



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**EKSTRANODAL LENFOMALARIN KLİNİKOPATOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sinem KANTARCIOĞLU COŞKUN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2016



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

EKSTRANODAL LENFOMALARIN KLİNİKOPATOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sinem KANTARCIOĞLU COŞKUN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Hülya ÖZTÜRK NAZLIOĞLU

BURSA – 2016

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Kısaltmalar	vi
Giriş	1
Lenfomalara Genel Bakış ve Sınıflandırma.....	1
Non-Hodgkin Lenfoma Epidemiyolojisi.....	4
Non-Hodgkin Lenfoma Etyolojisi	4
Ekstranodal Lenfomalar	9
Ekstranodal Lenfoma Epidemiyolojisi.....	11
Ekstranodal Lenfomalarda Histolojik Subtipler.....	13
Gereç ve Yöntem	30
Bulgular	32
Tartışma ve Sonuç	43
Kaynaklar	77
Teşekkür	85
Özgeçmiş	86

ÖZET

Bu çalışmada 2001-2015 yılları arasında tanı alan primer ektranodal lenfomaların lokalizasyonlarının ve histopatolojik olarak dağılımının, klinikopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivindeki 1 Ocak 2001 ile 31 Aralık 2015 arasındaki patoloji raporları gözden geçirildi, lenfoma tanılı bütün olgular incelendi.

Hasta dosyaları incelenerek primer olarak ektranodal bölgeden kaynaklanan olguların tanısı, hastaneye başvuru semptomları, B semptomu varlığı/yokluğu, tümör çapı, başka ektranodal organ, lenf nodu, kemik iliği, dalak, karaciğer tutulumu olup olmadığı, kronik enfeksiyon ve kronik hastalık varlığı, hastalığın evresi (Ann Arbor sınıflamasına göre), eşlik eden sekonder malignite varlığı, anemi, lenfositoz varlığı, serum B2 mikroglobulin, LDH, albumin değerleri, sedimentasyon hızı bilgileri dökümanete edildi.

Primer ektranodal lenfomalı vakalarda belirlenen histopatolojik tanıların dağılımı, tipleri, yaş grupları, kadın/erkek oranları literatür bilgileri ışığında gözden geçirildi.

1 Ocak 2001 – 31 Aralık 2015 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda toplam 1743 hastaya lenfoma tanısı verilmişti. Bu olguların 480(%27,53) tanesi ektranodal kaynaklıydı.

Genel olarak en sık görülen ektranodal lokasyon deri ve gastrointestinal sistemdi. Primer ektranodal 226 deri, 90 gastrointestinal sistem, 44 santral sinir sistemi, 8 genitoüriner sistem, 50 baş-boyun, 18 kas-iskelet-yumuşak doku, 9 mediasten, 3 bronş, 10 orbita, 2 karaciğer, 6 pankreas, 4 omentum, 8 endokrin sistem, 2 meme yerleşimli olgu mevcuttu.

Çalışmamızdaki primer ektranodal lenfomaların 237'sini matür T/NK hücreli neoplaziler oluşturuyordu. Matür B hücreli lenfomalı 250 hasta mevcuttu. Hodgkin lenfoma tanılı 5, prekürsör lenfoid neoplazi tanılı 5 olgu mevcuttu.

Sonuç olarak çalışmamızdaki veriler literatürle uyumludur. Bazı lokalizasyondaki ve bazı histopatolojik tanılı olguların sayıca azlığı sebebiyle bu antiteler hakkında anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Ekstranodal, lenfoma, primer.



SUMMARY

THE EVALUATION OF CLINICOPATHOLOGIC FEATURES OF EXTRANODAL LYMPHOMAS

In this study we aimed to evaluate the localization and histopathological diagnosis, and clinicopathologic characteristics of primary extranodal lymphomas that are diagnosed between the years 2001-2015. The pathology reports between 1st of January 2001 and 31st of December 2015 in the archives of Uludag University Faculty of Medicine Pathology Department were reviewed and all cases with a extranodal lymphoma diagnosis were analyzed.

Patient files were analyzed. The information about diagnosis, tumour localization, symptoms at presentation, presence of B symptoms, lymphocytosis and anemia, chronic infection and chronic disease and concomitant secondary malignancy, tumor diameter, involvement of another extranodal organ, lymph node, bone marrow, spleen, liver, stage of the disease (in accordance with the Ann Arbor classification), serum B2 microglobulin, LDH, albumin levels, sedimentation rate were documented. The localisation, histopathological types, age groups, male/female ratios in cases of primary extranodal lymphoma were evaluated in accordance with the literature information.

In Uludag University Faculty of Medicine, Pathology Department, a total sum of 1743 patients were diagnosed with lymphoma between 1st of January 2001 and 31st of December 2015. 480 (%27,7) of these cases were extranodal lymphomas. The most commonly encountered locations of extranodal lymphomas were the skin and the gastrointestinal system. There were 229 primary extranodal skin, 90 gastrointestinal system, 44 central nervous system, 8 genitourinary system, 50 head and neck, 18 musculoskeletal system and soft tissue, 9 mediastinum, 3 bronchus, 10

orbita, 2 liver, 6 pancreas, 4 omentum, 8 endocrine system and 2 breast located cases. 237 of the primary extranodal lymphomas from our work were mature T/NK celled neoplasias. There were 250 patients with mature B cell lymphoma, 5 cases of Hodgkin lymphoma and 5 cases of precursor lymphoid neoplasia.

In conclusion the data from our series were coherent with the literature. Due to the lack of or paucity of extranodal lymphomas in certain localizations in our series, we couldn't reach statistically significant results.

Key words: Extranodal, lymphoma, primary.



KISALTMALAR

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

NHL: Non-Hodgkin lenfoma

HL: Hodgkin lenfoma

DBBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma

REAL: Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms

MALT: Mukoza ile ilişkili lenfoid doku

EATL: Enteropati tipi T hücreli lenfoma

LEL: Lenfoepitelyal lezyon

NOS: Başka türlü sınıflamayan

HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü

AİDS: Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu

HBV: Hepatit B virüs

HCV: Hepatit C virüs

EBV: Epstein Barr virüs

HP: Helikobakter Piloni

HTLV-1: İnsan T hücreli lösemik virüs

SS: Sezary sendromu

MF: Mikozis fungoides

LDH: Laktat dehidrogenaz

ALK: Anaplastik lenfoma kinaz

PKFMHL: Primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfoma

BHK: B hücreli kutanöz lenfoma

SE: Spesifiye edilmemiş

PKABHL: Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma

SSS: Santral sinir sistemi

NK: Natural killer (Doğal katil)

LP: Lamina propria

TNF: Tümör nekroz faktör

BBA: Büyük büyütme alanı

GİRİŞ

1. Lenfomalara Genel Bakış ve Sınıflandırma

Lenfoma, heterojen bir hastalık grubunu tanımlayan genel bir terim olmakla birlikte immün sistemin ve lenfo-retiküler sistemi oluşturan lenfositlerin klonal malignitesidir (1). Bugün lenfoma olarak adlandırdığımız hastalığı Thomas Hodgkin 1832 yılında lenfadenopati bir hastada ilk kez tanımlamıştır (2). Zamanla immünoyoloji bilgilerinin artması sonucu T ve B lenfositlerin varlığının tespiti ile 1982 yılında Working Formulation sınıflaması ile Non-Hodgkin lenfomalar B ve T hücreli olarak ve prognostik özelliklerine göre düşük, orta ve yüksek dereceli lenfomalar olarak alt tiplere ayırmıştır (3). 1970'li yıllardan 1990'ların başlarına kadar başta Avrupa'da Kiel sınıflaması ve Amerika Birleşik Devletleri'nde Working Formülasyonu olmak üzere dünyanın farklı alanlarında çeşitli sınıflamaların kullanılması ve mevcut sınıflamaların yetersiz kalması üzerine 1995 yılında 'Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms ' (REAL Sınıflaması) tanımlanmıştır ve 1997 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yeniden düzenlenerek hematolojik malignitelerin sınıflandırılmasında standart referans kabul edilmiştir (4). DSÖ sınıflaması 2001 ve 2008 yıllarında güncellenmiş ve hematolojik malignitelerin ve lenfomaların klinik, patolojik, genetik alt gruplarının tanı, tedavi ve prognoz tayininde altın standart haline gelmiştir (1)

Tablo-1: Dünya Sağlık Örgütü 2008 Sınıflaması

I. Prekürsör lenfoid neoplaziler -Prekürsör B lenfoblastik lösemi/ lenfoma -Prekürsör T lenfoblastik lösemi/ lenfoma
II. Matür B hücreli neoplaziler -Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma -B-hücreli prolenfositik lösemi

- Splenic marjinal zon B-hücreli lenfoma
- Hairy cell lösemi
- Splenic B-hücreli lenfoma/lösemi, sınıflandırılmayan
 - o Splenic diffüz kırmızı pulpanın küçük B hücreli lenfoması
 - o Hairy cell lösemi, varyant
- Lenfoplazmasitik lenfoma
 - o Waldenström makroglobulinemisi
- Ağır zincir hastalıkları
 - o Alfa ağır zincir hastalığı
 - o Gama ağır zincir hastalığı
 - o Mü ağır zincir hastalığı
- Plazma hücreli myelom
- Kemiğin soliter plazmasitomu
- Ekstraosseöz plazmasitom
- Ekstranodal marjinal zon B-hücreli lenfoma (MALT lenfoma)
- Nodal marjinal zon lenfoma
 - o Pediatrik Nodal marjinal zon lenfoma
- Foliküler lenfoma
 - o Pediatrik Folliküler lenfoma
- Primer kütanöz follikül merkez hücreli lenfoma
- Mantle hücreli lenfoma
- Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)
 - o T/Histiyositten zengin büyük B hücreli lenfoma
 - o SSS'nin primer DBBHL
 - o Primer kütanöz DBBHL
 - o Yaşlıların EBV-pozitif DBBHL
- Kronik inflamasyon ilişkili DBBHL
- Lenfomatoid granülomatozis
- Primer mediastinel (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 kaynaklı büyük B hücreli lenfoma

-Primer efüzyon lenfoması

-Burkitt lenfoma B hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan, DBBHL ve Burkitt lenfoma arası özellikler içeren

-B hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan, DBBHL ve klasik Hodgkin lenfoma arası özellikler içeren

III. Matür T-hücreli ve NK hücreli neoplaziler

-T hücreli prolenfositik lösemi

-T-hücreli büyük granüler lenfositik lösemi

-NK hücrelerinin kronik lenfoproliferatif hastalığı

-Agressif NK- hücreli lösemi

-Çocukluk çağının sistemik EBV (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalığı

-Hydroa vacciniforme benzeri lenfoma

-Erişkin T hücreli lenfoma/lösemi

-Ekstranodal NK/T-hücreli lenfoma, nasal tip

-Enteropoti ilişkili T-hücreli lenfoma

-Hepatosplenik T-hücreli lenfoma

-Subkutanöz pannikülitis-benzeri T-hücreli lenfoma

-Mikozis fungoides

-Sezary Sendromu

-Primer kutanöz CD 30 (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar

o Lenfomatoid papulozis

o Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli, lenfoma

-Primer kutanöz gamma-delta T hücreli lenfoma

-Primer kutanöz CD8(+) agresif epidermotropik sitotoksik T hücreli lenfoma

-Primer kutanöz CD4(+) küçük/orta T hücreli lenfoma

-Periferik T hücreli lenfoma, NOS

-Angioimmunoblastik T hücreli lenfoma

-Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK (+)

-Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK (-)

2. Non-Hodgkin Lenfoma Epidemiyolojisi

Non-Hodgkin lenfomalar (NHL) bütün malign lenfomalarının yaklaşık %90'ını, Hodgkin lenfomalar ise kalan %10 kadarını oluştururlar (5). NHL tüm kanserlerin %3-4'ünü oluşturmaktadır. Erkeklerde 6. kadınlarda 5. en sık görülen kanserdir (1). Kanser bildiri sistemlerinin gelişimi, lenfoma klasifikasyonundaki değişiklikler ve AIDS ilişkili lenfomalarda artış hastalığın insidansında artışa sebep olmuştur (6). Son yıllarda gözlenen NHL insidansındaki bu dramatik artış oranını sadece kadınlardaki akciğer kanseri ve her iki cinsiyette malign melanoma artışı geçebilmiştir (7).

NHL beyaz ırkta ve erkeklerde daha sık görülür. Yaş ilerledikçe NHL sıklığı artmaktadır. Ellibeş yaşından sonra görülme insidansı ırk ve cinsiyet ayırımı gözetmeksizin artar. Yine de tüm yaş gruplarında beyaz ırkta daha fazla görülür (8). Genç erişkinlerde en sık görülen lenfoid neoplazmlar agresif lenfomalarken, 50 yaş üstünde hem agresif hem de yavaş seyirli lenfomalar sık izlenir (9).

NHL'da son 20 yılda erkek/kadın arasındaki oran neredeyse 2 kat artmıştır. Farklı olarak tiroid lenfomaları kadınlarda daha sık görülmektedir (10). Gelişmiş ülkelerde en sık görülen NHL subtipleri diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ve foliküler lenfomadır. Pekçok subtipin görülme sıklığında erkeklerde hafif bir predominans olsa da mantle hücreli lenfoma özellikle erkeklerde, foliküler lenfoma baskın olarak kadınlarda görülür. Genel olarak bakıldığında en önemli farklılıklar coğrafi dağılıma göre oluşmaktadır. Günümüzde orta ve yüksek dereceli NHL'lar hala en sık görülen formlardır (1).

3. NHL Etyolojisi

3.1. Patogenez

İnfeksiyöz ajanlara karşı korunmada B ve T lenfositler immün sistemin önemli elemanlarıdır. Genel olarak B hücreleri antijen bağlama kapasitesi olan antikörler üretir, T hücreleri ise diğer hücreler tarafından kendisine sunulan antijenleri tanır. Aktive T hücrelerden salınan çeşitli

proteinler ve sitokinler lokal immün cevabı düzenler. T hücrelerinin B hücrelerini kontrol etmedeki ve genel olarak immün sistemdeki önemini düşünecek olursak HIV/AİDS, immün süpresyon gibi T hücre fonksiyon bozuklukluğu ile giden durumların malign lenfoma etyolojisindeki rolünün büyüklüğü şaşırtıcı olmaz (5).

3.2. Herediter Faktörler

Onkogenler, tümör süpresör genler ve DNA tamir genlerinin karsinogenezde önemli bir rol oynadıkları kanıtlanmış olsa da germline genetik mutasyonların da NHL etyolojisinde göz önünde tutulması gerekir. Bazı ailelerde yüksek NHL insidansı gözlenmiştir. NHL ya da diğer lenfoproliferatif hastalığa sahip yakın akrabası olan kişilerde NHL riski yaklaşık 2,5-4 kat artar. Hastalığın bazı ailelerde sık görülmesinin sebebi genetik predispozisyon mu yoksa benzer çevresel etkenlere maruz kalmak mı sorusunun cevabı hala gizemini korumaktadır. (6)

3.3. İmmünsüpresyon

NHL için en önemli predispozan faktör immünsüpresyondur. Epstein Barr virüsün (EBV) yüksek prevalansı, sitokin üretimi ve immünregülasyonda defekt, anormal immünglobulin üretimini sağlayan genetik defektler ve T hücre reseptör gen defektleri bu artmış riskle ilişkili konağa ait faktörlerdir. İmmün yetmezlikle ilişkili lenfomaların büyük çoğunluğu büyük B hücre histolojisine sahip ve ektranodal yerleşimlidir. Bu vakalar özellikle gastrointestinal trakt ve santral sinir sistemi yerleşimli olup, agresif seyirlidir ve EBV ile ilişkilidir (6).

3.4. Konjenital İmmün Yetmezlik

Konjenital immün yetmezlikler içinde baskın olarak NHL'nın da bulunduğu bir grup malignansi riskini %12-25 oranında artırır. Ataksi-telenjektazi hastalarında DBBHL riski %10 kadar artmıştır. Wiscott-Aldridge sendromlu hastaların %15 kadarı da DBBHL geliştirir ve bunların çoğunluğu primer olarak ektranodal, sıklıkla santral sinir sisteminden kaynaklanan lenfomalardır ve genellikle EBV pozitifdir. Hem subakut kombine immün yetmezlik hem de X'e bağlı lenfoproliferatif sendromlar da sıklıkla EBV pozitif, ektranodal kaynaklı agresif lenfomalarla birliktelik gösterir (6).

3.5. Organ Transplantasyonu

Böbrek, karaciğer, kalp ve kemik iliği transplantasyonlarından sonra yapılan baskın immünsüpresif tedaviler NHL riskinde artışa sebep olur. Malign lenfoma relatif riski genel popülasyona göre renal transplant hastalarında yaklaşık 10-20 kat, kalp transplantasyonu yapılan hastalarda yaklaşık 200 kat artar (7). Post-transplant lenfoproliferatif hastalıkların çoğu B hücre orijinlidir ve yaklaşık %80-90 kadarı EBV pozitifdir. EBV negatif vakalar tipik olarak EBV pozitif olanlara göre daha geç görülürler. Transplantasyondan 5 yıldan fazla zaman geçtikten sonra ortaya çıkan lenfomaların büyük çoğunluğu EBV negatiftir (5).

3.6. Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu (AİDS)

NHL HIV virüs enfeksiyonu ile ilişkili en sık görülen malignansilerden biridir (6). Normal popülasyona göre AİDS hastalarında lenfoma görülme riski 60-100 kat daha fazladır. Etkili HIV tedavileri geliştikçe HIV pozitif bireylerde AİDS olma ihtimali azalması ve bu hastaların daha uzun yaşaması sonucu immün süpresyonun da süresinin uzaması NHL riskini arttırmaktadır (8).

HIV onkojenik bir virüs değildir, neoplastik lenfoid hücrelerde HIV DNA sekansları gösterilememiştir. HIV ile ilişkili kanser riski CD4 sayısı azaldıkça artar, bu da viral antijenik stimülasyon varlığında immünsüpresyonun lenfomageneziste önemini gösterir. AİDS ile ilişkili NHL'ların yaklaşık %80'i ektranodal bölgelerden kaynaklanır, en sık santral sinir sistemi tutulumu izlenir. AİDS ile ilişkili vakaların serebrospinal sıvılarında sıklıkla EBV saptanır. Yine de AİDS'in düşük gradeli NHL insidansında belirgin bir etkisi yoktur (6).

3.7. İnfeksiyöz Ajanlar

Son zamanlarda HIV-negatif NHL ile ilişkilendirilen mikroorganizmaların sayısı artmaktadır (6).

EBV, Herpetoviridia ailesinden, çift zincirli bir DNA virusudur. Ait olduğu Herpetoviridia ailesinin diğer üyeleri gibi litik, persistan, latent ve transformasyona neden olabilen enfeksiyonlara yol açar. EBV, Enfeksiyöz Mononükleoz Sendromunun etkeni olmakla birlikte, Burkitt lenfoma ve nazofarenks karsinomu başta olmak üzere pek çok malignitenin de etiolojisinden sorumlu tutulmaktadır. Erken çocukluk çağından itibaren tüm

toplumlarda EBV'ye karşı antikorlar oluşmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde 2 yaşın üzerindeki çocuklarda seropozitiflik %90 iken, gelişmiş toplumlarda bu oran %25-50 arasında değişmektedir. Erişkin yaşta ise tüm toplumlarda, %90-95 oranında seropozitiflik saptanmaktadır. Afrika ve Yeni Gine'de Burkitt lenfoma endemiktir ve tümör dokusunda epizomal EBV genomu saptanmıştır. Diğer coğrafik lokalizasyonlarda ise Burkitt lenfomaların %20'sinden azında EBV bulunur (6).

HTLV-1 (İnsan T hücreli lösemik virüs) yavaş ve progresif seyir gösteren; immünsüpresyona sebep olan bir retrovirüstür. İlk kez 1978'de Erişkin T Hücreli Lösemi/Lenfoma (ATLL) etyolojisindeki ajan olarak tanımlanmıştır. HTLV-1'in endemik olduğu toplumlarda ATLL, NHL'nın %50'sini oluşturmaktadır (6).

Helikobakter pylori (HP) ve Campylobacter Jejuni'nin gastrointestinal NHL ile ilişkileri gösterilmiştir. Özellikle mide NHL ve HP ilişkisi açıkça ortaya konmuştur (1). Wotherspoon ve arkadaşları (1991) primer gastrik MALT lenfomalı hastaların %92'sinde HP bulmuş ve bu enfeksiyonun NHL'nın geliştiği lenfoid proliferasyon zeminini sağladığını söylemişlerdir. HP seropozitivitesi gastrik lenfoma gelişim riskini 6 kat artırır ama diğer bölgelerde lenfoma gelişim riskinin arttığı kanıtlanamamıştır. HP-spesifik antibiyoterapi ile lenfoproliferatif durumlarda gerileme görülmüştür (6).

Campylobacter Jejuni ise immünoproliferatif ince barsak hastalığına yol açarak NHL'nın ince barsakta öncü lezyonu olur (9).

Hepatit C virüsü (HCV) Tip 2 esansiyel Mikst Kriyoglobulinemi ve B lenfositlerde klonal proliferasyona yol açarak B hücreli lenfoma gelişiminde rol oynar. Endemik olmayan bölgelerde HCV pozitifliği %0-2 arasında değişmektedir (1). Paydaş ve ark.'nın Türkiye'de Çukurova yöresinde yaptıkları bir çalışmada NHL hastalarında HCV pozitifliği %8,1 olarak bulunmuştur (10). Olgu bildirimleri HCV ile ilişkili düşük gradeli B lenfomaların başarılı antiviral ve interferon tedavisiyle regrese olduğunu göstermektedir (11).

HHV-8, diğer ismiyle Kaposi Sarkoma Herpes Virüs neredeyse sadece HIV pozitif hastalarda görülen vücut boşluğundan gelişen lenfomaların nadir bir alt tipiyle ilişkilendirilmiştir (6).

SV 40, laboratuvar hayvanlarında tümör süpresör genler olan p53 ve pRB genlerinde inaktivasyon yaparak lenfomaların da dahil olduğu pek çok kanser türüne sebep olmaktadır. Bu virüs 1955-1962 yıllarında Salk Polio aşısına karışmıştır (12). İnsanlarda yapılan bazı çalışmalarda NHL tümör dokusunda kontrol grubuna göre daha fazla SV-40 spesifik DNA sekansları bulunduğu gösterilmiş olsa da lenfomalı hastalarda tümör dokusunda virüsün bulunduğu dair kanıt bulunamadığını söyleyen çalışmalar da vardır. Sonuç olarak NHL etyolojisinde SV-40'ın rolü olduğuna dair kanıtlar zayıftır (5).

3.8. Otoimmün ve Kronik İnflamatuvar Hastalıklar

Romatoid artrit, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus (SLE), çölyak hastalığı, dermatitis herpetiformis, polimiyozit, dermatomyozit ve kronik tiroidit gibi kronik enflamatuvar hastalıklarda malign lenfoma riski artar.

NHL ile ilişkisi en çok dokümente edilmiş otoimmün hastalık Sjögren hastalığıdır. Romatoid artrit, SLE ya da miyozite göre lenfoma gelişme relatif riski 4,5-44 kat daha fazladır (5). Olgu serilerinde ve tek vaka bildirimlerinde özellikle parotis bezinde MALT lenfoma ile güçlü bir ilişki saptansa da, DBBHL riski de artmıştır (13).

Romatoid artritli hastalarda da NHL riskinin arttığını gösteren pek çok çalışma yayımlanmıştır. Romatoid artritteki NHL risk artışının altında yatan sebep hala tartışma konusudur. İmmün süpresan tedavi ile birlikte son zamanlarda biyolojik Tümör Nekroz Faktör (TNF) blokör ajanlar da suçlanmakla birlikte, inflamasyonun derecesinin tedaviden daha önemli rolü olduğunu savunan çalışmalar bildirilmiştir (5).

3.9. Ultraviyole Radyasyon

İyonize radyasyon ile NHL arasında ilişki olduğuna dair kanıt bulunmasa da, ultraviyole radyasyon NHL ile ilişkilidir. Malign melanoma, skuamöz hücreli karsinoma ve bazal hücreli karsinoma gibi cilt kanseri olan hastalarda Hodgkin lenfoma (HL), NHL ve kronik lenfositik lösemi gelişme riskinin arttığı çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. İmmün sistemin hem cilt kanserleri hem de NHL etyolojisinde önemli bir rol oynadığı açıktır. Levi ve ark. organ transplantı yapılmış immün süprese hastalarda cilt kanseri riskinin yaklaşık 50-100 kat arttığı bildirmiştir (6).

3.10. Sigara

Sigaranın NHL etyolojisindeki olası rolü üzerine yapılan çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Yapılan çalışmaların çoğunda tütün ve sigara içiciliğinin NHL riskini arttırmadığı bildirilmiştir (5). Morton ve ark.'nın 2004 yılında yaptığı çeşitli ülkelerden 2500'den fazla NHL vakasının dahil edildiği bir çalışmada sigara kullanımı ve NHL arasında ilişki saptanamamıştır. Ancak bazı araştırmacılar sigara kullanımının foliküler lenfoma ile ilişkili olabileceğini iddia etmişlerdir (6).

3.11. Alkol ve Diyet

Alkolün NHL etyolojisindeki rolü belirsizdir, şu ana kadar yapılan çalışmalarda bir ilişki gösterilememiştir (5).

Cerhan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada beslenme ile NHL riski üzerine yapılan bir çalışmada vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve diğer antropometrik ölçümler ile NHL arasında pozitif bir ilişki saptanamamıştır (14). Oysa dünya çapında yapılan bazı çalışmalarda obezite ile lenfoma arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Zhang ve ark.'nın diyetteki yağ ve proteinin NHL riski ile ilişkisini araştırdığı bir çalışmada ise trans ansature yağların artmış NHL riski ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (15).

4. Ekstranodal Lenfomalar

NHL'ların yaklaşık üçte biri lenf nodu dışındaki dokulardan gelişir ve bu olgular ekstranodal olarak adlandırılır (16). Ekstranodal lenfoma tanımlaması ilk olarak 1961 yılında Dawson tarafından yapılmıştır (17). İlk veriler sonucu ekstranodal lenfomaların sadece mukoza ile ilişkili lenfoid dokudan kaynaklandığı düşünülmüş, ancak immünohistokimyasal yöntemlerin gelişmesi ile DBBHL'ların ve diğer bazı lenfoma alt tiplerinin de ekstranodal lenfomalar içinde yer aldığı görülmüştür (18). Ekstranodal lenfoma tanımı , özellikle hem nodal hem ekstranodal hastalık varlığında hala kafa karışıklığı yaratan bir sorundur. Geçmişte de bu antiteleri kategorize etmek için çeşitli otörler tarafından farklı kriterler önerilmiştir. Primer ekstranodal lenfoma tanımlaması için Dawson kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler: ilk fizik muayenede palpabl süperfisyal lenf nodu olmaması, akciğer

grafisinde mediastinal lenfadenopati yokluğu, dominant lezyonun ektranodal bölgede olması, eğer lenf nodu tutulumu varsa primer lezyon çevresinde bulunması ve tam kan sayımında beyaz küre sayısının normal sınırlarda olması gerektiği esasına dayanır (19).

Ektranodal NHL'lar gastrointestinal trakt (en sık), baş-boyun, cilt, santral sinir sistemi, kemik, testis, tiroid, meme, orbita, nadiren de adrenal, pankreas ve genitoüriner trakt gibi vücutta neredeyse her organdan köken alabilir (19).

Ektranodal lenfoma başlığı altında toplanan lenfomanın köken aldığı organlar konusunda literatürde görüş farklılıkları vardır. Dalak, tonsil, Waldeyer halkası, kemik iliği gibi lenfoid organlardan kaynaklanan lenfomaları farklı otörler, farklı başlıklar altında değerlendirmiştir. Ann-Arbor evreleme sistemi tonsil ve Waldeyer halkasını lenfatik lokasyonlar olarak kabul etse de bu bölgelerin ektranodal kabul edilmesi konusu tartışmalıdır (20).

