı 15-83 yaş aralığında izlenmiştir ve ortanca yaş 62 olarak saptanmıştır.

Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma WHO 2008 sınıflamasına göre 30-50 yaş aralığında saptanmıştır (1). Başka çalışmalarda ortanca yaş ayrı ayrı 36 ve 21 olarak bulunmuştur (52, 56). Çalışmamızda 19- 60 yaş aralığında izlenmektedir. Ortanca yaş 48 olarak saptanmıştır. Bu yaş literatüre göre daha yüksektir. Bunun sebebi sadece bu tanıya sahip 5 vakamızın olmasıdır.

Nodüler sklerozan KHL 15-34 yaş aralığında pik yapmaktadır (1). Yang ve ark. çalışmasında en sık 29 yaş civarında görülmüştür (56). Çalışmamızda geniş bir yaş aralığında (5-89) tespit edilmiştir ve literatürle uyumlu olarak ortanca yaş 28 olarak saptanmıştır.

Mikst hücreli KHL en sık 38 yaş civarında izlenmektedir (1). Yang ve ark. çalışmasında da ortanca yaş 31 olarak belirtilmiştir (56). Çalışmamızda da literatürle

uyumlu olarak ortanca yaş 38 olarak saptanmıştır. Ayrıca nodüler sklerozan KHL ve mikst hücreli KHL vakalarının yaş aralığı hemen hemen aynı olmasına karşın nodüler sklerozan varyant daha genç hastalarda görülmüştür. Literatüre bakacak olursak çalışmamızdaki gibi nodüler sklerozan KHL tanısı mikst selüler varyanta göre daha genç hastalarda saptanmıştır (56, 58, 61).

Literatüre göre lenfositten zengin KHL vakalarının ortanca yaş değeri nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma ile benzerdir. Ayrıca lenfositten zengin KHL , KHL' nin diğer alt tiplerine göre daha yüksek yaşlarda izlenmektedir (1, 72). Çalışmamızda bu tanıya sahip yalnızca 1 hasta mevcut olup hasta 54 yaşındadır.

Lenfositten fakir KHL' lar literatüre göre en sık 30-37 yaş aralığında izlenmektedir (1, 73, 74). Bizim çalışmamızda bu tanıya sahip 48 yaşında tek bir hasta mevcuttur.

Langerhans hücreli histiyositoz çocukluk çağı hastalığıdır (1). Çalışmamızda bu tanıya sahip hem çocuk hem de erişkin hastalar mevcuttur. En küçük yaş 1, en ileri yaş 38' dir. Ortanca yaş da 7 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda langerhans hücreli histiyositoz tanılı 9 hastanın 7' si çocuktur. Histiyositik sarkom infanttan ileri yaşa kadar geniş bir yaş aralığında izlenebilmekle birlikte vakaların çoğu erişkin yaştadır (ortanca yaş: 52) (1, 75-77). Çalışmamızda bu tanıya sahip 55 yaşında bir hasta mevcuttur.

5. 4. Yerleşim Yeri:

Batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda NHL' ların %24-48' i ektranodal bölge tutulumuyla tanı almıştır. Asya' da ise daha yüksek yüzdeler elde edilmiştir (56, 78-80). Örneğin Pakistan' da %42, Kuveyt' te %45, Japonya' da %46,6, Kore' de %55, Tayland' da %58,7 ve Çin' de %44,9-%61,4 oranında ektranodal bölge tutulumu saptanmıştır (56). Çalışmamızda NHL vakalarının (matür B hücreli

neoplaziler ve matür T/ NK hücreli neoplaziler) %48,1' i ektranodal bölgeden tanı almıştır. Bu sonuç batı ülkelerine göre yüksektir. Bahsettiğimiz Asya ülkelerinde yapılan çalışmaların sonuçlarıyla ise örtüşmektedir. Lenfomaların ektranodal bölge tutulum yüzdeleri arasındaki bu farkta genetik ve etnik faktörler etkilidir (56). Ektranodal NHL' larda en sık tutulan bölgenin GİS olduğu literatürde belirtilmiştir (78-80). Çalışmamızda da aynı şekilde NHL' lar arasında en sık tanı alınan ektranodal bölge GİS' tir. GİS' ten sonra ikinci sırayı Waldeyer halkası almaktadır.

Tayland' da yapılan bir çalışmada NHL' lar arasında en sık tutulan bölge üst sindirim yolu olarak rapor edilmiştir (tonsil, sinonazal bölge, oral kavite ve nazofarinks). İkinci sırayı ise GİS almaktadır (58). Çalışmamızda da üst sindirim yolundan tanı alan NHL vakalarının toplam sayısı 62' dir (52 vaka Waldeyer halkasından, 10 vaka nazal kaviteden). Bu sayı çalışmamızda GİS' ten tanı alan 55 vaka sayısından fazladır. Bu sıralama Tayland' daki çalışma ile uyumlu niteliktedir.

