



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMADA CD99
İMMÜNEKSPRESYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Naile AŞIK

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2011



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMADA CD99
İMMÜNEKSPRESYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Naile AŞIK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Yard. Doç. Dr. Hülya ÖZTÜRK NAZLIOĞLU

Bursa-2011

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	26
Bulgular.....	33
Tartışma ve Sonuç.....	39
Kaynaklar.....	43
Ekler.....	51
Teşekkür.....	55
Özgeçmiş.....	56

ÖZET

Anaplastik büyük hücreli lenfomalar nadir görülen neoplazilerdir. Klinik olarak sistemik ve kutanöz hastalık şeklinde görülürler. Sistemik hastalık; Dünya Sağlık Örgütü'ne göre T/null-cell immüfenotipinde ALK pozitif ve ALK negatif Lenfoma olarak kategorize edilmiştir.

Primer kutanöz hastalık ise kutanöz CD30 pozitif lenfoproliferatif hastalık grubunun subtipi olarak sınıflandırılmıştır. Sistemik hastalığın ALK pozitif ve negatif tipleri, görülme yaşı, prognoz ve genetik özellikler açısından birbirinden farklılıklar gösterir.

Klasik incelemelerde ALK pozitif tiplerin küçük hücreli paterni; periferik T hücreli lenfoma, başka şekilde sınıflandırılmayan lenfomalar ve diğer küçük hücreli neoplazilerle karışabilmektedir.

ALK negatif tipin özellikle CD30 pozitifliği olan periferik T hücreli lenfoma ve başka şekilde sınıflandırılmayan lenfomalardan ayrımı oldukça zor olup bu ayırım bazen mümkün olamamaktadır.

CD99; Apoptozis, homotipik adhezyon ve protein transportu gibi hücrel olaylarda rol oynayan transmembran glikoproteinidir. Az sayıda çalışmada anaplastik büyük hücreli lenfomalarda sık CD99 pozitifliği dikkati çekmiştir.

Bu çalışmada da anaplastik büyük hücreli lenfomalardaki CD99 pozitifliği ile bunun diğer parametrelerle ilişkisi araştırıldı.

1996-2008 yıllarında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan 21 sistemik ve 3 kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma çalışmaya alındı. Olgu bloklarından yapılan kesitlere immünohistokimyasal CD99 antikoruna uygulandı. CD99 immunreaktivitesi, ALK pozitif ve negatif olguların immünofenotipik ve klinik (yaş, cinsiyet, evre, performans durumu, uluslararası prognostik indeks, laktat dehidrogenaz, B semptomları, ektranodal tutulum) prognostik özellikleriyle karşılaştırıldı.

İstatistiksel olarak, CD99 ile ALK ekspresyonu arasında ve olguların yaşı ile CD99 ve ALK ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p=0.016$ $p=0.034$, $p=0.020$). CD99 ve ALK ekspresyonu ile klinik prognostik özellikler ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Anaplastik büyük hücreli lenfoma, CD99, ALK, prognostik faktörler

SUMMARY

Relation Between CD99 Immunexpression and Clinicopathologic Parameters in Anaplastic Large Cell Lymphoma.

Anaplastic Large Cell Lymphomas are rarely diagnosed neoplasia. Clinically, they are seen as systemic or cutaneous disease. According to World Health Organization, systemic anaplastic large cell lymphomas are categorized as ALK positive Anaplastic Large Cell Lymphoma and ALK negative Anaplastic Large Cell Lymphoma in T/null-cell immunophenotype. Primary cutaneous disease is classified as a subtype of the cutaneous CD30 positive lymphoproliferative disease group. ALK positive and negative types show distinct features that depend on age, prognosis, and genetics. In classical studies it can be confused with small cell pattern of ALK positive Anaplastic Large Cell Lymphomas, Peripheral T cell Lymphoma, other unclassified lymphomas, or small cell neoplasia.

However, it may be impossible to distinguish ALK negative types from Peripheral T cell Lymphoma or from other types of unclassified lymphoma, which have a common CD30 positivity.

CD99 is a transmembrane glycoprotein that plays a role in cellular events such as apoptosis, homotypical adhesion, and protein transport. Frequent seen CD99 positivity was noted in a few studies which makes the biological role of CD99 worth conducting a research for.

21 systemic and 3 cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma cases were studied in Uludag University Medicine Faculty Pathology Department between the years 1999- 2008. CD99 immunohistochemical stain was applied to the sections obtained from the blocks that belonged to the cases. The CD99 immunoreactivity in the cases was compared with the immunophenotypical and clinical prognostic features of ALK positive and negative cases.

Statistically, CD99 and ALK expression showed a significant relevance with patients' ages ($p=0.016$). There was also a relevance diagnosed between the ages of the cases and CD99 and ALK expressions ($p=0.034$, $p=0.020$ respectively). Other immunophenotypical, clinical prognostic features, and survival time length did not show relevance with one another.

Key words: Anaplastic Large Cell Lymphoma, CD99, ALK, prognostic factors.

GİRİŞ

Hodgkin dışı lenfomalar (HDL); B,T ve doğal öldürücü (NK) hücrelerden köken alan lenfoid sistem tümörleridir. Sıklıkla lenf nodlarından gelişirler ancak tüm organları da tutabilirler (1). Sistemik Anaplastik Büyük Hücreli Lenfomalar (S-ABHL), 2008 yılı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre HDL'ların T-hücreli alt grubunda, ALK-pozitif ve ALK-negatif olmak üzere iki kategoride yer almaktadır. Kutanöz Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (K-ABHL) ise HDL'ların T-hücreli alt grubunda, primer kutanöz CD30 pozitif T hücreli lenfoproliferatif hastalıkların sub grubu olarak sınıflandırılmıştır (2). ABHL'ların tanımında ve sınıflamasında, son 25 yılda birçok değişiklikler meydana gelmiştir (3). ABHL tanısının tanısal parametreleri, DSÖ sınıflamasındaki ABHL kategorisini çok verimli hale getirmesine rağmen ABHL hala heterojendir ve ALK pozitif ABHL ve ALK negatif ABHL olmak üzere iki gruptan oluşmaktadır (4). Yapılan çalışmalarda ABHL olgularında CD99 pozitifliğinin sık görüldüğü, tanısal ve prognostik açıdan önemli bir marker olduğu bildirilmiştir (5-8).

CD99, apoptozis, T-hücreleri ve timositlerin farklılaşması, monositlerin migrasyonu ve lenfositler ile endotelial hücreler arasındaki intersellüler adezyonda rol alan bir transmembran glikoproteinidir (9-12). Yapılan çalışmalarda CD99'un, Ewing sarkom/Primitif Nöroektodermal Tümördeki tanısal kullanımı gösterilmiştir (13). Aynı zamanda geniş bir tümör grubunda da (gastrointestinal ve nöroendokrin tümörler, mide kanseri, akciğerin pleomorfik karsinomu, seks-kord stromal tümörler ve mezenşimal kondrosarkomlar) pozitifliği gösterilmiştir (14-18).

Çalışmalar lenfoblastik lenfoma/lösemi ve myeloid lösemide CD99 ekspresyonu olduğunu göstermiştir. Literatürde, ABHL'larda CD99 ekspresyonu ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır. Bu kısıtlı sayıdaki çalışmalar, ABHL'ların yarısından fazlasının anlamlı CD99 pozitifliği gösterdiğini ortaya koymaktadır (5,6,8,19-21). ABHL'larda CD99 ekspresyonunun sıklığı,

CD99'un ABHL patogenezinde potansiyel rolü bakımından oldukça ilgi çekicidir.

ABHL nadir görülen hematopoetik neoplazm olup erişkin HDL'ların yaklaşık %3'ünü ve çocukluk çağı lenfomaların da %10-20'sini oluşturmaktadır (22) Bu kısıtlı sayıdaki çalışmalar, CD99'un ABHL'daki biyolojik rolünün araştırmaya değer olduğunu düşündürmektedir.

Biz bu tez çalışmasında, 1999-2008 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda ABHL tanısı almış olgularda, CD99 immünoreaktivitesini saptamayı ve sonuçları, olguların immünofenotipik özellikleri ve klinikopatolojik parametreleriyle karşılaştırmayı amaçladık.

I. Hodgkin Dışı Lenfomalar

HDL, lenfoid dokudan kaynaklanan malign bir hastalık grubu olup, etiyoloji, patogenezi, klinik davranış, hücre kökeni ve morfoloji yönünden oldukça heterojen özellikler sergiler.

I.A. Epidemiyoloji

Son yıllarda HDL insidansı giderek artış göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) son 20 yılda HDL'lar iki kat artmıştır (23). HDL'lar her yaşta görülmekle birlikte yaşla beraber sıklık artmaktadır. Tanı sırasındaki ortalama yaş 55-60'tır Erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla görülmektedir. Batı ülkelerinde kanser grubu olarak beşinci sıklıkta olup altıncı ölüm nedenidir (24). HDL histolojik alt tiplere göre dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir (25) HDL'ların son 20 yıldaki artışından Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu, mesleki maruziyet, tanının yaygınlaşması ve lenfoma sınıflamasındaki değişiklikler gibi faktörler sorumlu tutulmakla birlikte, nedeni tam olarak açıklanamamıştır (26).

Ülkemizde yeterli ve kapsamlı bir veri sistemi bulunmadığı için insidans, prevalans veya ölüm oranlarını doğru olarak bildirmek mümkün olmamıştır. Avrupa ve Amerika verileri ülkemizi birebir

yansıtmayacağı için Türkiye kaynaklı veri tabanları oluşturulması bir gereklilik halini almıştır.

I.B. Sınıflama

HDL'lar B hücre, T hücre ve NK hücrelerinden köken alan, klonal lenfoid sistem tümörleridir (1). Lenfositler, hematopoietik kök hücrelerden gelişirler. Hücre yüzeyindeki reseptörlere göre de farklı morfolojiler sergilerler. Lenfoid tümör hücreleri, B ve T hücre farklılaşma aşamasında duraksamış bu öncül hücrelerin klonal çoğalmasından oluşmaktadır. Kromozomal translokasyonlar HDL olgularının %90'ında gösterilmiştir. Bu translokasyonlar, onkogen aktivasyonunu veya tümör baskılayıcı gen aktivasyonunu hızlandırır (1, 23). HDL'lar klinikopatolojik olarak heterojen hastalık grubudurlar. Bu yüzden histopatolojik sınıflama, lenfomaların biyolojik davranışlarının, prognozlarının ve tedavi protokollerinin standardizasyonu için oldukça önemlidir. Klinikopatolojik ve immünofenotipik özellikler dikkate alınarak günümüze kadar pek çok sınıflama yapılmıştır. Lenfomalar için günümüzde hala kusursuz bir sınıflama yoktur. HDL sınıflamasında, ilk tanımlandığı yıllardan günümüze kadar çeşitli değişiklikler yapılmıştır. Daha önceleri kullanılan Rappaport, Lukes-Collins, Working Formulation ve KİEL sınıflamaları bugün artık önemlerini yitirmişlerdir ve kullanılmamaktadırlar(27,28).

Son yıllarda immünofenotipik ve moleküler genetik yöntemlerin gelişmesiyle lenfomaların değişik alt tipleri tanımlanmıştır.1994 yılında bir grup hematopatolog, onkolog ve moleküler biyolog bir araya gelerek, daha önce literatürde bildirilmiş olan lenfoma tipleriyle birlikte yeni antiteleri de içine alan yeni bir sınıflama oluşturmuşlardır. Bu yeni sınıflamaya REAL (Revised European American Lymphoma) adı verilmiştir (27,28). 2001 yılında (DSÖ) uluslararası hematopatolog ve onkolog grubunu toplayarak REAL sınıflamasını tekrar gözden geçirmiş ve bazı nadir görülen antiteleri ekleyerek güncelleştirmiştir (4). DSÖ sınıflaması en son 2008 yılında tekrar revize edilmiştir. 2008 DSÖ sınıflamasında tüm HDL'lar, B hücreli ve T hücreli olmak üzere iki ana grupta toplanmakta ve bu gruplar da kendi

aralarında prekürsör (öncü) hücreli ve periferik (matür) hücreli neoplaziler olarak ayrılmaktadır (29). DSÖ sınıflaması Tablo 1’de verilmektedir.

Tablo-1: Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması (29)

Prekürsör hücreli lenfoid neoplaziler

- Prekürsör B lenfoblastik lenfoma/lösemi
- Prekürsör T lenfoblastik lenfoma/lösemi

Matür B hücreli lenfoid neoplaziler

- Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma
- B-hücreli prolenfositik lösemi
- Lenfoplazmasitik lenfoma
- Hairy cell lösemi
- Splenik B hücreli marjinal zon lenfoma; sınıflandırılmayan
 - splenik diffüz kırmızı pulpa küçük B hücreli lenfoma
 - Hair cell lösemi-varyant
- Splenik B hücreli lenfoma/lösemi
- lenfoplazmasitik lenfoma
- Ağır zincir hastalıkları
- Plazma hücreli neoplaziler
 - Kemiğin soliter plazmasitomu
 - Ekstraosseöz plazmasitoma
- Mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marjinal zon lenfoması
- Nodal marjinal zon lenfoma
- Pediatrik nodal marjinal zon lenfoma
- Foliküler lenfoma
- Primer kutanöz follikül merkez hücreli lenfoma
- Mantle hücreli lenfoma
- Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL).NOS (başka şekilde sınıflandırılmayan)
 - T hücre/histiyositten zengin büyük B hücreli lenfoma
 - Santral sinir sisteminin primer DBBHL’sı
 - Primer kutanöz DBBHL, bacak tipi
 - Yaşlıların EBV pozitif DBBHL’sı
- Kronik inflamasyon ile ilişkili DBBHL
- Lenfomatoid granülomatosis
- Primer mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma
- İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
- ALK pozitif büyük B hücreli lenfoma
- Plazmablastik lenfoma
- HHV-8 ile ilişkili Multisentrik Castleman hastalığı zemininde gelişen büyük B hücreli lenfoma
- Primer efüzyon lenfoması
- Burkitt lenfoma
- B hücreli lenfoma,sınıflandırılmayan DBBHL ve Burkitt lenfoma arasında kalan özellikler taşıyan
- B hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan DBBHL ve klasik Hodgkin Lenfoma (KHL) arasında kalan özellikler taşıyan

Matür T hücreli ve NK hücreli lenfoid neoplaziler

- T hücreli prolenfositik lösemi
- T-hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
- Agressif NK hücreli lösemi
- Çocukluk çağıının sistemik EBV (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalığı
 - Çocukluk çağıının sistemik EBV(+) T hücreli lenfoproliferatif hastalığı
 - Hydroa vacciniforme benzeri lenfoma
- Erişkin T hücreli lenfoma/lösemi
- Ekstranodal NK/T-hücreli lenfoma, nasal tip
- Enteropati ilişkili T-hücreli lenfoma
- Hepatosplenik T-hücreli lenfoma
- Subkutan pannikülitis-benzeri T-hücreli lenfoma
- Mikozis fungoides
- Sezary sendromu
- Primer kutanöz CD30 (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar
 - Lenfomatoid papulozis
- Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma**
- Primer kutanöz gamma-delta T hücreli lenfoma
- Periferik T hücreli lenfoma, NOS (başka şekilde sınıflandırılmayan)
- Angioimmunoblastik T hücreli lenfoma
- Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK pozitif**
- Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK negatif**

I.C. Hodgkin Dışı Lenfomalarda Evreleme ve Prognostik Faktörler

1971'den beri Ann Arbor evreleme sistemi kullanılmıştır. Bu sistem hangi hastaların kemoterapi/radyoterapi alacağı konusunda yorum yapma olanağı sağlamıştır (30). Ancak Ann Arbor sisteminde kötü prognostik faktör olan tümör kitlesi büyüklüğü (bulky) göz önüne alınmamıştır. Bu eksikliği gidermek için modifiye Ann Arbor Costwold evreleme sistemi geliştirilmiştir. Bu sistem hastalığın anatomik yayılımına, eşlik eden sistemik semptomlar ve tümör kitlesi büyüklüğüne (bulky) dayanır (31). Modifiye Ann Arbor Costwold evreleme sistemi tablo 2'de verilmiştir.

Bu evreleme sisteminin bazı HDL'lar için yeterli prognostik bilgiyi vermemesi ve tedavi sonuçlarını öngörmeye yetersiz kalması nedeniyle, agresif lenfomalar için 1993'te hastanın yaşı, (≤ 60 yaş ve 60 yaş üstü), performans durumu (0-1 veya 2-4), hastalık evresi (1-2 veya 3-4), tutulumu olan ekstranodal bölge sayısı (> 2), LDH (Laktat Dehidrogenaz) düzeyleri ($> 1 \times$ normal) kullanılarak belirlenen Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) geliştirilmiştir. Hastalar rölatif ölüm risklerine göre 4 gruba ayrılmıştır. Bunlar; düşük ,düşük-orta, orta-yüksek ve yüksek riskli gruptur (31, 32).

Performans durumu (PD), hastaların fonksiyonel kapasitelerinin ölçümüdür. Performans durumu; B semptomları, tümör yayılımı, diğer eşlik eden hastalıklar, yaş gibi parametrelerle ilişkilidir ve hastanın hastalığını nasıl tolere edeceğini gösteren belirteçlerdendir. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skalasına göre PD≥ 2 olması, hastalığa toleransın iyi olmadığını gösterir ve kötü bir prognostik faktördür. ECOG performans değerlendirmesi ve IPI Tablo 3 ve Tablo 4'te belirtilmiştir (31).