Dalak ve kemik iliği literatürde ağırlıklı olarak nodal kabul edilmekle birlikte Waldeyer halkasının nodal mı ektranodal mı olduğu konusunda daha fazla görüş ayrılığı bulunmaktadır (17,20,21). Bacon, Temmim, Sakallı, Economopoulos, Uncu, Özgür ve ark. Waldeyer halkasını (tonsil, nazofarenks, dil kökü) çalışmalarında ektranodal olarak kabul etmişlerdir (22-26).

Literatürde primer ektranodal lenfoma tanımı hala tartışmalıdır; bu yüzden yapılan çalışmalardaki yüzdeler nodal lenfomalara göre daha fazla değişkenlik göstermektedir. Evre III ve IV lenfomaların primer ektranodal olarak gösterilmesi sorgulanabilir bir konudur çünkü aslında primer nodal olan dissemine hastalıklarda da sekonder ektranodal yayılım bulunabilir (20). Özellikle hem ektranodal hem de nodal tutulumu bulunan olgularda primer ektranodal lenfoma tanımını kullanmak çekince yaratabilir. Bazı serilerde sadece lokalize hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Primer ektranodal lenfomalar yayılma eğiliminde olduğu için bu seriler tamamlanmamış bir tabloya ait verileri yansıtabilir. Diğer yandan da ektranodal lenfoma tanımı için daha özgür kriterler kullanıldığında nodal organlardan köken alan dissemine hastalığı olan hastalar yanlışlıkla

çalışmaya dahil edilebilirler. Hangi tanımlama seçilirse seçilsin, önyargı kaçınılmaz olmaktadır. Krol ve arkadaşlarının çalışmasında farklı kriterlerin seçilmesine bağlı olarak ektranodal lenfoma oranının %20 ile %34 arasında değişebildiği gösterilmiştir (27).

Son zamanlarda ektranodal komponentin klinik olarak dominant olduğu, nodal komponent olmayan ya da minör tutulum olan olguların ektranodal olarak kabul edilmesi görüşü yaygındır. Primer ektranodal lenfomaların nasıl evreneceği konusunda da görüş birliği yoktur. Şu anda dünyada Ann-Arbor evreleme sistemi hastalığın yaygınlığını tanımlamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Yine de organ spesifik ektranodal lenfomaların evrenmesi için daha fazla çalışma yapılmalıdır (20).

Tablo-2: Ann-Arbor evrelendirme sistemi (NHL için)

EVRE	TANIMI
I-E	Tek lenf nodu bölgesi tutulumu.(Servikal, aksiller, inguinal, mediastinel) Ya da tek ektranodal organ tutulumu
II-E	İki veya daha fazla lenf nodu ve lenfoid organ tutulumu (Diyaframın aynı tarafında). Ya da lokalize ektranodal organ tutulumu
III-E,S	Diyaframın her iki tarafında birçok lenf nodu ve lenfoid organ tutulumu. Ya da lokalize ektranodal organ tutulumu ve/veya dalak tutulumu
IV	Tutulan lenf nodu bölgesinden uzakta organ tutulumu. Kemik iliği, akciğer, karaciğer, SSS, plevra tutulumu
B	B semptomunu gösterir. Açıklanamayan ateş, gece terlemesi ve son 3 ayda vücut ağırlığının %10'unun kaybı ile tanımlanır.

5. Ektranodal Lenfoma Epidemiyolojisi

Ektranodal lenfomaların insidansı ülkelere göre de farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde %24, Kanada'da %27, İsrail'de %36, Lübnan'da %44, Danimarka'da %37, Hollanda'da %41, İtalya'da %48 ve Hong Kong'da %29 olarak bildirilmiştir (28). Gelişmekte olan ülkelerdeki insidans hakkında bildirilmiş veriler az olmasına rağmen, ektranodal formun insidansının yüksek olduğu tahmin edilmektedir (29).

Ekstranodal lenfomaların dağılımındaki farklılığın sebebi primer ekstranodal lenfoma tanımlamasının, hasta kayıt kriterlerinin farklı esaslara dayanması ve coğrafi farklılıklar olarak düşünülmektedir (18). Tanı yöntemlerinin gelişmesi, klasifikasyon sistemlerinin değişmesi, 1980'lerde yaşanan AIDS epidemisi bu sayı artışının sebepleri arasında gösterilse de kesin olarak açıklayamaz (30). En çok artış özellikle santral sinir sistemi lenfomalarında izlenmiş olup bunu gastrointestinal sistem ve cilt lenfomaları takip etmektedir. Testis ve tiroid lenfomaları sıklıkla yaşlı hastalarda gözlenirken, hepatik ve intestinal lenfomalar daha genç yaşlarda izlenir (28). Newton ve ark.'nın yaptığı çok uluslu 300'den fazla lenfoma vakasının dahil edildiği bir çalışmada ekstranodal lenfomalı hastalarda yaş dağılımının nodal lenfomaya benzer olduğu bildirilmiştir. Ancak yaş dağılım paterni bazı yerleşim yerlerinde farklılık göstermiştir. Santral sinir sistemi lenfomalarının genç erişkinlerde daha sık görüldüğü dikkati çekmiş, AIDS prevalansındaki artış ile açıklanabileceği söylenmiştir (31). Tükrük bezi ve tiroid lenfomaları kadınlarda daha sık görülürken, intestinal ve pulmoner lenfomalar erkeklerde daha sık görülür (28).

Ekstranodal lenfomalar ile nodal lenfomaların yaşam süreleri arasındaki fark tartışmalı bir konudur. Prognozu belirleyen ana unsur histolojik alttıplerdir ve saldırgan histolojiye sahip lenfomalarda hastalığın primer yerleşimi farkı ortaya çıkaran en önemli özelliklerden birisidir (17,31). Mide, tükrük bezi ve tiroid yerleşimli ekstranodal lenfomalar sıklıkla organa lokalize kalır ancak akciğer, karaciğer, kemik ve testis lenfomaları yayılma eğilimi gösterir (28).

Primer ekstranodal lenfomaların yerleşim yeri ve histolojisi aynı zamanda gen ekspresyon profilleri, klinikopatolojik karakteristik özellikleri ile de ilişkilidir (16). Ekstranodal lenfomanın anatomik yerleşim yeri spesifik bir etyolojiye sekonder olabilir. Örnek olarak HP enfeksiyonu , mide dışındaki lokalizasyonlardaki lenfomalarda bulunmaz, gastrik lenfomalarla ilişkilidir. Çölyak hastalığı da sadece intestinal lenfomalarla ilişkilidir. Ekstranodal lenfomaların etyoloji ve prognozundaki heterojenite bu maligniteyi histoloji ve anatomik yerleşimi ile birlikte değerlendirmenin önemini vurgular (17).

Ekstranodal lenfomaların histolojik spektrumu nodal lenfomalardan farklıdır. Ekstranodal vakaların neredeyse yarısı diffüz büyük hücre histolojisine sahiptir. DBBHL başta olmak üzere agresif subtipler santral sinir sistemi, testis, kemikte görülürken, gastrointestinal traktta DBBHL, MALT lenfoma, Burkitt lenfoma, enteropati-ilişkili T hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma ve foliküler lenfomayı da içine alan geniş bir histolojik spektrum izlenir (17). Belirti ve bulgular sıklıkla hastalığın yerleşim yeri ile ilişkilidir. B semptomları nodal lenfomalara göre daha az beklenir (28).

Literatürde vücuttaki neredeyse her organdan kaynaklanan primer ekstranodal lenfomalarla ilgili çok sayıda bildiri yayınlanmış olsa da, bir grup olarak bu konuyu değerlendiren yayın sayısı sınırlıdır (19).

6. Ekstranodal Lenfomalarda Histolojik Subtipler

Ekstranodal lenfomaların değerlendirilmesi hem cerrahi patologlar hem de özelleşmiş hematopatologlar için zorlayıcıdır. Ekstranodal alanlarda gelişebilen lenfoma subtiplerinin genişliği, morfoloji, immünofenotip, genetik ve klinik özelliklerdeki varyasyonlar, bu lenfomaları reaktif lenfoid infiltrattan ve diğer neoplazmlardan ayırmadaki güçlük ve ekstranodal alanlardaki sekonder lenfoma tutulumunu primerden ayırmanın klinik önemi bu zorlayıcı faktörler arasında sayılabilir (22). DSÖ Hematopoyetik ve Lenfoid Doku Tümörlerinin Sınıflaması'na (2008) göre bazı lenfoma subtipleri özellikle ekstranodal orijinli olmalarıyla karakterizedir. Diğerleri hem nodal hem ekstranodal alanlardan değişik sıklıklarda kaynaklanabilir (32).

HL'ların sekonder ekstralenfatik organ tutulumu ve primer olarak ekstranodal organlardan köken alması çok nadir de olsa literatürde bildirilmiştir (33).

6.1. Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoma (Mukoza İlişkili Lenfoid Doku–MALT Lenfoma)

Ekstranodal marjinal zon B lenfomalı hastaların büyük çoğunluğu yaşlı erişkinlerdir, pek çok seride ortalama yaş yedinci dekatta bildirilmiştir. Daha az sıklıkla genç erişkinler ve nadiren çocuk ve adölesanlar da bu hastalıktan etkilenir (34). MALT lenfomanın en sık köken aldığı organ

midedir; daha az sıklıkla tükürük bezi, oküler adneks, barsak, tiroid, akciğer, cilt, larinks, timus, meme, karaciğer, mesane, üretra, trakea ve dura mater tutulumu görülür (34). Literatürde erkek kadın oranı 1,7:1 olarak bildirilmiştir (35).

Gastrik MALT lenfomalı hastalar sıklıkla epigastrik ağrı, dispepsi ve bulantı ile prezente olurlar. Kanama ve kilo kaybı da görülebilir ama sık değildir. Semptomlar tümörden çok gastrik ve peptik ülseri düşündürür. Diğer alanlardaki MALT lenfomalı hastalar sistemik semptomlar değil, kitle etkisiyle ortaya çıkan semptomlar gösterirler (34).

MALT lenfoma bazı klinik durumlar ve enfeksiyonlar ile yakından ilişkilidir. Midede HP enfeksiyonu, en sık parotiste olmak üzere tükürük bezlerinde Sjögren sendromu, tiroide Hashimoto tiroiditi ile ilişkisi kanıtlanmıştır. Kesin olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte Klamidya Psittaci ile oküler adneksiyal, Campylobacter Jejuni ile ince barsak, Borrelia Burgdorferi ile kutanöz MALT lenfomanın ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (22). Timik marjinal zon lenfoma otoimmün hastalıklarla ilişkilidir. Hepatik lenfomalar da çeşitli inflamatuvar durumlarla ilişkilendirilmiş ve mesane lenfomalarında kronik sistit öyküsü sıklıkla bildirilmiştir (34).

Mikroskopik değerlendirmede küçük-orta boyutta sınırları iyi seçilen geniş soluk sitoplazmalı hafif irregüler nükleuslu marjinal zon B hücrelerinin diffüz ya da belli belirsiz nodüler infiltrasyonu izlenir (36). Foliküllerde kolonize olan hücreler çoğunlukla marjinal zon tipi hücrelerdir ama reaktif foliküllerde plazma hücreleri ve büyük hücreler de bulunabilir. Kesitlerde foliküller görülemese bile henüz oluşmamış foliküller CD21 gibi foliküler dendritik hücreleri boyayan antikorlar ile bulunabilir. Marjinal zon hücreleri arasına dağılmış az sayıda büyük hücreler görülebilir. Glandüler dokuda lenfosit agregasyonları ile epiteliyal yapılarda infiltrasyon ve distorsiyon oluşturan lenfoepitelyal lezyonlar (LEL) tanıda önemli bir özelliktir. Sitokeratin (CK) ile immünohistokimyasal boyama tanınamayan LEL'ları ve destrükte olmuş glandüler yapıların epitelyal kalıntılarını ortaya çıkarmakta yardımcı olabilir (22).

Neoplastik B hücreleri marjinal zon immünofenotipi ekspres ederler. CD20, CD79a pozitif; CD5, CD10, Bcl-6, Siklin D1, IgD negatiftir. En sık Ig M

pozitifliği görülmekle beraber daha az sıklıkla IgA ve IgG de pozitif bulunabilir. CD43 olguların üçte birinde pozitifdir. Ki67 proliferasyon indeksi düşüktür (37).

En sık görülen gastrik MALT lenfoma tanısında karşılaşılan en büyük zorluk küçük biyopsi materyallerinde kronik gastrit ayırıcı tanısını yapmaktır. MALT lenfomayı destekleyen morfolojik bulgular luminal yüzeye uzanan lenfoid infiltrat, belirgin LEL, plazma hücrelerinde normalden fazla Dutcher cisimciği bulunması ve lenfoid hücrelerde orta düzeyde sitolojik atipi ve ya monotonluğun izlenmesidir. Wotherspoon ve arkadaşları MALT lenfoma tanısında faydalı olabilecek morfolojik bulguları puanlayan bir skoreleme sistemi geliştirdiler (22) (Tablo-3).

Bütün marjinal zon lenfomaların yaklaşık %10'unda ve gastrik MALT lenfomalarının %30 kadarında 11. kromozom AP12 geni ve 18. kromozom üzerindeki MALT genini içeren translokasyon t(11,18)(q21;q21) tespit edilmiştir. Bu translokasyonun ektranodal marjinal B hücreli lenfomalar için spesifik olduğu düşünülmektedir. Bu translokasyon gastrointestinal sistem ve akciğer MALT lenfomalarında sık görülürken, tiroid, tükrük bezi ve karaciğer MALT lenfomalarında görülmez. HP tedavisi ile regrese olmayan gastrik marjinal zon lenfomaları genellikle bu translokasyonu içerir (34).

Tablo-3: Gastrik MALT Lenfoma Tanısı İçin Wotherspoon Skoreleme Sistemi

SKOR	TANIMLAMA	HİSTOLOJİK ÖZELLİKLER
0	Normal	LP'da dağınık plazma hücreleri, Lenfoid folikül yok
1	Kronik Aktif Gastrit	LP'da küçük lenfosit kümeleri, Lenfoid folikül yok, LEL yok
2	Florid lenfoid folikül formasyonlu kronik aktif gastritis	Mantle zon ve plazma hücreleriyle çevrili belirgin lenfoid folikül, LEL yok
3	Şüpheli lenfoid infiltrat, muhtemelen reaktif	LP'da ve sıklıkla epitelde diffüz infiltrasyon gösteren küçük lenfositlerle çevrili lenfoid foliküller

4	Şüpheli lenfoid infiltrat, Muhtemelen lenfoma	Epitelde küçük gruplar halinde ve LP'da diffüz infiltrasyon gösteren marjinal zon hücreleriyle çevrili lenfoid foliküller
5	MALT lenfoma	LP'da marjinal zon hücrelerinin yoğun ve diffüz infiltrasyonu ve belirgin LEL varlığı

LP: Lamina Propria ; LEL: Lenfoepitelyal lezyon

6.2. Foliküler Lenfoma

En azından kısmen foliküler patern oluşturan germinal merkez B hücrelerinin oluşturduğu bir neoplazmdır. Baskın olarak yetişkinleri etkiler. Altıncı dekatta daha sık görülür. Genel olarak kadın baskınlığı bulunsa da 20 yaşın altındaki pediatrik hastalarda erkek cinsiyet hakimdir. Batı ülkelerinde bütün lenfomaların yaklaşık %20'sini oluşturur. Çoğunlukla lenfadenopati ile prezente olur. Çok az bir kısmı primer ektranodal olarak gelişir (32).

Primer ektranodal foliküler lenfoma gastrointestinal kanal, cilt, oküler adneks, testis, meme ve daha da nadiren diğer bölgelerden gelişebilir. Foliküler lenfoma gastrointestinal sistemin her alanından gelişebilse de en sık duodenum, özellikle de ampulla vater yerleşimlidir. Bazı hastalar abdominal ağrı ile prezente olabilmekle birlikte hastalık sıklıkla asemptomatiktir. Endoskopide mukozal nodularite ya da küçük polipoid kitleler şeklinde görülürler (34).

Foliküler lenfomalar sentroblast oranına göre 3 derece ile gradelenmektedir. Farklı on neoplastik folikülde on büyük büyütme alanında (BBA) sentroblast sayımına dayanan Mann ve Berard derecelendirme sistemi bugün için en yaygın kabul gören sistemdir (37). Sayımlar 40x'lık objektif ile yapılmalıdır. Bir BBA'da derece 1'de 0-5, derece 2'de 6-15, derece 3'te ise 15'ten fazla sentroblast izlenir. Derece 3 foliküler lenfoma olguları sentrosit içeriğine göre alt gruplara ayrılır. Derece 3a'da arada sentrositler görülürken, derece 3b'de sentroblastlar veya immünoblastlar solid monoton tabakalar oluşturur (32). Primer ektranodal foliküler lenfomaların histolojik, immünohistokimyasal ve genetik özellikleri nodal olanlarla benzerdir: Grade ½ vakaların üstünlüğü, CD10, Bcl-6, Bcl-2 pozitif immünofenotip ve Bcl-2 gen rearanjmanını içeren t(14;18)(q32;q21) gibi (22).

6.3. Mantle Hücreli Lenfoma

Mantle hücreli lenfoma NHL'ların yaklaşık %3-10'unu oluşturur. Altıncı dekattaki yetişkinlerin ağırlıklı olarak etkilendiği bir hastalıktır ve erkek cinsiyette daha baskındır (32). Hastaların çoğu dissemine hastalık ile prezente olur; başvuru anında lenfadenopati, splenomegali ve kemik iliği tutulumu sıklıkla mevcuttur. Hastaların az bir kısmı, en sık gastrointestinal kanal yerleşimli olmak üzere ektranodal hastalık ile prezente olur. Ektranodal prezentasyon gösteren mantle hücre lenfomalı hastaların neredeyse tamamı lenfadenopati ve yayılmış hastalık gösterir (34).

Ektranodal bölgede presente olan mantle hücreli lenfomaların sitolojik ve immünohistokimyasal özellikleri nodal bölgede olanlarla benzerlik gösterir. Neoplastik hücreler küçük-orta büyüklükte, dar sitoplazmalı, hafif irregüler koyu nükleusludur. Mantle hücreli lenfomanın blastoid varyantında mitotik hız yüksek, neoplastik hücreler büyük ve bazen pleomorfiktir. Gastrointestinal kanal tutulumu olduğunda en sık belirti multipl lenfomatöz polipozistir.

Mikroskopik değerlendirmede bant tarzında infiltrat ya da neoplastik mantle hücrelerinden oluşmuş multipl düzensiz sınırlı nodüller izlenir. Multipl lenfomatöz polipoziste neoplastik hücreler, gerçek lenfoepitelyal lezyon formasyonu olmadan intestinal glandların yerini alma eğilimindedir (34). Neoplastik hücreler tipik olarak CD20, CD5, Siklin-D1 pozitif; CD10, Bcl-6 ve CD23 negatiftir (32).

6.4. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

DBBHL'lar klinik ve biyolojik davranış açısından heterojen bir grup agresif lenfomalardır.

Göz de dahil olmak üzere özellikle santral sinir sisteminde, paranazal sinüsler, Waldeyer halkası, kemik, adrenal ve testiste açık ara en sık görülen lenfomadır. Gastrointestinal kanal ve kadın genital sistemde de en sık görülen lenfoma tipidir. Ayrıca tükrük bezi, tiroid, mediasten, orbita, oral kavite ve diğer bölgelerden de kaynaklanabilir. DBBHL immün yetmezlikli bireylerde, özellikle HIV pozitif hastalarda daha sık görülür (22). Çoğunlukla yedinci dekattaki yaşlı hastaların hastalığıdır ama genç erişkinler ve çocuklar da sıklıkla etkilenir. Genel olarak hafif bir erkek predominansı izlense de

kaynaklandığı anatomik bölgeye göre değişkenlik gösterir. DBBHL'lar tipik olarak büyük, komşu yapıları invaze edebilen destrüktif lezyonlar oluştururlar (34).

Morfolojik, biyolojik ve klinik çalışmalar DBBHL'ları morfolojik varyantlar, moleküler ve immünofenotipik subgruplar ve farklı hastalık antiteleri olmak üzere bölümlere ayırmıştır (Tablo-4). Buna rağmen vakaların %40 kadarı hiçbir altgrupun özelliklerini tam olarak karşılamayan ve hastalık antiteleri ile birlikte olmayan vakalar olarak karşımıza çıkar. Bunlar başka türlü sınıflandırılmayan (Not otherwise specified-NOS) olarak adlandırılırlar (32).

Mikroskopik değerlendirmede dar sitoplazmalı, yuvarlak/oval şekilli irregüler ya da lobule nükleuslu, nukleolu belirgin büyük hücrelerin diffüz proliferasyonu izlenir (34). Sentroblastik, immünoblastik ve anaplastik varyant en sık görülen morfolojik varyantlardır. Sentroblastik varyant en sık görülen varyant olup, tümörü oluşturan hücrelerin %90'dan fazlası orta büyüklükte ya da büyük, dar sitoplazmalı, ince kromatinli veziküler nükleuslu sentroblastlardan oluşur. İmmünoblastik varyantta hücrelerin %90'ından fazlası bol bazofilik sitoplazmalı multilobule nükleuslu immünoblastlardan oluşur. Anaplastik varyant ise büyük oval ya da poligonal şekilli bizar pleomorfik nükleuslu hücrelerden oluşur (32).

Tablo.4: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma: Varyantlar, subgruplar ve subtipler

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Başka türlü sınıflanamayan (NOS)
-Sık görülen morfolojik varyantlar
<i>Sentroblastik</i>
<i>İmmünoblastik</i>
<i>Anaplastik</i>
-Nadir görülen morfolojik varyantlar
-Moleküler subgruplar
<i>Germinal merkez B hücre benzeri (GMB)</i>
<i>Aktive B hücre benzeri (ABH)</i>
-İmmünohistokimyasal subgruplar
<i>CD 5 pozitif DBBHL</i>
<i>Germinal merkez B hücre benzeri (GMB)</i>

<i>Non-germinal merkez B hücre benzeri (Non-GMB)</i>
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Subtipleri <ul style="list-style-type: none">-T hücre/histiositten zengin büyük B hücreli lenfoma-Santral sinir sisteminin primer DBBHL-Primer kutanöz DBBHL, bacak tipi-Yaşlıların EBV pozitif diffüz büyük B hücreli lenfoması
Büyük B Hücreli Diğer Lenfomalar <ul style="list-style-type: none">-Primer mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma-İntravasküler büyük B hücreli lenfoma-Kronik inflamasyonla ilişkili diffüz büyük B hücreli lenfoma-Lenfomatoid granülomatozis-ALK-pozitif diffüz büyük B hücreli lenfoma-Plazmablastik lenfoma-HHV-8 ilişkili multisentrik Castleman hastalığından gelişen DBBHL-Primer efüzyon lenfoması
Borderline Vakalar <ul style="list-style-type: none">- Diffüz büyük B hücreli lenfoma ve Burkitt lenfoma arasında özellikler gösteren sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma- Diffüz büyük B hücreli lenfoma ve klasik Hodgkin lenfoma arasında özellikler gösteren sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma

Bazı DBBHL vakaları kaynaklandığı bölgeye göre farklı karakteristik özellikler içerirler. Örneğin; kemik kaynaklı olanlar sıklıkla multilobule nükleus içerir, testis ve mide kaynaklı olanlar non-germinal merkez immünotipinde olup, ince barsak ve Waldeyer halkası kaynaklı olanlar sıklıkla germinal merkez fenotipindedir (16). DBBHL'larda neoplastik hücreler CD19, CD20, CD22 ve CD79a gibi pan-B markerlarını eksprese eder (32). Sıklıkla immünglobulin negatif olmalarına rağmen yüzey immünglobulini eksprese edebilirler. Bcl-6, Bcl-2 ve nadiren CD10 pozitifliği de izlenebilir. Nadiren de olsa CD5 pozitif bulunabilir; böyle vakalarda ayırıcı tanıda mantle hücreli lenfomanın blastoid varyantını akla getirmek gerekir ama DBBHL'lar Siklin D1 ile negatiftir (34).

Farklı anatomik lokalizasyonlardan gelişen DBBHL'lardaki somatik genetik anormalliklerde benzerlikler ve farklılıklar izlenmiştir. Örneğin testis ve santral sinir sistemi kaynaklı DBBHL'lar HLA genlerinde kayıba yol açan

6p21.3 kromozomundaki karakteristik delesyonları paylaşırken nodal olanlarda bu delesyon görülmez (38).

6.5. Santral Sinir Sisteminin Primer Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoması (SSS-DBBHL)

İntraoküler lenfoma ya da beyin parenkiminde tek ya da multipl lezyonlarla prezente olan agresif lenfomalardır (32). Beyin ve göz arasında yayılım olabilir ama ektranöral alanlara yayılım çok nadirdir. SSS-DBBHL kan damarları çerçevesinde kümeleşmeye eğilimli sentroblast ya da immünoblastlardan oluşan diffüz infiltrasyon gösterir. Özellikle kortikosteroid tedavisinin ardından olmak üzere tümör nekrozu sık görülür. Vakaların neredeyse %90'ında non-germinal merkez immünofenotipi görülür (CD10 - , Bcl6 +/-, MUM 1 +). Bcl-6 rearranjanları ve del(6) (q22) vakaların yaklaşık %20-45'inde görülür ve kötü prognozla ilişkilidir. Ki-67 proliferasyon indeksi sıklıkla yüksektir. SSS-DBBHL sıklıkla EBV pozitif immün süprese bireylerde görülür (22).

Mikroskopik olarak PSSSL tümör hücrelerinin serebral kan damarları çevresinde dizilerek meydana getirdiği karakteristik anjiosentrik patern oluşturur. Tümör beyin parenkimine küçük kümeler ya da tek tek hücreler tarzında infiltrasyon gösterebilir. Sıklıkla diffüz büyüme paterni izlenir, foliküler büyüme paterni görülmez. Fokal reaktif astrositik ve mikrogial cevap ve bununla birlikte küçük CD4+ T hücrelerinin baskın olduğu reaktif lenfositik infiltrat da sık görülür. Reaktif astrositlerin varlığı çok yoğun olduğunda düşük gradeli astrositoma ile karışabilir, bu da özellikle frozen kesitlerde operasyon sırasında yanlış tanı verilmesine yol açabilir (39).

Gümüş ile yapılan histokimyasal boyanmada kan damarları bazal membranlarının görüntüsü ağımsı bir görüntü verir ve daha önceden bu hastalığın 'retiküler sarkoma' adını almasını açıklar (40). Büyük büyütmede bakıldığında tümör hücreleri değişken görünümündedir. Büyük, ekzantrik nükleuslu, nükleolu belirgin hücreler izlenir. Tümör hücreleri bazofilik sitoplazmalı olabilir, mitoz görülebilir. Bazı vakalarda anaplastik sellüler değişiklikler gözlenebilir (41).

Tanı için immünohistokimyasal boyama paneli CD45, CD20, CD79a ve CD3'ü içerir. PSSSL'da büyük atipik hücreler CD20 ile, küçük benign

hücreler CD3 ile pozitif boyanır. Glial fibriler asidik protein (GFAP) tümör hücreleri ile infiltre olmuş beyin parenkimini gösterir. Çoğu tümör Bcl-2 pozitifdir. PSSS DBBHL'larda BCL-6 ekspresyonu üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. PSSS DBBHL'lar CD10, BCL-6, MUM-1 boyanma paternlerine göre subkategorize edilirler. PSSSL'nın %96'sı MUM-1 ile pozitifdir (39).