Amerika' da yapılan bir çalışmada NHL' ların %24' ü ektranodal bölge tutulumuyla tespit edilmiştir ve ilk sırayı GİS almaktadır (%36,7). İkinci sırada Waldeyer halkası gelmektedir (%16,8) (81). Yunanistan' da da %50,3' lük dilimle ilk sırayı GİS, %7' lik dilimle 2.sırayı Waldeyer halkası almıştır (82). Türkiye' de yapılan bir çalışmada gene GİS ilk sıradadır (%66,5) ve bunu Waldeyer halkası (%8,7) izlemektedir (59). Gene ayrı ayrı Tayvan, Hong Kong ve Danimarka' da yapılan çalışmalarda da NHL' lar arasında en sık tutulan ektranodal bölge GİS olarak saptanmıştır (83-85). Çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak ilk sırayı GİS almaktadır. Yüzdeler dilimine bakacak olursak çalışmamızdaki NHL vakalarının %26,5' i GİS' ten tanı almıştır ve %25,1' lik dilimle bunu Waldeyer halkası izlemektedir. Çalışmamızdaki GİS' ten tanı alan NHL yüzdesi bahsettiğimiz çalışmalara göre daha düşük olmakla birlikte gene de ilk sırayı almaktadır. Ayrıca çalışmamızda 2. sırada yer alan Waldeyer halkası tutulumu ile GİS tutulumu saptanan hastaların sayısı birbirine çok yakındır. Diğer çalışmalarda Waldeyer halkası tutulum yüzdesi ile GİS tutulum yüzdesi arasında daha fazla bir fark söz konusudur. Çalışmamızda Waldeyer halkası tutulumuyla tanı alan NHL vaka sayısı oranı diğer çalışmalara göre daha yüksektir (Tablo 17) (51). Japonya' da yapılan bir çalışmada

ise ektranodal tutulum gösteren NHL' lar arasında ilk sırayı literatür ve çalışmamızdan farklı olarak Waldeyer halkası almaktadır (%40,2) (86).

Tablo 17: Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda ektranodal tutulum gösteren Non-Hodgkin lenfomaların yerleşim yerleri

Non-Hodgkin lenfomalar	Çalışmamız	Türkiye	Yunanistan	Japonya	Amerika
Ekstranodal tutulum	%48,1	%44,5	%31,6	%45	%24
GİS	%26,5	%66,5	%50,3	%20,2	%36,7
--Mide	%18,8	%28,9	%37,5	%13,4	%23,6
--İnce barsak	%3,9	%33	%12,8	%6,7	%7,5
--Kolon	%3,4	%4,6	-	-	%5,6
--Özofagus	%0,4	-	-	-	-
Waldeyer halkası	%25,1	%8,7	%7	%40,2	%16,8

Doğu Hindistan' da yapılan çalışmada ektranodal NHL' lar arasında primer olarak en sık tutulan bölge 23 vaka ile barsak (ince barsak + kolon) olmuştur. Sonrasında sırasıyla tonsil, mide, parotis, testis, nazofarinks gelmektedir (55). Çalışmamızda ektranodal bölgeden tanı alan NHL' lar arasında en sık 55 vaka ile GİS gelmektedir. Sonra sırasıyla 36 vaka ile tonsil, 17 vaka ile dalak, 15 vaka ile beyin ve 10 vaka ile nazal kavite gelmektedir.

DBBHL, NOS vakaları nodal veya ektranodal yerleşim gösterebilmektedir. Literatüre göre ektranodal bölgeler arasında en sık GİS' ten tanı almaktadır. GİS' te en çok mide ve ileoçekal bölgede görülmektedir. Diğer ektranodal tutulum bölgeleri arasında kemik iliği, testis, dalak, Waldeyer halkası, tükrük bezi, tiroid, karaciğer, böbrek ve adrenal bez sayılabilir (1, 87). Çalışmamızda DBBHL, NOS tanı vakalarında ektranodal bölgeden tanı alan 120 hasta mevcuttur. Bu vakaların çoğu GİS ve Waldeyer halkasından tanı almıştır. GİS' ten tanı alan DBBHL, NOS vakalarının çoğu mideden tanı almıştır ve bu sonuç literatürle uyumlu niteliktedir.

Mantle hücreli lenfoma literatüre göre en sık lenf nodunu tutmakla birlikte dalak ve kemik iliğini de infiltre edebilmektedir. Ekstranodal bölgelerden en sık GİS ve Waldeyer halkası tutulmaktadır (1, 88-91). Çalışmamızdaki 31 mantle hücreli lenfoma vakasınının 28' i lenf nodundan tanı almıştır. Ekstranodal bölgeden tanı alan 3 hastada yerleşim yeri literatürle uyumlu olarak Waldeyer halkası (2 vaka) ve midedir (1 vaka).

Foliküler lenfoma da WHO 2008 sınıflamasına göre genelde lenf nodunu tutmaktadır. Dalak, kemik iliği ve Waldeyer halkasında da tutulum görülebilmektedir (1). Çalışmamızdaki 29 vakanının 28' i lenf nodundan tanı almıştır. Yalnızca 1 vakaya ekstranodal bölge olan tonsilden tanı koyulmuştur.

MALT lenfoma vakalarınının WHO 2008 sınıflamasına göre %50' si GİS' i tutmaktadır. GİS' te de en sık midede görülmektedir (%85). Diğer yerleşim yerleri arasında tükürük bezi, akciğer (%14), baş- boyun (14), oküler adneks (%12), deri (%11), tiroid (%4), meme (%4) sayılmaktadır (1). Çalışmamızdaki 24 vakanının 23' ü ekstranodal bölgeden tanı almıştır. Ekstranodal bölgeler arasında en sık GİS' ten tanı alınmıştır (%30,4). GİS' te de literatürle uyumlu olarak en sık midede görülmüştür. GİS' ten sonra akciğer (%17,4) ve tükürük bezi (%17,4), deri (%13), tiroid (%8,7), lakrimal bez (%8,7) ve konjonktiva (%4,3) gelmektedir. Çalışmamızdaki MALT lenfoma tanısı alınan ekstranodal bölgeler ve yüzdeleri literatürle benzer niteliktedir.