Tablo-2: Ann Arbor Evreleme Sistemi ve Costwold modifikasyonu (31).

Evre	Özellikler
I	Tek bir lenf nodu bölgesi(I) veya tek bir organ tutulumu(IE)
II	Diyafiramın aynı tarafında birden fazla lenf nodu bölgesi tutulumu
III	Diyafiramın her iki tarafında lenf nodu tutulumu
IV	Bir veya daha fazla organ tutulumu
Evre I-IV için	
A	Sistemik belirti yok
B	Sistemik belirti var (Sistemik belirti:>38 C olan ateş yüksekliği, gece terlemeleri, son 6 ay içinde vücut ağırlığının >%10 kaybı)
Evre I-III için	
E	Tek bir lenf nodu bölgesi ve tek bir ekstralenfatik bölgenin lokalize tutulumu
X	*10 cm aşan veya mediasteninin 1/3'ünden büyük kitle

*Costwolds evreleme sistemine göre eklenmiştir

Tablo-3: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performans durumu(31).

0	Kısıtlamasız normal aktivite
1	Ayaktan gündelik işlerini, ofis ve ev işlerini yapabiliyor, ağır fiziksel aktiviteler sınırlı
2	Ayakta geçirmesi gereken sürenin <%50'sinde yatağa bağımlı
3	Ayakta geçirmesi gereken sürenin >%50'sinde yatağa veya sandalyeye bağımlı
4	Yatağa bağımlı, yardımsız hiçbir iş yürütemiyor
5	Ölüm olması

Tablo-4: Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) (31)

Prognostik faktörler	
Yaş	>60
Ann Arbor Evresi	Evre III ve IV
Performans durumu	ECOG >2
Serum LDH düzeyi	>1xNormal
Ekstranodal tutulum	>2
Risk kategorisi	Prognostik faktör sayısı
Düşük	0-1
Düşük-orta	2
Yüksek-orta	3
Yüksek	4-5

Histolojik tipin agresif olması, kemik iliği tutulumu, serum LDH yüksekliği (>1xnormal), ileri klinik evre (III ve IV), tanı konulduğu anda yaşın 60'tan fazla olması, Beta 2 Mikroglobulin (B2M) düzeyinin yüksek olması, B semptomlarının varlığı, PD'nun düşük olması, ekstranodal tutulan bölge

sayısının 2 veya daha fazla olması, bulky (10cm den büyük kitle), Ki-67 antijen pozitifliği kötü prognoz kriterleridir (31, 33, 34).

B semptomları; açıklanamayan ateş, yoğun gece terlemesi ,%10'dan fazla kilo kaybı olarak belirtilmiştir. B semptomları ile prezente olan hastaların kemoterapiye yanıtı kötüdür ve ayrıca bu hastalar daha kısa yaşam süresine sahiptir (32). LDH hücre turnover artışını gösterir. Lenfomanın yaygınlığı, ilerleme ve invaziv olma potansiyeli ile ilişkilidir (31, 33, 34).

II. Anaplastik Büyük Hücreli Lenfomalar

II.A.Tarihsel gelişimi

ABHL'nın tanımında son 25 yılda birçok değişiklikler meydana gelmiştir. 1985'te Stein ve arkadaşları CD30 ekspresyonu yapan, koheziv karakterde büyüyen, lenf nodlarında predominant olarak intrasinüzoidal infiltrasyon paterni gösteren, anaplastik büyük lenfoid hücrelerden oluşan bir HDL alt grubunu tanımladılar. Bu neoplazmı Ki-1 lenfoma olarak adlandırdılar (3). Fakat bu isim daha sonra, şu anda DSÖ'nün lenfoid neoplazm sınıflamasında olduğu şekilde, ABHL olarak değiştirildi (29). Stein ve ark.nın 1985 çalışmasında, olguların %75'inin T-hücre kaynaklı, %15'inin B-hücre kaynaklı olduğu ve %7'sinde T ve B hücre belirleyicilerinin saptanmadığı (null-cell) bildirilmiştir (3). Olguların bir kısmında ya geçirilmiş Klasik Hodgkin Lenfoma (KHL) öyküsü bulunmaktaydı ya da eşzamanlı KHL tanısı almıştı. Uzmanlar bu ilk yayında tanımlanan Ki-1 (ABHL) lenfomanın homojen bir antite olmadığını fark ettiler.1985'ten beri yapılan çok sayıda immünofenotipik ve moleküler çalışmalar ile ABHL tanısı yeniden düzenlendi. Bunun sonucu olarak, CD30-pozitif anaplastik büyük B-hücreli lenfoma ABHL kategorisinden çıkarıldı ve Diffüz Büyük B-hücreli Lenfoma grubuna (DBBHL) dahil edildi. Doku spesmenlerinde reaktif olan birçok antikörün geliştirilmesiyle (örneğin Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK1 ve PAX5/BSAP)), şu anki immünohistokimyasal paneller, KHL ile ABHL olgularını güvenilir bir şekilde ayırt edebilmektedir (3,22,35-37).

Çalışmalarda REAL sınıflamasının yeniden gözden geçirilmesiyle, çoğu olguda Hodgkin benzeri ABHL'ların aslında KHL olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda K-ABHL ayrı bir antite olarak tanımlanmıştır (22). 2008 yılında DSÖ sınıflamasına göre S-ABHL kategorisi, T veya null-cell immüfenotipinde, sistemik ALK-pozitif ve ALK-negatif ABHL'ları kapsamaktadır (29). ABHL Kuzey Amerikadaki tüm HDL'ların %2'sini, tüm T-hücreli lenfomaların da %20'sini oluşturur. Bu oran Avrupa ve Asyada daha azdır (38). ALK-pozitif ABHL'lar, tüm ABHL'ların yaklaşık %50-80'ini oluşturur ve gençlerde sık görülür (29).

III. ALK Pozitif Anaplastik Büyük Hücreli Lenfomalar

III.A.Tanım

ALK pozitif ABHL lenfoid hücrelerden gelişen bir T hücreli lenfomadır. Bu lenfoid hücreler genellikle geniş sitoplazmalı ve pleomorfiktir. Sıklıkla at nalı şeklinde nükleusları vardır. Bu hücreler ALK gen translokasyonu, CD30 ekspresyonu ve ALK protein ekspresyonu içerirler. ABHL'ların morfolojik ve fenotipik özellikleri karşılaştırıldığında ALK geni yeniden düzenlenmesi ve ALK proteini eksik ise bu grup ayrı bir kategori olarak değerlendirilir (ALK negatif ABHL). ALK pozitif ABHL'lar CD30 ekspresyonu gösteren anaplastik T ve B hücreli lenfomaların diğer subtiplerinden ve primer K-ABHL'lardan ayırt edilmelidir (29).

III.B. Eski Sınıflamalardaki Sinonimleri

Lukes-Collins: Listelenmemiş (T-immünoblastik sarkoma)

Kiel: Anaplastik büyük hücreli

Working Formulation: Çeşitli kategoriler (Difüz büyük hücreli, immünoblastik)

REAL: Anaplastik büyük hücreli lenfoma (T/null-cell tip).

III.C. Epidemiyoloji

ALK pozitif ABHL'lar çocukluk çağı lenfomaların %10-20'sini ve yetişkin çağı lenfomaların yaklaşık %3'ünü oluşturur. ALK pozitif ABHL'lar yaşamın ilk üç dekadında ve erkeklerde daha sık görülür (E/K oranı 1.5:1) (22,39).

III.D. Tutulum Yerleri

ALK pozitif ABHL'lar hem lenf nodlarını hem de ektranodal bölgeleri sıklıkla tutarlar. En sık tutulan ektranodal alanlar deri, kemik, yumuşak doku, akciğer ve karaciğerdir (29,35,39,40). Santral sinir sistemi ve barsak tutulumu nadirdir. Mediasten hastalık KHL'dan daha az sıklıkta görülür. Kemik iliği tutulumu sıklığı H&E ile analiz edildiğinde yaklaşık %10 bulunmuştur. Fakat immünohistokimyasal boyalar kullanıldığında bu oran %30'a kadar çıkmaktadır (41). Bunun nedeni kemik iliği tutulumunun H&E ile güç fark edilmesidir. ALK pozitif ABHL'ların küçük hücreli varyantında periferik kanda lösemik infiltrasyon görülebilir (42).

III.E. Klinik Bulgular

Hastaların yaklaşık %70'i periferik/abdominal lenfadenopati ile birlikte evre 3-4 olarak tanı alırlar. Sıklıkla ektranodal ve kemik iliği tutulumu ile birlikte dir. Hastalarda %75 oranında B semptomları vardır (özellikle yüksek ateş) (3,21,40).

III.F. Morfolojik Özellikler

ALK pozitif ABHL'lar geniş bir morfolojik spektrum gösterirler. Bütün vakalar ekzantrik, atnalı, veya böbrek şekilli nükleus ve nükleus yanında eozinofilik bir alanın olduğu hücreleri değişik oranlarda içerirler. Bu hücreler "hallmark" hücreleri olarak tanımlanmış olup bütün morfolojik varyantlarda mevcuttur. Hallmark hücreleri tipik olarak büyük hücreler olmalarına rağmen aynı benzer sitolojik özelliklere sahip daha küçük hücreler de görülebilir. Bu hücreler kesin tanının konulmasında önemlidirler. Kesit yüzeyine bağlı olarak bazı hücrelerde nükleer inklüzyonlar görülebilir. Ancak bunlar gerçek inklüzyon değildirler, sadece nükleer membranın invajinasyonlarıdır. Bu morfolojik bulgulara sahip hücreler halka şeklinde (donut tatlısı gibi) olarak refere edilebilir. Sık görülen ALK pozitif ABHL'ların sitoplazmaları küçük hücreleri küçük hücreli neoplazmların aksine sitoplazmaları yoğundur (28,43-45).

Beş ayrı morfolojik patern tanımlanmıştır.

Sık Görülen (common) Patern: Vakaların %60 ında görülür. Bu tümör hücreleri yoğun bir sitoplazmaya sahiptir. Sitoplazmaları bazofilik, berrak, ya

da eozinofilik görülebilir. Halka benzeri (wreath-like) paternde birçok nükleus olabilir ve bu hücreler Reed-Sternberg hücrelerini andırabilir. Nükleer kromatin genellikle ince kümelenmiş olup içerisinde çok sayıda küçük bazofilik nükleoluslar dağılmıştır. Daha büyük hücrelerden oluşan olgularda nükleoluslar daha belirgindir. Ancak eozinofilik inklüzyon benzeri nükleolus nadiren görülebilir (29).

Lenf nodülünün yapısı kısmen silindiğinden tümör hücreleri karakteristik olarak sinuzoidler içerisinde gelişir. Bu görünüm metastatik bir tümörü andırır.

Lenfohistiyositik Patern: %10 oranında görülür. Çok sayıda reaktif histiyositlerle karışmış tümör hücreleriyle karakterizedir. Histiyositler malign hücreleri maskeleyebilir. Malign hücreler genellikle sık görülen paterne göre daha küçük yapıdadır. Neoplastik hücreler çoğunlukla damar çevresinde kümelenirler, ve ALK/CD30 antikoları kullanılarak gösterilebilirler. Bazen bu histiyositler eritrofagositoz yapar.

Küçük Hücreli Patern: %5-10 oranında görülür. Orta büyüklükteki düzensiz nükleuslu neoplastik hücrelere göre daha belirgin olan küçük hücre popülasyonu gösterir. Bazı vakalarda hücrelerin çoğunluğu soluk sitoplazmalıdır ve nükleoluslar santral yerleşimlidir. Bu hücreler sahanda yumurta hücreleri olarak adlandırılır (29). Taşlı yüzük hücrelerine benzer hücreler de nadiren görülebilir (39). Hallmark hücreleri daima mevcuttur ve sıklıkla kan damarları çevresinde yoğunlaşmıştır. Konvansiyonel incelemelerde ABHL'nın bu morfolojik varyantı sıklıkla periferik T hücreli lenfoma (PTHL) ve başka şekilde sınıflandırılmayan (NOS) ile karıştırılır. Periferik kan tutulumu olduğu zaman çiçek benzeri görünümde olan atipik hücreler periferik yayma preparatlarda görülebilir .

Hodgkin Benzeri Patern: %3 oranında görülür. Tümör hücreleri nodüler sklerozan KHL'yı taklit eden morfoloji ile karakterize edilir.

Bileşik Patern: %15 oranında görülür. Bir lenf nodülü biyopsisinde birden fazla patern görülür. Buna da bileşik patern adı konulmuştur .

Diğer histolojik paternlerde tümör hücreleri monomorfik, yuvarlak nükleuslardan oluşabileceği gibi pleomorfik, multinükleer neoplastik dev

hücreler veya işsi hücreler içerebilir. Bu vakalarda stroma miksoid veya ödemli görünümde olup hücreden fakir bir görünüme sahiptir. Bazı vakalarda işsi hücre yoğunluğu yumuşak doku sarkomlarını taklit edebilir. Neoplastik hücreler nadir vakalarda reaktif bir lenf nodülü içerisinde saçılmış halde gözükülebilir. Kapsüler fibrozis ve fibrozisle birlikte tümör nodülleri görülebilir. Bu da metastatik non-lenfoid malignensiyi taklit eder (29).

III.G. İmmünofenotipik Özellikler

Tümör hücreleri golgi bölgesi çevresinde ve hücre membranında CD30 ile pozitif boyanma gösterir (3,29). En kuvvetli CD30 pozitifliği büyük hücrelerde görülür. Daha küçük tümör hücrelerinde CD30 ile zayıf pozitif boyanma, hatta negatif boyanma bile olabilir. Lenfositik ve küçük hücreli paternde en kuvvetli CD30 pozitifliği genellikle kan damarları etrafında kümelenmiş büyük tümör hücrelerinde görülür (43).

ALK, beyin dokusu hariç postnatal dönemde normal hücrelerde bulunmaz (34). Bu nedenle immünohistokimyasal olarak ALK pozitifliği, ALK pozitif ABHL tanısında moleküler testlerin yerini almıştır. ALK boyasında poliklonal antikorunun yerine tercihen monoklonal (fare ya da tavşan) antikor kullanılır, çünkü poliklonal antikor yalancı ALK pozitifliği gösterebilir (29).

ALK, t(2;5)/NPM (nucleophosmin) translokasyonu olan çoğu vakada büyük hücrelerin ALK pozitifliği hem sitoplazmik hem de nükleerdir. Küçük hücreli varyantında ALK pozitifliği genellikle tümör hücrelerinin nükleusunda sınırlıdır. Varyant translokasyon olan vakalarda ALK boyanması membranöz ya da sitoplazmik olabilir (29,44). t(2;5)/NPM translokasyonu olan vakalar belirgin sitoplazmik NPM ekspresyonu gösterirken varyant ALK translokasyonlar sınırlı olarak nükleer NPM ekspresyonu gösterir (45,46).

ALK pozitif ABHL'ların çoğunda epitelyal membran antijen (EMA) pozitifdir. Ancak bazı vakalarda bu pozitiflik tümör hücrelerinde belli bir orandadır. ALK pozitif hücrelerin büyük çoğunluğu bir ya da daha fazla T hücre antijeni pozitifliği gösterir (29). Fakat bazı pan T hücre antijen kaybına bağlı olarak bazı vakalar belirgin olarak null-cell fenotipindedir, ancak bu hücreler genetik olarak incelendiğinde T hücre kökenli oldukları görülür (47). T hücre ve null cell karşılaştırıldığı zaman başka bir ayırıcı fark

bulunmadığından T/null-cell ALK pozitif ABHL tek bir antite olarak değerlendirilmiştir (29).

CD3 en sık ve yaygın kullanılan pan T hücre markerıdır. Vakaların %75'inden fazlasında negatiftir (43,48). CD2, CD5 ve CD4 sıklıkla kullanılan ve belirgin oranlarda olguların %70'inde pozitiflik gösteren T hücre markerlarıdır. Bununla birlikte çoğu olguda sitotoksik ilişkili antijen TIA-1, Granzim B, ve/veya perforin açısından pozitiflik gösterebilir (48,49). CD8 genellikle negatiftir, fakat nadiren pozitif vakalar da vardır. CD43 olguların 2/3'ünde pozitifdir; ancak bu antijen kök spesifikliğı göstermez. Tümör hücreleri değışen oranlarda CD45 ve CD45RO için pozitiflik gösterir. CD25 ile güçlü pozitif boyanma görülür . CD15 ekspresyonu nadiren gözlenir, ve tespit edildiğinde de neoplastik hücrelerin sadece küçük bir kısmı boyanmıştır. KP1 gibi anti CD68 antikorlarında granüler boyanma görülebilir, fakat makrofajlara spesifik formlarda (örneğin PGM1) negatiftir. ALK pozitif anaplastik büyük hücreli vakalar Bcl-2 ile negatif boyanırken EBV ile sürekli negatiftir. SHP1, Clusterin, Bcl-6, C/EDP, serpin A1 ve Fascin antijenleri gibi birçok antijen pozitifliğı görülebilir ancak tanısal önemleri yoktur (29).