6.6. İnvasküler Büyük B Hücreli Lenfoma

Ekstranodal dokulardaki küçük kan damarları, kapillerler ve sinüzoidleri tutan nadir, agresif bir lenfoma türüdür. Genellikle orta yaşlı ya da yaşlı yetişkinleri etkiler. Hastalar çeşitli ekstranodal bölgelerdeki vasküler obstrüksiyona bağlı farklı semptomlarla prezente olurlar. Santral sinir sistemi, böbrekler, adrenaller, akciğerler, genitoüriner trakt, cilt ve diğer anatomik bölgelerde tutulum görülebilir. Histolojik görüntü sentroblast ve immünoblastların eşlik ettiği büyük transforme lenfoid hücrelerce doldurulmuş kan damarlarından oluşur (34). Neoplastik hücreler CD20, CD79a gibi B markerlarıyla pozitif boyanır. CD5, CD10 ve Bcl-6 ile ekspresyonu değişkendir ve Ki-67 proliferasyon indeksi yüksektir (22).

6.7. Primer Efüzyon Lenfoması

Plevral, peritoneal ve perikardial kaviterde seröz efüzyonlarla prezente olan HHV-8 ilişkili nadir kötü prognozlu bir lenfomadır. Genç ve orta yaşlı erişkinleri etkiler, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Hastaların büyük çoğunluğu immünsüprese HIV pozitif bireylerdir, ama primer efüzyon lenfoması iyatrojenik immünsüpresyona bağlı ya da HHV-8 seroprevalansının yüksek olduğu bölgelerde yaşlı hastalarda da görülebilir (22). Neoplastik hücreler büyük immünoblastik, plazmoblastik ya da anaplastiktir. CD30 ve CD45 eksprese ederler. B hücre orijinli olmalarına rağmen pan-B antijenleri çoğu vakada negatiftir (34). HHV-8 en iyi nükleer LANA-1 proteininin immünohistokimyasal olarak gösterilmesi ile gösterilir (22).

6.8. Plazmablastik Lenfoma

Plazmablastik lenfoma ilk kez Delecluse ve ark. tarafından 1997'de tanımlanmış immünoblastik morfolojide (geniş bazofilik sitoplazmalı, büyük santral nükleollü, veziküler nükleuslu) ve plazma hücre immünfenotipinde (CD20, PAX5, CD45 negatif, CD138, CD38, MUM-1 pozitif) büyük lenfoid hücrelerden oluşan bir tümördür. En sık HIV pozitif bireylerde görülür, bazen

diğer immünsüprese hastalarda da görülebilir. Tipik olarak oral ya da sinonazal kaviteden kaynaklansalar da gastrointestinal kanal gibi diğer ektranodal organlardan da köken alabilirler. Vakaların %75 kadarı EBV pozitifdir. Tipik olarak yüksek Ki-67 proliferasyon indeksine sahiptir ve agresif davranış gösterir. Vakaların yaklaşık %40'ında MYC translokasyonu mevcuttur (22).

6.9. Lenfomatoid Granülopatosis

EBV ilişkili nadir bir ektranodal lenfoproliferatif hastalıktır. Hastaların büyük çoğunluğunda akciğer tutulumu mevcuttur; cilt, beyin, böbrekler ve karaciğer gibi diğer organ tutulumları da olabilir (32). Atipik hücreler CD20 ve CD79a eksprese eder, CD30 ve LMP1 eksprese edebilir ancak CD15 negatiftir. EBV pozitif hücre sayısına göre gradelenir. Sadece birkaç EBV pozitif atipik hücrenin olduğu grade 1'den, sıklıkla tabakalar oluşturmuş pleomorfik, büyük, atipik çok sayıda EBV pozitif hücrenin bulunduğu grade 3'e kadar bir spektrumda değerlendirilir (22).

6.10. Kronik İnflamasyonla İlişkili Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

Genellikle 10-20 yıldan uzun süredir kronik inflamasyon bulunan bölgelerden kaynaklanan EBV ilişkili agresif davranışlı büyük B hücreli lenfoma türüdür (32). Sıklıkla plevra ya da periferal akciğerde solid kitle ile prezente olan piyotoraks-ilişkili lenfoma prototipik örneğidir. Benzer tümörler kronik osteomyelit, metalik ortopedik implantlar ve kronik cilt ülserleri sonrasında kemik, eklem ve ciltte de gelişebilir. Çoğunlukla lokalize kalır. Neoplastik büyük B hücreleri genellikle non-germinal merkez immünprofiline sahiptir (22).

6.11. Yaşlıların EBV Pozitif Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoması

Altta yatan immün yetmezlik olmadan 50 yaşından büyüklerde görülen klonal B hücre lenfoproliferatif bir hastalıktır (32). Yaşla birlikte gelişen immün sistemin bozulmasındaki predispozan faktör EBV enfeksiyonudur. Hastaların %70'inde tutulum ektranodaldır. Baskın olarak cilt, akciğer, mide ve tonsil etkilenir. EBV pozitif hücreler genellikle CD20, CD79a, MUM-1, LMP-1 pozitifdir. CD15, CD10 ve Bcl-6 ile negatif boyanır (22)

6.12. Primer Kütanöz Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Bacak Tipi

Özellikle yaşlıları ve alt ekstremiteleri etkileyen primer kütanöz lenfomadır. Histopatolojik olarak sentroblast ve immünoblastlardan oluşan diffüz, epidermotropizm göstermeyen tümöral infiltrasyon izlenir. Bcl-2 ekspresyonu gösterir. Olguların çoğunda Bcl-6 pozitifken, CD10 genellikle negatiftir (22).

6.13. Burkitt Lenfoma

Burkitt lenfoma ektranodal tutulumla ya da akut lösemi ile prezente olan B hücreli bir lenfomadır (32). Çocukluk çağı NHL'lerinin yaklaşık %40-50'sini oluşturur (42). Patolojik olarak sitoplazmasında lipid vakuelleri bulunan, nukleusunda kaba granüler kromatin ve bir kaç bazofilik nukleolus içeren tipik lenfoblastlar görülür. Proliferasyon indeksi ve mitoz sayısı yüksektir. Apoptotik hücrelerin makrofajlarca fagositozu dokuda "yıldızlı gökyüzü" manzarası oluşturur. Lenfoblastlar yüzeylerinde CD19, CD20, CD22, CD79a gibi B hücre antijenleri eksprese eder. CD10, Bcl-6 pozitif, TdT negatiftir. Tümör hücrelerinin çoğu IgM eksprese eder. Burkitt lenfomada karakteristik sitogenetik bozukluk t(8;14), t(2;14) veya t(8;22) translokasyonlarıdır. Sekizinci kromozomdaki c-myc proto-onkogeni immünglobulin ağır veya hafif zincir sentez genlerinin yanına yer değiştirir ve bu durum c-myc proteininin aşırı ekspresyonuyla sonuçlanır. Böylece hücre proliferatif fazda kalır ve ölümsüzleşir (32).

Burkitt lenfomalar endemik ve sporadik tip olmak üzere iki farklı klinik tabloda seyreder. Endemik tip Afrika ülkelerinde 7 yaş civarında sık görülür ve EBV ile ilişkilidir. Sporadik tip Amerika ve Avrupa'da 10-12 yaş grubunda görülür. Endemik ve sporadik Burkitt lenfomada klasik translokasyondaki immünglobulin sentez genini içeren kırılma noktası ve c-myc'deki yapısal değişiklik farklılık göstermektedir. Endemik formda en sık çene ve yüz kemiklerinde tutulum beklenirken sporadik formda büyük oranda abdominal ve intestinal yerleşim ön plandadır; tonsil veya nazofarenkste primer yerleşim bölgesi olabilir. Sporadik tipte böbrek, periton tutulumu ile birlikte asit sık görülür. Endemik tipte epidural kitle, tiroid ve tükrük bezi tutulumu da saptanabilir. Sporadik tipte kemik iliği tutulumu daha sık, santral sinir sistemi

tutulumu daha az görülürken endemik tipte tam tersi söz konusudur. Ülkemizde hem endemik hem de sporadik tipe ait özellikler taşıyan olgular görülmektedir (42).

6.14. Enteropati Tipi T Hücreli Lenfoma (EATL)

İntestinal intraepitelyal T hücrelerinden köken alan nadir görülen agresif bir tümördür (32). Hafif bir erkek predominansı ile birlikte 20-80 arası gibi geniş bir yaş dağılım aralığında, özellikle beş ve altıncı dekatta görülür. Sıklıkla Çölyak hastalığı olan erişkin kişilerde görülür (34). EATL Çölyak hastalığının relatif olarak sık görüldüğü Kuzey Avrupa ülkelerinde en sık görülür. Katı glutensiz diyetin lenfoma gelişim riskini azalttığı bildirilmiştir. Hastalar klinik olarak abdominal ağrı, kilo kaybı, ishal, kusma, perforasyon ya da obstrüksiyona bağlı semptomlarla prezente olabileceği gibi ateş, gece terlemesi gibi semptomlarla da başvurabilir. Çölyak hastalığı bulunanlarda glutensiz diyetle cevap vermeyen, klinikte kötüleşme ile ortaya çıkabilir. Sadece küçük bir hasta grubunda fizik muayenede palpabl kitle saptanır, periferik lenfadenopati çok nadirdir (34). Jejunum, ileum göre daha çok etkilenir, bazı vakalarda hem jejunum hem ileum tutulumu izlenir. Mide ve kolon tutulumu sık değildir. Vakaların %70'inde hastalık barsak ve mezenterik lenf nodlarına lokalizedir. İnce barsak lenfomaları arasında, EATL en kötü prognoza sahiptir. Barsakta tek ya da multipl lezyonlar şeklinde görülebilir. Plak, nodül, sirküferensiyel ülserasyon ve bazen perforasyonla prezente olabilir (22). Mezenterik lenf nodları lenfoma ile infiltre olmamış olsalar bile daima büyümüştür (34).

Histopatolojik olarak ülserasyon ve inflamatuvar hücrelerin eşlik edebildiği atipik lenfoid hücrelerin yoğun ve diffüz infiltrasyonu beklenir. Sıklıkla eozinofiller bulunur, hatta hastalarda periferik eozinofili olabilir. Neoplastik hücreler küçük, orta büyüklükte ya da büyük olabilir; hatta anaplastik görüntü bulunabilir. Büyük neoplastik hücreler sıklıkla pleomorfiktir, sıklıkla immünoblastlara benzeyebilir. Tümörsüz alanlarda mukozada intraepitelyal lenfosit artışı, villöz atrofi, kripta hiperplazisi, lamina propriada lenfoplazmasitik infiltrat gibi Çölyak hastalığına ait bulgular görülebilir (34).

Neoplastik hücreler karakteristik olarak sitoplazmik CD3, CD7 ve sitotoksik granül proteinleri eksprese eder. CD5 ve CD 4 negatiftir. Çoğu vaka CD8 negatiftir ve sitoplazmik TCR-Beta ekspresyonu gösterir (22). Anaplastik morfolojili bazı vakalarda CD30 ekspresyonu görülür. Neoplastik hücreler sitotoksik fenotipe sahiptir: T hücre intrasellüler antijen (TIA-1) ve bazen Granzim B ve Perforin de eksprese edebilirler (43). Çoğu vakada CD103, insan mukozal lenfosit antijeni (HML-1) de eksprese edilir. Lenfomalar arasında CD103 ekspresyonu EATL için özeldir, hairy cell lösemi de ayrıca CD103 pozitifdir (34).

6.15. T/NK Hücreli Lenfoma, Nazal Tip

T/NK hücreli lenfoma, nazal tip; NK hücrelerinden ve daha az sıklıkla NK benzeri T hücrelerinden oluşan EBV ilişkili bir malignansidir. En sık Uzak Doğu, Meksika ve Güney Amerika'da görülür. T/NK hücreli lenfomaların büyük çoğunluğu nazal gölge veya nazofarenkste tutulum yapar, bu nedenle vücudun diğer bölgelerinde görülen vakalar da karakteristik özellikleri gösteriyorlarsa nazal tip olarak sınıflandırılmıştır (32). Ekstranazal olgular en sık gastrointestinal trakt, cilt, akciğer, testis ve yumuşak dokudan kaynaklanır. Genellikle lokal olarak destrüktiftir ama ekstranazal bazı olgular dissemine hastalık ile prezente olabilir (22). Genellikle yetişkinlerde görülmekle birlikte çocuklar da sıklıkla etkilenir. Hafif bir erkek cinsiyet baskınlığı söz konusudur (34).

Histolojik olarak koagülasyon nekrozu, belirgin apoptozis ve inflamatuvar hücrelerin eşlik ettiği, anjiosentrik/anjioinvasiv infiltrasyona sebep olan, değişken derecede pleomorfizm ve anaplazi içeren hücrelerden oluşur. Nükleus sıklıkla koyu granüler kromatinli düzensiz şekillidir (22). İmprint preparatlar incelendiğinde sitoplazmik azurofilik granüller sıklıkla mevcuttur (34). Tipik vakalar CD3 +, CD5-, CD4-, CD8-, sitotoksik granül protein+, CD56+, CD30+/- immüfenotipe sahiptir. EBV her zaman mevcuttur; LMP1 pozitivitesi değişkenlik gösterdiği için EBV varlığını kanıtlamak için in situ hibridizasyon gerekebilir. Klinik gidiş genellikle agresiftir, pek çok seride kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda erken evre hastalıkta radyoterapinin sonuçlarda iyileşmeye yol açtığı bildirilmektedir (22).

6.16. Mikozis Fungoides

Mikozis fungoides (MF) ve Sezary sendromu (SS) en sık görülen primer kutanöz T hücreli lenfomalardır. Jean Louis Alibert neredeyse 200 yıl önce MF'li bir hastada 'mantar benzeri cilt tümörü'nü tanımlamıştır (44). Daha sonraları bu adlandırmanın doğru olmadığı, bu hastalığın mantarla ilişkili olmadığı anlaşılmıştır (45). SS ilk kez 1938'de cildin ve periferik kanın T hücreli lenfoması olarak tanımlanmıştır (44).

Klinik davranışları, prognozları ve tedavi yaklaşımları birbirinden farklı olduğu için primer kutanöz lenfomaların diğer nodal ve sekonder cilt tutulumu olan malign lenfomalardan ayırt edilmesi önem taşır (46). 2002 ve 2003'te yapılan konsensus toplantılarında DSÖ lenfoid malignansi klasifikasyonunun ve Avrupa Kanser Tedavi Araştırma Organizasyonu'nun kutanöz lenfoma klasifikasyonunun en yararlı özellikleri tek bir klasifikasyon şemasında toplandı (44) (Tablo-5).

Tablo-5: Avrupa Kanser Tedavi Araştırma Organizasyonu ve Dünya Sağlık Örgütü'ne göre kutanöz T hücreli lenfomaların klasifikasyonu

<p>YAVAŞ KLİNİK SEYİR</p> <ul style="list-style-type: none">-Mikozis Fungoides-Mikozis Fungoidesin varyantları ve subtipleri<ul style="list-style-type: none"><i>Folikülotropik mikozis fungoides</i><i>Pajetoid retikülozis</i><i>Granülomatöz gevşek deri sendromu</i>-Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma (CD30+)-Lenfomatoid papüllozis (CD30+)-Subkütan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma-Primer kutanöz CD4+ küçük/orta pleomorfik T hücreli lenfoma
<p>AGRESİF KLİNİK DAVRANIŞ</p> <ul style="list-style-type: none">-Sezary sendromu-Primer kutanöz natural-killer / T hücreli lenfoma, nazal tip-Primer kutanöz agresif CD8+ T hücreli lenfoma-Primer kutanöz gamma/delta T hücreli lenfoma-Primer kutanöz periferik T hücreli lenfoma, tiplendirilmemiş

MF'in yama, plak ve tümör evresi olmak üzere üç klasik kutanöz fazı mevcuttur (44). Yama evresi tek veya çok sayıda, sınırları belirgin, boyutları değişken, morumsu-kırmızı eritemli, skuamlı maküllerle karakterizedir. Genellikle güneş görmeyen bölgelerde yerleşir. Çok kaşıntılı ya da tamamen asemptomatik olabilirler. Plak evresi, yama döneminden aylar/yıllar sonra ya da doğrudan plaklarla başlayabilir. Deriden hafif kabarık, sınırları belirgin, kırmızı-mor-kahverengi renkte papüllerdir. Güneş görmeyen bölgelere ek olarak baş-boyun ve ekstremitelerde de görülebilirler.

Tümöral evre ise plaklar üzerinden ya da doğrudan tümör olarak başlayabilir. En sık yüz ve kıvrım bölgelerine yerleşen kırmızı-kahve-morumsu renkte ekzofitik, mantar benzeri şekilli nodüler lezyonlardır. Lezyonlar sıklıkla nekroze ve ülser olur, bunun sonucu sekonder enfeksiyonlar gelişir. MF'e bağlı ölümlerin yarısından fazlası Staphylococcus aureus ya da Pseudomonas aeruginosa sepsisine bağlıdır.

SS tüm kutanöz T hücreli lenfomaların %5'inden azını oluşturur ve kutanöz T hücreli lenfomaların lösemik varyantıdır. Neredeyse tamamı erişkinlerde görülür (45). Uluslararası Deri Lenfomaları Topluluğu SS tanısı koyabilmek için aşağıdaki kriterlerden en az bir ya da birkaçının gerekli olduğunu bildirmiştir:

-Total lenfosit sayısının %20'sinden fazlasının veya mm³'te >1000 Sezary hücresinin bulunması

-CD4/CD8 oranının 10'dan fazla olması ve/veya pan T-hücre antijenlerinden (CD2, CD3, CD4, CD5) biri veya hepsinin kaybının akış sitometrisi ile gösterilmesi

- Artmış lenfosit sayısı ile birlikte moleküler veya sitogenetik metotlar ile çevre kanında T-hücre klonunun gösterilmesi

-Kromozomal olarak anormal bir T-hücre klonu (47).

Primer kutanöz lenfomaların tanı ve klasifikasyonu klinik, histolojik ve immünofenotipik bulguların kombinasyonu ile konulmalıdır (46). Hematoksilin&Eozin ile boyalı kesitlerin ışık mikroskobu ile incelenmesi tanıda gold standarttır. Hastalığın erken dönemlerinde tanı zorlayıcıdır çünkü başlangıçta diğer kronik inflamatuvar dermatozlara benzerlik gösterir. Bu yüzden tanı için sıklıkla ardışık biyopsiler yapmak gerekir.

Histolojik olarak, yama ve plaklar sıklıkla üst dermiste bant tarzı lenfositik infiltrat oluşturur. Epidermiste irregüler nükleuslu küçük/orta büyüklükte atipik T hücreleri sıklıkla bulunur, bu durum epidermotropizm olarak adlandırılır. Bu lenfositler epidermiste tek tek ya da topluluklar halinde bulunabilir. Berrak bir halo ile çevrildiğinde Pautrier mikroabsesi adını alır. Epidermiste sıklıkla hiperkeratoz ve fokal parakeratoz ile birlikte psöriaziform epidermal hiperplazi paterni gözlenir. Diğer yardımcı bulgular arasında olguların %20'sinde görülen epidermisteki lenfositlerin dermistekilerden büyük olması, bazal tabakada sıraya dizilmiş lenfositler görülmesi, papiller dermal fibrozis sayılabilir (45). İmmünohistokimyasal olarak tipik fenotip CD2+, CD3+, TCR Beta+, CD5+, CD4+ ve CD8-'tir. Nadir olgular CD8 ile pozitiflik gösterebilir. CD7'nin negatifliği hastalığın tüm evrelerinde gözlenir (32).

Tedavide plak ve yama tarzı deriye sınırlı lezyonlarda deriye yönelik topikal tedaviler kullanılırken, ilerlemiş ve dirençli olgular kemoterapi, fototerapi, oral reksinoidler ve interferon gibi sistemik terapiler ön plandadır (47).

6.17. Hodgkin lenfoma

Hodgkin lenfoma (HL) genellikle lenf nodlarından (özellikle servikal bölgedeki) kaynaklanan, patolojik spesmenlerde Reed-Steinberg hücreleri ile karakterize bir hastalıktır. Daha çok 15-34 yaşları arasında gençlerde ve 55 yaşın üzerindeki kişilerde görülmektedir. Nadiren ekstralenfatik organ tutulumu ile seyredebilir ve bu organların tutulumuna sekonder bulgular izlenebilir (33). Primer olarak ektranodal organlardan köken alan Hodgkin lenfoma olguları çok nadir olmakla birlikte tek vaka bildirimleri şeklinde literatürde yer bulmuştur.

Histopatolojik olarak Hodgkin lenfoma tanısı verebilmek için Reed-Steinberg hücrelerinin gösterilmesi gereklidir. Reed-Steinberg hücreleri çift nükleuslu, immünohistokimyasal olarak CD30 ve CD15 pozitif boyanan hücrelerdir.

DSÖ 2008 sınıflamasına göre 2 histolojik alttipi tanımlanmıştır. Bunlar sıklıkla servikal, aksiller ve inguinal lenf nodlarından köken alan nodüler lenfosit predominant tip, başta servikal olmak üzere lenf nodlarından

köken alan klasik tiptir. Klasik tipin nodüler sklerozan, mikst sellüler, lenfositten zengin, lenfositten fakir olmak üzere dört alttipi vardır (32).

AMAÇ

Bu çalışmada 2001-2015 yılları arasında hastanemizde tanı alan primer ektranodal lenfomaların lokalizasyonlarının ve histopatolojik olarak dağılımının, klinikopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı arşivindeki 1 Ocak 2001 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasındaki patoloji raporları gözden geçirilmiş, lenfoma tanısı alan bütün olgular incelenmiştir.

Ekstranodal komponentin klinik olarak dominant olduğu, nodal komponent olmayan ya da minör tutulum olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta dosyaları incelenerek primer olarak ekstranodal bölgeden kaynaklanan olguların tanısı, hastaneye başvuru semptomları, B semptomu varlığı/yokluğu, tümör çapı, başka ekstranodal organ, lenf nodu, kemik iliği, dalak, karaciğer tutulumu olup olmadığı, kronik enfeksiyon ve kronik hastalık varlığı, hastalığın evresi (Ann Arbor sınıflamasına göre), eşlik eden sekonder malignite varlığı, anemi, lenfositoz varlığı, serum B2 mikroglobulin, LDH, albumin değerleri, sedimentasyon hızı bilgileri dökümanite edilmiştir.

Primer nodal başlangıçlı bir lenfomanın sekonder ekstranodal tutulumu olma olasılığını dışlamak için evre III ve IV olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Akut lenfoblastik lösemi, kronik lenfositik lösemi, multipl myelom olguları çalışmaya alınmamıştır.

Primer ekstranodal lenfomalı vakalarda belirlenen histopatolojik tanıların dağılımı, tipleri, yaş grupları, kadın/erkek oranları literatür bilgileri ışığında gözden geçirilmiştir.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02.02.2016 tarih ve 2016-2/15 no'lu kararı ile onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 22.0 paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Yıllara göre tanıların görülmelerinde değişim olup olmadığı ki-kare trend analizi ile incelenmiştir. Çalışmadaki istatistiksel karşılaştırmalarda p değeri 0,05'in altında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



BULGULAR

1 Ocak 2001 – 31 Aralık 2015 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında toplam 1743 hastaya lenfoma tanısı verilmişti. Bu olguların 480(%27,53) tanesi ektranodal kaynaklıydı.

Primer ektranodal lenfomalı hastaların 289(%60,2)'u erkek, 191(%39,8)'i kadındı. Erkek/kadın oranı 1,51/1'di. Primer ektranodal lenfomaların yaş aralığı 4-92 arasında olup, ortalama yaş 53,51, median yaş 56 idi.

Genel olarak en sık görülen ektranodal lokasyon deri ve gastrointestinal sistemdi. Bunu baş-boyun yerleşimli olan lenfomalar ve santral sinir sistemi lenfomaları takip ediyordu. Primer ektranodal 226 (%47,1) deri, 90(%18,8) gastrointestinal sistem, 44(%9,2) santral sinir sistemi, 8(%1,7) genitoüriner sistem, 50(%10,4) baş-boyun, 18(%3,8) kas-iskelet-yumuşak doku, 9(%1,9) mediasten, 3(%0,6) bronş, 10(%2,1) orbita, 2(%0,4) karaciğer, 6(%1,3) pankreas, 4(%0,8) omentum, 8(%1,7) endokrin sistem, 2(%0,4) meme yerleşimli olgu mevcuttu (Tablo-6).

Çalışmamızdaki primer ektranodal lenfomaların 237(%49,4)'sini matür T/NK hücreli neoplaziler oluşturuyordu. İkinci sıklıkta 232(%48,4) olgu ile matür B hücreli lenfomalar izlendi. Hodgkin lenfoma tanılı 5(%1), prekürsör lenfoid neoplazi tanılı 5(%1) olgu mevcuttu. 2001 yılında raporlanmış mide kaynaklı 1(%0,2) olgu ise şu anki mevcut sınıflamalar dışında diffüz mikst (küçük ve büyük hücreli) NHL tanısı almıştı (Şekil-1).

Matür B hücreli neoplazilerin 173(%36)'ü DBBH, 17(%3,6)'si Burkitt, 7(%1,4)'si foliküler, 19(%4)'u MALT, 6(%1,3)'sı mantle hücreli, 2(%0,4)'si primer kutanöz folikül merkez hücreli, 1(%0,2)'si B hücreli kutanöz lenfoma olup, 7(%1,4)'si spesifiye edilmemişti. DBBHL'ların yıllara göre görülmesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma mevcuttu ($p<0,001$) (Tablo-10).

Matür T/NK hücreli neoplazilerin 214(%44,7)'si MF, 3(%0,6)'ü primer kutanöz anaplastik büyük hücreli, 3(%0,6)'ü ALK+ anaplastik büyük hücreli,

5(%1)'i ALK- anaplastik büyük hücreli, 1(%0,2)'i EATL, 3(%0,6)'ü periferel T hücreli lenfoma olarak tanı almış, 8(%1,7) olgu spesifiye edilmemişti.

Hodgkin lenfomalı hastaların 1(%0,2)'si lenfositten zengin, 2(%0,4)'ü lenfositten fakir tipte olup, 2(%0,4) olguda alt tip belirtilmemişti.

Gastrointestinal sistem kaynaklı lenfomalı hastaların yaşları 7 ile 91 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması 53,97, median yaş 57 idi. Erkek/kadın oranı 1,8/1 olup olguların 58(%64,4)'i erkek, 32(%35,6)'si kadındı. Gastrointestinal sistem lenfomalarının yarısından fazlası mide orijinli olup 50(%10,4) vaka mevcuttu. İnce barsakta 28(%5,8), kolorektal bölgede 11(%2,3), özofagusta 1(%0,3) olgu izlendi. Olguların 80(%88,9) tanesi matür B hücreli neoplaziydi. Bunların 60'ı DBBHL, 8'i Burkitt, 7'si MALT, 3'ü mantle hücreli lenfomaydı. 2 olgu B hücreli lenfoma olarak raporlanmış, spesifiye edilmemişti. Olguların 5(%5,6)'inde matür T/NK hücreli neoplazi izlendi. Periferel T hücreli lenfomalı 2, ALK- anaplastik büyük hücreli 2, EATL'lı 1 olgu mevcuttu. Hodgkin lenfomalı 4(%4,4) olgu olup 2'si lenfositten fakir tip iken 2 olgunun alt tipi belirtilmemişti. Spesifiye edilemeyen 1(%1,1) olgu Non-Hodgkin lenfoma olarak tanımlanmıştı.

Primer santral sinir sistemi lenfomalı 44 olgu mevcuttu. Yaşları 20 ile 81 yaş arasındaydı. Ortalama yaş 59,30, median yaş 62,50 idi. Olguların 26(%59,1)'sı erkek, 18(%40,9)'i kadındı. Erkek/kadın oranı 1,44/1'di. Santral sinir sisteminde 15(%34,1) frontal, 5(%11,4) oksipital, 3(%6,8) temporal, 3(%6,8) talamus, 3(%6,8) korpus kallozum, 3(%6,8) frontoparyetal, 2(%4,5) paryetal, 2(%4,5) serebellum, 1(%2,39) frontooksipital, 1(%2,3) paryetooksipital, 1(%2,3) frontotemporal, 1(%2,3) temporooksipital, 1(%2,3) mezensefalon yerleşimli olgu mevcuttu. Sadece intrakranial kitle olarak belirtilen, ek lokalizasyon bilgisi bulunmayan 3(%6,8) olgu vardı. Santral sinir sistemi lenfomalarının tamamı matür B hücreli olup 42(%95,5) olgu DBBHL idi. Olguların 2(%4,5)'si B hücreli lenfoma olarak tanımlanmış, spesifiye edilmemişti.