Burkitt lenfoma vakalarında literatüre göre ekstranodal tutulum nodal tutulumdan daha fazladır ve hastaların çoğu abdominal kitle ile başvurmaktadır (1, 92). Abdominal kitle en sık ileoçekal bölgede izlenmektedir (1). Çalışmamızda da 17 hastanının 12' sine ekstranodal bölgeden tanı koyulmuştur. Ekstranodal tutulum gösteren olguların çoğu da literatürle uyumlu olarak abdominal kitleden tanı almıştır.

ALK (+) DBBHL genelde lenf nodu tutulumu veya mediastinal kitle ile kendini göstermektedir (1). Çalışmamızda bu tanıya sahip yalnızca 1 hasta mevcut olup hasta tonsilden tanı almıştır.

Periferik T hücreli lenfoma, NOS vakalarının çoğu periferik lenf nodu tutulumu ile saptanır. Bazen primer olarak ektranodal tutulum yapabilmektedir. Ektranodal bölgelerden en sık deri ve GİS tutulumu ile kendini göstermektedir. Hastalığın generalize formunda kemik iliği, karaciğer, dalak ve ektranodal dokular tutulabilir (1, 93). Çalışmamızdaki periferik T hücreli lenfoma, NOS tanılı 13 vakanın 12' si literatürle uyumlu olarak lenf nodundan tanı almıştır. 1 vakaya da splenektomi materyalinden tanı koyulmuştur.

Ektranodal NK-T hücreli lenfoma, nazal tip tanısı WHO 2008 sınıflamasına göre neredeyse her zaman ektranodal tutulumla saptanır. Bunlar arasında prototipik olarak nazal kavite tutulur. Diğer ektranodal bölgelerden en sık deri, yumuşak doku, GİS ve testis tutulmaktadır (1). Çalışmamızda bu tanıya sahip yalnızca 4 hasta mevcut olup hastaların 2' si nazal kaviteden tanı almıştır. Diğer hastalar da deri ve kolondan tanı almıştır.

Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma primer olarak genelde lenf nodunu tutmaktadır. Hemen hemen her hasta generalize LAP ile başvurmuştur (1). Çalışmamızda da bu tanıya sahip 8 hasta da literatürle uyumlu olarak lenf nodundan tanı almıştır.

Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma en sık jejunum ve ileumdan tanı almaktadır. Duodenum, mide, kolon veya GİS dışında da görülebilir fakat nadirdir (1). Çalışmamızda yalnızca 1 vaka mevcuttur. Bu hasta da genelde beklenen jejunum ve ileumdan değil kolondan tanı almıştır.

ALK (+) anaplastik T hücreli lenfoma tüm lenf nodlarını tutabilmekle birlikte ektranodal tutulumla da karşımıza çıkabilmektedir. Ektranodal bölgelerden en sık deri, kemik, yumuşak doku, akciğer ve karaciğerde tutulum mevcuttur (1, 71, 94, 95). Çalışmamızdaki 3 ALK (+) anaplastik T hücreli lenfoma tanılı hastanın 2' si boyun lenf nodundan tanı almıştır. 1' i beklenmeyen bir lokalizasyon olan kolondan tanı almıştır. Bu hasta birkaç ay sonra aynı tanıyı deri biyopsisinden de almıştır.

Hastanemizde hastaya ait yeterli klinik bilgi olmadığı için bu neoplazinin primer olarak kolonu infiltre edip etmediği bilinmemektedir.

ALK (-) anaplastik T hücreli lenfoma da ALK (+) tipi gibi tüm lenf nodlarını ve ektranodal bölgeyi tutabilmektedir. Ektranodal bölgelerden kemik, yumuşak doku ve deri tutulumu görülebilir (1). Çalışmamızdaki ALK (-) anaplastik T hücreli lenfoma tanılı 5 vakanın 3'ü nodal, 2' si Waldeyer halkası tutulumuyla karşımıza çıkmıştır. Waldeyer halkası biyopsilerinden tanı alan hastaların aynı zamanda multipl boyun LAP' ları mevcuttur. Bu hastalarda bu lenfoid neoplazinin primer olarak Waldeyer halkasından geliştiğini söyleyemeyiz.

Doğu Hindistan' da yapılan çalışmada HL tanılı vakaların çoğu (%65,7) servikal lenf nodu tutulumuyla kendini göstermiştir. Sonrasında sırasıyla aksiller lenf nodları (%21,3), mediastinal lenf nodları (%8,3) ve diğer lenf nodları gelmektedir (55). Çalışmamızda HL tanılı vakaların hepsi lenf nodundan tanı almıştır ve ilk sırayı %53,2' lik oranla servikal lenf nodları almaktadır. Sonrasında sırasıyla aksiller (%15,3), mediastinal (%11,3), inguinal (%11,3) ve intraabdominal (%6,5) lenf nodları gelmekte olup literatür ile uyumlu niteliktedir.