III.H. Ayırıcı Tanı

Nadiren DBBHL'lar (immünoblastik/plazmablastik) ALK pozitifliğı ve lenf nodülünde sinüzoidal tip büyüme paterni bulguları ile ABHL'ya benzerler. Bu lenfomalar ALK pozitif ABHL gibi EMA pozitif, fakat CD30 negatiftir. Anaplastik B hücreli lenfomalarda ALK pozitifliğı karakteristik olarak sitoplazmik-sınırlı granülerdir (50).

Rabdomyosarkom, inflamatuvar myofibroblastik tümörler gibi bazı non-hematopietik neoplazmlarda ALK pozitifdir (4, 45, 51). Ancak morfolojik olarak ABHL'lardan ayrılabilir. Bunlar hem CD30 hem de EMA ile negatiftirler (29).

III.I. Genetik Özellikler

ALK pozitif ABHL olgularının yaklaşık %90'ı T hücre antijeninden bağımsız olarak klonal T hücre reseptör rearanjmanı gösterir. Geri kalan olgularda ise T hücre reseptörü veya immüglobulin genlerinin rearanjmanı görülmez (47).

En sık görülen genetik translokasyon kromozom 5 üzerinde bulunan NPM geni ile kromozom 2 üzerinde bulunan ALK geni arasındadır. ALK pozitifliği olan varyant translokasyonlar ALK ile 1, 2, 3, 17, 19, 22 ve X kromozomları üzerinde bulunan partner genler arasında bulunabilir t(2;5), RT-PCR tekniği ile tespit edilebilir, fakat varyant translokasyonlu vakalar, standart RT-PCR tekniği kullanıldığında negatif olacaktır. Bütün bu translokasyonlar ALK geninin upregülasyonunun sonucudur. Fakat subseleler ALK pozitifliğinin dağılımı translokasyonun çeşidine bağlıdır. ALK geni insülin reseptör ailesine ait olan tirozin kinaz reseptörünü kodlar. İnsülin reseptör ailesi normalde lenfositlerde sessizdir. t(2;5)(p23;35) deki NPM, ALK geni ile füzyona uğrar. Böylece NPM'nin N-terminal kısmıyla ALK'nın intrasitoplazmik kısmının birleştiği hayali bir protein oluşur. t(2;5) ile ilişkili olgularda görülen kısmi sitoplazmik, nükleolar boyanma, NPM-ALK proteini ve nükleofosmin arasındaki dimer oluşumu ile açıklanabilir. Diğer yandan NPM'nin N terminal ucundaki dimerizasyon alanları kullanılarak oluşan NPM-ALK homodimerlerinin oluşması ligand bağlantısını taklit eder ve hem ALK katalitik alanların aktivasyonundan hem de ALK proteininin onkojenik özelliklerinden sorumludur.

Karşılaştırmalı genetik hibridizasyon teknikleri göstermiştir ki ALK pozitif ABHL'lar 4,11q ve 13q gen kayıpları ile 7,17p ve 17q nun gen kazanımlarının da içinde bulunduğu sık sekonder kromozomal bozukluk taşımaktadır. Ek olarak, bu çalışma ALK pozitif ABHL ve ALK negatif ABHL'ların sekonder genetik değişimlerinin birbirinden farklı gösterimlerine sahip olduklarını kanıtlamaktadır. Böylece, ALK pozitif ABHL ve ALK negatif ABHL'ların farklı biyolojik antiteler olduğu kavramı da desteklenmektedir (29).

III.J. Gen Ekspresyon Profili

ALK pozitif ABHL ve ALK negatif ABHL'lar moleküler olarak ayrılmıştır (52). ALK pozitif ABHL'nin eksprese ettiği 117 gen arasından Bcl 6, PTPN12 (tirozin fosfataz), serpinA1 ve C/EBP p değeri yüksek 4 popüler genlerdir (29).

III.K. Kabul Edilen Orijin Hücre

Aktive olmuş matür sitotoksik T hücreleridir (29).

III.L. Prognoz

ALK pozitif ABHL'larda sonuçların tahmin edilmesinde IPI skoru değerli bir göstergedir, ancak diğer lenfoma tiplerinde daha az kullanışlıdır (29).

NPM-ALK pozitif ve varyant translokasyon gösteren ALK pozitif ABHL'lar arasında prognoz açısından fark görülmemiştir (39,46,53,54). ALK pozitif ABHL'ların küçük hücreli varyantları tanı sırasında dissemine hastalığa sahip oldukları için diğer ALK pozitif tümörlerle aynı prognoza sahip değildir (29).

ALK pozitif ABHL'lar ALK negatif ABHL'lara göre daha iyi prognoza sahiptirler. ALK pozitif ABHL'larda 5 yıllık sağkalım %80 iken ALK negatif ABHL'larda %48'tir. Savage ve arkadaşları tarafından yapılan pediatrik hastalarda yapılan bir çalışmada 5 yıllık sağkalım %70 olarak bulunmuştur. Başka çalışmalarda serbest sağkalım oranı ALK pozitif ABHL'larda %60, ALK negatif ABHL'larda ise %30 bulunmuştur (55).

Relapslar nadir olmayıp %30 oranında görülebilir. Ancak sıklıkla kemoterapiye sensitivdirler. Allojenik kemik iliği transplantasyonu dirençli vakalarda etkili olabilir (29).

Klinik çalışmalarda ALK pozitifliğinin sağkalım açısından önemli bir prognostik faktör olduğu açıkça gösterilmiştir. Bu yüzden gelecekte klinik çalışmalarla ALK inhibitörlerinin bulunması umulmaktadır (56).

IV. ALK Negatif Anaplastik Büyük Hücreli Lenfomalar

IV.A. Tanım

ALK negatif ABHL'lar CD30 pozitifliği gösteren T hücreli lenfoma olarak tanımlanmıştır. Morfolojik olarak ALK pozitif ABHL'lardan ayrılamazlar. Bu lenfomalarda ALK proteini negatiftir. Çoğu olguda sitotoksik granüler protein ve T hücre belirleyicileri pozitiftir. ALK negatif ABHL'lar primer K-ABHL, Hodgkin lenfoma (HL) ve anaplastik bulgular gösteren CD30 pozitif B/T hücreli lenfomaların subtiplerinden ayrılmalıdır (29).

IV.B. Sinonim

ALK negatif ABHL'lar daha yaşlı hastalarda görülmesi ve daha agresif klinik seyir göstermesi nedeniyle ALK pozitif ABHL'lardan ayrılmalıdır (22). Bu nedenle ALK negatif ABHL DSÖ 2008 sınıflamasında ayrı bir antite olarak sınıflandırılmıştır. ALK negatif ABHL'lar şimdilik geçerli olan matür T hücreli lenfoma spektrumu içerisinde yer almaktadır (29). Bunlarla ilgili çok az sayıda klinikopatolojik çalışma vardır, ve spesifik onkogenik anormallikler tespit edilmemiştir (57). Yani, ALK negatif ABHL'ların, PTHL'nin ve NOS'un arasında net bir ayırım yapılması her zaman söz konusu değildir. Şu anki DSÖ sınıflandırması ALK negatif ABHL'yı matür T hücreli lenfomaların spektrumu içerisinde koşullara bağlı bir antite olarak değerlendirmektedir ve ALK negatif ABHL'ları hem ALK pozitif ABHL'dan hem de PTCL ve NOS'dan ayrı tutmaktadır (29).

IV.C. Epidemiyoloji

ALK negatif ABHL olguları 40-65 yaşları arasında pik yapmaktadır. ALK pozitif ABHL olguları ise ALK negatif ABHL'lardan farklı olarak her yaş grubunda görülebilmektedir. Fakat yaşamın ilk üç dekadında bu olgulara daha sık rastlanmaktadır. ALK negatif ABHL'lı olgularda düşük oranda bir erkek cinsiyet baskınlığı mevcuttur (E:K oranı 1.5:1) (35,36).

IV.D. Tutulum Yerleri

ALK negatif ABHL hem lenf nodlarını hem de ektranodal bölgeleri tutmaktadır. Ektranodal tutulum ALK pozitif ABHL'lara göre daha az sıklıkta görülür. Ektranodal tutulum yerleri kemik, yumuşak doku ve deridir. Deri vakaları primer K-ABHL'lardan mutlaka ayrılmalıdır. Ayrıca, gastrointestinal sistem tutulumu olan vakalar CD30 pozitif enteropati ile ilişkili T hücreli lenfomalardan ayrılmalıdır (29).

IV.E. Klinik Bulgular

Olguların çoğu periferik ve abdominal lenfadenopati ve B semptomlarıyla birlikte evre 3 ve evre 4 olarak tanı alırlar (57).

IV.F. Morfolojik Özellikler

Çoğu vakada nodal ya da ekstranodal normal doku yapısı koheziv büyüyen, solid adalar oluşturan tümör hücreleri tarafından ortadan kaldırılmıştır . Lenf nodülü yapısı korunduğu zaman neoplastik hücreler tipik olarak sinuzoidler ya da T hücrelerinin olduğu alanlarda görülür. Sıklıkla koheziv patern gösterirler, bu da karsinomu taklit edebilir. Eozinofiller ya da sklerotik bulgular görülebilir, fakat bunlar olduğu zaman KHL şüphesi artar. Neoplastik hücreler ALK pozitif ABHL ile benzer morfolojik spektrum göstermelerine rağmen, küçük hücreli varyant saptanmaz. Biyopsilerde tipik olarak bazen belirgin nükleolus içeren geniş pleomorfik hücreler görülür. Multinükleuslu çiçek görünümünde (wreath like) hücreler olabilir, ve mitotik figürler seyrek değildir. Bunlara ek olarak değişen derecede at nalı ya da böbrek şekilli nükleusa sahip eksantrik ALK negatif ABHL hücreleri klasik ALK pozitif ABHL hücreleriyle karşılaştırıldığında daha büyük ve pleomorfik olma eğilimindedir ve yüksek nükleer/sitoplazma oranına sahiptir (46,54,58). Anormal orta-küçük lenfositlerle karışık homojen neoplastik hücre popülasyonu PTHL veya NOS'u akla getirebilir, ancak bunlarda ABHL'lardaki tipik sinüzoidal infiltrasyon ya da ada şeklinde büyüme paterni yoktur. B hücreli olmayan büyük hücreli lenfomalarda özellikle CD30 ile homojen, kuvvetli, golgi bölgesi ve membranöz boyanma mutlaka vurgulanmalıdır. Bu olgular ALK negatif ABHL olarak sınıflandırılabilir. Sevindirici olan ALK negatif ABHL, PTHL ve NOS arasındaki ayırımın klinik olarak majör bir fark yaratmamasıdır (29).

IV.G.İmmünofenotip

Bütün tümör hücreleri, genellikle hücre membranı ve golgi bölgesinde CD30 ile kuvvetli pozitifdir. Bunun yanında sitoplazmik pozitif boyanma da görülebilir. Boyanmanın gücü ve yoğunluğu bütün hücrelerde aynıdır. Bu özellik de ABHL'nın PTHL'dan ayırımında önemli bir rol oynar. PTHL'lar en azından belli hücrelerde CD30 pozitifliği gösterebilirler, yoğunluğu da değişkendir (29).

ALK proteini tespit edilemez. T hücre belirleyicileri genellikle negatif boyanma gösterir. PTHL ve NOS ile karşılaştırıldığında daha az oranda T

hücre belirleyicisi pozitifliği gözlenir. Bu özellikleriyle ALK pozitif ABHL'ya benzerler, fakat olguların yarısından fazlasında bir veya daha fazla T belirleyicisi ile pozitiflik saptanır. CD2 ve CD3, CD5 ile karşılaştırıldığında daha sık pozitiflik gösterir. CD43 daima pozitifdir. CD4 belli oranlarda pozitif olmasına rağmen CD8 pozitifliği nadir görülür. Çoğu vaka TIA-1, Granzim B, perforin gibi sitotoksik markerlarla pozitif boyanma gösterir. Olguların az bir kısmında bazı hücrelerde güçlü EMA pozitifliği gözlenir. Fakat EMA pozitifliği ALK pozitif ABHL'larda daima görülür. PTHL ve NOS'larda ise EMA pozitifliği ara sıra saptanmaktadır. T hücre sitotoksik markerı negatif vakalarda neoplastik hücrelerden zengin KHL ya da diğer büyük hücreli malignensiler (örneğin; embriyonel karsinoma) ekarte edilmelidir. Bu olgularda PAX5 markerı faydalıdır. PAX5, KHL vakalarının çoğunda zayıf pozitif boyanma gösterecektir. Buna rağmen ALK pozitif ve negatif ABHL vakalarının hepsinde PAX5 negatiftir. CD15 pozitifliği KHL şüphesini artırır. Bununla beraber CD15, PTHL ve NOS vakalarında görülebilir (59). Bu vakalar genellikle kuvvetli CD30 pozitifdir. Hem CD15 hem de CD30 pozitifliği gösteren periferik T hücreli neoplazmlar ALK negatif ABHL, PTHL ya da NOS olarak sınıflandırılabilir. Bu vakalar kötü prognoza sahiptirler. ALK negatif ABHL'larda Epstein Barr Virus (EBV) daima negatiftir. EBV'nin pozitif olması KHL'yi akla getirir (29).

Sadece tek bir çalışmada hem ALK negatif hem de ALK pozitif ABHL vakalarında T hücre reseptörü olmadığı rapor edilmiş ve bu şekilde PTHL ve NOS'tan farklı olduğu ortaya konmuştur (48).

Clusterin, ALK pozitif ve ALK negatif ABHL'larda salgılanır. Fakat PTHL ve NOS'ta nadiren salgılanır. Yapılan çalışmaların çoğunda Clusterin ekspresyonu KHL'larda negatif olarak saptanmıştır (60).

IV.H. Ayırıcı Tanı

ALK negatif ABHL'ların ayırıcı tanısı PTHL, NOS ve KHL ile yapılmalıdır. Geçmişte birçok vaka Hodgkin benzeri ABHL olarak tanımlanmıştır. İmmünofenotipik ve genetik çalışmalar ALK negatif ABHL'yi KHL'yi ayırabilir. Buna karşın PTHL, NOS ve ALK negatif ABHL ayrımı her zaman kesin olarak yapılamamaktadır.

DSÖ, ALK negatif ABHL tanısının, hem fenotipik hem de morfolojik özelliklerin ALK pozitif ABHL olgularına çok benzer olması koşuluyla konulması gerektiğini şiddetle savunur ve ALK pozitifliği ya da negatifliğini de tek kriter olarak alır.

ALK negatif ABHL'lar benzer fenotipik ve morfolojik özelliklere sahip primer K-ABHL'dan mutlaka ayrılmalıdır. Çünkü K-ABHL'lar, ALK negatif ABHL'lara göre daha iyi prognoza sahiptir. Bu ayırmada klinik korelasyon önemlidir (29).

IV.I. Genetik

T hücre antijen pozitifliğine bakılmaksızın olguların çoğunda T hücre reseptör geni yeniden düzenlenmesi mevcuttur.

Tekrarlayan primer sitogenetik anormalliklere hiç rastlanmamıştır. İki çalışma ALK negatif ABHL'lı vakaların hem PTHL ve NOS'dan, hem de ALK pozitif ABHL'lardan farklı olduğunu (kromozom kazanımı veya kaybı açısından) işaret etmektedir, yalnız yine de örtüşen özellikleri de bulunabilir. Buna benzer olarak, bazı yayınlanmış gen ekspresyonu çalışmaları ALK negatif ABHL'ların farklı ve kendine özgü bir profili olduğunu göstermektedir; fakat bu sonuçlar PTHL ve NOS'tan ayrılmasında kesin bir kanıt sağlamamıştır (29,52,61).

IV.J. Kabul Edilen Orijin Hücre

Aktive olmuş matür sitotoksik T hücredir (29).

IV.K. Prognoz

Klinik çalışmalar ALK negatif ABHL'ların ALK pozitif ABHL'lara göre daha kötü prognozlu olduğunu göstermiştir. ALK negatif ABHL olguları, PTHL ve NOS olgularına göre daha uzun bir yaşam süresi göstermiş fakat henüz doğrulanmamıştır (46, 57,62).

Bir çalışmada ALK pozitif ve negatif ABHL olguları PTHL ve NOS ile karşılaştırılmış ve prognoz açısından belirli farklar görülmüştür. 5 yıllık sağkalım PTHL ve NOS ile karşılaştırıldığında ALK negatif ABHL'larda daha yüksek oranda bulunmuştur (sırasıyla; %36, %20) (62).

V. CD99

CD99 (MIC2) molekülü çeşitli hücrelerden eksprese edilen 32 kDa moleküler ağırlıkta bir transmembran glikoproteini olup hiçbir protein ailesine ait değildir (63,64). CD99 psödootozomal MIC2 geni tarafından kodlanmaktadır (11). CD99 ekspresyonu kortikal timositlerde, pankreas adacık hücrelerinde, overin granüloza hücreleri ve sertoli hücrelerinde gösterilmiştir. DNA sekans analizinde CD99 proteini üzerinde O-glikozil şeker içeren bir ekstrasellüler alan ile varsayılan transmembran alanı ve kısa bir sitoplazmik alan mevcuttur. CD99'un fonksiyonu tam olarak anlaşılammakla birlikte, hücre ölümü, homotipik adezyon, protein transportu gibi hücreyel olaylarda rol oynadığı bilinmektedir (63).