Baş-boyun bölgesinden köken alan lenfomalı olguların yaşları 7-86 yaş arasında olup ortalama yaş 52,57, median yaş 57,50 idi. Hastaların 29(%58)'u erkek, 21(%42)'i kadındı. Erkek/kadın oranı 1,38/1'di. Baş-boyun lenfomaları 28(%5,8) olguda tonsil lokalizasyonluydu. Olguların 6(%1,3)'sı

burun mukozası, 4(%0,8)'ü nazofarenks, 3(%0,6)'ü oral kavite, 3(%0,6)'ü tükürük bezi, 3(%0,6)'ü dil-dil kökü, 2(%0,4)'si paranazal sinüsler ve 1(%0,3)'i dişeti kaynaklıydı. Baş-boyun lenfomalarının 43'ünü (%86) matür B hücreli neoplaziler oluşturuyordu. Bunların 26'sı DBBHL, 5'i Burkitt lenfoma, 5'i foliküler lenfoma, 4'ü MALT lenfoma, 3'ü mantle hücreli lenfomaydı. Matür T/NK hücreli neoplazi 6(%12) olguda izlendi. Vakaların 2'si ALK- anaplastik büyük hücreli lenfoma, 1'i ALK+ anaplastik büyük hücreli lenfoma tanısı almış olgulardı. Matür T hücreli lenfoma olarak tanı almış 3 olguya alttipendirme yapılmamıştı. Lenfositten zengin tip Hodgkin lenfoma 1(%2) olguda mevcuttu.

Kas-iskelet-yumuşak doku lenfomalı olguların yaşları 4 ile 84 yaş arasında değişiyordu. Ortalama yaş 60,11, median yaş 63,50 idi. Hastaların 11(%61,2)'i erkek, 7(%38,8)'si kadındı. Erkek/kadın oranı 1,57/1'di. Olguların 9(%1,9)'u paravertebral, 5(%0,7)'i kemik, 1(%0,3)'i diz, 1(%0,3)'i yumuşak doku, 1(%0,3)'i kas, 1(%0,3)'i ekstremitte lokalizasyonundaydı. Matür B hücreli neoplaziler 17(%94,4) olgudan oluşuyordu. Bunların 15'i DBBHL, 2'si foliküler lenfomaydı. Olguların 1(%5,6)'i alt tipi belirtilmeden matür T hücreli lenfoma olarak tanı almıştı.

Orbital lenfomalı olguların yaşları 24 ile 92 yaş arasında değişiyordu. Ortalama yaş 62,30, median yaş 64'tü. Hastaların 6(%60)'sı erkek, 4(%40)'ü kadındı. Erkek/kadın oranı 1,5/1'di. Vakaların 3(%0,6)'ü göz kapağı, 2(%0,4)'si konjonktiva, 1(%0,3)'i lakrimal bez, 1(%0,3)'i göz orijinliydi. Orbita yerleşimli olarak tanımlanmış, daha fazla lokalizasyon bilgisi belirtilmeyen 3(%0,6) olgu mevcuttu. Orbital lenfomaların tamamı matür B hücreli olup 6(%60) MALT lenfoma, 4(%40) DBBHL izlendi.

Ürogenital sistem kaynaklı lenfomalı 8 olgunun yaşları 58 ile 77 yaş arasında olup, ortalama yaş 66,88, median yaş 66 idi. Olguların 5(%62,5)'i erkek, 3(%37,5)'ü kadındı. Erkek/kadın oranı 1,66/1'di. Hastaların 4(%0,8)'ü testis, 3(%0,6)'ü böbrek, 1(%0,3)'i mesane lenfomalıydı. Ürogenital sistem lenfomalarının tamamı DBBHL idi.

Endokrin sistem lenfomalarının yaş aralığı 39-81 yaş olup ortalama yaş 57,50, median yaş 57,50 idi. Olguların 4(%50)'ü kadın, 4(%50)'ü erkekti. Kadın erkek oranı 1/1'di. Hastalık 5(%1) olguda tiroid, 3(%0,7) olguda

adrenal yerleşimliydi. Tamamı matür B hücreli neoplazilerden oluşmaktaydı. Vakaların 4(%50)'ü DBBHL iken, 2(%25) olgu MALT lenfoma tanılıydı. Matür B hücreli lenfoma olarak raporlanmış spesifik tanı verilmeyen 2(%25) olgu mevcuttu.

Deri lenfomalarının yaş aralığı 16 ile 89 yaş arasında olup ortalama yaş 52,60, median yaş 54'tü. Kutanöz lenfomalarda erkek predominansı mevcuttu. Olguların 134(%59,3)'ü erkek, 92(%40,7)'si kadın olup erkek/kadın oranı 1,45/1'di. Deri lenfomalarının 223(%98,7)'ü matür T/NK hücreli neoplazilerden oluşmaktaydı. Bu grupta 214 mikozis fungoides, 3 primer kutanöz alaplastik büyük hücreli, 1 periferel T hücreli, 1 ALK+ anaplastik büyük hücreli, 1 ALK- anaplastik büyük hücreli lenfoma olgusu mevcuttu, 3 olgu matür T hücreli lenfoma olarak raporlanmış, alttıplendirme yapılmamıştı. Matür B hücreli neoplazi tanılı 3(%1,3) olgu olup, 2'si primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfoma, 1'i B hücreli kutanöz lenfoma olarak tanı almıştı.

Mediasten kaynaklı lenfomaların yaşları 4 ile 57 yaş arasındaydı. Ortalama yaş 26, median yaş 32 idi. Olguların 7(%77,8)'si erkek, 2(%22,2)'si kadındı. Erkek/kadın oranı 1,4/1'di. Vakaların 5(%55,6)'i prekürsör lenfoid neoplazi olup T lenfoblastik lenfomaydı. DBBHL'lı 4(%44,4) olgu mevcuttu.

Omentum lenfomalarının yaşları 6 ile 51 yaş arasındaydı. Ortalama yaş 25,25 median yaş 22 idi. Hastaların 2'si erkek, 2'si kadındı. Kadın/erkek oranı 1/1'di. Olguların 4'ü de matür B hücreli lenfoma olup 3(%75) olgu Burkitt, 1(%25) olgu DBBHL tanısı almıştı.

Bronş lenfomalarının yaşları 30 ile 70 yaş arasındaydı. Üçte ikisi erkek, üçte biri kadındı. Erkek/kadın oranı 2/1'di. Olguların 2(%66,7)'si matür T/NK hücreli neoplazi grubuna ait olup 1 olgu ALK+ anaplastik büyük hücreli lenfoma iken 1 olguda alt tiplendirme yapılmamıştı. DBBHL tanılı 1(%33,3) olgu vardı.

Pankreas lenfomaları 33-76 yaşları arasında izlenmiş olup yaş ortalaması 52,33'tü. Median yaş 46,50 idi. Olguların 5(%83,3)'i erkek, 1(%16,7)'i kadındı. Erkek/kadın oranı 5/1'di. Tamamı DBBHL idi.

Karaciğer kaynaklı lenfomaların biri 27 diğeri 66 yaşındaydı. Olguların 2'si de kadındı. Her iki olgu da matür B hücreli olup 1(%50) Burkitt lenfoma olgusu mevcutken, 1(%50) olguda alttıplendirme yapılamamıştı.

Meme lenfomalarının yaşları 43 ve 80'di. 2'si de kadın olup, DBBHL tanılıydı.

Pediyatrik yaş grubunda (0-18 yaş) 17 hasta olup, hasta yaşları 4 ile 18 arasındaydı. Ortalama yaş 9,35'ti. Erkek/kadın oranı 7,5/1'di. Hastaların 5(%29)'inde gastrointestinal sistem tutulumu izlendi. İkinci sıklıkla 4(%23) olguda mediasten yerleşimli lenfomalar görülürken, 3(%18) olgu ise baş-boyun yerleşimliydi. Olguların 2(%12)'si omentum, 2(%12)'si deri, 1(%6)'i ise kas-iskelet sistemi orijinliydi (Tablo-7, Şekil-2,3).

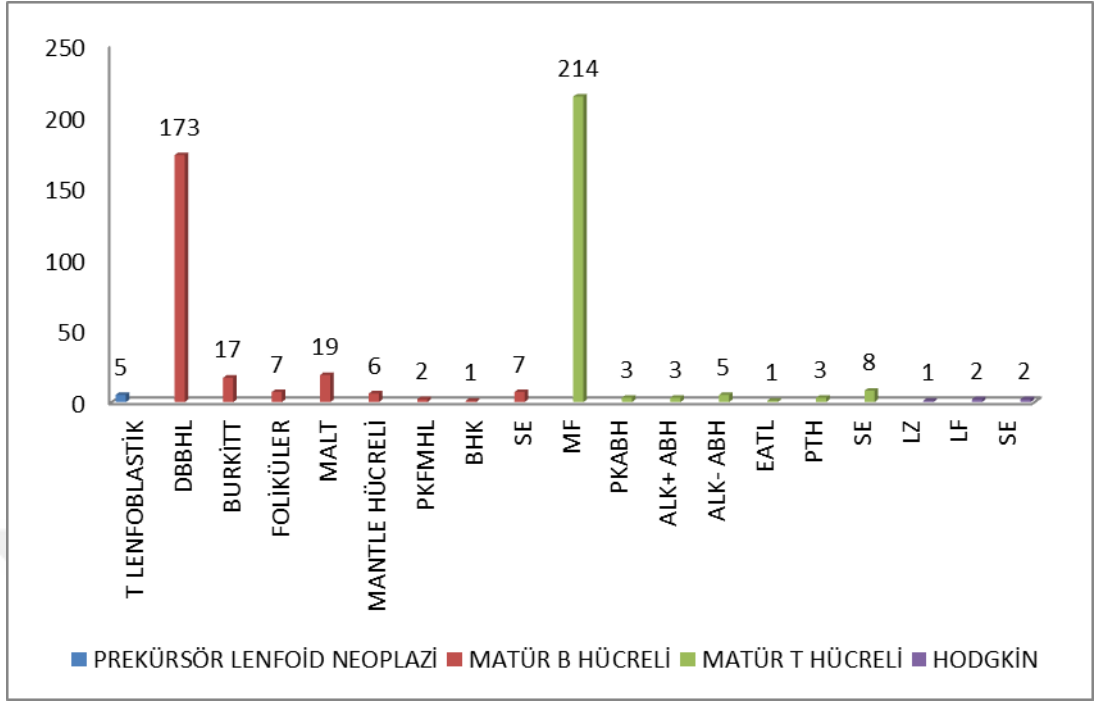
Matür B hücreli lenfoma tanılı 10(%58,8) pediyatrik hastanın 7(%70)'si Burkitt lenfomayken, 3(%30)'ü DBBHL idi. Prekürsör T hücreli lenfoma olarak raporlanan 5(%29,4) hasta mevcuttu. Matür T hücreli olan 2(%11,8) hasta mikozis fungoides tanılıydı (Tablo-8).

Yetişkin yaş grubunda 463 hasta olup yaşları 20 ile 92 yaş arasındaydı. Hastaların 274'ü erkek, 189'u kadındı. Erkek kadın oranı 1,45/1'di. Bu yaş grubunda deri lenfomaları hakimdi. Olguların 224(%48,5)'ü primer deri lenfomalıydı. Gastrointestinal sistemde 85(%18,4) olgu izlendi. Olguların 47(%10,2)'si baş-boyun, 44(%9,5)'ü santral sinir sistemi, 17(%3,6)'si kas-iskelet-yumuşak doku, 10(%2,2)'u orbita, 8(%1,7)'i endokrin sistem, 8(%1,7)'i ürogenital sistem, 6(%1,3)'sü pankreas, 5(%1,1)'i mediasten, 3(%0,6)'ü bronş, 2(%0,4)'si omentum, 2(%0,4)'si karaciğer, 2(%0,4)'si meme lokalizasyonluydu (Şekil-4)

Yetişkin yaş grubundaki olguların 234(%50,5)'ü matür T hücreli olup, 212(%45,9) MF, 5(%1,1) ALK- anaplastik büyük hücreli, 3(%0,6) periferel T hücreli, 1(%0,2) EATL, 3(%0,6) ALK- anaplastik büyük hücreli lenfoma vakası mevcuttu. Olguların 7(%1,5)'si T hücreli olarak yorumlanmış, spesifiye edilmemişti. Yetişkin hastaların 222(%48)'si B hücreli olup 170(36,7) DBBHL, 19(%4,2) MALT, 10(%2,2) Burkitt, 7(%1,5) foliküler, 6(%1,3) mantle hücreli, 2(%0,4) kutanöz folikül merkez hücreli, 1(%0,2) kutanöz B hücreli lenfoma olgusu mevcuttu. B hücreli olarak tanımlanmış, spesifiye edilmemiş 7(%1,5) olgu vardı. Olguların 5(%1,1)'i Hodgkin lenfomalı tanılıydı. Bir(%0,2) olgu ise 2001 yılında mikst (küçük ve büyük hücreli) olarak değerlendirilmişti (Şekil-5).

Tablo-6: Ekstranodal lenfomaların dağılımı

YERLEŞİM	OLGU SAYISI	YÜZDE(%)
Deri	226	47,1
Gastrointestinal Sistem	90	18,8
<i>Mide</i>	50	10,4
<i>İnce barsak</i>	28	5,8
<i>Kolorektal</i>	11	2,3
<i>Özofagus</i>	1	0,3
Baş-Boyun	50	10,4
<i>Tonsil</i>	28	5,8
<i>Burun mukozası</i>	6	1,3
<i>Nazofarenks</i>	4	0,8
<i>Oral kavite</i>	3	0,6
<i>Tükrük bezi</i>	3	0,6
<i>Dil-dil kökü</i>	3	0,6
<i>Sinüsler</i>	2	0,4
<i>Diş eti</i>	1	0,3
Santral Sinir Sistemi	44	9,2
Kas-İskelet-Yumuşak Doku	18	3,8
Paravertebral	9	1,9
Kemik	5	0,7
Diz	1	0,3
Yumuşak doku	1	0,3
Kas	1	0,3
Ekstremitte	1	0,3
Orbita	10	2,1
Göz kapağı	3	0,6
Konjonktiva	2	0,4
Lakrimal bez	1	0,3
Göz	1	0,3
Belirtilmemiş	3	0,6
Mediasten	9	1,9
Endokrin Sistem	8	1,7
Tiroid	5	1
Adrenal	3	0,7
Ürogenital Sistem	8	1,7
Testis	4	0,8
Böbrek	3	0,6
Mesane	1	0,3
Pankreas	6	1,3
Omentum	4	0,8
Bronş	3	0,6
Karaciğer	2	0,4
Meme	2	0,4
TOPLAM	480	100



Şekil-1: Ekstranodal lenfomaların tanı bazında dağılımı

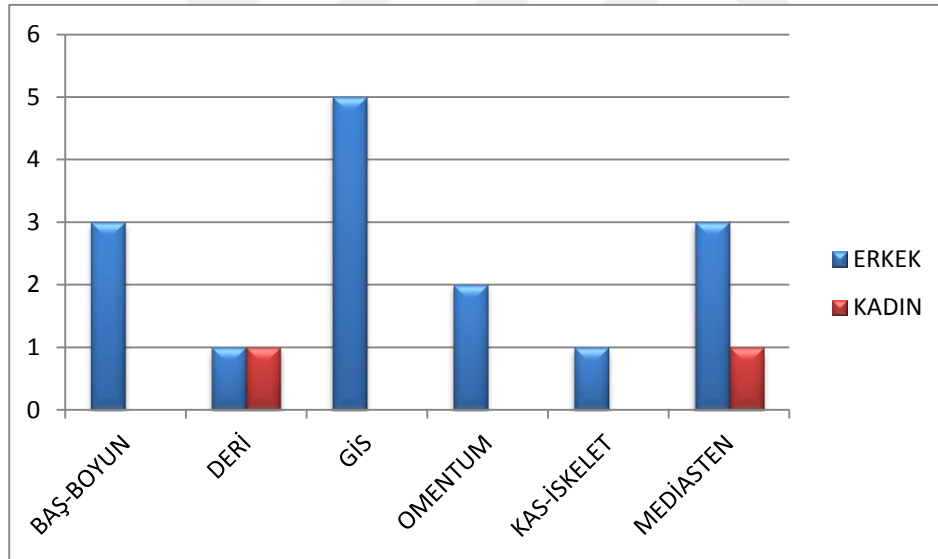
(PKFMHL: Primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfoma, BHK: B hücreli kutanöz lenfoma, SE: Spesifiye edilmemiş, PKABH: Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli, ALK+ ABH: ALK+ anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK- ABH: ALK- anaplastik büyük hücreli lenfoma, PTH: Periferik T hücreli lenfoma, LZ: Lenfositten zengin, LF: Lenfositten fakir)

Tablo-7: Pediatrik yaş grubunda primer ekstranodal lenfomaların dağılımı

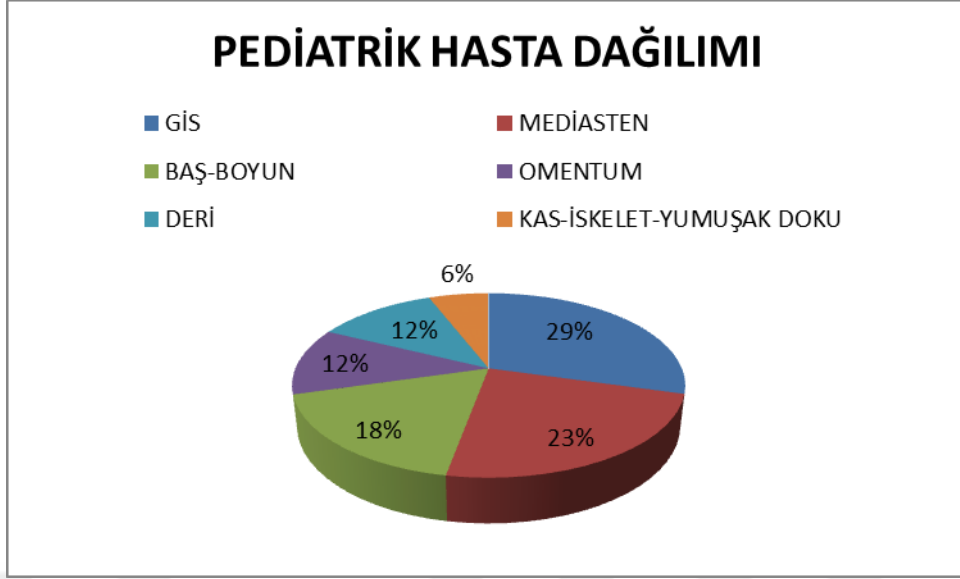
LOKALİZASYON	OLGU SAYISI	YÜZDE (%)
GİS	5	29
<i>Mide</i>	1	5,8
<i>İnce barsak</i>	2	11,6
<i>Kalın barsak</i>	2	11,6
MEDİASTEN	4	23
BAŞ-BOYUN	3	18
<i>Tonsil</i>	2	12
<i>Paranasal sinüs</i>	1	6
DERİ	2	12
OMENTUM	2	12
KAS-İSKELET-YUMUŞAK DOKU	1	6
TOPLAM	17	100

Tablo-8: Pediatrik yaş grubunda tanı bazında dağılım

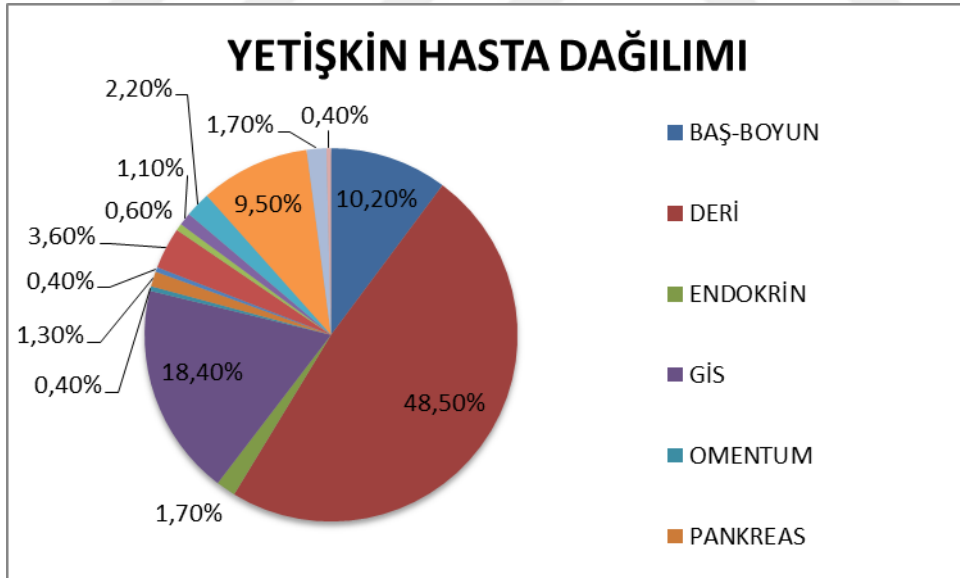
TANI	OLGU SAYISI	YÜZDE (%)
PREKÜRSÖR LENFOİD NEOPLAZİ	5	29,4
<i>Prekürsör T hücreli</i>	5	29,4
MATÜR B HÜCRELİ NEOPLAZİLER	10	58,8
<i>Burkitt lenfoma</i>	7	41,2
<i>DBBHL</i>	3	17,6
MATÜR T HÜCRELİ NEOPLAZİLER	2	11,8
<i>MF</i>	2	11,8
TOPLAM	17	100



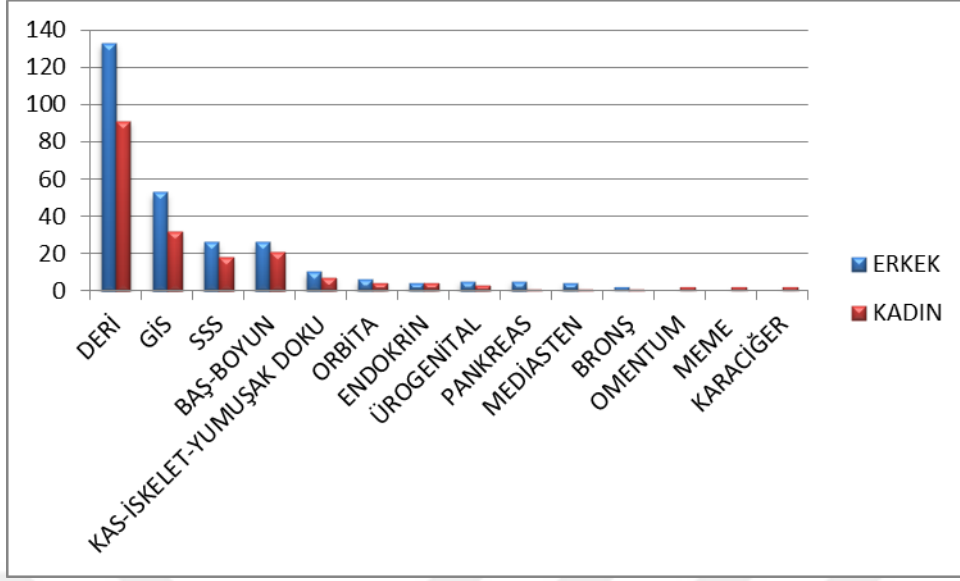
Şekil-2: Pediatrik yaş grubunda cinsiyete göre ektranodal lenfomaların dağılımı



Şekil-3: Pediatrik yaş grubundaki ektranodal lenfomaların dağılımı



Şekil-4: Yetişkin yaş grubundaki ektranodal lenfomaların dağılımı



Şekil-5: Yetişkin yaş grubunda cinsiyete göre ektranodal lenfomaların dağılımı

Tablo-9: DBBHL'ların yıllara göre görülmesi

YIL	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Görülme Sıklığı	Toplam Vaka
2001	16 (%84,2)	19
2002	16 (%76,2)	21
2003	10 (%50)	20
2004	6 (%66,7)	9
2005	15 (%50)	30
2006	11 (%35,5)	31
2007	6 (%37,5)	16
2008	11 (%42,3)	26
2009	9 (%39,1)	23
2010	15 (%34,9)	43
2011	5 (%15,2)	33
2012	19 (%40,4)	47
2013	14 (%18,9)	74
2014	10 (%24,4)	41
2015	10 (%34,5)	29

Tablo-10: Ekstranodal lenfomaların yetişkin ve pediatrik yaş gruplarında klinik özellikleri

KLİNİK ÖZELLİKLER	YETİŞKİN	PEDİATRİK
Sayı	463	17
Cinsiyet		
Erkek	274	15
Kadın	189	2
Yaş grupları		
0-5		4
6-9		7
10-19		6
20-29	28	
30-39	59	
40-49	64	
50-59	126	
60+	186	
Nodal Tutulum	40(%8,6)	1(%5,9)
LDH		
Yüksek	61	6
Normal	151	1
Bilinmiyor	251	10
B semptomu		
Var	20	0
Yok	305	12
Bilinmiyor	138	5
Anemi		
Var	57	3
Yok	264	7
Bilinmiyor	142	7
Lenfositoz		
Var	49	1
Yok	272	9
Bilinmiyor	142	7
Albumin		
Düşük	61	2
Normal	135	6
Bilinmiyor	267	9

TARTIŞMA VE SONUÇ

Gastrointestinal Sistem Lenfomaları

Gastrointestinal sistem NHL için en sık görülen ektranodal lokalizasyondur. Tüm NHL'ların %4-20'sini, tüm ektranodal lenfomaların %30-40'ını kapsar (48). Yine de primer gastrointestinal lenfomalar bütün gastrointestinal kanserlerin %1-4 kadarını oluşturur. Serimizde primer gastrointestinal sistem kaynaklı 90 olgu mevcuttu. Ektranodal lenfomaların %18,8'ini oluşturuyordu. Peng ve ark.'larının derlemesine göre primer gastrointestinal sistem lenfomalarının en sık yerleşim yeri midedir (%60-70). Bunu ince barsak, ileoçekal bölge ve kolon takip eder (49).

Serimizde de literatürle uyumlu olarak en sık primer mide (%55) lenfomaları izlendi. Daha az sıklıkla ince barsak (%28,9), kolon (%10) ve ileoçekal bölge (%2,2), rektum (%2,2) ve özofagus (%1,1) lenfomaları görüldü.

Primer gastrointestinal sistem lenfomaları genellikle 55 yaş üstü erkeklerde daha baskın olarak görülür. Burada foliküler lenfoma ağırlıklı olarak kadınlarda görülerek istisnai bir durum oluşturur (50). Çalışmamızda gastrointestinal sistem kaynaklı foliküler lenfoma tanılı olgu bulunmamaktadır. Serimizde hastaların yaşları 7 ile 91 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması 53,97, median yaş 57 idi. Olguların 58(%64,4)'i erkek, 32(%35,6)'si kadındı. Erkek/kadın oranı 1,8/1'di.