KHL' lar en çok servikal bölge lenf nodunu tutmaktadır (%75). Bunu mediasten, aksiller ve paraortik bölge lenf nodları takip etmektedir. Nadir olarak da mezenterik veya epitroklear lenf nodları da tutabilir. Primer olarak ektranodal bölge tutulumu nadirdir (1). Laurent ve ark. çalışmasında da KHL vakaları en sık servikal bölge lenf nodu tutulumuyla kendini göstermiştir. İkinci sırada mediastinal lenf nodları gelmektedir (96). Bu 2 çalışmada da en sık servikal bölge lenf nodu tutulmuştur ve 2. sırada mediastinal lenf nodu gelmektedir. Çalışmamızdaki KHL vakalarının 65' i (%56) boyun lenf nodundan tanı almıştır. Sonrasında sırasıyla 17 vaka ile aksiller, 14 vaka ile mediastinal, 12 vaka ile inguinal ve 8 vaka ile intraabdominal lenf nodları gelmektedir. Servikal bölge lenf nodundan tanı alma oranı açık farkla ilk sıradadır ve bu durum literatürle uyumlu niteliktedir. Literatürden farklı olarak çalışmamızda boyun lenf nodundan sonra 2. sırayı mediastinal lenf nodu değil aksiller lenf nodu almıştır. Bununla birlikte

çalışmamızda aksiller lenf nodundan tanı alan vakalar, mediastinal lenf nodundan tanı alan vakalara göre yalnızca 3 hasta fazladır.

Nodüler sklerozan KHL vakalarının WHO 2008 sınıflamasına göre %80' i mediastinal tutulum ile karşımıza çıkmaktadır (1). Çalışmamızdaki 61 nodüler sklerozan KHL tanılı vakaların çoğu boyun lenf nodundan tanı almıştır (33 vaka, %54,1). Mediastinal bölge lenf nodundan tanı alan hasta sayısı 8' dir (%13,1) ve bu oran literatüre göre düşüktür. Literatürde daha çok mediastinal lenf nodu tutulumuyla karşımıza çıkarken çalışmamızdaki vakaların çoğu boyun lenf nodundan tanı almıştır.

Mikst hücreli KHL, nodüler sklerozan tipin aksine genelde periferik lenf nodundan tanı almaktadır. Mediastinal lenf nodu tutumu nadirdir (1). Çalışmamızda toplam 53 mikst hücreli KHL tanılı hasta olup bunların 32' si boyun lenf nodundan tanı almıştır (%60,4). Mediastinal bölgeden tanı alan 6 hasta mevcuttur (%11,3). HL' nin bu alt tipinde de ilk sırayı boyun lenf nodu almıştır ve genelde periferik lenf nodlarından tanı koyulduğu için literatürle uyumlu niteliktedir.

Lenfositten zengin KHL tipik olarak periferik lenf nodlarını tutmaktadır. Literatüre göre mikst hücreli KHL gibi mediastinal tutulum nadirdir (1, 72, 74). Lenfositten fakir KHL genelde retroperitoneal lenf nodlarını, abdominal organları ve Kİ' ni tutmaktadır (1). Çalışmamızda lenfositten zengin ve lenfositten fakir KHL tanısı alan yalnızca 1' er hasta mevcuttur ve hastaların ikisi de aksiller lenf nodundan tanı almıştır. Literatürde lenfositten fakir KHL' nin genelde retroperitoneal lenf nodlarını tuttuğu belirtilmiştir (1). Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak aksiller lenf nodundan tanı koyulmuştur.

Nodüler lenfosit predominant HL genelde servikal, aksiller veya inguinal lenf nodlarını tutmaktadır. Mediastinal ve kemik iliği tutulumu nadirdir (1). Çalışmamızda bu tanıya sahip 5 vakanın 2' si aksiller, 2' si inguinal ve 1' i servikal lenf nodu tutulumuyla tanı almıştır. Vaka sayısı az olmakla birlikte literatürle uyumlu niteliktedir.

Langerhans hücreli histiyositoz WHO 2008 sınıflamasına göre en çok kemik ve yumuşak doku tutulumuyla karşımıza çıkmaktadır (kafatası, femur, vertebra, pelvik kemik ve kaburga). Daha az oranda lenf nodu, deri ve akciğeri de tutabilmektedir. Bu hastalık tek bir bölgede tutulum ya da multipl tutulum yapabilmektedir. Multipl tutulum yaptığı zaman deri, kemik, karaciğer, dalak ve kemik iliği öncelikle tutulan yerler arasındadır (1). Çalışmamızdaki toplam 9 Langerhans hücreli histiyositoz tanılı hastanın 5' i kemik ve yumuşak dokudan tanı almıştır ve bu sonuç literatürle uyumludur. Diğer hastalar deri, akciğer ve tiroid dokusundan tanı almıştır.

Literatürde histiyositik sarkom tanılı hastalarda tipik olarak ektranodal bölge tutulur (1, 75). Ektranodal bölgelerden en sık intestinal bölge, deri ve yumuşak dokuda infiltrasyon saptanmaktadır (1). Çalışmamızda yalnızca 1 adet histiyositik sarkom tanılı hasta mevcuttur ve bu hasta boyun lenf nodu biyopsisinden tanı almıştır.

6. SONUÇLAR

1- Çalışmamızda 1136 lenfoid neoplazi vakasının %79,2' si matür B hücreli neoplazilerden, %9' u matür T- NK hücreli neoplazilerden, %10,9' u Hodgkin lenfomadan ve %0,9' u histiyositik ve dendritik hücreli neoplazilerden oluşmaktadır.