CD99, T hücreleri üzerinde maturasyona bağlı izomorfizm gösterir ve 3 ayrı epitop tanımlanmıştır; CD99 mAb (monoklonal antikor) O662 tarafından tanımlanmış pan T hücresi epitopu, mAb 12E7 tarafından tanımlanmış epitop, ve mAb D44 tarafından tanımlanmış epitop. Bu son iki epitopun ekspresyonu matür T hücrelerinde sınırlıdır. CD99 birtakım önemli lenfosit fonksiyonlarına aracı olmaktadır. CD99 T hücre adhezyonu, timosit ve B hücrelerinin homotipik agregasyonu ile çift pozitif (CD4+, CD8+) timositlerin apoptozisini regüle eder. T hücresi agregasyonu ve apoptoz, sadece O663 pan T epitopuna antikor bağlanması sonucunda tetiklenir (11).

T hücrelerindeki adezyonu sağlayan majör yolak alfa4beta1-VCAM-1 yolağıdır (alfa4beta7-MadCAM yolak). Bu yolak aynı zamanda T hücre bağlanmasını ve rollingini de sağlamaktadır. Bu yolağı upregüle eden faktörler hakkında çok az şey bilinmektedir (11).

CD99, iki ayrı proteini kodlar. Tam uzun CDD99wt izoformunun yapısı O-glikolize şeker rezidülerinden oluşmuş bir ekstrasellüler bölgeden, transmembran bölgeden ve 36 aminoasitlik intrasitoplazmik bir bölgeden oluşmaktadır (10,12,65). Kısa form CD99sh izoformu CD99'u kodlayan m-RNA'nın alternatif bölünmesiyle oluşur, ve kendisinin intrasitoplazmik fragmanında bir silinmeye sebep olur. İlginç olarak CD99 transkriptlerinin izoformları, hücre tipine spesifik olarak hematopoetik hücrelerde farklı olarak

eksprese edilir ve özellikle CD99wt baskındır (12). Periferik T hücreleri CD99wt ekspresyonu gösterir ancak çift pozitif (CD4+,CD8+) timositlerde her iki izoform eksprese edilir. Bu iki izoformun farklı ekspresyonu farklı fonksiyonel sonuçlara neden olur. CD99sh Jurkat T hücrelerin CD99 ile indüklenmiş hücre adezyonunu gerçekleştirmek için yeterli iken, T hücre apoptozisinde her iki izoformun birlikte ekspresyonu gereklidir. CD99'un minör formu B hücrelerinde adezyonu inhibe etmiş, ancak CD99wt izoformu hücre-hücre adezyonunu kolaylaştırmıştır. Bu durum CD99 geninin lenfositlerin adezyon sürecinde zıt fonksiyonlu 2 ayrı protein ürettiğini göstermektedir (12).

CD99 malign neoplazmlardan Ewing's sarkom ve akut lenfoblastik lösemi hücrelerinden güçlü bir şekilde eksprese olur. Bu neoplazmlarda spesifik fonksiyonları henüz açıklanamamıştır. Ancak yakın zamanda CD99wt izoformun ekspresyonunun osteosarkomda bir onkosupresör gibi davrandığı, Ewing's sarkomda ise malign geridönüşüm (reversion) için CD99 ekspresyonunun kesilmesi gerektiği bulunmuştur (12). Bu da onkosupresör veya onkogen olmak üzere çift etkiye işaret etmektedir(12).

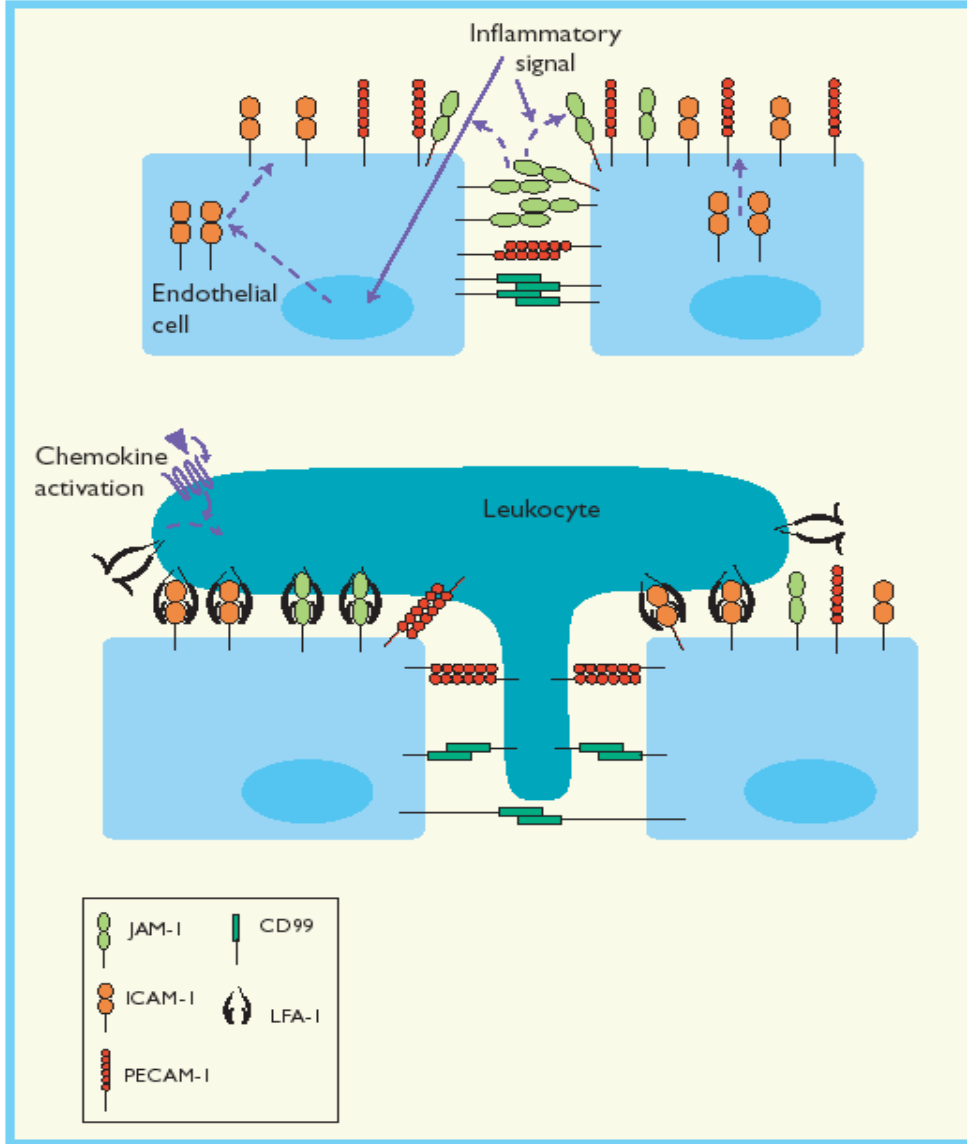
CD99'un ligandı henüz belirlenememiş olmasına rağmen CD99'un timositlerdeki agonist antikor ile birleşmesi sonucu , T hücre reseptörü (TCR) ve major histokompatibilite kompleks (MHC) I-II moleküllerinin ekspresyonunu başlattığı ve ER (endoplazmik retikulum)/Golgi kompleksinden plazma membranına transportu sağladığı bildirilmiştir (66). Ayrıca B hücrelerinde CD99 ekspresyonunun azalması ile HL'nın H-RS (Hodgkin ve Reed-Sternberg) fenotipine dönüşmesine neden olduğu rapor edilmiştir. CD99'dan yoksun hücre yüzeylerinde MHC-I molekülünde azalma görülür. Bu durum H-RS hücrelerinin tipik özelliklerinden biridir. H-RS hücrelerinin MHC-I yüzey molekülü hakkında çok az bilgi vardır. MHC-I molekülünün azalması sadece CD99'un azaldığı hücrelerde değil aynı zamanda spontan olarak CD99 negatif hücrelerde de görülmüştür. CD99'dan yoksun B hücrelerdeki MHC-I moleküllerinin azalmış ekspresyonu, HL'nın H-RS hücrelerinin immün gözetimden kaçış yoludur (66,67).

CD99 molekülü ile başlatılan apoptozis süreci caspas'dan bağımsız olup CD4 ve CD8 ile pozitif timositlerde ve immatür T hücrelerinde gösterilmiştir (68). Aktive olmuş T hücrelerinin programlanmış ölümünde Fas ve TNF reseptörleri büyük rol oynar, ancak Fas ligandı veya tümör nekroz faktöre (TNF) duyarlılığı olmayan T hücrelerini kontrol etmek için immün sistem tarafından kullanılma ihtimali olan ölüm reseptörlerinin doğası henüz ortaya çıkarılamamıştır (68,69). CD99 ile reaksiyona giren birçok monoklonal antikolar (mAb) üretilmiştir ve her bir mAb bir CD99 üzerindeki farklı fonksiyonları olan epitoplara tanır. Örneğin, CD99 molekülü üzerindeki bazı epitoplara tarafından başlatılan Jurkat E6 hücrelerindeki hızlı ölüm sinyalleme göstermiştir ki CD99 bir ölüm reseptörüdür. Geliştirilen iki CD99 mAb, DN16 ve YG32; farklı CD99 molekülleri üzerindeki epitoplara tanır. Fakat YG32'nin CD99'a olan affinitesi DN16'nin affinitesinden daha güçlüdür ve çoğu çalışmalar DN16 epitopu ile sınırlıdır (69) .

Jung ve ark.nın (69) yaptığı çalışmada, YG32 epitopu ve CD99 ligasyonu apoptozise neden olmazken, YG32 sinyalizasyonu Fas agregasyonunun hızlanmasıyla gerçekleşen Fas aracılı apoptozisi arttırdığı görülmüştür. Bu da CD99 epitoplalarının T hücre ölümünde farklı yollarda rol aldığını göstermektedir (69). CD99 epitoplarından bir başkası Ad20 ile yapılan bir çalışmada da caspasdan bağımsız olarak apoptozise neden olduğu gösterilmiştir (68).

Çocuklarda Ewing sarkoma/primitif nöroektodermal tümör tanısı için kullanışlı bir markerdir (13). Bununla birlikte erişkinlerde bazı karsinomlarda (mide ve meme karsinomu, akciğerin pleomorfik karsinomu), testiküler ve ovaryan seks kord tümörlerinde, sinovyal sarkomda ve çeşitli bazı tümörlerde CD99 immünreaktivitesi görülebilir (15-17, 70-73). Hematopoyetik neoplazmlarda CD99 pozitifliği TdT pozitifliği ile ilişkilidir (20). Hematopoetik neoplazmlar üzerinde yapılan çalışmaların çoğu, lenfoblastik lenfoma/lösemi ve akut myelojen lösemideki CD99 immünreaktivitesini göstermiştir (20, 21). Bununla birlikte diğer HDL'larda da CD99 immünreaktivitesi gösterilmiştir (5). ABHL'da CD99 salınımı ile ilgili veriler şu

an için oldukça sınırlıdır. Bu veriler, S-ABHL'ların yarısından fazlasının anlamlı CD99 boyama gösterdiğini ortaya koymaktadır (5-7).



Şekil-1: Adezyon molekülü olarak CD99 un şematik görünümü

VI. Kutanöz Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

Primer deri lenfomaları, histolojik olarak benzedikleri sistemik lenfomalardan çok farklı klinik özellikler ve prognoza sahiptirler. Sistemik

lenfomalardan ayrı sınıflandırılmışlardır (74). K-ABHL DSÖ sınıflamasında HDL'lerin T-hücreli alt grubunda, primer kutanöz CD30 pozitif T hücreli lenfoproliferatif hastalıkların subtipi olarak kategorize edilmiştir (29). Tüm kutanöz lenfomaların yaklaşık %1 -3'ü K-ABHL tipindedir (75). K-ABHL anaplastik, pleomorfik, immünoblastik sitomorfoloji gösteren ve tümör hücrelerinin çoğunluğunun (%75'den fazla) CD30 antijeni eksprese ettiği deri lenfoma türüdür (74). CD30-pozitif ABHL'ların primer nodal ve primer deri olmak üzere iki formu vardır. Primer K-ABHL deriden köken alır ve 60 yaş ortalama ile erişkinlerde ve erkeklerde sık görülür (34,76) Primer K-ABHL iyi bir prognoza sahiptir ve 5 yıllık yaşam şansı yaklaşık %90 civarındadır. Çok az olguda lenf nodları veya kemik iliği, akciğer, santral sinir sistemi gibi deri dışındaki bölgelere yayılım bildirilmiştir (77) Bu neoplazmlar, lenfomatoid papülozisle yakından ilişkili görülebilir veya bir ucunda lenfomatoid papülozisin, diğer ucunda K-ABHL'nin olduğu bir spektrumun parçaları olarak da ortaya çıkabilir (22).

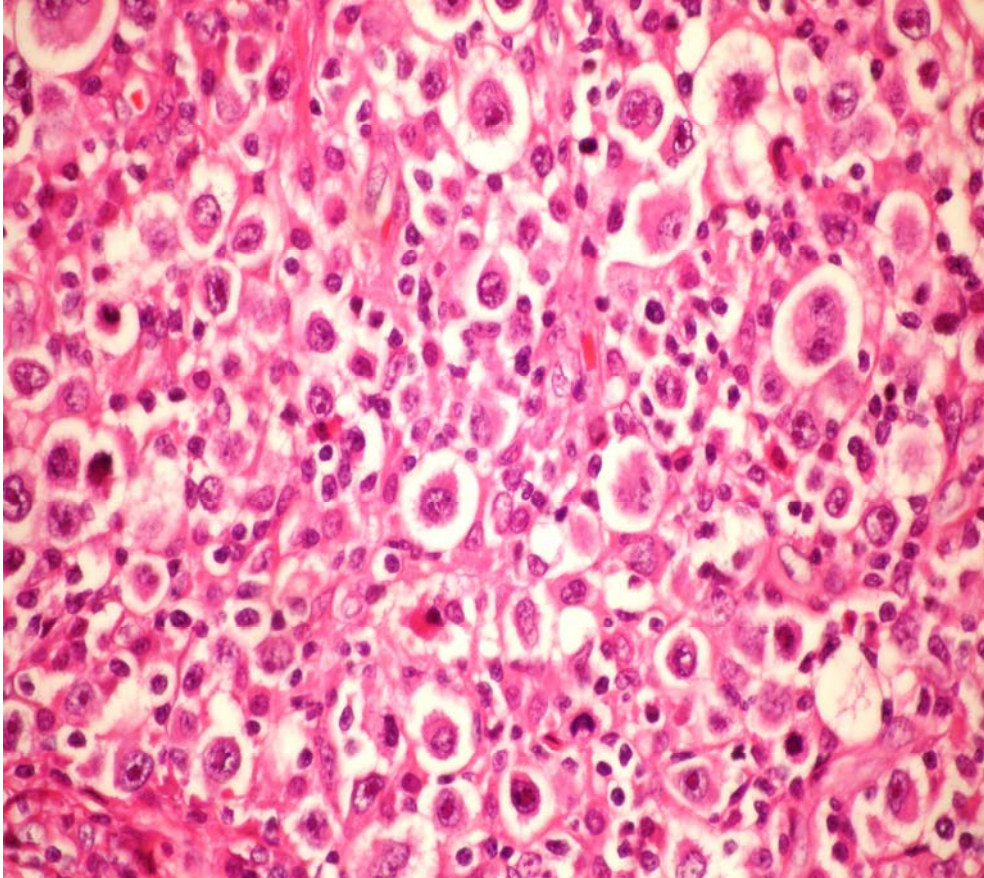
S-ABHL olgularının, yaklaşık %10-20'sinde deri tutulumu olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıcı tanı açısından bakıldığında, ALK-pozitif ABHL olgularını ayırmak problem değildir. Çünkü K-ABHL'da ALK salınımı son derece nadirdir (veya yoktur). Bunun aksine, K-ABHL'yı, deri tutulumu olan sistemik ALK-negatif ABHL'dan ayırt etmek için güvenilir kriterler mevcut değildir. Ek olarak, hangi K-ABHL olgularının, lenf nodlarına veya diğer bölgelere yayılacağını önceden tahmin etmek için de belli kriterler yoktur (4). Sistemik lenfomaların deri infiltrasyonundan da ayrımı önem taşır. K-ABHL genellikle erişkin yaşta görülür; erkek / kadın oranı; 2-3 / 1'dir.

Lezyonlar çoğu zaman tek nodül veya tümör şeklindedir, bazen papüler de olabilir. Bazı tümörler ülserasyon gösterebilir (35, 77) Daha nadir olarak bir alanda toplanan birden fazla tümöral lezyon veya farklı bölgelerde dağınık olarak tümörler gözlenebilir (35). Multifokal lezyonlar K-ABHL 'lı hastaların %20'sinde görülür (74,78).Hastaların %25'inde ikincil olarak bölgesel lenf nodları etkilenebilir ama bu lenfadenopatiler seyri etkilemez (76).