Ghimire ve ark.'nın derlemesine göre primer gastrointestinal sistem lenfomalarının neredeyse %90'ı B hücrelidir (51). Ancak bu lenfomaların dağılımı coğrafik bölgelere göre farklılıklar gösterebilir. Batılı toplumlarda B hücreli lenfomalar daha sık bildirilirken, doğu toplumlarında T hücreli lenfomaların insidansı daha yüksektir. Bu farklılıklar kişisel faktörlere de bağlı olabilir (49). Serimizdeki 90 olgunun 80(%88,9) tanesi B hücreliydi, sadece 5(%5,6) olgu T hücre kökenliydi. Matür B hücreli neoplazilerin 60(%75)'i DBBHL, 8(%10)'i Burkitt, 7(%8,75)'si MALT, 3(%3,75)'ü mantle hücreli lenfomaydı. B hücreli lenfoma olarak raporlanmış, spesifiye edilmemiş

2(%2,5) olgu mevcuttu. Matür T/NK hücreli neoplazi 5(%5,6) olguda izlendi. Bunların 2(%40)'si periferel T hücreli lenfoma, 2(%40)'si ALK- anaplastik büyük hücreli lenfoma, 1(%20)'i EATL olarak tanı almıştı. Hodgkin lenfoma tanılı 4(%4,4) olgu mevcuttu, 2 olgu lenfositten fakir tip iken 2 olgunun alt tipi belirtilmemişti. Vakalardan 1(%1,1)'i diffüz mikst (küçük-büyük hücreli) Non-Hodgkin lenfoma olarak tanımlanmıştı.

Mide Lenfomaları

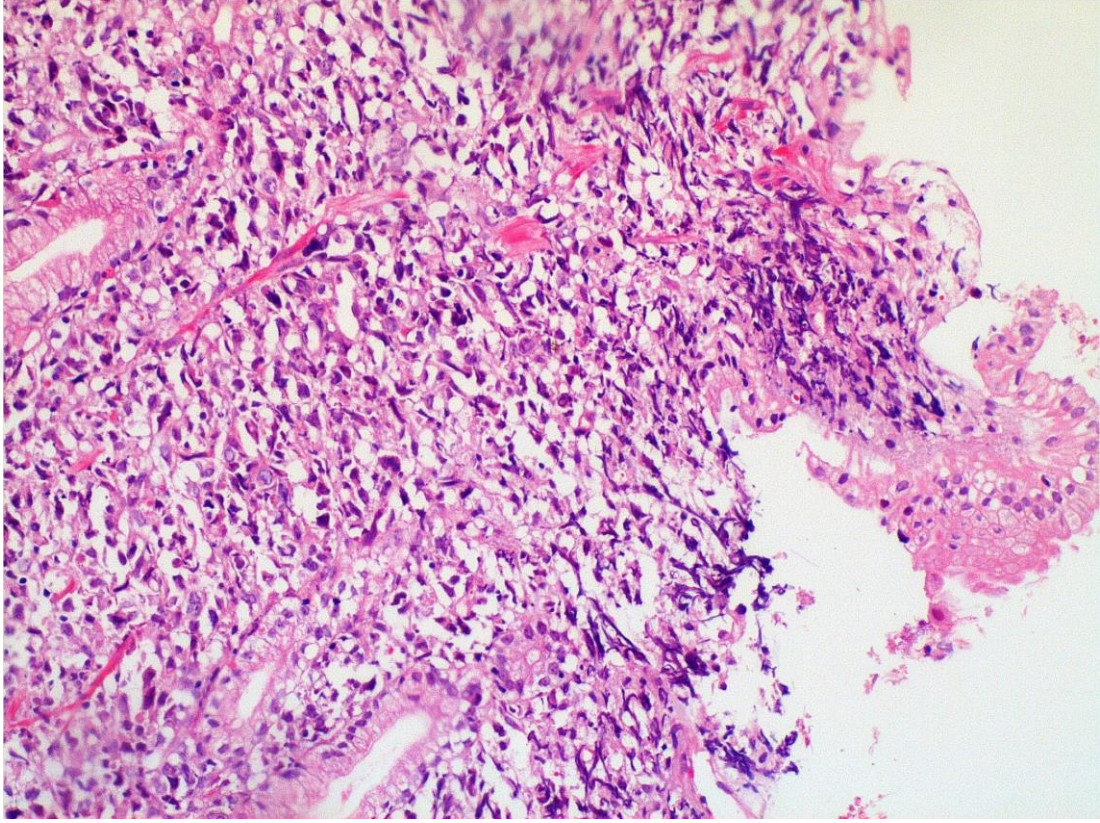
Gastrointestinal kanal lenfomalarının neredeyse üçte ikisini mide lenfomaları oluşturur. Midenin bütün malign tümörleri içinde ise lenfomalar %3-5 gibi az bir oranı temsil eder (51). Bütün ektranodal lenfomaların %30-45 gibi büyük bir oranı mideden gelişir (52). Serimizdeki primer gastrik lenfomalar ektranodal lenfomaların %10,41'ini, gastrointestinal kanal lenfomalarının %55,6'sını oluşturmaktaydı.

Primer gastrik lenfomalar en sık 5-6. dekatta görülür. Erkekler kadınlara göre daha çok etkilenir. Beyaz ırkta daha sıktır. Serimizde hasta yaşları 27 ile 82 arasındaydı. Ortalama yaş 58,31, median yaş 59 idi. Erkek cinsiyet baskınlığı mevcut olup; 31 erkek, 19 kadın hasta vardı. Erkek kadın oranı 1,63/1'di. Kadın ve erkeklerde mide lenfoması görülme yaşları birbirine benzerdi.

Primer gastrik lenfomalar sıklıkla midenin distal bölümünden köken alırlar. Birden çok bölge ya da midenin tamamı olguların %5-23'ünde tutulabilir. Semptomlar genellikle peptik ülser veya gastriti taklit eder. En sık şikayetler epigastrik ağrı, kilo kaybı, bulantı ve kusma gibi non spesifik şikayetlerdir. Palpabl abdominal kitle de başvuru sebebi olabilir (49). Serimizdeki mide lenfomalı hastaların 28(%56)'inin başvuru şikayeti hasta dosyalarında belirtilmemişti. Hastaların 18(%36)'i non-spesifik şikayetler ile hastaneye başvuruken, 2(%4) olguda abdominal kitle, 2(%4) olguda ise mide ağrısı mevcuttu. B semptomları 5(%10) vakada mevcuttu.

Primer gastrik lenfomaların neredeyse tamamı B hücrelidir, midenin T hücreli neoplazileri son derece nadirdir (52). Gastrik T hücreli lenfomalar HTLV-1 enfeksiyonunun endemik olduğu alanlarda nispeten sık görülebilir.

HTLV-1 enfeksiyonu olmadan çok nadir görülse de sporadik vakalar bildirilmiştir (51). Serimizdeki olguların 45(%90)'i B hücreliydi. Matür T hücreli 2(%4) olgu ALK- anaplastik büyük hücreli lenfoma tanısı almıştı.



Şekil-6: Endoskopik mide biyopsisinde DBBHL

Primer gastrik Hodgkin lenfoma son derece nadir görülür. Tüm gastrik lenfomaların %1'den azını oluşturur. Colluci ve ark.'nın 1973-1990 yılları arasında primer gastrik lenfomalı 721 olgudan oluşan çalışmalarında sadece 17 Hodgkin lenfomalı olgu tanımlanmıştır. 1990 ile 2007 yılları arasında literatürde sadece 7 olgu bildirilmiştir (53). Bizim serimizde 2001-2015 yılları arasında 2(%4) primer gastrik Hodgkin lenfoma olgusu mevcuttur.

Literatürde B hücreli primer gastrik lenfomaların neredeyse yarısının MALT lenfoma olduğunu bildiren çok sayıda yayın bulunmaktadır. DBBHL ikinci sıklıkta olup, foliküler ve mantle hücreli lenfomalar da sık görülmektedir. Serimizdeki B hücreli primer gastrik lenfomalı olguların

dağılımında ağırlıklı olarak DBBHL'lar izlenmiştir(%68). MALT lenfoma ikinci sırada olup olguların 7(%14)'sinde mevcuttur. Mantle hücreli ve Burkitt lenfoma eşit oranda olup birer olguda izlendi.

Gastrik MALT lenfomaların HP ile ilişkisi kanıtlanmıştır. HP ile enfekte her hasta hayatı boyunca MALT lenfoma gelişimi riski ile karşı karşıyadır. Ama bu bakterinin genel popülasyondaki yaygınlığı ve buna karşılık gastrik lenfoma insidansının düşüklüğü göz önünde bulundurulunca neoplazi gelişimi için farklı bazı özel durumların gerekebileceği tartışmaya açılabilir. HP CagA geninin varlığına ya da yokluğuna göre iki gruba ayrılır. CagA pozitif HP tümör gelişiminde etkilidir. HP CagA proteinini doğrudan B hücrelerine transloke ederek ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz aktivasyonunu indükleyerek ve Bcl-2 ekspresyonunu arttırıp apoptoz inhibisyonuna sebep olabilir. CagA pozitif HP ile enfekte gastrik lenfomalı hastaların eradikasyon tedavisine negatif olanlara göre çok daha hızlı cevap verdiği gözlenmiştir. CagA pozitif ırklar düşük gradeli MALT lenfomalara göre DBBHL'larda belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (52). Hasta dosyalarında 24(%48) olgunun HP ya da diğer kronik enfeksiyon etkenlerinin varlığı ya da yokluğuna dair hiç bilgi bulunmamaktaydı. Sadece 4(%8) olguda H. Pylori varlığı saptandı.

Dogliani ve ark.'nın gastrik lenfomalar üzerine yaptığı derlemede her ne kadar epidemiyolojik data henüz kısıtlı olsa da son 30 yılda endüstriyelmiş ülkelerde HP enfeksiyonunun ve buna bağlı olarak da MALT lenfoma insidansının azaldığına dair kanıtlar mevcuttur (54). 15 yıl gibi uzun bir süredeki vaka sayımızın azlığı sebebiyle yıllara göre MALT lenfoma oranında artma ya da azalma ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bulgulara ulaşılamadı.

İnce Barsak Lenfomaları

İnce barsağın primer tümörleri çok nadirdir, bütün gastrointestinal sistem malignitelerinin %2'den azını temsil eder. Lenfomalar ince barsak neoplazmalarının %15-20'sini, bütün primer gastrointestinal sistem lenfomalarının %20-30'unu oluşturur (51). Bazı coğrafik bölgelerde, özellikle

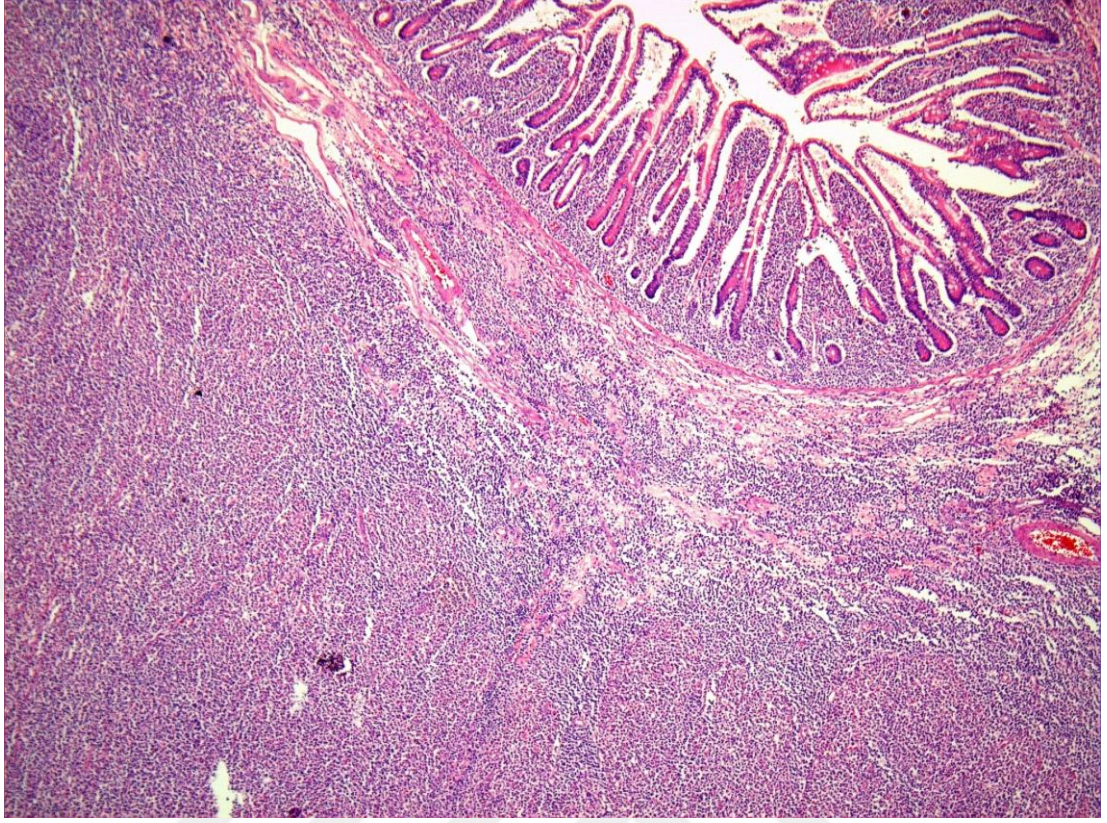
gelişmekte olan ülkelerde relatif olarak sık görülür (55). Serimizdeki ince barsak kaynaklı 28 olgu tüm ektranodal lenfomaların %5,83'ünü, primer gastrointestinal sistem lenfomalarının %31,1'ini oluşturuyordu. İleum ince barsak lenfomaları içinde en sık tutulan bölgedir. (%60-65). Bunu jejunum, duodenum ve diğer bölgeler takip eder (56). Serimizdeki olguların 2'si ileoçekal bölge yerleşimliydi.

Prezentasyon sırasındaki yaş lenfomanın histolojik subtipine göre farklılık gösterir (51). Serimizdeki olguların yaşları 25 ile 91 arasında değişmekte olup ortalama yaş 50,96, median yaş 53 idi. Olguların 17(%29,3)'si erkek, 11(%34,4)'i kadındı. Erkek kadın oranı 1,54/1'di.

İnce barsak lenfomalarının klinik belirtileri non spesifiktir ve hastalar kliniğe en sık kolik karın ağrısı, bulantı, kusma, kilo kaybı ve nadiren akut obstrüktif semptomlarla başvururlar (51). Çalışmamızdaki ince barsak lenfomalı hastaların yarısının dosyalarında ilk başvuru şikayetleri bulunmuyordu. Kalan yarısının 11(%39,3)'inin şikayetleri non spesifikti, 3(%10,7) olgu kitle etkisine bağlı obstrüktif semptomlarla başvurmuştu. B semptomları 5 olguda mevcuttu.

Primer ince barsak lenfomaları histolojik tipler açısından mide lenfomalarına göre daha heterojendir. MALT lenfoma, DBBHL, EATL, mantle hücreli lenfoma ve immünproliferatif ince barsak hastalığı (IPSID) görülür (55). Serimizdeki olguların 24(%85,8)'ü matür B hücreli, 2(%7,1)'si T hücreliydi. B hücreli neoplazilerin 18(%57,2)'ini DBBHL'lar oluşturuyordu. İkinci sırada 6(28,6) olguda Burkitt lenfoma izlendi. T hücreli lenfomaların biri EATL, diğeri periferik T hücreli lenfomaydı.

İnce barsakta Hodgkin lenfoma nadiren görülür. Literatürde 2004 yılına kadar toplamda 778 gastrointestinal sistem lenfomalı olgunun değerlendirildiği 9 olgu serisinde ince barsak kaynaklı sadece 7 Hodgkin lenfoma bildirilmiştir (57). Çalışmamızda ince barsak lenfomalarının 2(%7,1) tanesi Hodgkin lenfoma tanısı almıştır.



Şekil-7: İnce barsak rezeksiyon materyalinde EATL

Kolon Lenfomaları

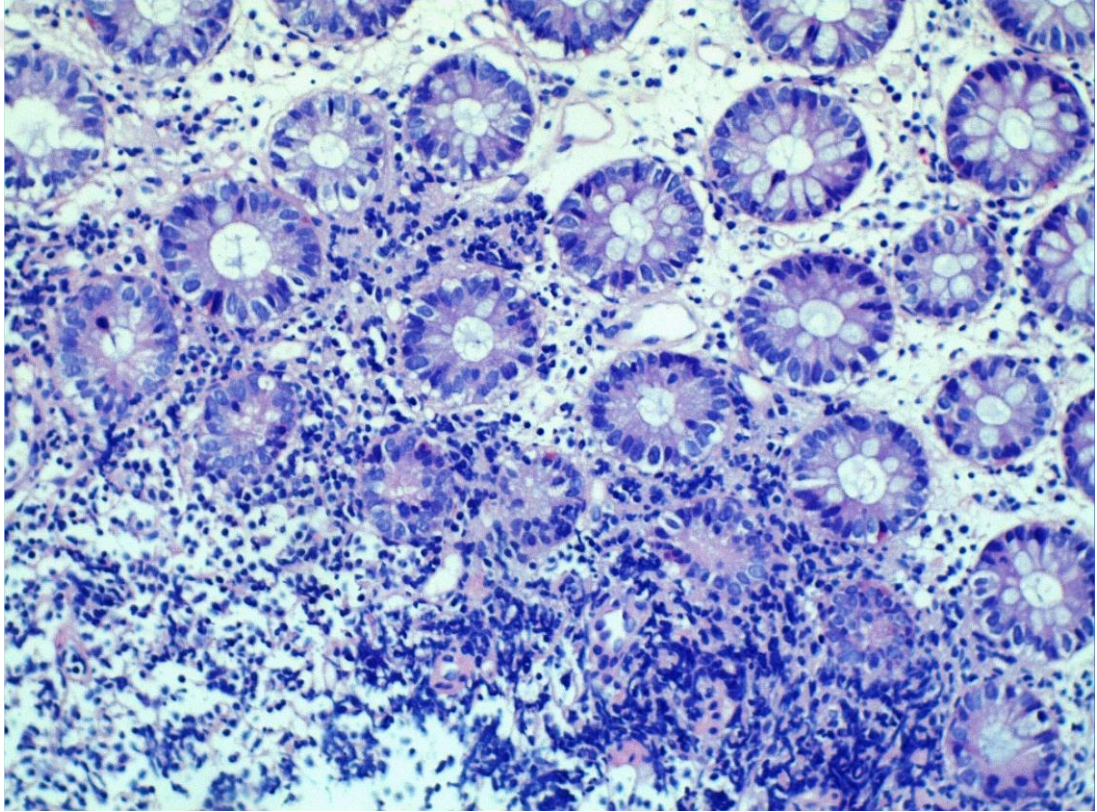
Kolorektal lenfomalar oldukça nadirdir, bütün kolorektal tümörlerin sadece %0,2'sini oluştururlar. Primer gastrointestinal lenfomaların %6-12 kadarı kolorektal bölge kaynaklıdır (51). Serimizdeki primer kolon lenfomaları tüm ektranodal lenfomaların %2,3'ünü, gastrointestinal sistem lenfomalarının %12,22'sini oluşturuyordu.

Stanojevic ve ark.'nın derlemsine göre tanı anında ortalama yaş 55 olup, erkekler kadınlara göre iki kat daha fazla etkilenir (58). Serimizdeki olguların 10(%91)'u erkek, sadece 1(%9) tanesi kadındı. Erkek kadın oranı 10/1'di. Hastalar 23 ile 91 yaşları arasında olup ortalama yaş 61,7, median yaş 63'tü.

Kliniğe başvuruda en sık görülen semptomlar karın ağrısı, kilo kaybı, palpabl abdominal kitle, alt gastrointestinal sistem kanamasıdır. Perforasyon ve obstrüksiyon nadirdir. Çalışmamızdaki 8(%72,7) olgunun hasta dosyalarında semptomlarına dair bilgilerine ulaşılamadı. Hastaların

2(%18,2)'sinde non spesifik şikayetler izlenirken, 1(%9,1) olgu obstrüksiyon bulgularıyla başvurmuştu.

Coğrafi lokasyona göre değişmekle birlikte kolon ve rektum kaynaklı lenfomalarda en sık görülen histolojik subtip DBBHL'dır. İkinci sırada MALT lenfoma görülür. T hücreli lenfomalar batılı ülkelerde nadir olmasına karşılık Asya ülkelerinde sayıları gittikçe artmaktadır (51). Serimizdeki olguların 10(%91) tanesi B hücre kökenliydi. Bunların 7(%63,8)'si DBBH, 2(%18,2)'si mantle hücreli, 1(%9)'i Burkitt lenfomaydı. Periferel T hücreli 1(%9) olgu mevcuttu.



Şekil-8: Kolon biyopsi materyalinde mantle hücreli lenfoma

Santral Sinir Sistemi Lenfomaları

Primer santral sinir sistemi lenfomaları sık görülmeyen bir ekstranodal non-Hodgkin lenfoma tipidir (39). İlk kez 1929 yılında Bailey'in peritelial sarkoma olarak tanımladığı tümörlerin aslında beyin lenfomaları olduğu düşünülmektedir. Terminoloji konusundaki kafa karışıklığı

histopatolojideki bilgi kısıtlılığı sebebiyle bu tümörler histiositik sarkoma, retikulum hücreli sarkoma, mikrogliomatozis, perivasküler sarkoma, retikülohistiositik granüloamatöz ensefalit gibi çeşitli isimlerle anılmışlardır (59).

PSSSL'ları bütün intrakranial neoplazmların %0,5-1,2'sini, ektranodal NHL'ların %1'den azını oluştururlar (40). Serimizde yer alan 44 olgu bütün ektranodal lenfomaların %9,2'sini temsil etmekteydi.

PSSSL insidansı son üç dekatta hem immünsüprese hem de normal bireylerde artış göstermiştir (39). Eby ve ark.'nın yaptığı epidemiyolojik bir çalışma PSSSL'larının sağlıklı popülasyonda belirgin olarak arttığını, ama bu artışın sadece tanısal bilgi ve tecrübede ilerleme ile açıklanamayacağını bildirmiştir (60). Serimizdeki SSS lenfomalı olguların yıllara göre görülme sıklığında anlamlı bir değişim görülmedi ($p=0,579$).

PSSSL'ları immün yetmezliği olmayan kişilerde daha geç yaşlarda ortaya çıkarırken, immün yetmezliği olan bireylerde daha genç yaşlarda ortaya çıkar. Serimizde yer alan olguların yaşları 20 ile 81 arasında değişmekte olup ortalama yaş 59,30, median yaş 62,50 idi. Cinsiyet dağılımı immünyetmezlikli olmayan bireylerde neredeyse eşitken, AIDS ilişkili PSSSL'larında erkek predominansı mevcuttur (39). Serimizde 26(%59,1) erkek, 18(%40,9) kadın mevcuttu. Erkek kadın oranı 1,44/1 idi.

Viral, iyatrojenik ya da konjenital nedenli immünsüpresyonla PSSSL ilişkisi iyi bilinmektedir. HIV pozitif bireylerde EBV ve c-myc protoonkogen translokasyonu PSSSL gelişimini indüklemektedir. Ama sağlıklı bireylerde PSSSL gelişim mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (40). Çalışmamızda yer alan olguların 8(%18,2)'inin dosyalarından kronik enfeksiyon ve kronik hastalık olup olmadığı bilgilerine ulaşılamadı. Bilgileri mevcut olan hastaların 5(%11,3) tanesinde kronik enfeksiyon varlığı saptandı. CMV seropozitif 2, HBV'li 1, HSV'li 1 olgu olup, 1 olguda da HBV, CMV, EBV enfeksiyonu mevcuttu.

PSSSL için öne sürülen başka bir mekanizma da sistemik malign B hücrelerinin santral sinir sistemine yerleşmesini kolaylaştıracak spesifik adezyon moleküllerinin ekspresyonudur. PSSSL'larında bir B hücre kemokini olan BCA-1'in eksprese edildiği gösterilmiştir (39). Guinto ve ark.'nın

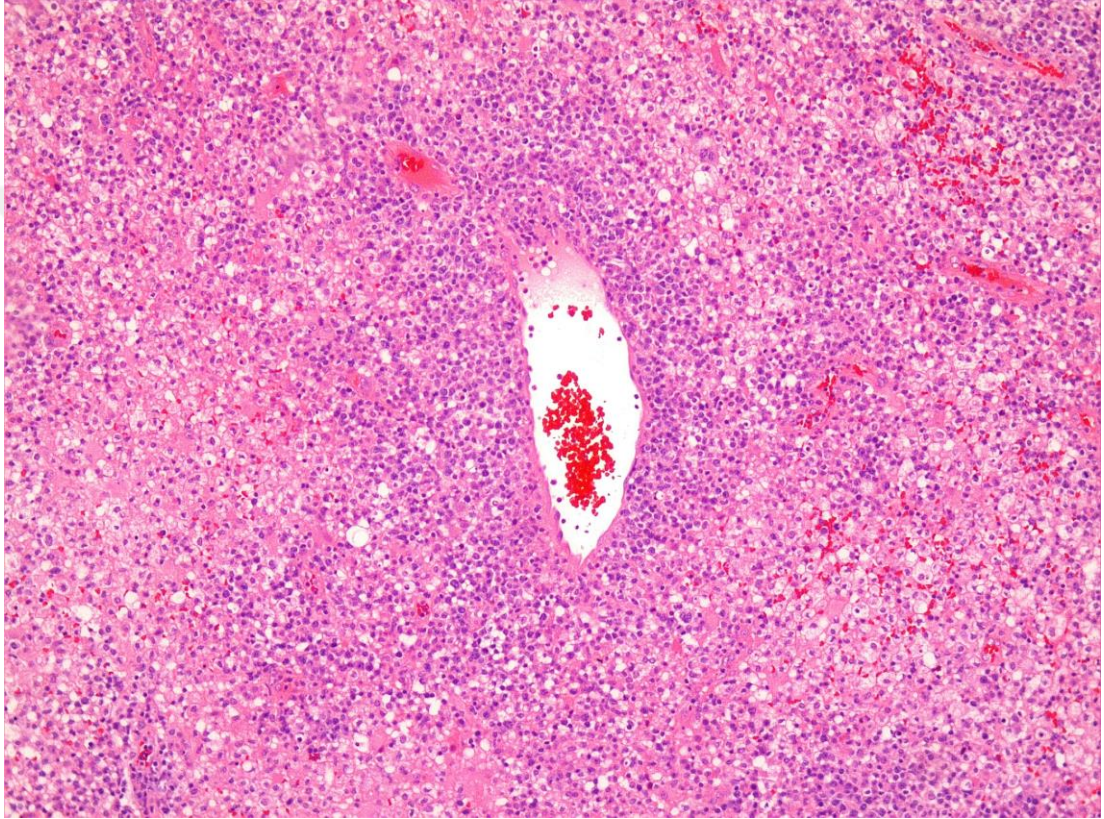
derlemesine göre PSSSL'lı immünyetmezlikli bireylerin sitogenetik analizlerinde 1,6,7 ve 14. Kromozomlarda klonal anormallikler ve (1;14), (6;14), (3;18) ve (14;21) translokasyonları izlenmiştir (41). Serimizdeki 2 olgu kronik renal yetmezlik sebebiyle transplantasyon uygulanmış immünsüprese hastalardı.

Başlangıçta, klinik prezentasyon non-spesifiktir. Olguların yarısında intrakranial kitleye bağlı olarak motor ve duyuşal defisitler beklenebilir. Frontal yerleşimli tümörlerde kişilik değışiklikleri sık görülür (40). Olguların %60'ı talamus, bazal ganglionlar ve korpus kallozumu da içeren periventriküler alanlarda yerleşir. Serebral kortekste frontal lob %20, paryetal lob %18, temporal lob %15 ve oksipital lob %4 oranında tutulur (39). Serimizde 15(%34,1) frontal, 5(%11,4) oksipital, 3(%6,8) temporal, 3(%6,8) talamus, 3(%6,8) korpus kallozum, 3(%6,8) frontoparyetal, 2(%4,5) paryetal, 2(%4,5) serebellum, 1(%2,39) frontooksipital, 1(%2,3) paryetooksipital, 1(%2,3) frontotemporal, 1(%2,3) temporooksipital, 1(%2,3) mezensefalon yerleşimli olgu mevcuttu. 3(%6,8) olgu sadece intrakranial kitle olarak belirtilmiş, ek lokalizasyon bilgisi bulunmamaktaydı. Sadece 1 hastada B semptomu tariflenmişti.