2- Lenfoid neoplazilerin cinsiyet dağılımında %62,1' i erkek, %37,9' u kadındır. Matür B hücreli neoplazilerin %61,7' si erkek, %38,3' ü kadındır. Matür NK- T hücreli neoplazilerin %52' si erkek, %48' i kadındır. Hodgkin lenfoma' ların %72,6' sı erkek, %27,4' ü kadındır. Histiyositik ve dendritik hücreli neoplazi olgularının %80' i erkek, %20' si kadındır. Bu 4 tip neoplazide de erkek baskınlığı mevcuttur.

3- Matür B hücreli neoplazilerinin WHO 2008 sınıflamasına göre ayrılan alt gruplarından en fazla büyük B hücreli lenfoma izlenmiştir (%28,1). Bunu plazma hücreli miyelom (%28), KLL (%25,6), mantle hücreli lenfoma (%3,4), folliküler lenfoma (%3,2), MALT lenfoma (%2,7) ve tüylü hücreli lösemi (%2,4) izlemektedir.

4- Matür T- NK hücreli neoplazi vakalarının WHO 2008 sınıflamasına göre alt grupları arasında en sık mikozis fungoides görülmüştür (%64,7). Bunu periferik T hücreli lenfoma, NOS (%12,7) ve anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma (%7,8) izlemektedir.

5- Hodgkin lenfoma tanılı hastaların %96' sı klasik Hodgkin lenfoma, %4' ü nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma grubuna girmektedir. Klasik Hodgkin lenfoma alt tipleri arasında en sık nodüler sklerozan KHL (%50,8) izlenmiştir. Ardından sırasıyla mikst hücreli KHL (%43,5), lenfositten zengin KHL (%0,8) ve lenfositten fakir KHL (%0,8) gelmektedir .

6- Matür B hücreli ve matür T- NK hücreli lenfoid neoplazilerin alt tiplerinde çoğunluk olarak ortanca yaş 50-70 yaş aralığındadır.

7- Burkitt lenfomada ortalanca yaş 40' tır. Bu değer diğer matür B hücreli neoplazilere göre daha düşüktür.

8- Nodüler sklerozan KHL, mikst hücreli KHL ve nodüler lenfosit predominant HL'larda ortalanca yaş 50' nin altındadır

9- Nodüler sklerozan KHL vakalarında ortalanca yaş değerinin küçük olması dikkat çekicidir (ortalanca yaş: 28). Bu vakalar KHL' nin diğer varyantlarına göre daha genç yaşta izlenmiştir.

10- Lenfoid neoplazilerin %61,7' si lenf nodundan %38,3' ü ektranodal bölgeden tanı almıştır.

11- Matür B hücreli neoplazi vakalarının 197' si lenf nodundan, 198' i ektranodal bölgeden tanı almıştır. Kemik iliğinden tanı alan 505 vaka mevcuttur. Bu hastaların tanıları plazma hücreli miyelom, KLL, tüylü hücreli lösemi ve primer kutanöz folikül merkezli lenfomadır.

12- Matür T hücreli neoplaziler arasında primer deriden tanı alan (mikozis fungoides ve CD30 (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalık) toplam 67 hasta mevcuttur. Bu olgular hariç tutulduğunda 26 olgu nodal, 9 olgu ektranodal bölgeden tanı almıştır.

13- B hücreli lenfomalar, T- NK hücreli lenfomalar ve Hodgkin lenfoma vakalarında lenf nodundan tanı alan hastaların çoğunluğu boyun lenf nodundan tanı almıştır.

14- Ektranodal bölgeden tanı alan B hücreli lenfomalar arasında en çok tutulan bölgeler GİS (%26,8) ve Waldeyer halkasıdır (%25,3). GİS' ten tanı alan vakaların büyük bir kısmı mide kökenlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008. p. 157-367.
2. Berti E, Gianotti R, Alessi E. Unusual cutaneous histiocytosis expressing an intermediate immunophenotype between Langerhans' cells and dermal macrophages. *Arch Dermatol.* 1988;124(8):1250-3.
3. Feuerhake F, Kutok JL, Monti S, Chen W, LaCasce AS, Cattoretti G, et al. NFkappaB activity, function, and target-gene signatures in primary mediastinal large B-cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma subtypes. *Blood.* 2005;106(4):1392-9.
4. Liu YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:275-306.
5. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood.* 2006;107(1):265-76.
6. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, Yu X, Gaulard P, Gascoyne RD, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med.* 2003;198(6):851-62.
7. Savage KJ, Monti S, Kutok JL, Cattoretti G, Neuberg D, De Leval L, et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2003;102(12):3871-9.
8. Traverse-Glehen A, Pittaluga S, Gaulard P, Sorbara L, Alonso MA, Raffeld M, et al. Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(11):1411-21.
9. Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International TCLP. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4124-30.
10. Hamilton-Dutoit SJ, Raphael M, Audouin J, Diebold J, Lisse I, Pedersen C, et al. In situ demonstration of Epstein-Barr virus small RNAs (EBER 1) in acquired

immunodeficiency syndrome-related lymphomas: correlation with tumor morphology and primary site. *Blood*. 1993;82(2):619-24.