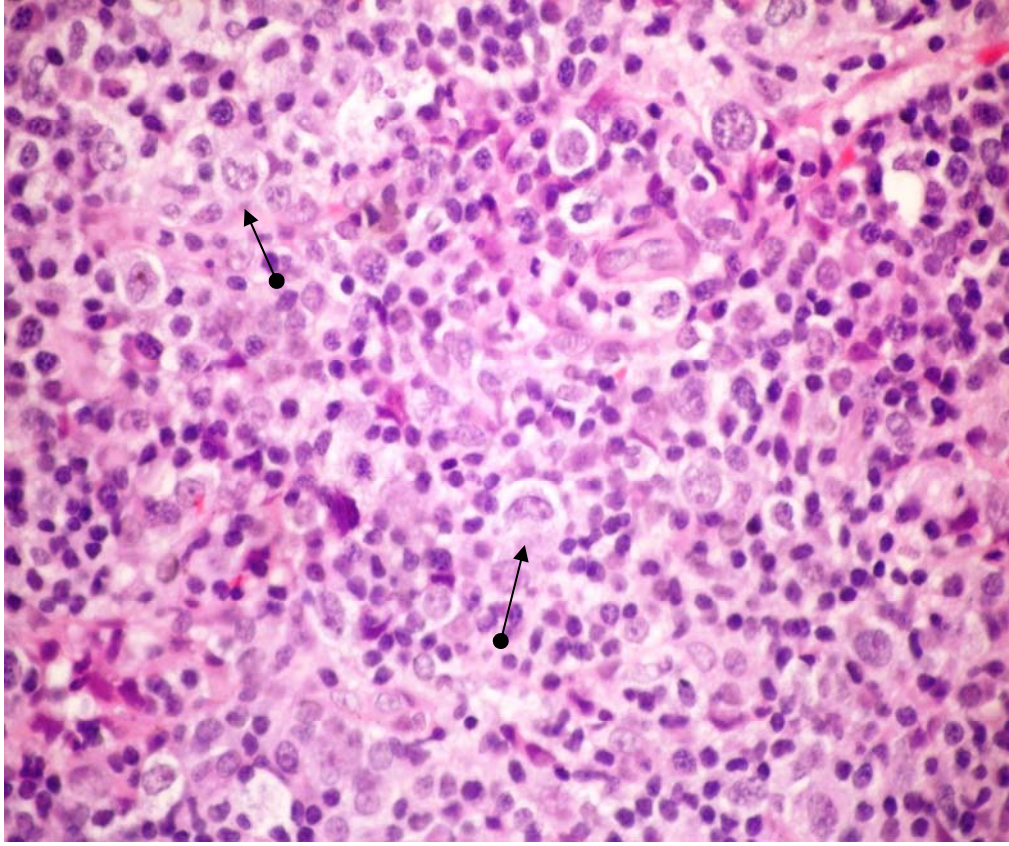
K-ABHL'lar kısmi veya tam spontan regresyon gösterebilir (35). Anaplastik morfoloji gösteren hastalar ile göstermeyen hastalar (pleomorfik veya immünoblastik) arasında klinik görünüm, seyir ve prognoz açısından farklılık gözlenmemiştir (78).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma ile ilgili Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09 Haziran 2009-11/46 nolu etik kurul onayı alınmıştır. 1996-2008 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda ABHL tanısı almış 24 olgu çalışma kapsamına alındı. Tümör dokusuna ait Hemotoksilen&Eozin (H&E) boyalı preparatlar arşivden çıkarılıp tekrar değerlendirildi. Değerlendirme için 2008 DSÖ sınıflaması esas alındı. İmmünohistokimyasal boyamalar için tümörün morfolojisini en iyi temsil eden parafin bloklar seçildi. Eksik olan olgularda CD30, ALK-1, CD2, CD4, CD3 antikoları uygulanarak ABHL tanıları doğrulandı. Parafin bloklardan yapılan kesitlere immünohistokimyasal olarak CD99 uygulandı.



Şekil-2: Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (H&EX400).



Şekil-3: Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (X400),Hallmark hücresi (oklar)

Primer K-ABHL'lı 3 olgu, histolojik olarak benzediği fakat çok farklı klinik özellikler ve prognoza sahip olduklarından, S-ABHL'lı olgulardan ayrı olarak değerlendirildi. 11 olguya ait dosyaya ulaşılabildi. Hastaların potansiyel prognostik önemi olan klinik özellikleri olarak; yaşları, cinsiyetleri, tanı anındaki performans durumları, B semptomlarının varlığı, kemik iliği tutulumu, ektranodal bölge tutulumu, bulky (10cm.den büyük tümör kitlesi) varlığı, evresi, serum LDH düzeyleri kaydedildi. Klinik verilerine ulaşılamayan diğer 13 hastanın yaşı, cinsiyeti ve tümör lokalizasyonu patoloji rapor kayıtlarından elde edildi.

Evre

Hastaların tanı anındaki evreleri Ann Arbor ve modifiye costwold evreleme sistemi kullanılarak belirlendi. Hastalar evre 1, evre2, evre3 ve evre 4 olarak kaydedildi.

B semptomları

38 C üzerinde ateş yüksekliği, gece terlemeleri, son 6 ay içinde vücut ağırlığının >%10'u kadar kaybı olarak tanımlandı ve var/yok olarak kaydedildi.

Performans Durumu

ECOG skalası kullanılarak değerlendirildi. Tanı anındaki PD'ları 0,1,2,3,4 olarak kaydedildi. ECOG skalası kullanılarak değerlendirilen performans durumlarına göre hastalar 0,1 ve 2,3,4 olarak gruplandırıldı.

IPI Skorlaması

Fakültemizdeki biyokimya laboratuvarı referans aralığına göre 243 U/L nin üzerindeki serum LDH düzeyleri yüksek olarak değerlendirildi.

Lenf nodları ve dalak tutulumu nodal hastalık olarak, bunların dışındaki organ tutulumları ise ektranodal hastalık olarak değerlendirildi ve hastalık tutulumu olan ektranodal bölge sayısı 0,1 ve ≥ 2 den fazla olarak kaydedildi. Hastaların IPI skorları hesaplandı. IPI skorlarına göre hastalar; düşük ,düşük-orta , yüksek-orta ve yüksek risk grubu olarak kaydedildi.

Hastaların Yaşam Durumları

Dosyalardaki bilgilerden ve telefon ile ulaşılarak öğrenildi. Genel sağkalım, tanı anından itibaren ölüme veya son kontrole dek geçen süre olarak belirlenip ay cinsinden hesaplandı.

İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi:

İmmünohistokimyasal uygulama için olgulara ait parafin bloklardan 4-5 mikron kalınlıkta kesitler alındı. Hazırlanan kesitler, streptoavidin-biotin-peroksidaz ve mikrodalga antigen retrieval kombinasyon metodu ile boyanan lamalar, parlak alan ışık mikroskopunda (Olympus BX50) incelendi.

İmmünohistokimyasal boyama aşamaları:

1. 2 mikron kalınlıkta kesilip hazırlanan preparatlar etüvde 50-55 C°de 1 gece bekletildi.
2. Kesitler ksilen içinde yirmibeş dakika, absolü alkolde on dakika, 96%' lık alkolde beş dakika bekletildi ve akar su ile yıkandı.
3. Kesitler distile su dolu şaleye dizildi ve yaklaşık on dakika bekletildi.

4. Etrafı kurulandıktan sonra içerisinde %10'luk sitrat buffer solüsyonları bulunan şalelere yerleştirildi. Mikrodalga fırında önce 800 devirde beş dakika, sonra 400 devirde onbeş dakika tutuldu. Mikrodalga fırından çıkarıldıktan sonra oda sıcaklığında yirmi dakika soğumaya bırakıldı.

5. Kesitler soğuduktan sonra üç defa distile suda beşer dakika yıkandı.

6. Distile su dolu şalelerdeki su dökülüp yerine hidrojen peroksit kondu, ve burada onbeş dakika bekletildi. Akar suda yıkandı.

7. Daha önceden hazırlanmış olan fosfat buffered solüsyonunda (PBS 0,01 Ph 7.2) on dakika bekletildi.

8. Kesitler buharlı kabine dizilerek üzerlerine kesitlerin üzerini tamamen kapatacak şekilde Large Volume Ultra V Block (LabVision) solüsyonu damlatıldı ve 10 dakika bekletildi. Burada amaç nonspesifik antikor bağlanmasını engellemektir.

9. Kesitler buharlı kabine dizilerek üzerlerini tamamen kapatacak şekilde primer antikorlar (CD99; 12 E7/DAKO, ALK; ALK-1/ DAKO, CD2 ve CD3; mmAb75/Novocastro, CD4; NCL-CD4-1F6/Leica, CD30; mmBerH2/ DAKO) damlatıldı. Oda sıcaklığında nemli ortamda 90 dakika bekletildi.

10. Kesitlerin üzerindeki fazla solüsyon dökülerek, çeşme suyunda 1-2 dakika yıkandı.

11. PBS solüsyonunda on dakika bekletildi. Dokular çevresindeki fazla solüsyon silinerek uzaklaştırıldı.

12. Kesitler buharlı kabine dizilerek üzerlerini tamamen kapatacak şekilde sekonder antikor (Biotinylated Goat Anti-Polyvalent/LabVision) damlatıldı ve onbeş dakika bekletildi.

13. Kesitlerin üzerindeki fazla solüsyon dökülerek, PBS solüsyonunda on dakika bekletildi. Dokuların çevresindeki fazla solüsyon silinerek uzaklaştırıldı.

14. Kesitler buharlı kabine dizilerek üzerlerini tamamen kapatacak şekilde Streptavidin peroksidaz solüsyonu damlatıldı ve onbeş dakika bekletildi.

15. Kesitlerin üzerindeki fazla solüsyon dökülerek PBS solüsyonunda on dakika bekletildi. Dokuların çevresindeki fazla solüsyon silinerek uzaklaştırıldı.

16. Kesitlere tarife göre hazırlanan DAB kromojen (LabVision) bol miktarda damlatıldı ve 10 dakika bekletildi.

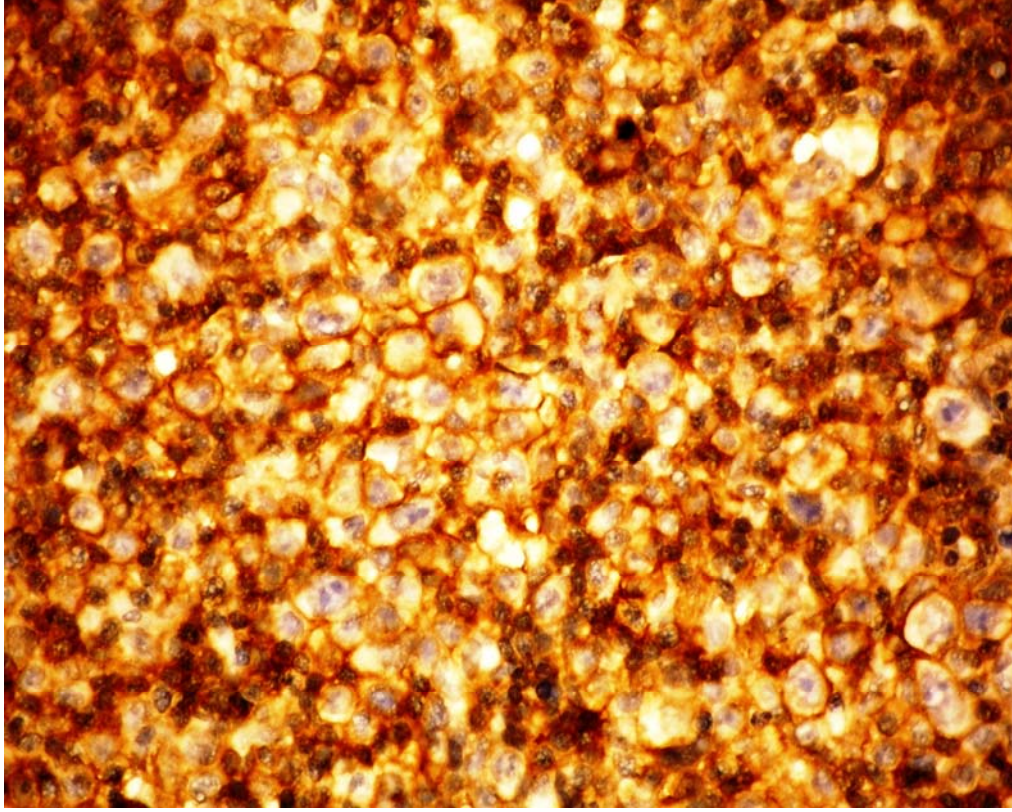
17. Kesitler PBS solüsyonunda, ardından da distile suda yıkandı.
18. Mayer Hematoksilen ile 30-60 saniye süreyle zemin boyanması yapıldı.
19. Daha sonra çeşme suyunda yıkandı.
20. İki-on saniye amonyaklı suda renk değişinceye kadar bekletildi.
21. Çeşme suyunda yıkandı.
22. 96%'lık ve absolü alkollerden sırasıyla geçirildi.
23. Oda sıcaklığında kurumaya bırakılan kesitler ksilen ile temizlenip kapatılarak mikroskopik incelemeye hazır hale getirildi.

CD99 Değerlendirilmesi: Tümör hücrelerinin %70'inden fazlasında diffüz membranöz boyanma olduğunda, tümör CD99 açısından immünreaktif olarak değerlendirildi (5).

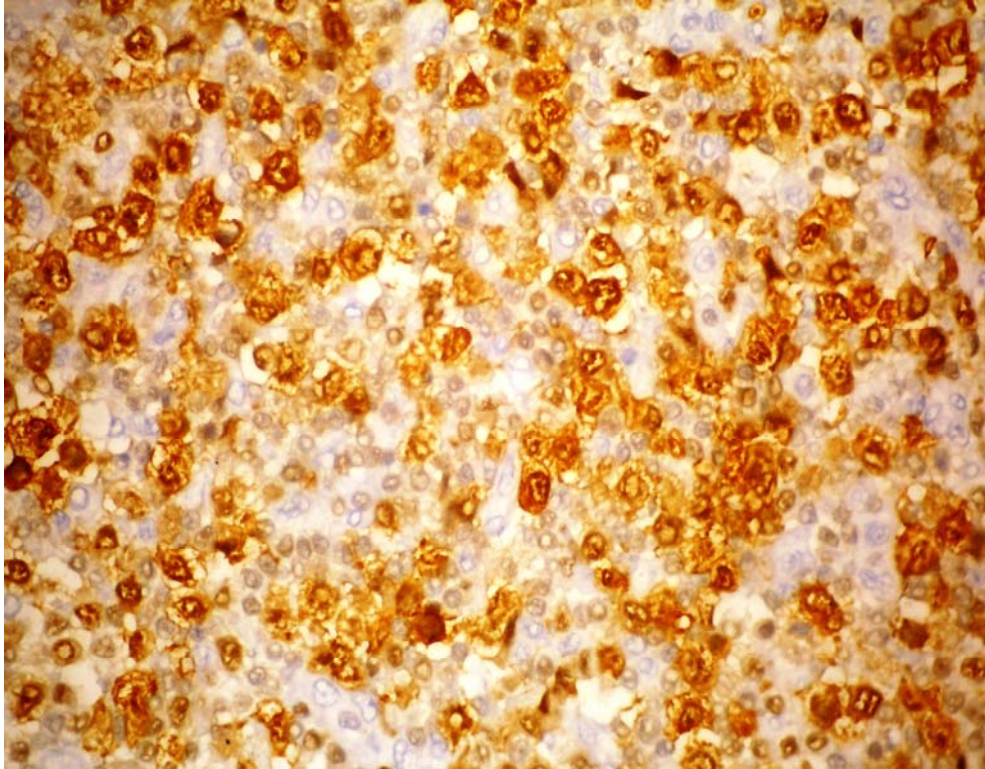
ALK değerlendirilmesi: Tümör hücrelerinde membranöz veya nükleer/sitoplazmik boyanma pozitif olarak değerlendirildi.



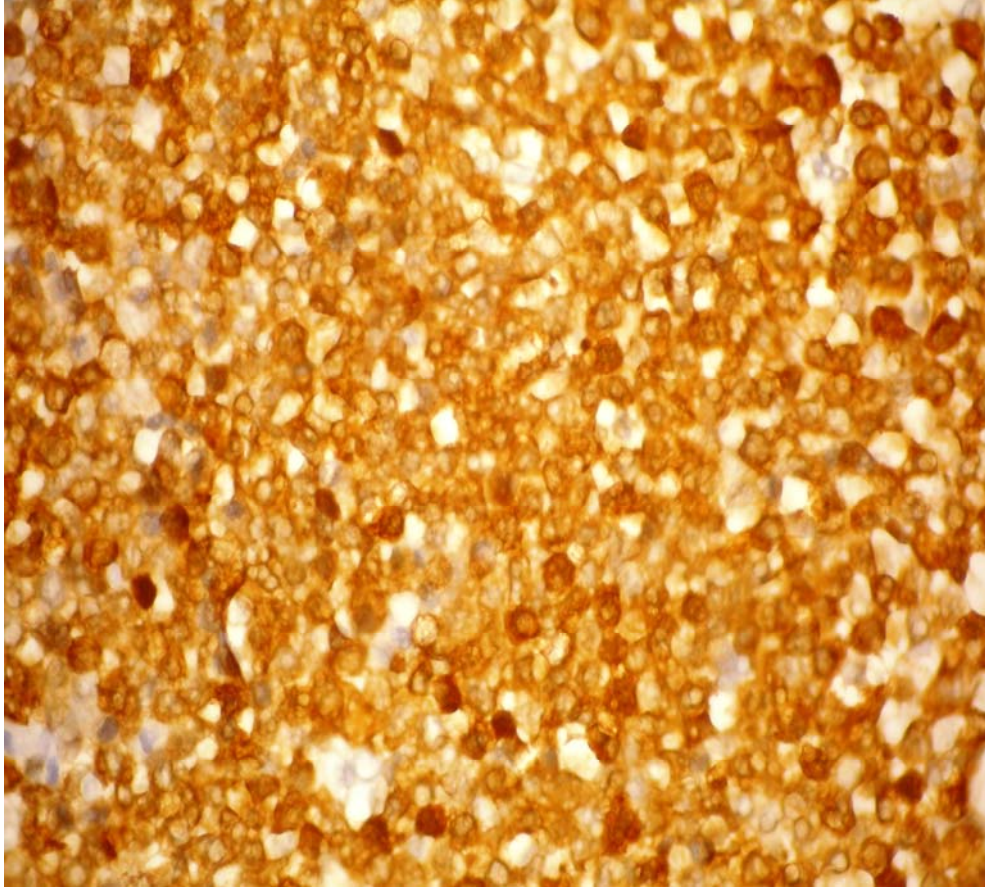
Şekil-4: CD99 ile membranöz boyanma (X200).