PSSSL'lı hastaların HIV pozitif olanlarla immün yetmezliği bulunmayanlarının klinik, radyolojik ve fizyopatolojik özellikleri farklı olsa da patolojik bulguları benzerdir. Farklı çaplarda olabilse de sıklıkla iyi sınırlı 2 cm'den büyük kitlelerdir. Genellikle grimsi, granüler görünüdedir. Kesit yüzeyleri sarı-beyaz granüler görünümde olup yumuşak kıvamdadır (41). Hemoraji ve nekroz görülebilir, kistik alanlar nadirdir. Tümörün beyin parenkimine diffüz infiltrasyonu 'lenfomatozis serebri' adını alır (39). Çalışmamızda yer alan olguların tümör çapları 1,5-11 cm arasındaydı.

Olguların %60-90'ı diffüz büyük hücreli, immünoblastik, lenfoblastik ya da Burkitt lenfomadır (40). Serimizdeki olguların tamamı matür B hücreli lenfomalardan oluşuyordu. Olguların 42(%94,5)'si DBBHL, 2(%5,5)'si B hücreli NHL olarak tanımlanmış ileri yorum yapılmamıştı. Literatüre göre T hücreli histoloji PSSSL'larının yaklaşık %2'sini oluşturur. T hücre kökenli olanlar daha gençlerde ve infratentoriyel bulunma eğilimindedir. Erkeklerde daha sık görülür (41). Bashir ve ark.'a göre T hücreli tanısı konulan

PSSSL'larının sayısı abartılıyor olabilir çünkü B hücreli neoplazmlar sıklıkla reaktif T hücreleriyle çevrilidir bu da immünohistokimyasal sonuçların yorumlamasını zorlaştırmaktadır. Gijtenbeek ve ark. bunun doğru olabileceğini, eğer biyopsi alınmadan önce hastaya steroid tedavisi uygulandıysa malign B hücreler lizise uğrayacak ve sadece reaktif T hücreleri örneklenmiş olacağını söylemişlerdir (41).



Şekil-9: Primer SSS DBBHL'sında anjiosentrik patern

Deri Lenfomaları

Primer kutanöz lenfomalar tanı anında başka bir ekstrakutanöz lenfomatöz hastalık kanıtı bulunmayan kişilerde ortaya çıkan cilt kaynaklı non-Hodgkin lenfomalarıdır (46). AL-Hothali'nin derlemesine göre primer kutanöz lenfomalar hem T hem B hücrelerinden gelişebilirler. %75'ten fazlası T hücre kökenlidir (61). Kliniğimizde tanı alan 226 primer kutanöz lenfomalı hastanın 223(%98,7)'ü matür T hücreli, 3(%1,3)'ü matür B hücreliydi. Matür B hücre kökenli 3 olgunun 2'si primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfoma, 1'i

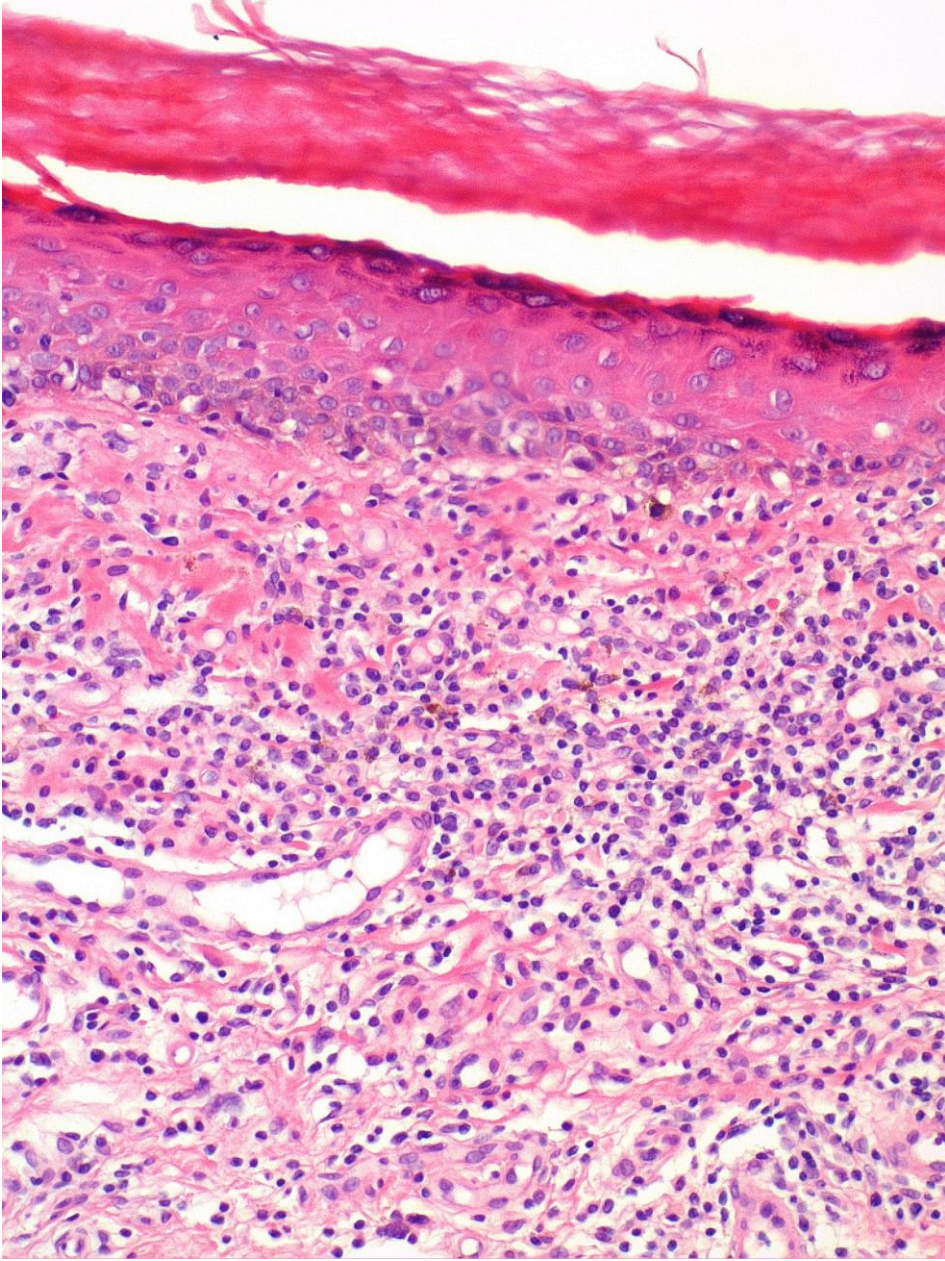
B hücreli kutanöz lenfoma olarak tanımlanmıştı. En sık MF izlendi. Olguların 3'ü primer kutanöz anaplastik büyük hücreli, 1'i ALK+ anaplastik büyük hücreli, 1'i ALK- anaplastik büyük hücreli, 1'i periferel T hücreli lenfoma olarak tanı almıştı. Deri lenfomalı 134 erkek, 92 kadın hasta mevcuttu. Erkek/kadın oranı 1,45/1'di. Yaşları 16 ile 89 yaş arasında değişmekte olup ortalama yaş 52,60, median yaş 54 idi.

Kutanöz lenfomalar gastrointestinal lenfomalardan sonra en sık görülen ektranodal lenfoma grubudur. Tahmin edilen insidansı yılda 1/100.000'dir (46). Primer deri lenfomaları serimizde bütün ektranodal lenfomaların %47,1'ini oluşturuyordu.

MF, kutanöz T hücreli lenfomaların en sık görülen formu olup erkeklerde kadınların iki katı sıklığında görülür. Asyalılar ve Hispanik Irklarda daha nadirdir. Vakaların büyük kısmı 5-6. dekatlarda tanı alır, ortalama yaş 55-60'tır. Çocuk ve adölesanları nadiren etkiler (45). Serimizde MF tanısı alan hastalar ektranodal lenfomaların %44,6'sını, tüm kutanöz lenfomaların %94,7'sini oluşturmaktaydı. MF'li 124 erkek, 90 kadın hasta vardı. Erkek/kadın oranı 1,37/1'di. Literatürle uyumlu olarak erkek predominansı mevcuttu. Hasta yaşları 16 ile 89 arasında değişmekte olup ortalama yaş 52,2, median yaş 53,5 idi. MF lezyonları çoğunlukla kaşıntılıdır. Serimizdeki 21(%9,8) MF'li olgunun dosyalarında başvuru semptomlarıyla ilgili bilgi bulunmuyordu. Olguların 42(%19,6)'sinde kaşıntı şikayeti mevcuttu.

MF etyolojisi hala bilinmemektedir. Mesleki ve çevresel etkenler, sitokinler, onkogenler, viral etkenler ve kronik antijenik stimülasyona sebep olabilecek faktörleri içeren çeşitli teoriler ortaya atılmıştır (61). HTLV, HIV, EBV, CMV, HSV gibi viral etkenler araştırılmış kesin bir sonuca ulaşılamamıştır (45). HP-mide lenfoması ilişkisine benzer şekilde Staphylococcus aureus ve Klamidya türleri gibi cilt ilişkili enfeksiyöz ajanların ciltteki T hücrelerinde antijenik stimülasyona sebep olduğu bildirilmiş ama yeterli kanıt sunulamamıştır (44). Serimizde yer alan MF'li hastaların 28(%13,1)'inin dosyalarında kronik bir enfeksiyon olup olmadığına dair bilgi bulunamadı. Tüberküloz enfeksiyonu geçirmiş 2, HCV seropozitif 2, HBV'li 1, EBV IgG pozitif saptanan 1 ve HP bulunan 2 olgu mevcuttu. Veri sayısının

azlığı sebebiyle serimizdeki olguların etyolojisine yönelik ileri yorum yapılamadı.



Şekil-10: MF'li bir olguda epidermotropizm gösteren lenfositler

Baş-Boyun Lenfomaları

Lenfomalar skuamöz hücreli karsinomlardan sonra baş-boyun bölgesinde en sık görülen neoplazmlardır (62). Baş-boyun lokalizasyonundaki tüm malignitlerin %5'ini malign lenfomalar oluşturur (63). Bu alandaki lenfomaların %75'i non-Hodgkin lenfomadır. Baş-boyun bölgesi

gastrointestinal traktan sonra ektranodal lenfomaların en sık geliştiği ikinci anatomik lokasyondur. Serimizde baş-boyun lokalizasyonlu ektranodal lenfomalar ektranodal lenfomaların %10,4'ünü oluşturuyordu. Cilt ve gastrointestinal sistemden sonra 3. sırada yer alıyordu.

Malign lenfomaların yaklaşık %2,5 kadarı oral ve paraoral bölgeden gelişir (64). Baş-boyun lenfomalarının en sık kaynaklandığı alan tonsil (%56) olup bunu nazofarenks, oral kavite, tükrük bezleri, paranazal sinüsler ve dil kökü takip eder (65). Serimizde baş-boyun lokalizasyonunda literatürle uyumlu olarak en sık tonsil kaynaklı lenfomalar izlenmiştir. Bunu sırasıyla burun mukozası(%12), nazofarenks(%8), oral kavite(%6), tükrük bezi(%6), dil-dil kökü(%6), paranazal sinüsler(%4) ve dişeti(%2) lenfomaları takip etmektedir.

NHL bazı tipleri baş-boyun bölgesinde özellikle sık görülür. En sık rastlanan B hücreli neoplazmlar prekürsör B lenfositik lösemi/lenfoma, MALT lenfoma, foliküler lenfoma, mantle hücreli lenfoma, DBBHL ve Burkitt lenfomadır. En sık T ve NK hücreli NHL'lar ise nazal tip ektranodal NK/T hücreli lenfomalardır (66). Serimizde baş-boyun kaynaklı lenfomaların 43(%86)'ünü B hücreli neoplazmlar oluşturuyordu. Olguların sadece 6(%12)'si T hücreli histolojiye sahipti. B hücreli neoplazilerin 26'sı DBBHL, 5'i Burkitt lenfoma, 5'i foliküler lenfoma, 4'ü mantle hücreli lenfomaydı. T hücreli lenfomaların 2'si ALK- anaplastik büyük hücreli, 1 tanesi ALK+ anaplastik büyük hücreliydi. T hücreli lenfoma olarak tanı almış 3 olgu mevcuttu. Olguların 1'i Hodgkin lenfoma lenfositten zengin tip olarak yorumlanmıştı.

Tonsil Lenfomaları

Mohammadianpanah ve ark.'nın 10 yıllık deneyimlerini aktardıkları çalışmalarına göre primer tonsiller lenfomalar baş-boyun malignansilerinin %1'inden azını oluştursa da bu bölgedeki primer ektranodal lenfomaların çoğunun köken aldığı organ tonsildir. Baş-boyun bölgesinde NHL her alanı tutabilir, ama Waldeyer halkası (tonsil, nazofarenks, dil kökü) en sık görülen lokasyondur. Waldeyer halkasından köken alan lenfomaların %80'i tonsiller lenfomalardır (62). Serimizdeki tonsil lenfomaları tüm ektranodal

lenfomaların %5,8'ini, baş-boyun kökenli lenfomaların %56'sını, Waldeyer halkası kökenli lenfomaların %80'ini oluşturmaktaydı.

Primer tonsil lenfoma etyolojisinde kesin rol oynayan faktörler hala tam olarak bilinmese de EBV ve HIV enfeksiyonları gibi predispozan faktörler tanımlanmıştır. Olgularımızın 11 tanesinin hasta dosyalarında kronik enfeksiyon varlığı/yokluğu bilgilerine ulaşılamamıştır. Olguların sadece birinde CMV ve HSV enfeksiyonu saptanmıştır. Verilerdeki yetersizlik sebebiyle etyoloji ile ilgili anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır.

Klinik bulgular spesifik değildir, genellikle asimetrik tonsiller büyümeye bağlıdır. Boğazda doluluk hissi, boğaz ağrısı, disfaji, otalji, horlama semptomlar arasında sayılabilir (67). Serimizdeki olguların 13'ünün hastaneye başvuru şikayeti bilgisi hasta dosyalarında bulunmuyordu. Hastaların 10'u boğazda şişlik, dolgunluk şikayeti ile başvurdu. Boğaz ağrısı 3, ses kısıklığı şikayeti 2 olguda mevcuttu. Sadece 1 olguda B semptomu tariflenmişti.

Daha önce yayınlanan serilerde pik insidansın 6-7. dekatlarda olduğu ve erkek predominansı bildirilmiştir (62). Bizim serimizde erkek kadın oranı 1,6/1'di. Hasta yaşları 7-86 arasında olup ortalama yaş 52,57, median yaş 57,50 idi.

Primer tonsil lenfomalarının büyük çoğunluğu B hücre kökenlidir. Özellikle DBBHL olguların çoğunda mevcuttur (62). Serimizde de literatürle uyumlu olarak olguların 27(%96,4)'si B hücre kökenliydi. ALK+ anaplastik büyük hücreli lenfoma tanısı alan 1(%3,6) olgu mevcuttu. B hücreli lenfomaların 17'si DBBHL, 3'ü Burkitt, 3'ü foliküler, 1'i MALT , 3'ü mantle hücreli lenfomaydı.

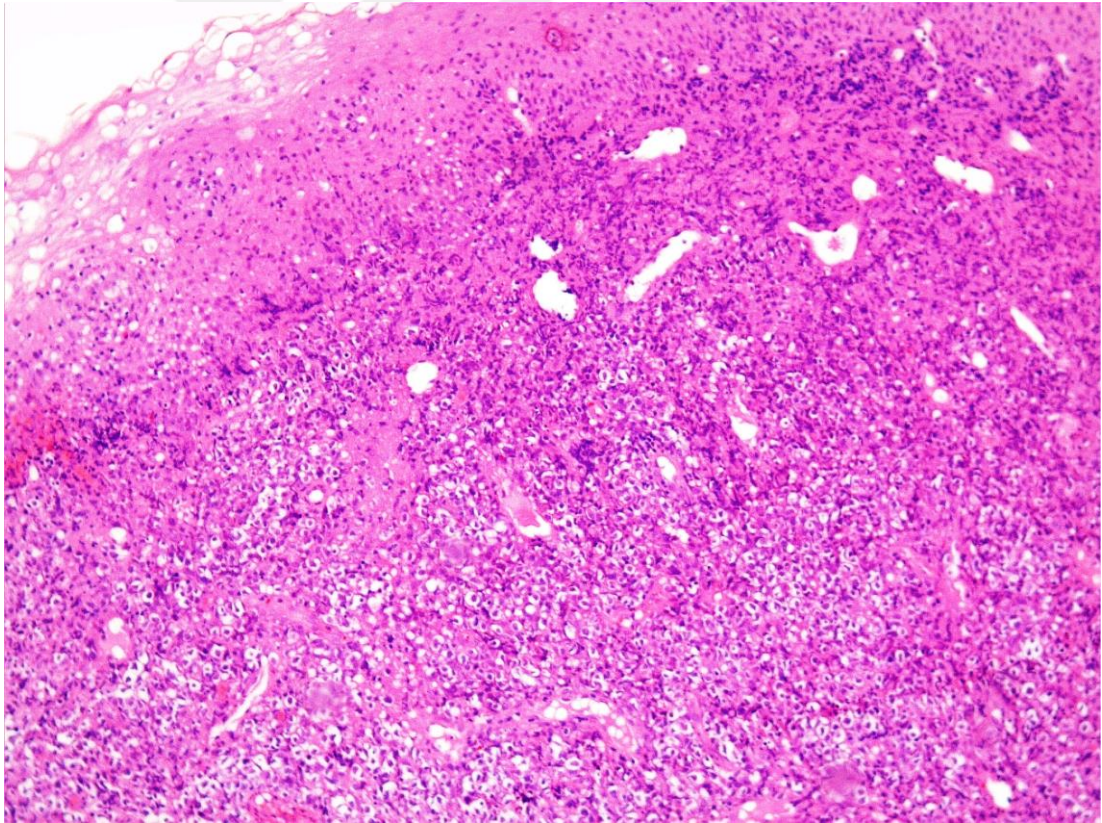
Nazofarenks Lenfomaları

Primer nazofarenks lenfoması çok nadir bir tanıdır. Literatürdeki çalışmaların çoğunluğu Waldeyer halkasını bir grup olarak ya da burun, nazofarenks ve nazal kavite lenfomalarını birlikte değerlendirmiştir. Bu da nazofarenks lenfomalarının klinik özelliklerinin belirlenmesinde zorluk oluşturmaktadır. Waldeyer halkası kaynaklı lenfomaların %10 ila 28 kadarını

nazofarengeal lenfomalar oluşturur (68). Serimizde yer alan primer nazofarenks kaynaklı 4 olgu tüm ektranodal lenfomaların %0,83'ünü, baş-boyun kökenli lenfomaların %8'ini, Waldeyer halkası lenfomalarının ise %11,4'ünü oluşturmaktaydı.

Allam ve ark. 26 primer nazofarengeal lenfomalı hastadan oluşan serilerinde ortalama yaşın 52,7 olduğunu ve hastalarının yarısından çoğunun 50 yaşından genç olduğunu bildirmişlerdir (69). Serimizde hasta yaşları 34 ile 80 arasında değişmekte olup ortalama yaş Allam ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer şekilde 56,25, median yaş 55,50 idi. Erkek kadın oranı 1:1'di.

Primer nazofarengeal lenfomaların büyük çoğunluğu B hücre kökenli olup en sık görülen subtip DBBHL'dır (68). Serimizdeki olguların yarısı DBBHL idi. Foliküler lenfomalı 1 olgu mevcuttu.



Şekil-11: Nazofarenks yerleşimli DBBHL

Nazofarenkste HL nadir görülür. Tüm HL olgularının sadece %0,32'sini oluşturur. Literatürde nazofarenks tutulumu olan 90'dan az vaka

bildirimi vardır ve bunların sadece 20'si primer olarak nazofarenks kaynaklıdır (70). Çalışmamıza dahil olan nazofarengeal lenfomaların 1 tanesi lenfositten zengin tip HL tanısı almıştır.

Nazal Kavite ve Paranasal Sinüs Lenfomaları

Langsdon ve ark.'nın çalışmasına göre batılı toplumlarda nazal kavite ve paranasal sinüslerden köken alan lenfomalar nadir görülür, bütün lenfomaların %0,17'sini oluşturur (71). Serimizde nazal kavite ve paranasal sinüslerden köken alan lenfomalar ektranodal lenfomaların %1,7'sini, baş-boyun lenfomalarının %16'sını oluşturuyordu.

Batılı toplumlarda maksiller sinüs lenfomaları nazal kavite lenfomalarına göre daha siktir, Asyalı toplumlarda ise nazal kavite malign lenfoma için daha sık görülen bir lokasyondur (72). Serimizdeki olguların 6'sı burun mukozası, 2'si paranasal sinüslerden köken alıyordu.

Hastalar çoğunlukla yaşlı erkeklerdir. Ortalama yaş 50'dir. Asyalı hastalarda da yine erkek dominansı olup daha genç olma eğilimindedirler (71). Serimizdeki nazal kavite ve paranasal sinüslerden köken alan lenfomalı hastaların yaşları 8-72 arasındaydı. Ortalama yaş 48,62 idi. Erkek kadın oranı 3/1'di.

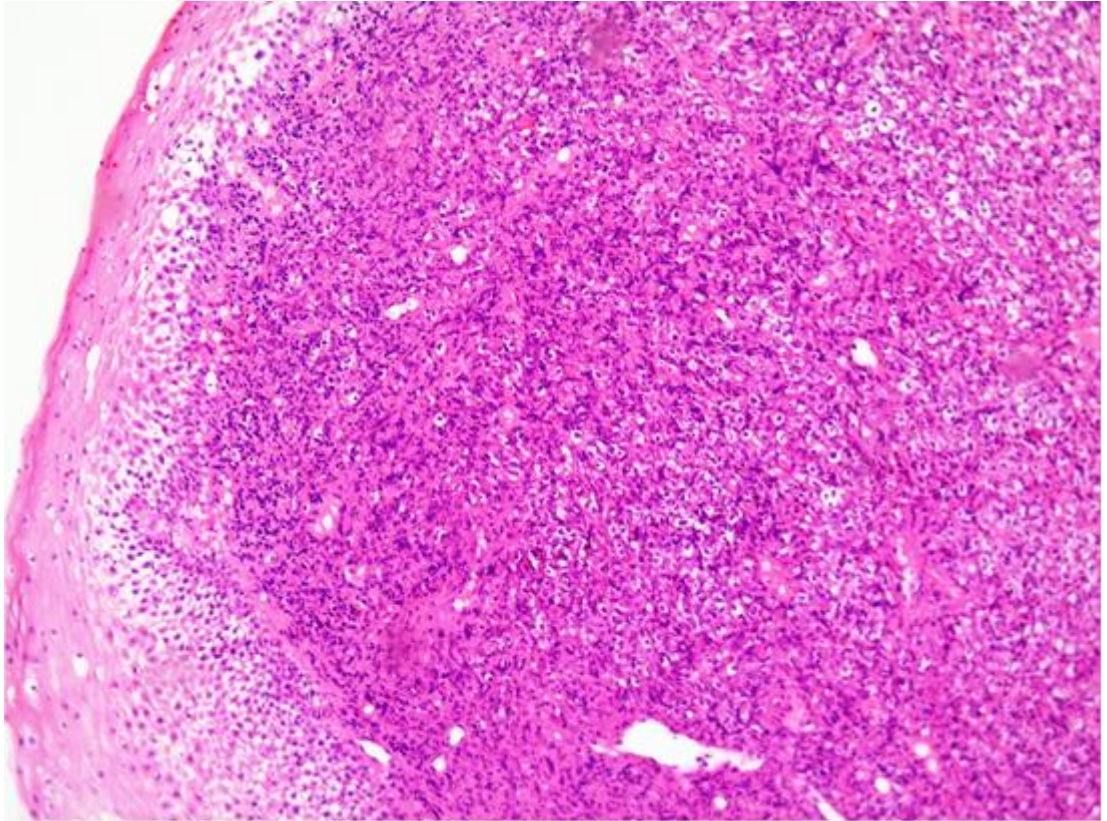
Nazal kavite ve paranasal sinüs lokalizasyonlu lenfomalar en sık burun kanaması, nazal obstrüksiyon, başağrısı ve burunda şişlik ile prezente olurlar. Daha az sıklıkla proptozis ve sert damak perforasyonu görülebilir (72). Olgularımızın 5'i kitle etkisine bağlı şikayetlerle kliniğe başvurmuştu. Dosyalarından klinik bilgilerine ulaşamayan 3 olgu mevcuttu.

Chalastros ve ark.'a göre coğrafik faktörler sinonazal trakt kaynaklı NHL'ların subtiplerinin görülme sıklığını etkilemede önemlidir. Asya toplumlarında ve Peru'da bu bölge kaynaklı lenfomalar T hücre ağırlıklı izlenirken, batılı toplumlarda B hücreli neoplaziler sık görülür (73). Serimizdeki olguların 5(%62,5)'i B hücreliydi. Bunların 4'ü DBBHL, 1'i Burkitt lenfomaydı. T hücreli 3(%37,5) olgu mevcuttu. Olguların 1'i ALK- anaplastik büyük hücreli lenfoma tanısı almış, 2'si T hücreli lenfoma olarak tanı almış alttiplendirme yapılmamıştı.

Oral Kavite Lenfomaları

Damak, diş eti, dil, bukkal mukoza, ağız tabanı ve dudakları da içine alan primer oral kavite lenfomaları ektranodal lenfomaların %2'sini oluştururlar. Serimizde oral kavite kaynaklı 7 olgu tüm ektranodal lenfomaların %1,5'unu, baş-boyun kaynaklı lenfomaların %14'ünü oluşturuyordu. Bu grupta 3 oral mukoza, 3 dil-dil kökü, 1 dişeti yerleşimli olgu mevcuttu.

Primer oral kavite lenfomaları orta-ileri yaşta ve erkeklerde sık görülür. HIV ile enfekte hastaların hemen tamamı erkektir ve daha genç yaşlardadır. Serimizdeki olguların yaşları 32 ile 78 arasında değişmekte olup ortalama yaş 54,15'ti. Kadın erkek oranı 1,33/1'di.



Şekil-12: Oral kavitede anaplastik büyük hücreli lenfoma

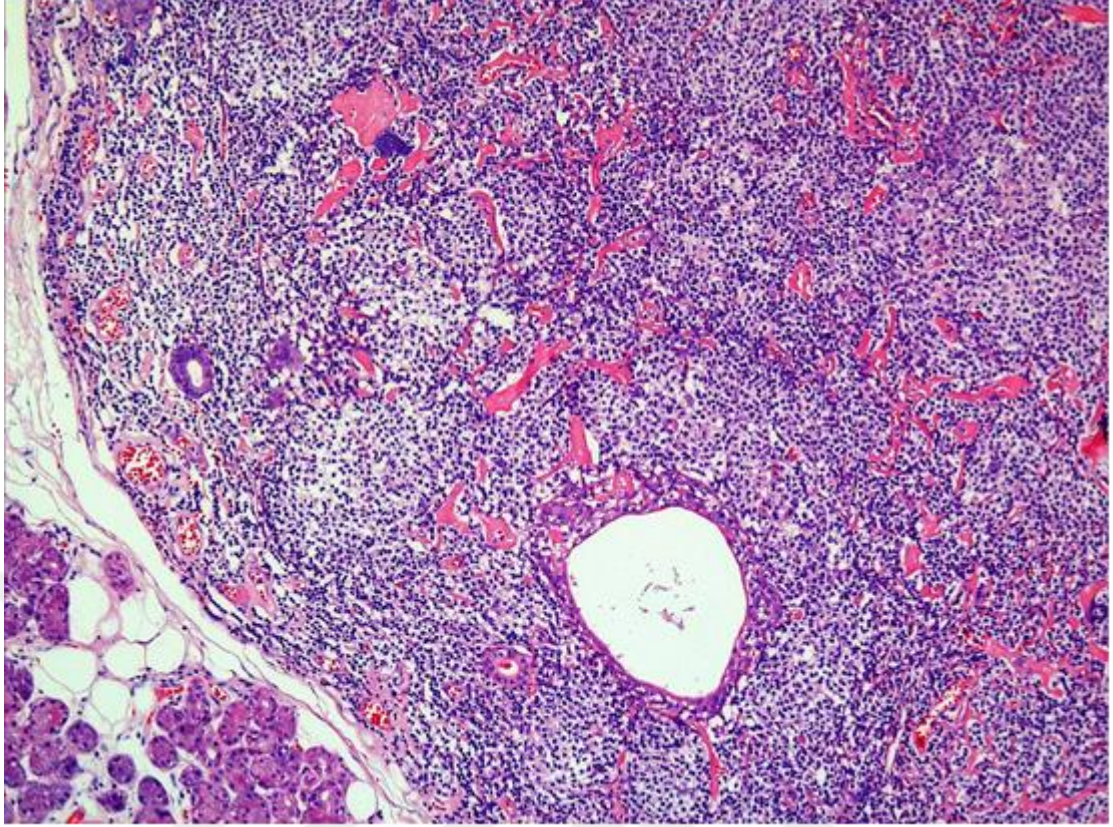
İmmün süprese olmayan bireylerde en sık görülen histolojik subtip DBBHL'dır (74). Serimizdeki olguların 5'i B hücreli, 2'si T hücreliydi. B hücreli olguların 3'ü DBBHL, 1'i Burkitt, 1'i foliküler lenfomaydı. ALK- anaplastik büyük hücreli lenfoma tanısı almış 1 olgu mevcut olup, 1 olgu ise sadece T hücreli lenfoma olarak tanımlanmıştı. Olguların hiçbirinde kronik enfeksiyon varlığı saptanmadı. Vaka sayısının azlığı sebebiyle etyolojiye yönelik anlamlı bir sonuç elde edilemedi.