11. Prevot S, Hamilton-Dutoit S, Audouin J, Walter P, Pallesen G, Diebold J. Analysis of African Burkitt's and high-grade B cell non-Burkitt's lymphoma for Epstein-Barr virus genomes using in situ hybridization. *Br J Haematol*. 1992;80(1):27-32.

12. Quintanilla-Martinez L, Kumar S, Fend F, Reyes E, Teruya-Feldstein J, Kingma DW, et al. Fulminant EBV(+) T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome. *Blood*. 2000;96(2):443-51.

13. Kanegane H, Bhatia K, Gutierrez M, Kaneda H, Wada T, Yachie A, et al. A syndrome of peripheral blood T-cell infection with Epstein-Barr virus (EBV) followed by EBV-positive T-cell lymphoma. *Blood*. 1998;91(6):2085-91.

14. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med*. 1995;332(18):1186-91.

15. Du MQ, Bacon CM, Isaacson PG. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 and lymphoproliferative disorders. *J Clin Pathol*. 2007;60(12):1350-7.

16. Colt JS, Davis S, Severson RK, Lynch CF, Cozen W, Camann D, et al. Residential insecticide use and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(2):251-7.

17. Hartge P, Colt JS, Severson RK, Cerhan JR, Cozen W, Camann D, et al. Residential herbicide use and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(4):934-7.

18. Zhang Y, Sanjose SD, Bracci PM, Morton LM, Wang R, Brennan P, et al. Personal use of hair dye and the risk of certain subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Am J Epidemiol*. 2008;167(11):1321-31.

19. Jarrett RF. Viruses and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2002;13 Suppl 1:23-9.

20. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang JS, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1324-32.

21. Ferhanođlu B. Erişkinlerde lenfomalar. İÜ Cerrahpařa Tıp Fakóltesi Sürkli Tıp Eđitimi Etkinlikleri. 2005; 45(45):209-48.
22. Bergsagel PL, Kuehl WM. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene*. 2001;20(40):5611-22.
23. Dierlamm J, Baens M, Wlodarska I, Stefanova-Ouzounova M, Hernandez JM, Hossfeld DK, et al. The apoptosis inhibitor gene API2 and a novel 18q gene, MLT, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Blood*. 1999;93(11):3601-9.
24. Remstein ED, James CD, Kurtin PJ. Incidence and subtype specificity of API2-MALT1 fusion translocations in extranodal, nodal, and splenic marginal zone lymphomas. *Am J Pathol*. 2000;156(4):1183-8.
25. Lones MA, Pinkus GS, Shintaku IP, Said JW. Bcl-2 oncogene protein is preferentially expressed in Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease of the nodular sclerosis subtype. *Am J Clin Pathol*. 1994;102(4):464-7.
26. Rosai J. Rosai ve Ackerman'ın Cerrahi Patolojisi. 10 ed. İstanbul: Elsevier; 2015. p. 1806-64.
27. Ioachim HM, LJ. Ioachim's Lymph Node Pathology. 4 ed: Lippincott Williams&Wilkins; 2008. p. 293-446.
28. Molina TJ, Lin P, Swerdlow SH, Cook JR. Marginal zone lymphomas with plasmacytic differentiation and related disorders. *Am J Clin Pathol*. 2011;136(2):211-25.
29. Falini B, Tiacci E, Liso A, Basso K, Sabattini E, Pacini R, et al. Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1). *Lancet*. 2004;363(9424):1869-70.
30. Rosai J. Rosai and Ackerman'ın Cerrahi Patolojisi. Özdamar řO, Özkara SK, editors. İstanbul: Elsevier; 2015. p. 1957-95.
31. Naeim F, Rao PN, W.W. G. Hematopathology Morphology, Immunophenotype, Cytogenetics and Molecular Approaches. 1 ed: Elsevier Inc.; 2008. p. 316-20.
32. Peterson LC, Brown BA, Crosson JT, Mladenovic J. Application of the immunoperoxidase technic to bone marrow trephine biopsies in the classification of patients with monoclonal gammopathies. *Am J Clin Pathol*. 1986;85(6):688-93.

33. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma [Internet]. Erişim adresi: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/89/11/3909.long>.
34. Levine GD, Dorfman RF. Nodular lymphoma: an ultrastructural study of its relationship to germinal centers and a correlation of light and electron microscopic findings. *Cancer*. 1975;35(1):148-64.
35. Scoazec JY, Berger F, Magaud JP, Brochier J, Coiffier B, Bryon PA. The dendritic reticulum cell pattern in B cell lymphomas of the small cleaved, mixed, and large cell types: an immunohistochemical study of 48 cases. *Hum Pathol*. 1989;20(2):124-31.
36. Tilly H, Rossi A, Stamatoullas A, Lenormand B, Bigorgne C, Kunlin A, et al. Prognostic value of chromosomal abnormalities in follicular lymphoma. *Blood*. 1994;84(4):1043-9.
37. Barista I, Tekuzman G, Firat D, Baltali E, Kansu E, Kars A, et al. Non-Hodgkin's lymphomas in Turkey: eighteen years' experience at the Hacettepe University. *Jpn J Cancer Res*. 1994;85(12):1200-7.
38. Chan ACLC, J.K.C. Diffuse large B cell lymphoma. 1 ed: Elsevier, Saunders; 2011. p. 349-82.
39. Zinzani PL, Dirnhofer S, Sabbatini E, Alinari L, Piccaluga PP, Stefoni V, et al. Identification of outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma. Immunohistochemical profiling of homogeneously treated de novo tumors with nodal presentation on tissue micro-arrays. *Haematologica*. 2005;90(3):341-7.
40. Sjo LD, Poulsen CB, Hansen M, Moller MB, Ralfkiaer E. Profiling of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry: identification of prognostic subgroups. *Eur J Haematol*. 2007;79(6):501-7.
41. Hsi ED. Hematopathology. 1 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007. p. 259-82.
42. Knowles DM. Neoplastic Hematopathology. 2 ed. Philadelphia: A Wolters Company; 2001. p. 1-324.
43. Dogan A, Attygalle AD, Kyriakou C. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2003;121(5):681-91.