Şekil-5: CD99 ile membranöz boyanma (X400).



Şekil-6: ALK ile nükleer/ sitoplazmik boyanma (X400).



Şekil-7: ALK ile sitoplazmik ve membranöz boyanma (X400).

İstatistiksel Analiz

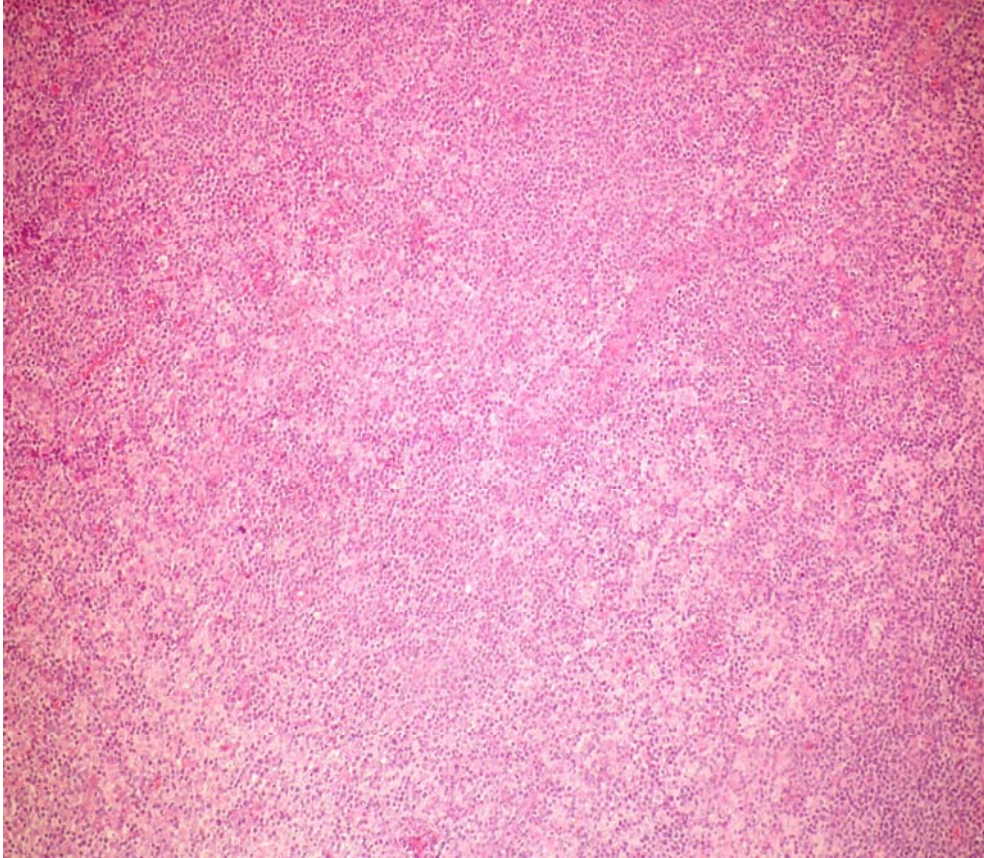
Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim dalı tarafından yapıldı. Verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows 13.0 istatistiksel paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik grupları karşılaştırmak için Pearson ki-kare, Mann-Whitney U testi, T testi, Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sağkalım için Kaplan-Meier analizi yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamlılığının belirlenmesinde P değerinin < 0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı, p değeri > 0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki yok şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

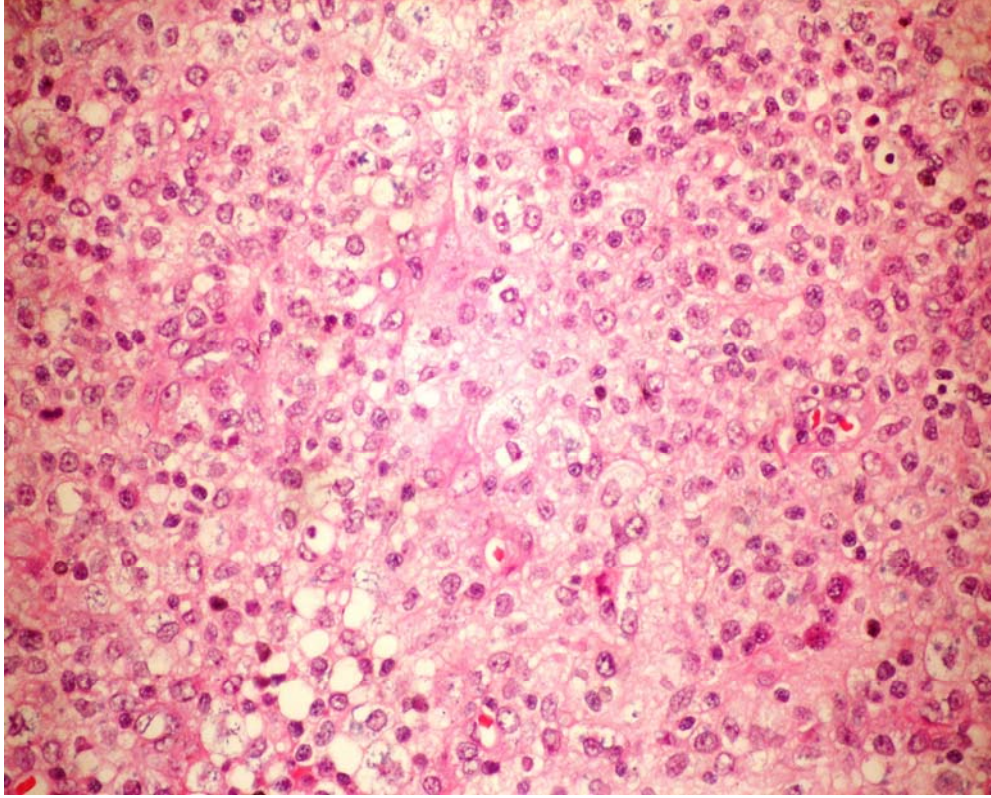
Çalışmamızda S-ABHL'lı olgularımız 10-75 yaş aralığı arasındaydı. Ortalama yaş 35.00 olup 16'sı erkek (%76.7) ve 5'i kadın (%23.3) hastaydı. K-ABHL'lı 3 erkek olgu mevcuttu. Bu olguların yaşları 18, 60 ve 69 idi.

S-ABHL'lı 21 olgunun tümünde T hücre belirteçlerinden (CD2, CD3, CD4, CD8) en az 2 adet çalışıldı. Buna göre 21 olgunun 17'si T-hücre fenotipinde, 4'ü ise null-cell fenotipinde bulundu.

S-ABHL'lı 21 olgunun 1'i küçük hücreli paternde olup diğerleri sık görülen (common) tip olarak tespit edildi.



Şekil-8: Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma-Küçük Hücreli Patern (H&E, X100).



Şekil-9: Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma-Küçük Hücreli Patern (H&E, X400).

Erkeklerin 9'unda (%90) CD99 ekspresyonu mevcut olup 7 olguda (%63.6) CD99 ekspresyonu görülmedi. Kadınlarda 1 olguda (%10) CD99 ekspresyonu mevcut iken 4'ünde (%36.4) CD99 ekspresyonu görülmedi. Olguların cinsiyetleri ve CD99 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.157$) (Tablo 5).

Tablo-5: CD99 ve cinsiyet ilişkisi

CD99 pozitif	CD99 negatif	Cinsiyet
9 (%90)	7 (%63.6)	Erkek
1 (%10)	4 (%36.4)	Kadın

$p=0.157$

17 olgu 60 yaş altında, 4 olgu 60 yaş üstündeydi.60 yaş üstü olguların hiçbirinde CD99 ekspresyonu görülmedi. 60 yaş altındaki olguların 10'unda

(%58.8) CD99 ekspresyonu görülürken 7 olguda (%41.2) CD99 ekspresyonu görülmedi. 60 yaş altı ve üstü olgular arasında CD99 ekspresyonu açısından anlamlı ilişki tespit edildi (p=0.034) (Tablo 7).

Tablo-7: CD99 ve yaş ilişkisi

CD99 pozitif	CD99 negatif	Yaş
23.50 (10-69)	54.00 (18-75)	Median yaş
10 (%58.8)	7 (%41.2)	< 60
0 (%0)	4 (%100)	≥ 60

p=0.034

S-ABHL'lı olguların 11'inde ALK ekspresyonu mevcut iken 10'unda ALK ekspresyonu izlenmedi. ALK ekspresyonu pozitif olguların 8'inde(%72.7) CD99 ekspresyonu görülürken 3'ünde (%27.3) CD99 ekspresyonu görülmedi. ALK ekspresyonu görülmeyen olguların 2'sinde(%20) CD99 ekspresyonu mevcut olup 8'inde (%80) CD99 ekspresyonu izlenmedi. ALK ve CD99 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.016). (Tablo 9).

Tablo-9: CD99 ve ALK ilişkisi

CD99 pozitif	CD99 negatif	ALK
8 (%80)	3 (27.3)	Pozitif
2 (%20)	8 (%72.7)	Negatif

p=0.016

Klinik Özellikler

S-ABHL'lı olguların çoğu dış merkezden konsültasyon ve tanı için patoloji anabilim dalımıza başvurduğundan, arşivden sadece 11 hastanın dosyasına ulaşılabildi. Hastaların klinik özellikleri ve CD99 ekspresyonuna göre alt gruplar Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo-10: S-ABHL'lı olgularda CD99 ekspresyonuna göre klinik özellikler

Özellikler	CD99 (+)	CD99 (-)	p
Toplam sayı (n=21)	10	11	
Evre (n=10)			
1	1(%20)	1(%20)	1.000
2	0	0	
3	2 (%40)	2(%40)	
4	2 (%40)	2(%40)	
PD (n=11)			0.887
0-1	4(%80)	5(%83.3)	
2-3-4	1(%20)	1(%16.7)	
LDH>normal (n=7)	4(%57.1)	3(%42.9)	0.490
B semptomları (n=6)	4(%80)	2(%33.3)	0.122
Ekstranodal tutulum (n=6)	2 (%40)	4(%66.7)	0.376
IPI (n=8)			0.510
Düşük	1(%20)	0	
düşük-orta	2(%40)	1(%33.3)	
yüksek-orta	1(%20)	2(66.7)	
yüksek	1(%20)	0	

PD: Performans durumu, **IPI:** Uluslar arası prognostik indeks, **LDH:** Laktat Dehidrojenaz

Bir hasta tetkiklerini yaptırmadan hastaneden kendi isteğiyle taburcu olduğundan modifiye Ann-Arbor Costwold evreleme sistemine göre 10 olgunun evrelemesi yapılabilmektedir. Buna göre olguların 2'si evre 1, 4'ü evre 3, 4'ü evre 4'tür. Evre 1 olan 2 olgunun 1'inde; evre 3 olan 4 olgunun 2'sinde; evre4 olan 4 olgunun 2'sinde CD99 ekspresyonu mevcuttur. Evre 2 olan olgu saptanmadı. Evre ve CD99 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=1.000).

ECOG performans durumu 9 olguda 0-1, 2 olguda 2-4 idi. PD 0-1 olan 4 olguda CD99 ekspresyonu mevcut olup 5 olguda CD99 ekspresyonu yoktur. PD 2-4 olan 2 olguda CD99 ekspresyonu mevcut olup 1'inde CD99 ekspresyonu yoktur. ECOG performans durumu ve CD99 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.887).

LDH düzeyi 10 hastada bakılmıştı. Buna göre hastaların 7'sinde LDH düzeyi normalden yüksek, 3'ünde normaldi.LDH yüksek olan olguların 4'ünde CD99 ekspresyonu mevcut iken 3'ünde CD99 ekspresyonu saptanmadı.CD99 ekspresyonu ile LDH yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.490).

6 hastada B semptomları vardı. B semptomları olan 4 olguda CD99 ekspresyonu mevcut olup 2 olguda CD99 ekspresyonu yoktur. B semptomları ile CD99 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.122).

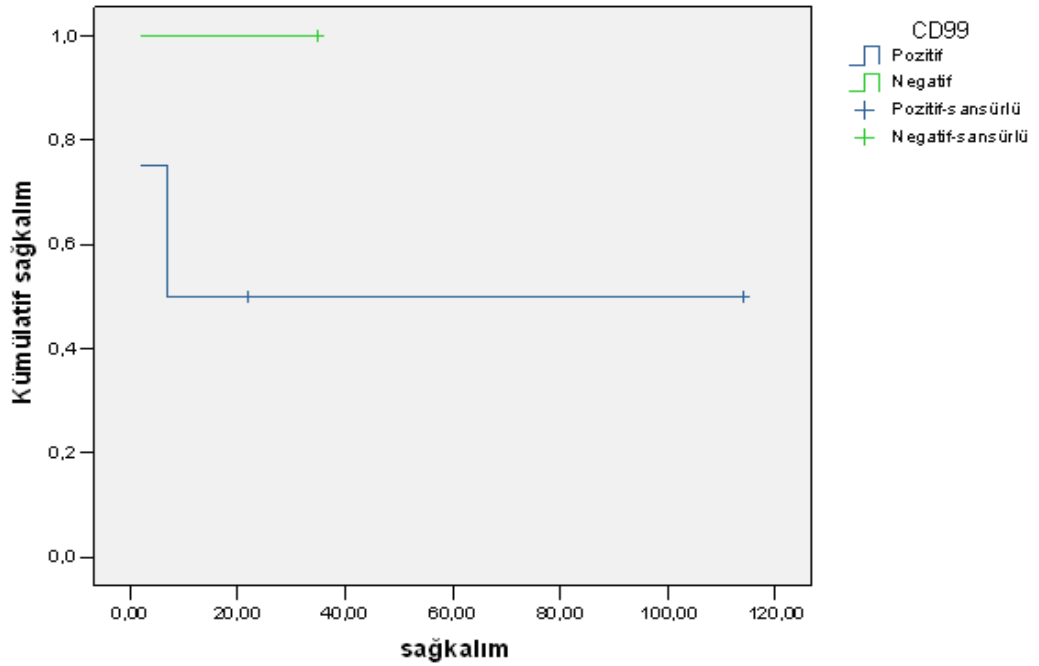
Klinik verilerine ulaşabildiğimiz 10 olgunun 8'i nodal hastalık 3'ü ektranodal hastalık olarak saptandı. 6 olguda ise ektranodal tutulum saptandı mevcuttu. Buna göre 2 olguda deri, 3 olguda kemik, 1 olguda duodenum tutulumu vardı. Bunlardan 1 olgu ektranodal S-ABHL, 5'i nodal S-ABHL idi. Ektranodal tutulumun olduğu 2 olguda CD99 ekspresyonu mevcut olup 4'ünde CD99 ekspresyonu saptanmadı. Ektranodal tutulum ile CD99 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.376).

IPI skoru 8 hastada belirlenebildi. Tanı anında IPI skoruna göre 1 olgu düşük risk, 3 olgu düşük-orta risk, 3 olgu yüksek-orta risk, 1 olgu yüksek risk grubunda idi. Düşük risk grubundaki 1 olguda, düşük-orta risk grubundaki 2 olguda, yüksek-orta risk grubunda 1 olguda ve yüksek risk grubunda 1 olguda CD99 ekspresyonu mevcut olup düşük-orta risk grubunda 1 olguda ve yüksek –orta risk grubundaki 2 olguda CD99 ekspresyonu saptanmadı. IPI skoru ve CD99 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.510).

Çalışmamıza alınan 21 olgudan 10'unun yaşam bilgilerine ulaşılabilmiştir. Olgularımızın ortalama takip süresi 32.8 aydır. 3 olgu tedavi sırasında ex olmuştur. Diğer 7 olgudan sadece 1'inde hastalık nüksetmiştir ve bu olgular hastaliksız takip edilmektedirler. Bu olguların 5'inde CD99 ekspresyonu mevcut iken 5'inde CD99 ekspresyonu saptanmamıştır. Kaplan-

Meier'e göre CD99 ekspresyonu pozitif olan olguların ortalama yaşam süresi 70.20 (ay) \pm 24.00 (standart sapma) olup 5 yıllık sağkalım oranı %60'tır. CD99 ekspresyonu negatif olgularda ise ortalama yaşam süresi 43.50(ay) \pm 7.36(standart sapma) olup 5 yıllık sağkalım oranı %75'tir. Ortalama yaşam süresi ile CD99 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.467).

Primer K-ABHL'lı 3 olgumuz mevcuttu. Bu olgular 18, 60 ve 69 yaşlarındaydı. 18 yaşındaki olguda CD99 ekspresyonu pozitif, diğer 2 olguda negatif bulunmuştur. Bu 3 olgunun hepsinde ALK ekspresyonu negatifti. K-ABHL olgu sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel çalışma yapılamadı.