Tükürük Bezi Lenfomaları

Tükürük bezi lenfomaları, tükürük bezi kaynaklı tüm neoplazmların yaklaşık %2-5'ini oluşturur (63). En sık parotis tutulumu izlenir (75). Bu lokalizasyonda %70 parotis, %25 submandibuler bez ve %10'dan az oranda minör tükürük bezleri etkilenir. Primer tükürük bezi kaynaklı lenfomalar tüm ektranodal lenfomaların %5'ini oluşturur (63). Serimizde yer alan tükürük bezi kaynaklı üç olgu ektranodal lenfomaların %0,6'sını, baş-boyun kaynaklı lenfomaların %6'sını temsil etmekteydi. Hasta yaşları 39-56 arasında değişmekte olup ortalama yaş 46,33, median yaş 44'tü. Kadın erkek oranı 2/1'di.

Primer tükürük bezi lenfomaları çoğunlukla B hücrelidir. En sık MALT lenfoma, foliküler lenfoma ve DBBHL görülür. T hücre histolojisi çok nadirdir. Serimizdeki olguların tamamı MALT lenfomaydı.

Sjögren sendromu lakrimal ve tükürük bezlerini tutan, göz kuruluğu, ağız kuruluğu ile giden; anti-SSA, anti-SSB, romatoid faktör gibi antikorların serumda bulunmasıyla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Kadınları erkeklere göre 3 kat fazla etkiler. Sjögren sendromu sıklıkla B hücreli reaktif ve neoplastik lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkilidir. Benign lenfoepitelyel lezyonlarla Sjögren sendromu arasındaki ilişkinin ektranodal marjinal zon B lenfoma MALT tip için prekürsör olduğu düşünülmektedir (76). Serimizdeki olguların sadece birinde Sjögren hastalığı mevcuttu.

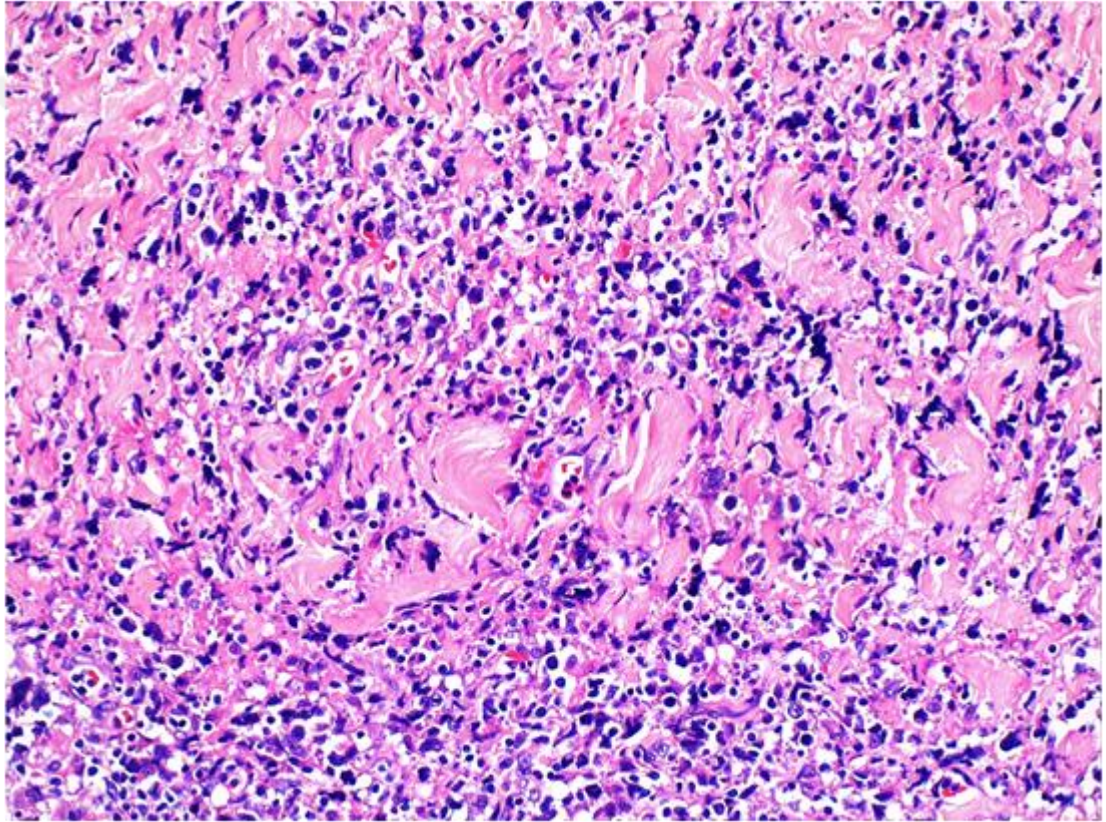


Şekil-13: Parotis bezinde MALT lenfoma

Kas-İskelet Sistemi Lenfomaları

Lenfoma kas-iskelet sisteminin her yerini tutabilir. Primer lenfoma literatürde yumuşak dokular, kaslar, sinovyum, sinir kökleri ve kemikte tanımlanmıştır. Kas-iskelet sisteminin sekonder lenfomatöz tutulumu sık olsa da primer oluşum nadirdir (77). Hastanemizde tanı alan primer olarak kas-iskelet sisteminden gelişen lenfomalar ektranodal lenfomaların %3,8'ini oluşturmaktaydı. Kas-iskelet-yumuşak doku lenfomalı olguların yaşları 4 ile 84 arasında değişiyordu. Ortalama yaş 60,11, median yaş 63,50 idi. Hastaların 11(%61,2)'i erkek, 7(%38,8)'si kadındı. Erkek/kadın oranı 1,57/1'di. En sık paravertebral yerleşim mevcuttu. Olguların 17(%94,4)'si matür B hücreli neoplazilerden oluşmaktaydı. DBBHL'lı 15, foliküler lenfomalı 2 olgu izlendi. Olguların 1(%5,6)'i alt tipi belirtilmeden matür T hücreli lenfoma olarak tanı almıştı.

Paraspinal dokulardan köken alan primer lenfomalar nadirdir. Çoğu hasta korda ya da sinir köklerine basıya bağlı ağrı ile erken semptom verir. Paravertebral bölgede yerleşmiş olan lenfomalar bu bölgedeki kas, yumuşak doku gibi yapılardan kaynaklanmış olabilir. Serimizde 9 adet paravertebral bölgeden köken alan olgu mevcuttu. Bu olgular tüm ekstrasnodal lenfomaların %1,9'unu kas-iskelet sistemi lenfomalarının %50'sini oluşturuyordu. Olguların 4'ü kitlenin bası etkisine bağlı semptomlarla gelmişti. Diğerlerinin hasta dosyalarında klinik bilgileri bulunmuyordu.



Şekil-14: Kemik yerleşimli DBBHL

Primer olarak yumuşak doku kaynaklı lenfomalar son derece nadirdir. Bütün lenfomaların %0,1'ini oluşturur. Bu hastalar klinik olarak yumuşak doku kitlesi, şişlik ve ağrı ile başvururlar. En sık uyluk, gövde ve alt kaburgalar etkilenir (78). Yumuşak doku lenfomalarının etyolojisi hakkında az şey bilinmektedir. Romatoid artrit ile B hücreli lenfomanın ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu lenfomaların patogeneğinde kronik lokal immün

stimülasyonun belirgin bir rolü olabileceği tartışılmaktadır. Serimizde primer olarak yumuşak doku kaynaklı 1 olgu kas-iskelet sistemi lenfomalarının %5,6'sını oluşturmaktadır. Primer yumuşak doku lenfomaları 6-7. dekatlardaki kişileri etkiler (77). Cinsiyet predominansı bildirilmemiştir. Serimizdeki tek hasta 83 yaşında bir kadındır.

Bhagavathi'nin derlemesine göre primer kemik lenfoması nadir bir antitedir; bütün NHL'ların %5'ini, ektranodal lenfomaların %4-5'ini bütün kemik malignansilerinin %3'ünü oluşturur (79). Serimizde yer alan primer kemik lenfomalı olgular ektranodal lenfomaların %0,7'sini temsil etmekteydi. Kas-iskelet sistemi lenfomalarının %27,8'i primer olarak kemik kaynaklıydı.

Primer kemik lenfomaları 20-50 yaşları arasında görülür. Erkek predominansı mevcuttur, erkek kadın oranı 3:2'dir. En sık etkilenen kemik femur olup (%29), bunu sırasıyla pelvis kemikleri (%19), humerus (%13), kafatası kemikleri (%11) ve tibia (%10) takip eder (80). Serimizdeki hastaların yaşları 26-80 arasında olup ortalama yaş 61,20, median yaş 65'ti. Erkek kadın oranı 1,5/1'di.

Primer kemik lenfomalarının çoğu DBBHL'dır. Foliküler, marjinal zon, anaplastik büyük hücreli ve T hücreli lenfomalar da görülebilir (79). Literatürdeki bu bilgilerle paralel olarak serimizdeki olguların tamamı DBBHL idi.

Primer iskelet kas lenfomaları bütün ektranodal lenfomaların yaklaşık %0,5'ini kapsar (81). Serimizdeki tek olgu kas-iskelet sistemi lenfomalarının %5,5'ünü kapsıyordu. Ektranodal lenfomaların %0,3'ünü oluşturmaktaydı.

Endokrin Sistem Lenfomaları

Hatjiharissi ve ark.'nın çalışmasına göre primer endokrin sistem lenfomaları ektranodal lenfomaların %3'ünü oluşturur (81). Onbeş yıllık deneyimimizde primer olarak endokrin sistemden köken alan lenfomalar ektranodal lenfomaların %1,7'sini oluşturmaktaydı. Primer olarak endokrin sistem orijinli 8 olgu mevcuttu. 5 olgu tiroid, 3 olgu adrenal kaynaklıydı.

Tiroid Lenfomaları

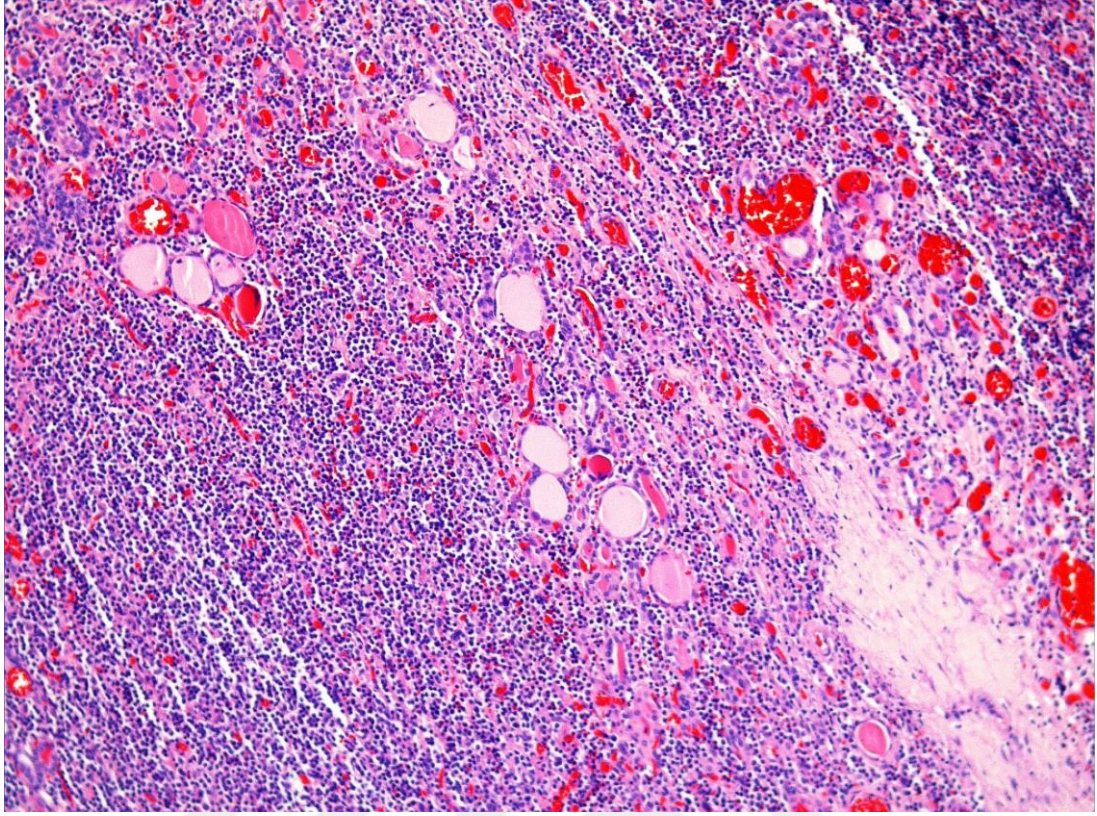
Primer tiroid lenfomaları bütün tiroid malignitelerinin %1-5'ini, bütün lenfomaların %1-2,5'unu ve bütün ektranodal lenfomaların %1-2'sini oluşturur. Bizim serimizde primer tiroid kaynaklı lenfomalar ektranodal lenfomaların %1'ini oluşturmaktaydı.

Agarwal ve ark.'nın iki olgu bildirimini ve literatür bilgilerinden oluşan derlemesine göre primer tiroid lenfomaları kadınlarda daha sıktır, kadın/erkek oranı 3/1'dir. En sık 50-80 yaşları arasında görülür ve 6. dekatta pik yapar (82). Serimizde primer tiroid lenfomalı 5 olgunun 3'ü kadın 2'si erkekti. Kadın erkek oranı 1,5/1'di. Hasta yaşları 39-69 arasında değişiyordu. Ortalama ve median yaş 53'tü.

Primer tiroid lenfomalar sıklıkla hızlı büyüyen tiroid kitlesi ile prezente olurlar. Horlama, stridor, disfaji başvuru sırasında sıklıkla eşlik eden semptomlardır. Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı gibi B semptomları da bulunabilir (82). Serimizdeki olguların 3(%60)'ü tiroid bezinde kitle şikayeti ile başvurmuştu. Sadece 1(%20) olguda hipotiroidi saptanmıştı. Hastalardan birinin dosyasında bilgilerine ulaşamadı.

Tiroid gland lenfoid doku içermez. İntratiroid lenfoid doku otoimmün tiroiditler (özellikle Hashimoto tiroiditi) gibi bazı patolojik durumlarda artar. Artan bu lenfoid doku mukoza ilişkili lenfoid dokuya (MALT) sonra da MALT lenfomaya dönüşebilir. MALT lenfoma Hashimoto tiroiditi olan hastaların %0,5'inde görülür. Bildirilen vakaların %90'ından fazlasında kronik lenfositik tiroidit ya da Hashimoto hastalığı mevcuttur (83). Serimizdeki olguların %40'ında Hashimoto tiroiditi saptanmıştı.

Tiroid lenfomalarının büyük çoğunluğu B orijinlidir. En sık görülen histolojik subtipler DBBHL ve MALT lenfoma olup; daha nadiren foliküler lenfoma, küçük lenfositik lenfoma ve Burkitt lenfoma da görülebilir (82). Kliniğimizde tanı alan primer tiroid lenfomalı 5 hastanın hepsi B hücreli olup 2 olgu MALT, 1 olgu DBBH lenfoma tanısı almıştır. Olguların 2'si sadece B hücreli lenfoma olarak tanımlanmış spesifiye edilmemiştir.



Şekil-15: Tiroid bezi MALT lenfoması

Adrenal Lenfomaları

Primer adrenal lenfoma son derece nadir bir hastalıktır. Literatürde primer adrenal lenfomalı 200'den az hasta bildirilmiştir. Kliniğimizde tanı alan primer adrenal lenfomalı hastalar ektranodal lenfomaların %0,7'sini oluşturmaktaydı.

Tipik olarak semptomatik ve agresif, metabolik olarak hiperaktif, hipovasküler, yüksek gradeli lenfomalardır. Çoğu vakada adrenal yetmezlik, B semptomları ve laktat dehidrogenaz yüksekliği görülür (84). Olgulara ait dosyalarda hastanın şikayetleri ve laboratuvar bulgularına ait yeterli bilgi bulunmamaktaydı.

Erkekler kadınlara göre daha çok etkilenir, literatürde bildirilen erkek kadın oranı 2:1 ve ortalama yaş 65'tir (85). Serimizde yer alan primer adrenal lenfomalı sadece 3 olgu bulunmaktaydı. Erkek kadın oranı 2/1'di. Hasta yaşları 45-81 arasındaydı.

Primer adrenal lenfomalarının %70'i bilateraldir, ortalama maksimum çap 8 cm'dir. Bilateral olgular unilateral olanlara göre daha çok B semptomu gösterme eğilimindedir. Bunun sebepleri arasında tümör yükünün daha büyük olması, hemovasküler ve lenfovasküler kanallara ulaşım atışı, lenfoma hücrelerinden kaynaklanan 'sitokin fırtınası' sayılabilir. Serimizdeki sadece 1 hastanın tümör çapı ve başvuru anındaki semptom bilgilerine ulaşılabildi. Bu hastanın tümör çapı 4-5 cm arasında olup yan ağrısı şikayeti mevcuttu. En sık görülen histolojik subtipler diffüz büyük B hücreli lenfoma (%78) ve periferik T hücreli lenfomalardır (%7) . Çalışmamızda rastladığımız 3 olgu da DBBHL idi.

Rashidi ve ark.'na göre primer adrenal lenfomalarda en önemli prognoz belirleyicileri kemoterapi yönetimi ve adrenal yetmezlik varlığıdır (84). Hastaların dosyalarındaki bilgilerin yetersizliği sebebiyle çalışmamızda bu prognostik faktörler değerlendirilemedi.

Orbital Lenfomalar

Primer orbital lenfoma; konjonktiva, lakrimal bez, göz kapağının yumuşak dokuları ya da ekstraoküler kaslardan köken alan NHL tipidir. Coğrafik olarak en sık Asya ve Avrupa'da görülür (86). Florida kanser kayıtlarına göre bütün orbital tümörlerin neredeyse %55'ini oluşturur. Primer orbital lenfomalar bütün NHL'ların %1'inden azını ve ekstranodal lenfomaların %5-15 kadarını oluşturur (87). Hastanemizde tanı alan primer orbital lenfomalı 10 hasta ekstranodal lenfomaların %2,1'ini oluşturmaktaydı.

Primer orbital lenfomalar her yaşta görülebilmekle birlikte en sık yedinci dekatlarda tanı alır. Serimizdeki hastaların yaşları 24-92 arasında olup ortalama yaş 62,30, median yaş 64'tü. Literatürde hafif bir kadın cinsiyet predominansı bildirilse de bunu doğrulamayan bildiriler de mevcuttur (86). Hastanemizde primer orbital lenfoma tanısı alan hastaların %60'ı erkek, %40'ı kadındı. Erkek kadın oranı 1,5/1'di.

Hastalar genellikle periorbital ağrısız şişlik, düşük grade proptozis ve diplopi ile başvururlar (88). Çalışmamızdaki olguların yarısı orbital şişlik ile

başvurmuştur. Diğer yarısının kliniğe başvuru semptom bilgilerine dosyalarından ulaşılamamıştır.

Primer orbital lenfomaların yaklaşık %80'i düşük gradeli B hücre kökenlidir (86). En sık görülen histolojik subtip MALT lenfomadır, tüm olguların neredeyse %50'sini oluşturur. Diğer sık görülen histolojik tipler lenfoplazmasitik ve foliküler lenfomalardır. Mantle hücreli lenfomalar da olguların %5'ini oluşturur (87). Orbital ve periorbital DBBHL nadir bir antitedir. Çeşitli vaka serilerinde primer orbital lenfomaların %7-21'ini oluşturduğu bildirilmiştir (89). Serimizdeki olguların tamamı B hücre kökenliydi. MALT lenfoma %60, DBBHL %40 oranında izlendi. Serimizde yer alan olguların %10'u göz, %30'u göz kapağı,%20'si konjonktiva, %10'u lakrimal bez yerleşimliyd. Olgulardan 3'ünün orbita içi lokalizasyonu belirtilmemiştir.

Ürogenital Sistem Lenfomaları

Genitoüriner lenfomalar tüm ektranodal NHL'ların %5'ten azını oluştururlar (29). Çalışmamızda genitoüriner sistem başlığı altında böbrek, mesane ve testis lenfomaları değerlendirildi. Genitoüriner sistem lenfomaları ektranodal lenfomaların %1,7'sini oluşturmaktaydı.

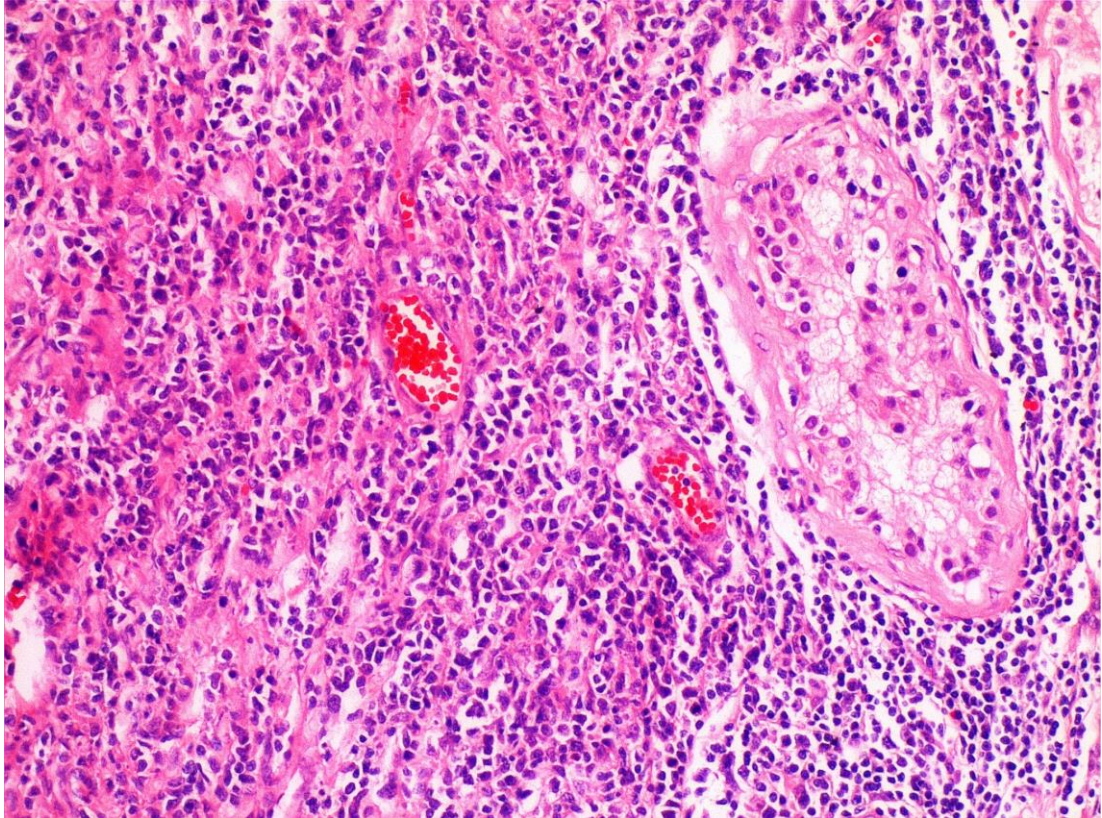
Testis Lenfomaları

Primer testiküler non_Hodgkin lenfomalar bütün testis tümörlerinin %5'ini, NHL'ların %1'ini ve ektranodal lenfomaların %2'sini oluşturur (90). Hastanemizde primer testis lenfoması tanısı alan hastalar tüm ektranodal lenfomaların %0,8'ini oluştuyordu. Testis lenfomaları genitoüriner sistem lenfomalarının %50'sini oluşturmaktaydı.

Primer testis lenfomaları genellikle yaşlı hastalarda görülür; 60-80 yaşları arasında en sık görülen testis malignitesidir (90). Serimizdeki olguların yaşları 58-77 arasında değişiyordu. Ortalama yaş 66, median yaş 64,50'di. Literatürle uyumlu olarak ileri yaş grubunun hastalığıydı.

Tipik prezentasyon sert, ağrısız, ortalama 6 cm çapta testiküler kitledir. Olguların yaklaşık %40 kadarında hidrosel eşlik eder. Senkron bilateral tutulum olguların %6-10 kadarında görülür (91). Olgularımızın tamamı unilateraldi. Primer testiküler lenfomalar tanı anında ya da nüks olduğunda karşı testis, santral sinir sistemi, cilt, akciğer, plevra, Waldeyer halkası ya da yumuşak doku gibi çeşitli ektranodal bölgelere yayılma eğilimindedir (92). Olgularımızın 3 tanesinin başka ektranodal organ tutulumu yoktu. Birinin dosyasında bilgi bulunmuyordu. Serimizdeki testis lenfomaların hastaların tamamı testiste şişlik şikayeti ile kliniğe başvurmuşlardı.

Cheah ve ark.'nın derlemesine göre primer testis lenfoma etyolojisi için spesifik risk faktörlerine dair bilinenler az olsa da HIV ile enfekte kişilerde testis lenfoması da dahil ektranodal bölgelerde agresif NHL gelişme riski yüksektir. Primer testis lenfoması olan HIV pozitif hastalar daha gençtir ve immunoblastik, plazmablastik ya da Burkitt benzeri histoloji daha sık görülür. Olgularımızın hiçbirinde kronik viral enfeksiyon etkeni saptanmadı.



Şekil-16: Testiste DBBHL

Primer testis lenfomalarının büyük çoğunluğu (%80-98) DBBHL'dir. HIV enfeksiyonu olan hastalarda sıklıkla daha agresif varyantlar görülür. Daha nadiren de olsa mantle hücreli lenfoma, periferal T hücreli lenfoma, MALT lenfoma, ALK-1 (Aktivin reseptör benzeri kinaz-1) negatif anaplastik büyük hücreli lenfoma izlenebilir (91). Kliniğimizde tanı alan hastaların hepsi DBBHL idi.