44. Ree HJ, Kadin ME, Kikuchi M, Ko YH, Go JH, Suzumiya J, et al. Angioimmunoblastic lymphoma (AILD-type T-cell lymphoma) with hyperplastic germinal centers. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(6):643-55.
45. Kojima M, Nakamura S, Itoh H, Motoori T, Sugihara S, Shinkai H, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma with hyperplastic germinal centers: a clinicopathological and immunohistochemical study of 10 cases. *APMIS.* 2001;109(10):699-706.
46. Said JW, Sassoon AF, Shintaku IP, Kurtin PJ, Pinkus GS. Absence of bcl-2 major breakpoint region and JH gene rearrangement in lymphocyte predominance Hodgkin's disease. Results of Southern blot analysis and polymerase chain reaction. *Am J Pathol.* 1991;138(2):261-4.
47. Schmid C, Sargent C, Isaacson PG. L and H cells of nodular lymphocyte predominant Hodgkin's disease show immunoglobulin light-chain restriction. *Am J Pathol.* 1991;139(6):1281-9.
48. Bayerl MG, Bentley G, Bellan C, Leoncini L, Ehmann WC, Palutke M. Lacunar and reed-sternberg-like cells in follicular lymphomas are clonally related to the centrocytic and centroblastic cells as demonstrated by laser capture microdissection. *Am J Clin Pathol.* 2004;122(6):858-64.
49. Morton LM, Turner JJ, Cerhan JR, Linet MS, Treseler PA, Clarke CA, et al. Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood.* 2007;110(2):695-708.
50. Szumera-Cieckiewicz A, Galazka K, Szpor J, Rymkiewicz G, Jesionek-Kupnicka D, Gruchala A, et al. Distribution of lymphomas in Poland according to World Health Organization classification: analysis of 11718 cases from National Histopathological Lymphoma Register project - the Polish Lymphoma Research Group study. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(6):3280-6.
51. Chen WL, Tsai WC, Chao TY, Sheu LF, Chou JM, Kao WY, et al. The clinicopathological analysis of 303 cases with malignant lymphoma classified according to the World Health Organization classification system in a single institute of Taiwan. *Ann Hematol.* 2010;89(6):553-62.
52. Lee MY, Tan TD, Feng AC, Liu MC. Clinicopathological analysis of 598 malignant lymphomas in Taiwan: seven-year experience in a single institution. *Am J Hematol.* 2006;81(8):568-75.
53. Sharma M, Mannan R, Madhukar M, Navani S, Manjari M, Bhasin TS, et al. Immunohistochemical (IHC) Analysis of Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)

Spectrum According to WHO/REAL Classification: A Single Centre Experience from Punjab, India. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(1):46-9.

54. Gross SA, Zhu X, Bao L, Ryder J, Le A, Chen Y, et al. A prospective study of 728 cases of non-Hodgkin lymphoma from a single laboratory in Shanghai, China. *Int J Hematol.* 2008;88(2):165-73.

55. Mondal SK, Mandal PK, Roy SD, Chattopadhyay S, Roy S, Biswas PK. Malignant lymphoma in Eastern India: a retrospective analysis of 455 cases according to World Health Organisation classification. *J Cancer Res Ther.* 2014;10(2):354-8.

56. Yang QP, Zhang WY, Yu JB, Zhao S, Xu H, Wang WY, et al. Subtype distribution of lymphomas in Southwest China: analysis of 6,382 cases using WHO classification in a single institution. *Diagn Pathol.* 2011;6:77.

57. Yoon SO, Suh C, Lee DH, Chi HS, Park CJ, Jang SS, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in the Republic of Korea: analysis of 5318 cases according to the World Health Organization classification. *Am J Hematol.* 2010;85(10):760-4.

58. Sukpanichnant S. Analysis of 1983 cases of malignant lymphoma in Thailand according to the World Health Organization classification. *Hum Pathol.* 2004;35(2):224-30.

59. Isikdogan A, Ayyildiz O, Buyukcelik A, Arslan A, Tiftik N, Buyukbayram H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases. *Ann Hematol.* 2004;83(5):265-9.

60. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, Maclennan KA, Muller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood.* 2012;120(24):4795-801.

61. Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. *Pathol Int.* 2008;58(3):174-82.

62. Salles GA. Clinical features, prognosis and treatment of follicular lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007:216-25.

63. Au WY, Gascoyne RD, Klasa RD, Connors JM, Gallagher RP, Le ND, et al. Incidence and spectrum of non-Hodgkin lymphoma in Chinese migrants to British Columbia. *Br J Haematol.* 2005;128(6):792-6.