Şekil-10: CD99 immünreaktivitesi ile sağkalım arasındaki ilişki (p=0.467).

TARTIŞMA VE SONUÇ

ABHL'lar Kuzey Amerikadaki tüm HDL'ların %2'sini, tüm T hücreli lenfomaların da %20'sini oluşturmaktadır. ABHL, genellikle büyük, geniş sitoplazmalı, pleomorfik ve genellikle at nalı şeklinde çekirdekli, lenfoid hücrelerle karakterize bir T hücreli lenfomadır. Primer S-ABHL ve primer K-ABHL olmak üzere iki klinik formu vardır (29). Primer S-ABHL, erişkin HDL'ların yaklaşık %3'ünü, çocukluk çağı HDL'ların yaklaşık %10-20'sini oluşturur (29,35). ALK pozitif ABHL'lar genellikle yaşamın ilk üç dekadında ve erkek cinsiyette daha sık görülür (29,36).

Bizim çalışmamızda olgularımızın 16'sı erkek(%76), 5'i kadındır (%24). Erkek hastaların yaşları 11-75 arasında (ortalama yaş=33), kadın hastaların yaşları ise 10-65 (ortalama yaş=41) arasındadır.

Soo Jung Park ve ark.nın (79) yaptığı çalışmada ALK pozitifliği genç olgularda daha sık (median yaş=43) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada yaş ve ALK pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0.047) (79).Yine başka çalışmalarda da genç yaş ve ALK pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu belirtilmiştir (79,80). Çalışmamızda da benzer şekilde ALK pozitifliği ve yaş arasında korelasyon mevcuttu (p=0.020). Olgularımızın 17'si 60 yaş altında olup 12'si 40 yaş altındaydı. Sook Ryun Park ve ark.larının (81) yaptığı 32 olgulu çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde olguların %81'i erkek olup %78'i de 60 yaş altındadır.

ABHL hastalarının %75'inde tanı anında B semptomlarını bulunur ve %70'i ileri evre (evre 3-4) olarak kendini gösterir (29,35). Çalışmamızda 6 olguda (%54) B semptomları mevcuttu. Olguların 8'inde (%80) evre 3-4 olarak belirtilmiştir.Bizim çalışmamızda dosyasına ulaşılan olgu sayısı az olmasına rağmen, B semptomları ve ileri evre oranının yüksekliği, Soo Jung Park ve ark.nın (79) 2008 yılı çalışmasındakine benzer oranlarda bulunmuştur. Literatürdeki diğer çalışmalarda da B semptomları ve ileri evre oranları yüksek olarak saptanmıştır (39, 79,82).

CD99, X ve Y kromozomları üzerinde lokalize psödootozomal bir gen olan MIC2 geni tarafından kodlanan, 32-kDa'lık bir transmembran glikoproteinidir (83). CD99'un, T-hücre etkileşimlerinde ve apoptozis kontrolünde rolü vardır (84). CD99, endotelial hücrelerde bulunur ve monositlerin göçünde görev alır (10). Lenf nodlarında, aktive olmuş T hücreleri ve hafıza B hücreleri, CD99 ekspresyonunu arttırabilirler (63). Timositlerde CD99, hücre olgunlaşması ile ilişkili olan yüzey moleküllerinin reseptör artışı regülasyonunda rol alır ve bu regülasyonun yokluğu hücreyi apoptozise götürür (84). Normal dokuda CD99, genellikle Sertoli hücrelerinden, granuloza hücrelerinden ve ependimden salınır (13).

Ewing sarkom tanısında kullanışlı bir belirteç olarak bilinmesine rağmen, CD99 ekspresyonu yapan tümörlerin listesi zaman içinde genişlemiştir. Bunlar; metaplastik meme karsinomu, pleomorfik akciğer ve mide karsinomu, testiküler ve ovarian seks kord tümörleri, sinovyal sarkom, kondrosarkom, ependimom, soliter fibröz tümör, nöroendokrin tümörler, lenfoblastik lenfoma/lösemi ve akut miyelojen lösemidir (13-21,70, 72,73,79-80,85-88). Bu neoplazmlarda rapor edilen boyanma paterni, membranöz ve sitoplazmik olup fokal veya diffüz de olabilir, bununla birlikte bu antikorun daha kullanışlı olduğu Ewing sarkom ve lenfoblastik lenfomada, sadece membranöz boyanma olması tanı koydurucu olarak düşünülmektedir.

Yakın zamanda, DBBHL, Burkitt lenfoma ve CD30 negatif periferik T hücreli lenfomalar ile ABHL gibi diğer HDL larda da CD99 ekspresyonu gösterilmiştir (5,7). Sung ve ark. tarafından (5) yapılan çalışmada, lenfomalar geniş bir aralıkta incelenmiştir ve buna göre en sık CD99 ekspresyonu; lenfoblastik lenfomada, DBBHL'da, Burkitt lenfomada ve ABHL'da (8/15 (%53) görülmüştür. Gurevich ve ark.nın (7) yaptığı bir çalışma pediatrik lenfomalara odaklanmış ve en sık CD99 ekspresyonu; ABHL (13/18 ,%72) ile CD30 negatif periferik T hücreli lenfomalarda gösterilmiştir.

Bu çalışmadaki bulgularımız, ALK negatif olgulara göre ALK pozitif olgularda CD99 ekspresyonunun daha sık olduğunu göstererek Sung ve ark.nın (5) gözlemlerini doğrulamaktadır (Sung ve ark. ALK pozitif ve negatif sırasıyla; %70'e %20, bizim çalışmamız; sırasıyla; %72.7'ye %27.3). Sung

ve ark.nın çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da CD99 ve ALK salınımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0.016).

Daniel Buxton ve ark. (6) yaptığı çalışmada ABHL'lı olguların küçük hücreli varyantlarında CD99 salınımı (%80) sık olarak saptanmıştır. Küçük hücreli varyantın morfolojik ayırıcı tanıları geniştir ve sık CD99 pozitifliği nedeniyle ,lenfoblastik lenfoma veya ekstraosseöz Ewing sarkoma gibi yanlış tanı almasına neden olabilir. Bu nedenle ABHL ve küçük hücreli varyantı, CD99 pozitif tümörlerin ayırıcı tanısında yer almalıdır.

Bizim çalışmamızdaki olgularımızdan sadece 1 tanesi küçük hücreli varyant diğerleri klasik varyanttı. Küçük hücreli varyantlı 1 olguda hem CD99 hem de ALK salınımı mevcuttu.

Çalışmamızda CD99 pozitifliği ALK'ya benzer şekilde genç hastalarda daha sık olarak gözlemlendi (median yaş:23.50). CD99 ekspresyonu ve yaş arasında istatistiksel olarak da anlamlı bir ilişki saptandı (p=0.034). Diğer klinik prognostik faktörler ile CD99 ekspresyonu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Bizim çalışmamızda, CD99 pozitif olgularda tümör hücrelerinin turnover artışını gösteren LDH yüksekliği ve kötü prognostik faktör olan B semptomları varlığının daha sık oranda olması dikkati çekti (sırasıyla: %57.1 ve %80), fakat istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p=0.490).

Çalışmamızda CD99 negatif olgularda ektranodal tutulum oranı daha sık oranda (%66.7) bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p=0.376).

ALK pozitifliğine ek olarak IPI, genç erişkinlerde daha sık görülen S-ABHL'nın prognozunun tahmininde önemli bir faktör olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda sadece 8 olgunun IPI skoru belirlenebilmiştir. IPI skoru ile CD99 ekspresyonu arasında bir korelasyon saptanmamıştır (P=0.828).

Literatürde ABHL'da CD99 ekspresyonu ile klinikopatolojik bulguların değerlendirildiği bir çalışma mevcut olmadığından klinik prognostik verilerle bir karşılaştırma yapılamadı.

Çalışmamızda sağkalım ve CD99 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.467$). Literatürde CD99 ve genel sağkalım ilişkisini gösteren bir çalışma mevcut değildir.

Primer kutanöz ABHL nadiren ALK ekspresyonu yapar ve yaşlı erkeklerde daha sık görülür (35). Kutanöz ABHL (K-ABHL), DSÖ sınıflamasında ayrı bir kategoride tanımlanmıştır (29). Deri lenfomalarının yaklaşık %1 -3'ü ABHL tipindedir (75). K-ABHL anaplastik, pleomorfik, immünoblastik sitomorfoloji gösteren ve tümör hücrelerinin çoğunluğunda (%75'den fazla) CD30 salınımı görülen bir deri lenfoma türüdür (73). K-ABHL iyi bir prognoza sahiptir ve 5 yıllık yaşam şansı yaklaşık %90 civarındadır. Çok az olguda deri dışındaki bölgelere yayılım bildirilmiştir (77).

Bizim çalışmamızda primer K-ABHL'lı sadece 3 olgu vardı. Hastalar 18, 60 ve 69 yaşlarındaydı. Bu 3 olgunun hepsinde literatürle uyumlu olarak (89,90) ALK ekspresyonu negatifti. 18 yaşındaki olguda CD99 pozitif iken diğer 2 olguda negatif bulunmuştur. Prognozları çok farklı olduğundan S-ABHL ile K-ABHL ayrımı klinik olarak önemlidir. K-ABHL'lı olgu sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel çalışma yapılamamıştır.

Çalışma kapsamına aldığımız olguların çoğunun klinik verilerine ve genel sağkalım bilgilerine ulaşamamamız çalışmamızı kısıtlayan nedenler olmuştur.

Sonuç olarak; çalışmamızda ALK ve CD99 ekspresyonu birlikteliğinin sık olduğu saptanmıştır ve istatistiksel olarak da korelasyon mevcuttur. ALK ve CD99 ekspresyonu arasındaki korelasyon CD99'un ALK gibi prognostik bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Prognozu belirlemede kullanılan standart kriterlerin yanında CD99 ekspresyonu değerlendirilmesi alternatif kriter olarak kullanılabilir. Ayrıca literatürde küçük hücreli varyanttaki sık CD99 pozitifliği ilgi çekicidir. Küçük hücreli varyantın diğer küçük hücreli tümörlerden ayrımının yapılabilmesi için immünohistokimyasal panele rutin olarak CD99'un eklenmesi önerilebilir. Literatürde ABHL'larda CD99 ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır. CD99'un ABHL'lar için, tanısal, prognostik ve biyolojik rolünün belirlenmesinde daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ernest B, Marshal AL, Barry SC. Lymphomas, in Williams Hematology. Sixth edition. 2001;1237-53.
2. Elaine S Jaffe; The 2008 WHO classification of lymphoma: implications for clinical practice and translational research. Hematology 2009;523-31.
3. Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. Blood. 1985;66:848-58.
4. Medeiros J.I. and Kojo S.J. Anaplastic large cell lymphoma. Am.J Clin.Pathol. 2007;127:707-22.
5. Sung CO, Ko YH, Park S, et al. Immunoreactivity of CD99 in non-Hodgkin's lymphoma: unexpected frequent expression in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. J Korean Med Sci. 2005;20: 952-6.
6. Buxton D, Bacchi CE, Gualco G et al. Frequent expression of CD99 in anaplastic large cell lymphoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 160 cases. Am J Clin Pathol. 2009 Apr;131(4):574-9.
7. Gurevich J, Williams SG, Polzer J, et al The pattern of CD99 expression in pediatric lymphoid neoplasms. Mod Pathol. 2008;21(suppl 1)256-64.
8. Shiran M S, Path M, Tan GC, Sabariah AR et al. Small Cell Variant of Anaplastic Large Cell Lymphoma with Positive Immunoreactivity for CD99. Med J Malaysia. 2008;63:150-1.
9. Fouchett C. Gane. P A study of coregulation and tissue specificity of XG and MIC2 gene expression in eukaryotic cells. Blood. 2000; 95:1891-92.
10. Schenkel AR, Mamdouh Z, Chen X, Liebman RM, Muller WA. CD99 plays a major role in the migration of monocytes through endothelial junctions. Nat. Immunol. 2002;3:143-50.
11. Bernard, G Raimondi V, Alberti I et al. CD99(E2) up-regulates alpha 4 beta dependent T cell adhesion to inflamed vascular endothelium under flow conditions Eur J Immunol. 2000; 30: 3061-5.
12. K Scotlandi, M Zuntini, MC Manara, Oncogene CD99 isoforms dictate opposite functions in tumour malignancy and metastases by activating or repressing c-Src kinase activity. Oncogen. 2007;10:1-15.

- 13.**Hamilton G, Fellingner EJ, Schratter I, Fritsch A. Characterization of a human endocrine tissue and tumor-associated Ewing's sarcoma antigen. *Cancer Res.* 1988;48:6127–31.
- 14.**Pelosi G, Frassetto F, Sonzogni A, Fazio N, Cavallon A, Viale G. CD99 immunoreactivity in gastrointestinal and pulmonary neuroendocrine tumours. *Virchows Arch.* 2000;437:270–4.
- 15.**Jung KC, Park WS, Bae YM et al. Immunoreactivity of CD99 in stomach cancer. *J Korean Med Sci.* 2002;17:483–9.
- 16.** Yoo SH, Han J, Kim TJ, Chung DH. Expression of CD99 in pleomorphic carcinomas of the lung. *J Korean Med Sci.* 2005;20:50–5.
- 17.**Matias-Guiu X, Pons C, Prat J. Müllerian inhibiting substance, alpha-inhibin, and CD99 expression in sex cord–stromal tumors and endometrioid ovarian carcinomas resembling sex cord–stromal tumors. *Hum Pathol.* 1998; 29:840–5.
- 18.**Brown RE and Boyle JL. Mesenchymal Chondrosarcoma: Molecular Characterization by a Proteomic Approach, with Morphogenic and Therapeutic Implications. *Annals of Clin.* 2003;33:131-41.
- 19.**Pan Y, Liu WP, Li JF, et al. A clinicopathological study of 96 cases of lymphoblastic lymphoma [in Chinese]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2005;26:218-22.
- 20.**Riopel M, Dickman PS, Link MP, et al. MIC2 analysis in pediatric lymphomas and leukemias. *Hum Pathol.* 1994;25:396-9.
- 21.**Zhang PJ, Barcos M, Stewart CC, et al. Immunoreactivity of MIC2 (CD99) in acute myelogenous leukemia and related diseases. *Mod Pathol.* 2000;13:452-8.
- 22.**Jaffe ES, Harris NL, Vardiman JV, Stein H. Pathology and Genetics: neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues. In: Kleihaus P, Sobin L editors. World Health Organisation classification of tumors. Lyon: IARC: press 2001.p.230-5.
- 23.**Fisher S G, Fisher R I. The epidemiology of non-hodgkin lymphoma. *Oncogene*, 2004;23:6524-34.
- 24.**Ahmedin Jemal, DVM, PhD; Andrea Thomas, MPH; Taylor Murray; Michael Thun, MD, MS *Cancer Statistics, CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
- 25.**Anderson JR, Armitage J. Weisenburger for the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project 1998 Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands. *Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas:*

Distributions of the major subtypes differ by geographic locations .Annals of Oncology 1998;9: 717-20.

26. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer Surveillance Series: Non-Hodgkin's Lymphoma Incidence by Histologic Subtype in the United States. from 1978 through 1995. J Natl Cancer Inst 2000;1992:1240-51.

27. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European American Classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994;84:1361-92.

28. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J. Et al. World Organization Classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and Lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee meeting-Airlie house, Virginia 1997, Am Soc Clin Oncol. November 1999;17:3835-49.

29. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon, France: IARC Press; 2008. p.312-9.

30. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res. 1971 Nov;31(11):1860-1.

31. James O. Armitage. Staging Non-Hodgkin Lymphoma CA Cancer J Clin 2005;55;368-76.

32. Shipp et al. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 1993;329:987-94.

33. Nicolaides C, Dimou S, Pavlidis N. Prognostic Factors in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas. The Oncologist 1998;3:189-97.

34. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non- Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? Blood 1994; 83(5):1165-73.

35. Stein H, Foss HD, Durkop H, et al. CD30+ anaplastic large cell lymphoma: a review of its histologic, genetic, and clinical features. Blood. 2000;96:3681-95.

36. Fallini B, Anaplastic large cell lymphoma: pathological, molecular and clinical features. Br J Haematol. 2001;114:741-60.

37. Pulford K, Lamant L, Morris SW et al. Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin (NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1. Blood. 1997; 89:1394-404.

- 38.** Armitage J. The non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's Lymphomas. *Blood*. 1997; 89: 3909-15.
- 39.** Falini B, Pileri S, Zinzani PL, et al. ALK+ lymphoma: clinicopathological findings and outcome. *Blood* 1999;93:2697-706.
- 40.** Brugieres L, Dley MC, Pacquement H, Meguerian-Bedoyan Z, Terrier Lacombe MJ, Robert A, Pondarre C. 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;92:3591-98.
- 41.** Fraga M, Brousset P, Schleifer D et al. Bone marrow involvement in anaplastic large cell lymphoma. Immunohistochemical detection of minimal disease and its prognostic significance. *Am J Clin Pathol*. 1995;103: 82-9.
- 42.** Bayle C, Charpentier A, Duchayne E. et al. Leukaemic presentation of small cell variant anaplastic large cell lymphomas; report of four cases. *Br. J. Haematol*. 104:680-8.
- 43.** Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L A et al. ALK positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood*. 1998;91:2076-84.
- 44.** Falini B, Bigerna B, Fizzotti M, et al. ALK Expression Defines a Distinct Group of T/Null Lymphomas ("ALK Lymphomas") with a Wide Morphological Spectrum *Am J Pathol* 1998;153:875-86.
- 45.** Pileri SA, Pulford K, Mori S et al. Frequent Expression of the NPM-ALK Chimeric Fusion Protein in Anaplastic Large-Cell Lymphoma, Lympho-Histiocytic Type. *Am J Pathol* 1997;150: 1207-11.
- 46.** Fallini P, Pulford K, Pucciarini A, et al. Lymphomas Expressing ALK Fusion Protein(s) Other Than NPM-ALK *Blood* 1999;94:3509-15.
- 47.** Foss HD. Anaplastic large cell lymphomas of T-cell and null-cell phenotype Express cytotoxic molecules. *Blood*. 1996;88:4005-11.
- 48.** Bonzheim I. Anaplastic large cell lymphoma lack the expression of T-cell receptor molecules or molecules of proximal T-cell receptor signaling. *Blood*. 2004;104;3358-60.
- 49.** Krenacs L, Wellmann A, Sorbara L, Himmelmann AW, Bagdi E, Jaffe ES, Raffeld M. Cytotoxic cell antigen expression in anaplastic large cell lymphomas of T- and null-cell type and Hodgkin's disease: evidence for distinct cellular origin. *Blood*. 1997 Feb 1; 89(3):980-9.

- 50.**Delsol G, Lamant L, Mariame B et al. A New Subtype of Large B-Cell Lymphoma Expressing the ALK Kinase and Lacking the 2; 5 Translocation Blood 1997;89;1483-90.
- 51.**Griffin CA, Hawkins AL, Dvorak C, Henkle C, Ellingham T, Perlman EJ Recurrent involvement of 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumors. Cancer Res. 1999 Jun; 15;59(12): 2776-80.
- 52.**Lamant L, Reynies E, Duplantier MM et al. Gene-expression profiling of systemic anaplastic large-cell lymphoma reveals differences based on ALK status and two distinct morphologic ALK +subtypes.Blood. 2007;109:2156-64.
- 53.**Gascoyne RD. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase(ALK) protein expression in adult with anaplastic large cell lymphoma.Blood.1999;83:3913-21.
- 54.**Shiota M, Nakamura S, Ichinohasama R, Abe M, Akagi T, Takeshita M. Anaplastic large cell lymphomas expressing the novel chimeric protein p80NPM/ALK: a distinct clinicopathologic entity. Blood. 1995;86(5):1954-60.
- 55.**Savage KJ, Harris NL, Vose JM et al ALK negative ALCL is clinically and immunophenotypically different from both ALK positive ALCL and peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified: report from the international peripheral T cell lymphoma Project. Blood 2008;111:5496-504.
- 56.**Piva R, Pellegrino E, M attioli M et al.. Functional validation of the anaplastic lymphoma kinase signature identifies *CEBPB* and *Bcl2A1* as critical target genes J Clin Invest 2006;116:3171-82.
- 57.**Ten Berghe RL,Oudejans JJ,Ossenkoppele GJ,et al.ALK-negative systemic anaplastic large cell lymphoma:differential diagnostic and prognostic aspects;a review.J.Pathol. 2003;200:4-15.
- 58.**Nakamura S, Shiota M, Nakagawa A, Yatabe Y, Kojima M, Motoori T, Suzuki R, Anaplastic large cell lymphoma: a distinct molecular pathologic entity: a reappraisal with special reference to p80(NPM/ALK) expression Am J Surg Pathol. 1997 Dec;21(12):1420-32.
- 59.**Barry TS,Jaffe ES, Sorbara L, Raffeld M, Pittaluga S.Peripheral T-cell lymphomas expressing CD30 and CD15. Am J Surg Pathol. 2003;27:1513-22.
- 60.**Weilmann A, Thieblemont C, Pittaluga S et al. Detection of differentially expressed genes in lymphomas using cDNA arrays; identification of clusterin as a new diagnostic marker for anaplastic large cell lymphomas. Blood: 2000; 96:398-404.

- 61.**Ballaster B, Ramuz O, Gisselbrecht C, Doucet G et al. Gene expression profiling identifies molecular subgroup among nodal peripheral T-cell lymphomas. *Oncogene*. 2006;25:1560-70.
- 62.** Gascoyne RD, Aoun P, Wu D et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 1999;93:3913-21.
- 63.**Park CK, Shin YK, Kim TJ, et al. High CD99 expression in memory T and B cells in reactive lymph nodes. *J Korean Med Sci*. 1999 ;14: 600-6.
- 64.**G Bernard, JP Breittmayer, M de Matteis, P Trampont, P Hofman, A Senik. . Apoptosis of immature thymocytes mediated by E2/CD99A Bernard. *J Immunology*.1997;158:2543-50.
- 65.**Sohn HW, Ham DI, Chung DH et al. HWCD99 (MIC2) regulates the LFA-1/ICAM-1-mediated adhesion of lymphocytes, and its gene encodes both positive and negative regulators of cellular adhesion. *J Immunology*, 1997;159:2250-8.
- 66.**Sohn HW, Shin YK, Lee IS et al. CD99 regulated the transport of MHC class I molecules from the Golgi Complex to the cell surface. *J Immunology*. 2001;166;787-94.
- 67.**Kim SH, Choi EY, Shin YK et al. Generation of cell with Hodgkin's and Reed-Sternberg phenotype through downregulation of CD99. *Blood*. 1998; 9: 4287-95.
- 68.**Petersen RD, Bernard G, Olafsen MK, Portein M, Lie SO. CD99 Signals Caspase-Independent T Cell Death *J Immunol*. 2001;166;4931-42.
- 69.**Jung CK, Kim NH, Park WS, Park SH, Bae Y. The signal enhances Fas-mediated apoptosis in the human leukemic cell line. *J Biol Chem*. 2003; 278:478-84.
- 70.**Milanezi F, E M Pereira, F V Ferreira D Leitão, F C Schmitt CD99/MIC-2 surface protein expression in breast carcinomas *Histopathology* 2001;39:578-83.
- 71.**Choi Y-L, Kim H-S, Ahn G. Immunoreactivity of inhibin α subunit, inhibin/activin β A subunit and CD99 in ovarian tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:563-69.
- 72.**Kommoss F, Oliva E, Bittinger F, et al. Inhibin- α CD99, HEA125, PLAP, and chromogranin immunoreactivity in testicular neoplasms and the androgen insensitivity syndrome. *Hum Pathol*. 2000; 31:1055-61.

- 73.** Hartel PH, Fanburg-Smith JC, Frazier AA, et al. Primary pulmonary and mediastinal synovial sarcoma: a clinicopathologic study of 60 cases and comparison with five prior series. *Mod Pathol.* 2007; 20:760–9.
- 74.** Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105: 3768-85.
- 75.** Fink-Puches R, Zenahlik P, Back B, et al. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood* 2002; 99: 800-5.
- 76.** Meltem Türkmen, Ertam, I, Kandiloğlu G Sibel Alper Radyoterapiye Yanıt Veren Bir Primer Kütanöz CD30+ Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma Olgusu *Turkish Journal of Dermatology* 2007; 1: 21-3.
- 77.** R.Willemze, H Kerl, W Sterry, E Berti. A proposal From the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. 1997; 90:354-371.
- 78.** Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, Meijer CJ, Willemze R. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000; 95: 3653-61.
- 79.** Soo JP, Shin K, Dae HL, Yong PJ et al. Primary Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma in Korean Adults: 11 Years Experience at Asan Medical Center. *Yonsei Med J* 2008; 49(4) :601-9.
- 80.** Randy D, Gascoyne, Patricia A, Daniel W, Mukesh C, et al. Prognostic significance of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Protein Expression in Adult With Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Blood* 1999.93; 3913-21.
- 81.** Sook RP, Ji YB, Dong-Wan K, Seok A I, Tae YK et al. Primary Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma in a Single Korean Institution: Clinical Characteristics and Treatment Outcome *J Korean Med Sci* 2006; 21:633-8.
- 82.** Herve T, Philippe G, Eric L, Charles D, et al. Primary Anaplastic Large Cell Lymphoma in Adult: Clinical Presentation, Immunophenotype, and Outcome. *Blood.* 1997 ;90: 3727-34.
- 83.** Goodfellow PJ, Darling S, Banting G, et al. A pseudoautosomal gene in man. *Science.* 1987; 101: 119-25.

- 84.** Kim MK, Choi YL, Kim MK, et al. MHC class II engagement inhibits CD99-induced apoptosis and up-regulation of T cell receptor and MHC molecules in human thymocytes and T cell line. *FEBS Lett.* 2003 ;546: 379-84.
- 85.** Choi YL, Chi JG, Suh YL. CD99 immunoreactivity in ependymoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2001 ;9: 125-9.
- 86.** Alsaad KO, Serra S, Perren A, et al. CK19 and CD99 immunoexpression profile in goblet cell (mucin-producing neuroendocrine tumors) and classical carcinoids of the vermiform appendix. *Int J Surg Pathol.* 2007 ;15:252-7.
- 87.** Goto A, Niki T, Terado Y, et al. Prevalence of CD99 protein expression in pancreatic endocrine tumours (PETs). *Histopathology.* 2004 ;45: 384-92.
- 88.** Llombart B, Monteagudo C, Lopez-Guerrero JA, et al. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopathology.* 2005; 46: 622-34.
- 89.** L.Jeffrey Medeiros, MD, and Kojo S.J. Anaplastic large cell lymphoma. *Am.J Clin.Pathol.* 2007;127: 707-22.
- 90.** Arnold SF, MD, Jon C A. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of anaplastic large cell lymphoma T/null cell type. www.update.com. 2010.p:1-20.

EKLER

EK-1: Kısaltmalar

- ABHL:** Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma
S-ABHL: Sistemik Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma
K-ABHL: Kutanöz Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma
ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz
B2M: Beta-2-mikroglobulin
DBBHL: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
EBV: Epstein Barr Virus
EMA: Epitelyal Membran Antigen
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
ER: Endoplazmic Reticulum
H&E: Hematoksilen-Eozin
HDL: Hodgkin Dışı Lenfoma
HL: Hodgkin Lenfoma
H-RS: Hodgkin-Reed Sternberg
KHL: Klasik Hodgkin Lenfoma
MHC: Majör Histikompatibilite Antigen
mAb: monoklonal Antikor
NOS: Başka şekilde sınıflandırılmayan
NPM: Nucleophosmin
NK: Natural Killer
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
HİV: Human İmmunodeficiency Virus
İPI: İnternational Prognostic Index
LDH: Laktat Dehidrogenaz
PD: Performans Durumu
PTHL: Periferik T Hücreli Lenfoma
REAL: Revised European American Lymphoma
TCR: T cell receptor
TNF: Tümör Nekroz Faktör

EK-2: Tablolar

Tablo-1: 2008 Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması

Tablo-2: Ann Arbor Evreleme Sistemi ve Costwold modifikasyonu

Tablo-3: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performans durumu

Tablo-4: Uluslararası Prognostik indeks (IPI)

Tablo-5: CD99 ve cinsiyet ilişkisi

Tablo 6: ALK ve cinsiyet ilişkisi

Tablo 7: CD99 ve yaş ilişkisi

Tablo 8: ALK ve yaş ilişkisi

Tablo 9: CD99 ve ALK ilişkisi

Tablo 10: Klinik özellikler ve CD99 ekspresyonuna göre alt gruplar

Tablo 11: Klinik özellikleri ve ALK ekspresyonuna göre alt gruplar

EK-3: Şekiller

Şekil-1: Adezyon molekülü olarak CD99 un şematik görünümü.

Şekil-2: Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (X400).

Şekil-3: Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (X400),Hallmark hücresi (oklar)

Şekil-4: CD99 membranöz boyanması (X200).

Şekil-5: CD99 membranöz boyanması (X400).

Şekil-6: ALK ile nükleer, sitoplazmik boyanma (X400).

Şekil-7: ALK ile sitoplazmik ve membranöz boyanma (X400).

Şekil-8: Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma-Küçük Hücreli Patern (X100).

Şekil-9: Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma-Küçük Hücreli Patern (X400).

Şekil-10: CD99 immünreaktivitesi ile sağkalım arasındaki ilişki.

Şekil-11: ALK ekspresyonu ve sağkalım arasındaki ilişki.

Şekil-12: Genel sağkalım grafiği.

Ek-4: Olgu listesi

no	Biyopsi No	Yaş	Cins	Evre	PD	LDH	B semp	IPI	ALK	CD99	CD30	CD15	CD20	CD3	CD2	CD4	CD8	EMA	ABHL	Durum	Survı (ay)
1	19599-02	11	E						(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)		(-)			NH		
2	10465-02	43	E						(-)	(+)	(+)		(-)	(+)				(-)	NH		
3	281-01	48	E	1	(0-1)	253	var	1	(+)	(+)	(+)		(-)	(+)	(+)	(-)		(-)	NH	HT	114
4	5757-00	38	K						(-)	(-)	(+)		(-)	(-)	(-)	(-)		(-)	NH		
5	3723-98	10	K	3	(0-1)	253	yok	3	(+)	(+)	(+)		(-)	(-)	(-)	(-)		(+)	NH		
6	12404-05	33	E						(-)	(+)	(+)		(-)	(+)	(+)	(+)		(+)	NH		
7	10720-07	13	E	3	(0-1)	724	var	2	(+)	(+)	(+)		(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	NH	HT	22
8	18805-02	58	K	3	(0-1)		var		(-)	(-)	(+)		(-)	(+)	(-)	(-)		(-)	NH	HT	28
9	14460-02	65	E						(-)	(-)	(+)		(-)	(+)	(-)	(-)			NH		
10	5929-05	35	K	3	(0-1)	420	yok	3	(-)	(-)	(+)		(-)	(+)	(-)			(-)	NH	HT	12
11	3656-06	54	E	4	(0-1)	198	yok		(-)	(-)	(+)		(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	ENH	HT	52
12	2926-06	51	E						(+)	(-)	(+)				(+)	(-)			NH		
13	8365-07	18	E	4	(0-1)	286	yok	3	(+)	(-)	(+)		(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	ENH	HT	35
14	9393-07	20	E	4	(0-1)	218	var	2	(+)	(+)	(+)		(-)	(+)	(+)	(+)	(+)		NH	Ex	2
15	9673-07	27	E						(+)	(+)	(+)		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		NH		
16	12685-07	75	E		(2-4)	815	var		(-)	(-)	(+)		(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	NH	Ex	18
17	3050-08	26	E	4	(2-4)	329	var	4	(+)	(+)	(+)		(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	ENH	Ex	7
18	2228-07	21	E						(+)	(+)	(+)		(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	NH		
19	4371-07	24	E						(+)	(-)	(+)		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	NH		
20	6265-07	65	K	1	(0-1)	334	yok	2	(-)	(-)	(+)		(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	NH	HT	38
21	5860-01	73	E						(-)	(-)	(+)		(-)	(-)	(+)	(-)		(+)	NH		
22	3783-99	18	E						(-)	(-)	(+)								KH		
23	3493-08	60	E			132	yok	1	(-)	(+)	(+)		(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	KH		
24	8124-06	69	E						(-)	(+)	(+)		(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	KH		

E: Erkek ,K:Kadın ,PD:Performans durumu, LDH:Laktat dehidrogenaz,IPI:Uluslar arası Prognostik İndeks,NH:Nodal hastalık,ENH:Ekstranodal hastalık,KH:Kutanöz hastalık, Ex:Ekstisus, ABHL:Anaplastik büyük hücreli lenfoma

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında katkıları ve deneyimleriyle bana yol gösteren değerli tez hocam Yard.Doç.Dr. Hülya Öztürk Nazlıoğlu başta olmak üzere, asistanlığım süresince bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr.Şahsine Tolunay'a ve Prof.Dr.Ömer Yerci, Prof.Dr. Sema Baykara, Prof.Dr. Gülaydan Filiz, Doç.Dr.Ulviye Yalçinkaya, Doç.Dr. Şaduman Adım, Doç.Dr.Elif Ülker Akyıldız, Yard.Doç.Dr. Özlem Saraydarođlu, Uz.Dr.Sibel Aker ve Uz.Dr.Berna Aytaç'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığımızın zor şartlarında sıkıntılarımızı ve aynı zamanda dostluğumuzu paylaştığımız değerli asistan arkadaşlarıma ve diğer bölüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatıma anlam katan biricik kızım Gizem başta olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürler.

ÖZGEÇMİŞ

31 Ocak 1967 tarihinde Bulgaristan'da doğdum. İlkokulu Bursa Davutkadı İlkokulu'nda, ortaokul ve liseyi Yıldırım Beyazıt Lisesi'nde okudum. 1984 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım ve 1990 yılında mezun oldum. 1990-1992 yıllarında Yusufeli Devlet Hastanesinde, 1992-1996 arası Samsun ilinde, 2 No'lu, 9 No'lu ve 7 No'lu Sağlık Ocaklarında çalıştım. 1996-2006 yılları arasında Artvin Verem Savaş Dispanseri'nde başhekim olarak görev yaptım. 2006 yılı Nisan döneminde Uludağ Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalını kazanarak 11.08.2006 tarihinde Patoloji Anabilim dalında uzmanlık eğitimime başladım.