64. 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):3909-18.
65. Finn LS, Viswanatha DS, Belasco JB, Snyder H, Huebner D, Sorbara L, et al. Primary follicular lymphoma of the testis in childhood. *Cancer*. 1999;85(7):1626-35.
66. Lorsbach RB, Shay-Seymore D, Moore J, Banks PM, Hasserjian RP, Sandlund JT, et al. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. *Blood*. 2002;99(6):1959-64.
67. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. *Br J Surg*. 1958;46(197):218-23.
68. Magrath IT, Sariban E. Clinical features of Burkitt's lymphoma in the USA. *IARC Sci Publ*. 1985(60):119-27.
69. Wright DH. Burkitt's lymphoma: a review of the pathology, immunology, and possible etiologic factors. *Pathol Annu*. 1971;6:337-63.
70. Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, Amin C, Brugieres L, Terrier-Lacombe MJ, et al. ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood*. 1998;91(6):2076-84.
71. Falini B, Pileri S, Zinzani PL, Carbone A, Zagonel V, Wolf-Peeters C, et al. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. *Blood*. 1999;93(8):2697-706.
72. Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann ML, Harris N, Jaffe E, et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):776-83.
73. Allemani C, Sant M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Coebergh JW, Group EW. Hodgkin disease survival in Europe and the U.S.: prognostic significance of morphologic groups. *Cancer*. 2006;107(2):352-60.
74. Shimabukuro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A, Balleisen L, Majunke P, Heil G, et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group trials. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5739-45.

75. Hornick JL, Jaffe ES, Fletcher CD. Extranodal histiocytic sarcoma: clinicopathologic analysis of 14 cases of a rare epithelioid malignancy. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(9):1133-44.
76. Pileri SA, Grogan TM, Harris NL, Banks P, Campo E, Chan JK, et al. Tumours of histiocytes and accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the International Lymphoma Study Group based on 61 cases. *Histopathology*. 2002;41(1):1-29.
77. Vos JA, Abbondanzo SL, Berekman CL, Andriko JW, Miettinen M, Aguilera NS. Histiocytic sarcoma: a study of five cases including the histiocyte marker CD163. *Mod Pathol*. 2005;18(5):693-704.
78. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol*. 1997;8(8):727-37.
79. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Conconi A, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 2: Head and neck, central nervous system and other less common sites. *Ann Oncol*. 1999;10(9):1023-33.
80. Krol AD, le Cessie S, Snijder S, Kluin-Nelemans JC, Kluin PM, Noordijk EM. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Ann Oncol*. 2003;14(1):131-9.
81. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer*. 1972;29(1):252-60.
82. Economopoulos T, Papageorgiou S, Dimopoulos MA, Pavlidis N, Tsatalas C, Symeonidis A, et al. Non-Hodgkin's lymphomas in Greece according to the WHO classification of lymphoid neoplasms. A retrospective analysis of 810 cases. *Acta Haematol*. 2005;113(2):97-103.
83. 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):1586-92.
84. Ho FC, Todd D, Loke SL, Ng RP, Khoo RK. Clinico-pathological features of malignant lymphomas in 294 Hong Kong Chinese patients, retrospective study covering an eight-year period. *Int J Cancer*. 1984;34(2):143-8.
85. d'Amore F, Christensen BE, Brincker H, Pedersen NT, Thorling K, Hastrup J, et al. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. Danish LYFO Study Group. *Eur J Cancer*. 1991;27(10):1201-8.

86. 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):745-72.
87. Chung R, Lai R, Wei P, Lee J, Hanson J, Belch AR, et al. Concordant but not discordant bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma predicts a poor clinical outcome independent of the International Prognostic Index. *Blood.* 2007;110(4):1278-82.
88. Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, Horsman DE, Gascoyne RD. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood.* 1997;89(6):2067-78.
89. Bosch F, Lopez-Guillermo A, Campo E, Ribera JM, Conde E, Piris MA, et al. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer.* 1998;82(3):567-75.
90. Norton AJ, Matthews J, Pappa V, Shamash J, Love S, Rohatiner AZ, et al. Mantle cell lymphoma: natural history defined in a serially biopsied population over a 20-year period. *Ann Oncol.* 1995;6(3):249-56.
91. Swerdlow SH, Habeshaw JA, Murray LJ, Dhaliwal HS, Lister TA, Stansfeld AG. Centrocytic lymphoma: a distinct clinicopathologic and immunologic entity. A multiparameter study of 18 cases at diagnosis and relapse. *Am J Pathol.* 1983;113(2):181-97.
92. O'Connor GT. Significant Aspects of Childhood Lymphoma in Africa. *Cancer Res.* 1963;23:1514-8.
93. Rizvi MA, Evens AM, Tallman MS, Nelson BP, Rosen ST. T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006;107(4):1255-64.
94. Brugieres L, Deley MC, Pacquement H, Meguerian-Bedoyan Z, Terrier-Lacombe MJ, Robert A, et al. 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):3591-8.
95. Stein H, Foss HD, Durkop H, Marafioti T, Delsol G, Pulford K, et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood.* 2000;96(12):3681-95.
96. Laurent C, Do C, Gourraud PA, de Paiva GR, Valmary S, Brousset P. Prevalence of Common Non-Hodgkin Lymphomas and Subtypes of Hodgkin Lymphoma by Nodal Site of Involvement: A Systematic Retrospective Review of 938 Cases. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(25):e987.