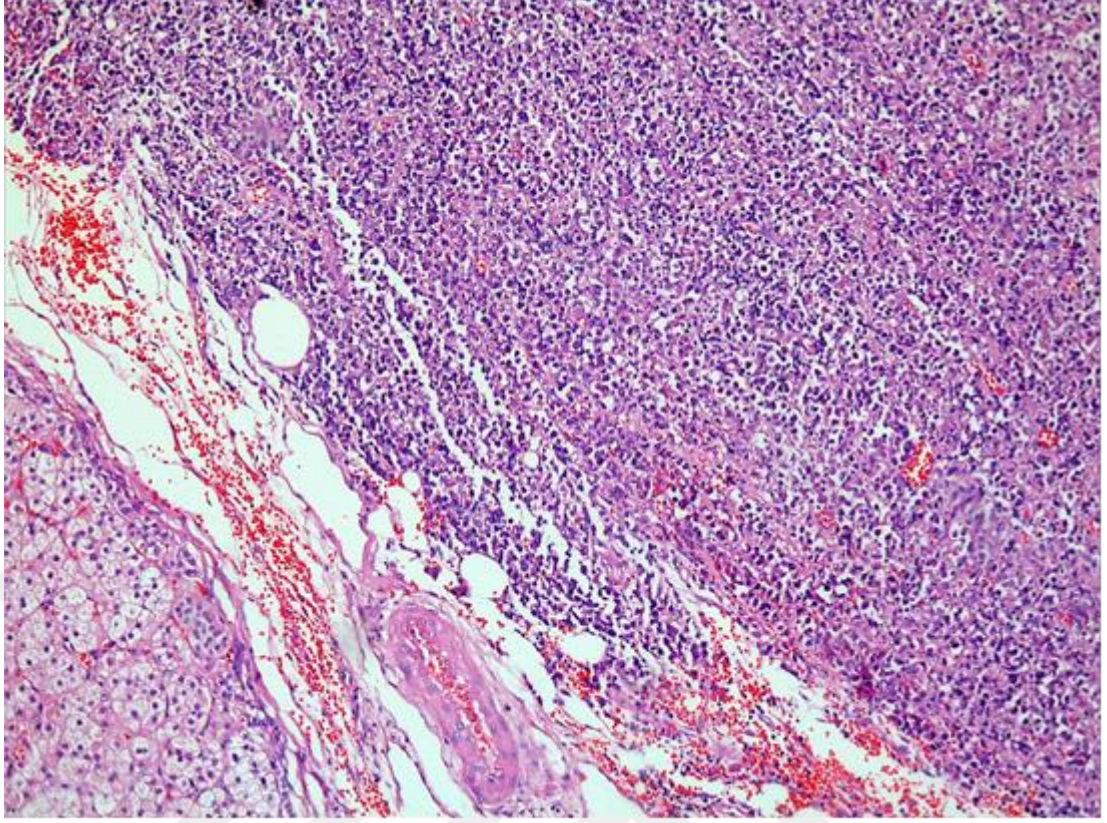
Böbrek Lenfomaları

Primer renal lenfoma böbreğe ait lezyonların %1'inden azını oluşturan nadir bir antidedir (93). Primer renal lenfomalar tüm ektranodal lenfomaların %0,7'sini oluşturur (94). Çalışmamızdaki primer renal lenfomalı hastalar ektranodal lenfomaların %0,6'sını oluşturmaktaydı. Böbrek lenfomaları genitoüriner sistem lenfomalarının %37,5'ini temsil etmekteydi.

Çoğu hasta altıncı dekattadır, hafif bir erkek predominansı mevcuttur (95). Serimizdeki olgular 60 ile 70 yaşları arasındaydı. Ortalama ve median yaş 65 idi. Böbrek lenfomalı 3 hastanın 2'si kadındı. Kadın erkek oranı 2/1'di.

Böbrek lenfomalarında yan ağrısı en sık semptomdur. Kilo kaybı, hematüri, proteinüri, böbrek fonksiyonlarının bozulması her iki böbrek de etkilendiyse tabloya eklenebilir. Primer renal lenfoma pyelonefrit, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus gibi kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.

Renal lenfomalarda en sık görülen tip B hücrelilerdir (95). DBBHL, foliküler lenfoma, Burkitt lenfoma, MALT lenfoma böbrekte iyi tanımlanmış histolojik tiplerdir (96). Serimizdeki olguların 3'ü de DBBHL idi.



Şekil-17: Böbrekte DBBHL, tümör böbrekte sınırlı, adrenal gland invazyonu izlenmedi.

Mesane Lenfomaları

Mesane duvarında lenfoid doku bulunmadığı için primer mesane lenfomaları son derece nadirdir (95). Lenfomalar mesane kaynaklı primer neoplastik lezyonların yaklaşık %0,2'sini, sekonder tümörlerinin %1,8'ini oluşturur. Hastanemizde tanı alan primer mesane lenfomalı olgular ektranodal lenfomaların %0,3'ünü temsil etmekteydi. Mesane lenfomaları genitoüriner sistem lenfomalarının %12,5'ini oluşturmaktaydı.

İlginç şekilde Orta Doğu, Afrika ve Asya'dan bildirilmiş primer mesane lenfoma vakası yoktur, bu da bu hastalığın beyaz ırka spesifik olduğunu düşündürmektedir. Ortalama yaş 64 olup kadın erkek oranı 2:1'dir. Serimizdeki tek olgu 76 yaşında kadın hastadır.

Hastaların tipik semptomları hematüri, sık idrar yapma ve dizüridir (95). Mesane lenfomalı tek olgumuzun başvuru şikayetlerine dosyasından

ulaşılamadı. Lezyonlar tek ya da multipl olabilir. Vakaların yaklaşık %20'sinde kronik sistit öyküsü vardır (97).

Schniederjan'ın 40 olgudan oluşan klinikopatolojik çalışmasına göre primer mesane lenfomalarında en sık görülen histolojik tipler MALT lenfoma, DBBHL , mantle hücreli lenfoma ve foliküler lenfomadır (96). Tek olgumuz DBBHL tanılıydı.

Pankreas Lenfomaları

Primer pankreatik lenfoma son derece nadir bir hastalıktır. Bütün pankreatik kitlelerin %0,5'ten azını, tüm ektranodal lenfomaların da %2'den azını oluşturur (98). Serimizdeki primer pankreatik lenfomalar ektranodal lenfomaların %1,3'ünü temsil etmektedir.

Primer pankreatik lenfomaların görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve erkeklerde belirgin olarak daha fazla görülür. Ortalama yaş 57,5'tur (99). Serimizdeki olguların yaşları 33-76 arasında değişiyordu, ortalama yaş 52,33, median yaş 48'di. Literatürdeki bilgilerle uyumlu olarak erkek dominansı izlendi. Erkek kadın oranı 5/1'di.

Pankreas baş kısmı pankreas lenfomalarının yerleştiği bildirilen en sık lokasyondur (100). Karın ağrısı genellikle en sık başvuru sebebidir. Bunu abdominal kitle, kilo kaybı, sarılık, akut pankreatit, ince barsak obstrüksiyonu ve diare takip eder. Anoreksi ve erken doyma gibi semptomlar da eşlik edebilir (98). Serimizdeki 6 olgunun 4(%66,6)'ünün bilgilerine hasta dosyalarından ulaşılamadı. Diğer 2 olgu ise karın ağrısı gibi non spesifik semptomlar bulunuyordu

Primer pankreatik lenfomaların etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, AIDS ya da organ transplantasyonu gibi immünsüpresyon durumlarıyla ilişkili olabileceğine dair literatürde yayınlar bulunmaktadır (100). Herhangi bir enfeksiyöz ajanla ilişki saptanmamıştır. Bazı ailesel olgular da bildirilmiştir (101). Olgularımızın birinde HBV seropozitivitesi mevcut olup, bunun dışında kronik enfeksiyon ya da hastalık varlığı bulunmuyordu.

Primer pankreatik lenfomaların büyük çoğunluğu B hücrelidir. T hücreli pankreas lenfomaları çok nadirdir, bazı Japon serilerinde bildirilmiştir (100). En sık görülen histolojik subtip DBBHL'dır (101). Serimizdeki olguların tamamı DBBL idi. Bulgularımız literatürle uyumluydu.

Mediastinal Lenfoma

Primer mediastinel lenfoma, mediastendeki lenfomaların %10'unu oluşturan nadir bir antitedir (102). Hastanemizde tanı almış 9 primer mediastinal lenfomalı hasta tüm ektranodüler lenfomaların %1,9'unu oluşturmaktaydı. Yaş aralığı 4-57 arasında değişmekte olup ortalama yaş 26, median yaş 32 idi. Erkek cinsiyet predominansı mevcut olup erkek kadın oranı 3,5/1'di.

Lenfoblastik lenfoma ve büyük B hücreli lenfoma mediastende en sık görülen subtiplerdir (102). Serimizde 9 olgudan 5(%55,5)'i T lenfoblastik lenfoma, 4(%44,5)'ü DBBHL idi.

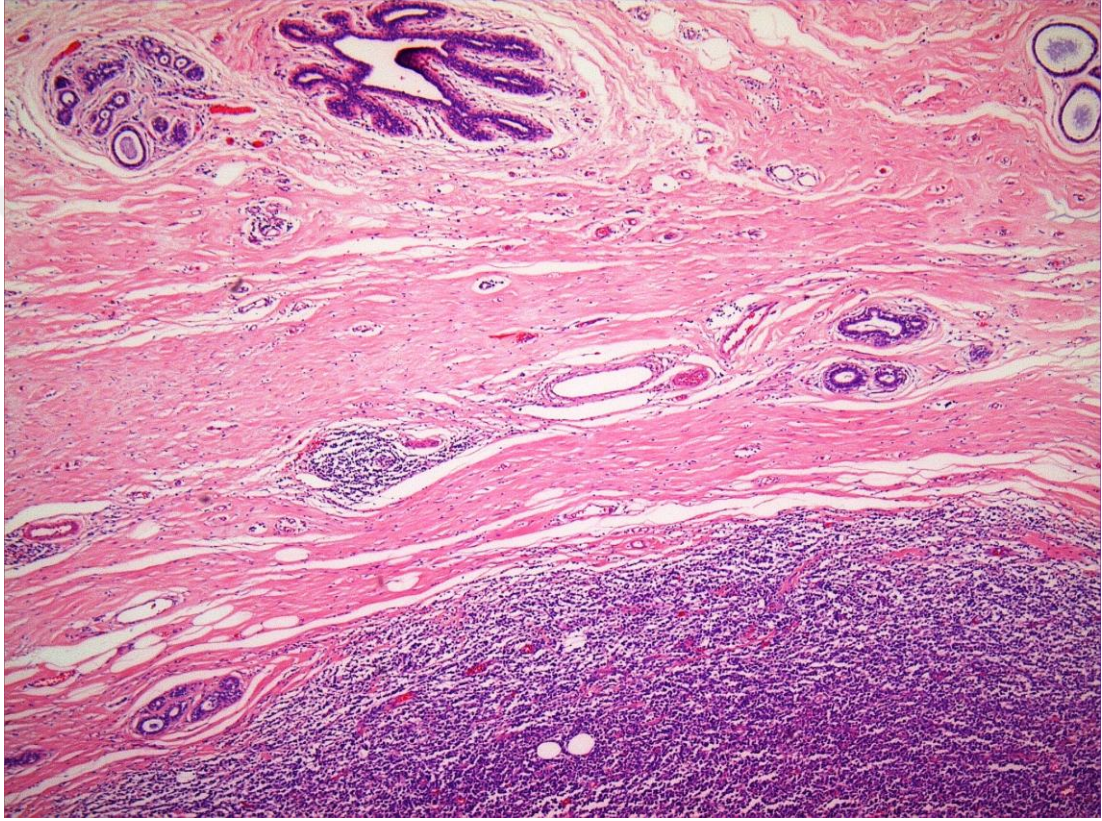
T hücreli lenfoblastik lenfoma erkek predominansı gösterir, mediastinal yerleşimi sık görülür (103). Serimizdeki primer mediastinal T lenfoblastik lenfomalı 5 olgunun 4 tanesi erkekti. Erkek kadın oranı 4/1'di. Yaşları 4 ile 49 arasında değişiyordu. Ortalama yaş 14,2 idi.

Primer mediastinal B hücreli lenfoma timustan kaynaklanan diffüz büyük B hücreli lenfomadır (102). NHL'ların %3'ünden azını oluşturur yine de genç popülasyonda relatif olarak sık görülür (104). Kadınları daha çok etkiler, 3-4. dekatlarda pik yapar. Serimizdeki B hücreli mediastinel lenfomalı 4 hastanın yaşları 32-57 arasında değişiyordu. Literatürle uyumlu olarak B hücreli lenfomalara göre daha genç yaş grubunda izlendi. Ortalama yaş 40,75'ti. Erkek predominansı mevcuttu. Erkek kadın oranı 3/1'di.

Meme Lenfomaları

Primer meme lenfoması terimi, daha önce lenfoma tanımlanmamış bir hastada primer olarak memeden kaynaklanan malign lenfoma olarak belirtilmiştir. Primer meme lenfoması çok nadir bir hastalıktır. Literatürde

sadece birkaç yüz vaka bildirilmiştir; bunların çoğunluğu küçük retrospektif serilerdir (17). Bütün meme kanserlerinin %0,4-0,5'ini, NHL'ların %0,38-0,7'sini, ektranodal lenfomaların ise %1,7-2,2'sini oluşturur (105). Çalışmamızda iki primer meme lenfoması yer almaktadır. Hastanemizde primer meme lenfomalı hastalar ektranodal lenfomaların % 0,4'ünü oluşturmaktadır.



Şekil-18: Memede fibrokistik değişikliklerin eşlik ettiği DBBHL

Tanı anında ortalama yaş 60-65'tir. Hastaların neredeyse tamamı kadındır (105). Serimizdeki olgular biri 43, diğeri 80 yaşında kadın hastalardır. Primer meme lenfomalarında en sık rastlanan histolojik tanı DBBHL'dır. Lenfoblastik lenfoma tüm NHL'lerin %2-4'ünü oluşturan nadir görülen yüksek gradeli lenfomalardır. Lenfoblastik lenfomaların büyük çoğunluğu T hücre morfolojisine sahip olsa da primer meme lenfoblastik lenfomaları büyük oranda B hücre kökenine sahiptir. Serimizdeki her 2 olgu da DBBHL'dır. Bilateral meme lenfomaları çok nadir görülür. Bütün primer

meme lenfomalarının %5-11'i bilateraldir (106). Serimizdeki her iki olgu da unilateral yerleşimliydi.

Karaciğer Lenfomaları

Lenfomanın geç evrelerinde sekonder karaciğer tutulumu yaygın olsa da primer hepatik lenfoma nadir görülür. Primer hepatik lenfoma, başka organ tutulumu olmaksızın karaciğer kaynaklı ektranodal lenfomadır. Primer hepatik lenfoma NHL'ların yaklaşık %0,01'ini, ektranodal lenfomaların %0,4'ünü oluşturur (107). Hastanemizde son 15 yılda toplam 2 vaka primer karaciğer lenfoması tanısı almıştır. Bu olgular ektranodal lenfomaların %0,4'ünü oluşturmaktaydı.

Primer karaciğer lenfomalarının nedeni tam olarak bilinmese de HBV, HCV, EBV gibi viral enfeksiyon etkenleri suçlanmıştır. Primer hepatik lenfomaları olguların %40-60'ında HCV bulunmuştur (108). Serimizdeki olguların kronik virüs enfeksiyonu taşıdığına dair bilgi bulunamamıştır.

Primer hepatik lenfoma en sık 55 yaş civarında ortaya çıkar (107). Yaş aralığı 5-87 olarak bildirilmiştir. Erkek kadın oranı 2,3/1'dir (109). Serimizdeki 2 olgu da kadın olup yaşları 27 ve 66 idi.

Primer hepatik lenfomaların büyük çoğunluğu DBBHL'dır. Daha az görülen diffüz mikst küçük ve büyük hücreli, lenfoblastik, diffüz immünoblastik, diffüz histiositik, mantle hücreli ve Burkitt lenfoma vakalarının %5'inden azını oluşturur (107). Serimizdeki primer karaciğer lenfoması olarak tanımlanmış 2 olgunun 1 tanesi Burkitt lenfoma olup; 1 tanesi B hücreli lenfoma olarak tarif edilmiş, histolojik alttıpleme yapılmamıştır.

Pulmoner lenfomalar

Primer pulmoner lenfoma (PPL) tanı anında (ya da takip eden 3 ay içerisinde) ekstrapulmoner tutulumu olmayan, tek ya da her iki akciğerin bronş ya da parenkimini etkileyen klonal lenfoid proliferasyon olarak tanımlanır. Primer pulmoner lenfomalar çok nadirdir. En sık düşük gradeli B hücreli formları görülür.

Patoloji serilerinde PPL'ların %58 ila 76'sı düşük gradeli B hücreli NHL'lardır. Bunların arasında da en sık (%90) MALT lenfomalar izlenir. Bu olgularda yaş aralığı 50-60 olup 30 yaş altında görülmesi nadirdir. Her iki cinsiyet eşit oranda etkilenir. Düşük gradeli B hücreli PPL'ların %10'undan azı foliküler ya da mantle hücreli lenfoma olabilir. Bu olguların klinik ve radyolojik özellikleri MALT PPL'lara benzer.

Yüksek gradeli B-NHL'lar PPL olgularının %11 ila 19'unu kapsar. Vakaların neredeyse yarısında MALT lenfoma eşlik edebilir. Bu hastalık mediastinal ve ekstratorasik lokalizasyonlara çok hızlı yayıldığı için PPL olarak literatürdeki oranı gerçekte olduğundan daha az bildirilmiş olabilir.

Yüksek gradeli pulmoner lenfomalar genelde solid organ transplantasyonu, Sjögren sendromu, EBV ya da HIV enfeksiyonu gibi altta yatan hastalığı bulunan bireylerde görülür. HIV ile enfekte bireyler dışlandığında yüksek gradeli PPL'lı hastaların yaş ortalaması 60'tır (110). Serimizdeki bronşial DBBHL'lı tek olgu 70 yaşında kadın hastaydı.

B hücreli olmayan PPL'ların gerçek insidansı bilinmemektedir. Tamura ve arkadaşlarının 24 PPL'lı olgudan oluşan serisinde sadece 1 vaka T hücreli olarak bildirilmiştir. Literatürde 1990'dan beri sadece 13 non B hücreli PPL rapor edilmiştir. Hastalar genelde yaşlıdır, kadın erkek oranı 2/1'dir (111). Serimizdeki T hücreli PPL olgusu 61 yaşında erkek hastadır. Bu hastanın dosyasında tümör çapı ve semptomlarına dair bilgi bulunamamıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızdaki veriler genel olarak literatürle uyumludur. Bazı lokalizasyondaki ve bazı histopatolojik tanı olguların azlığı sebebiyle bu antiteler hakkında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır.

Özellikle ektranodal orijinli olmalarıyla karakterize bazı histolojik subtipler serimizde bulunmamaktadır. Bu yüzden lenfoproliferatif hastalık öntanısı olan olguların hematopatolojide özelleşmiş ve konusunda deneyimli

hematopatologlar tarafından değerlendirilmesinin gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda ektranodal lenfomaların klinikopatolojik özelliklerini değerlendirirken hastanemizde hasta dosyalarındaki bilgi eksiklikleri sebebiyle pek çok prognostik faktörün yorumlanmasında güçlük yaşanmıştır. Bu gibi demografik çalışmaların doğru şekilde ve anlamlı sonuç verebilmesi için hastanın ilk değerlendirmelerinin yapıldığı tanı, evreleme aşamalarında hastalık için gerekli prognostik faktörlerin yer aldığı bir formun eksiksiz şekilde doldurulması önerilebilir.



KAYNAKLAR

1. Dişel U. Lenfoma Epidemiyolojisi ve Evrelendirme. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2009;2(2):17-24.
2. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008 1; 112(12): 4384–99.
3. Krueger GRF., Medina JR, Klein H0. A Retrospective Study of the New NCI Classification Proposal in Comparison to the Rappaport and Kiel Classifications *Cancer* 1983;52:833-840.
4. Akpek G, Seifter EJ, Borowitz M J. A clinician's guide to the updated REAL/WHO classification of non-Hodgkin's lymphoma: part I (indolent lymphomas) . *Turkish Journal of Cancer* 2000;30-1.
5. Ekström-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma –a review. *Acta Oncologica* 2006;45:3, 258-271.
6. SG. Fisher, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004;23, 6524–34.
7. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant.* 2004 ;4(2):222-30.
8. Zhao X, Sun NC, Witt MD, Keller M, Niihara Y. Changing pattern of AIDS: a bone marrow study. *Am J Clin Pathol* 2004;121(3):393-401.
9. Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al. Immunoproliferative Small intestinal disease associated with *Campylo bacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004;350(3):239-48 .
10. Paydas S, Kilic B, Yavuz S, et al. Anti-HCV and HCV-RNA Prevalence and Clinical Correlations in Cases With Non-Hodgkin's Lymphoma. *Am J Hematol* 2003;74:89-93.
11. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21/ 653/62.
12. Engels EA, Viscidi RP, Galloway DA, et al. Case-control study of simian virus 40 and non-Hodgkin lymphoma in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2004;96/1368/74.
13. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006;65(6):796-803.
14. Cerhan JR, Janney CA, Vachon CM et al. Anthropometric characteristics, physical activity, and risk of non-Hodgkin's lymphoma subtypes and B-cell chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2002;156:527-35.
15. Zhang S, Hunter DJ, Rosner BA et al. Dietary fat and protein in relation to risk of non-Hodgkin's lymphoma among women. *J Natl Cancer Inst* 1999;91/1751/8.
16. Lopez-Guillermo A, Colomo L, Jimenez M et al. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical and biological characterization and outcome according to the nodal or extranodal primary origin. *J Clin Oncol* 2005;23:2797-2804.

17. Zucca E. Extranodal lymphoma: a reappraisal. *Annals of Oncology* 2008;10.1093/204.
18. Sakallı H. Ekstranodal Lenfomalar. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2009;2(2):54-60.
19. Padhi S, Paul TR, Challa S et al. Primary extra nodal non Hodgkin lymphoma: a 5 year retrospective analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(10):4889-95.
20. Vannata B, Zucca E. Primary extranodal B-cell lymphoma: current concepts and treatment strategies. *Chin Clin Oncol.* 2015;4(1):10.
21. Mertsoylu H, Muallaoglu S, Besen AA, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma: clinicopathological features, survival and treatment outcome in two cancer centers of southern Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(17):7207-11.
22. Bacon MC. Extranodal lymphomas. 2010;16-2, 82–98.
23. Temmim L, Baker H, Amanguno H, Madda JP, Sinowatz F. Clinicopathological features of extranodal lymphomas: Kuwait experience. *Oncology* 2004;67(5-6):382-9.
24. Economopoulos T, Asprou N, Stathakis N, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma in adults: clinicopathological and survival characteristics. *Leuk Lymphoma* 1996;21(1-2):131-6.
25. Uncu D, Özdemir N, Karakan Ş, Öksüzoğlu BÇ, Zengin N. Primer Ekstranodal Lenfomalar: Klinik Özelliklerinin Nodal Lenfomalarla Karşılaştırılması. *The Turkish Journal of Hematology and Oncology* 2005;2-15.
26. Özgür T, Yıldız M, Kaya H, Yengil E, Toprak S. Descriptive epidemiology of Non-Hodgkin's lymphomas in Hatay. *Eastern Journal of Medicine.* 2013;181-184.
27. Krol AD, le Cessie S, Snijder S, Kluin-Nelemans JC, Kluin PM, Noordijk EM. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Ann Oncol* 2003;14(1):131-9.
28. Zucca E, Cavalli F. Extranodal Lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:565–78.
29. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part1: Gastrointestinal, Cutaneous and genitourinary lymphomas. *AnnOncol* 1997;8:727-37.
30. 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;92: 1240–51.
31. Newton R, Ferlay J, Beral V, Devesa SS. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: comparison of nodal and extra-nodal sites. *Int J Cancer* 1997;72(6):923-30.
32. Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC,2008.
33. Öztürk M, Kömürçü Ş. Hodgkin Lenfoma. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2009;2(2):61-6.
34. Ferry JA. Extranodal Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.*2008;132:565–78.
35. Bozbağ A, Avşar E. MALT lenfoma. *Güncel Gastroenteroloji* 2003;7/3.

36. Ergin M. Lenfomanın Histolojik Sınıflaması ve Patolojisi. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2009;2(2):1-16.
37. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2000;96:410–19.
38. Riemersma S, Jordanova E, Schop R, et al. Extensive genetic alterations of the HLA region, including homozygous deletions of HLA class II genes in B-cell lymphomas arising in immune-privileged sites *Blood* 2000;96:3569-77.
39. Bhagavathi S, Wilson JD. Primary Central Nervous System Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.*2008;132:1830–4.
40. Ferreri AJM, Reni M. Primary central nervous system lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2007;257–268.
41. Guinto G, Félix I, Aréchiga N, Arteaga V, Kovacs K. Primary central nervous system lymphomas in immunocompetent patients. *Histol Histopathol* 2004;19: 963-972.
42. Yarış N. Çocukluk Çağı Lenfomaları. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2009;2(2):88-97.
43. Bagdi E, Diss T, Munson P, Isaacson P. Mucosal intra-epithelial lymphocytes in enteropathy-associated T-cell lymphoma, ulcerative jejunitis, and refractory celiac disease constitute a neoplastic population. *Blood* 1999;94:260–4.
44. Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Lancet* 2008; 371: 945–57.
45. Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, Fenske NA, Glass LF. The Diagnosis, Staging, and Treatment Options for Mycosis Fungoides. *Cancer Control* 2007;14-2.
46. Willemze R, Dreyling M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up . *Annals of Oncology* 2010;177-180.
47. Çetin M, Ferahbaş A, Pala Ç. Primer deri lenfomaları. *Türk Hematoloji Derneği* 2013;3-2.
48. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8(8):727-37.
49. Peng JC, Zhong L, Ran ZH. Primary lymphomas in the gastrointestinal tract. *J Dig Dis.* 2015;16(4):169-76.
50. Howell J, Auer-Grzesiak I, Urbanski S. Extranodal lymphomas of the gastrointestinal tract. *Hematologia* 2010; 1,4: 280–7.
51. Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World J Gastroenterol* 2011;14; 17(6): 697-707.
52. Angelo Zullo A, Hassana C, Ridola L , Repicib A, Mantac R , Andrianid A. Gastric MALT lymphoma: old and new insights. *Annals of Gastroenterology* 2014;27-33.
53. Hossain FS, Koak Y, Khan FH. Primary gastric Hodgkin's lymphoma. *World J Surg Oncol* 2007;5:119.
54. Doglioni C, Ponzoni M, Ferreri AJM. Gastric lymphoma: The histology report. *Digestive and Liver Disease* 2011;310–8.
55. Al-Saleem T, Al-Mondhiry H. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): a model for mature B-cell neoplasms. *Blood.* 2005;105:2274-80.

56. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Vigneau FD. The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine. *Ann Epidemiol.* 2009;19(1):58-69.
57. Morgan PB, Kessel IL, Xiao SY, Colman M. Uncommon Presentations of Hodgkin's Disease 2004;22-1.
58. Stanojevic GZ, Nestorovic MD, et al. Primary colorectal lymphoma: An overview. *World J Gastrointest Oncol* 2011;3(1):14–18.
59. Koeller KK, Smirniotopoulos JG, Jones RV. From the archives of the AFIP Primary Central Nervous System Lymphoma:Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics* 1997;17:1497-526.
60. Eby NL, Grufferman S, Flannelly CM, Schold SC Jr, Vogel FS, Burger PC. Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US. *Cancer* 1988;1;62(11):2461-5.
61. ALHothali GI. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A stage-based approach. *International Journal of Health Sciences* 2013;7-2.
62. Mohammadianpanah M, Omidvai S, Mosalei A, Ahmadloo N. Treatment results of tonsillar lymphoma: a 10-year experience. *Ann Hematol.* 2005;84(4):223-6.
63. Zapater E, Baga'n JV, Carbonell F, Basterra J. Malignant lymphoma of the head and neck. *Oral Diseases* 2010;119–128.
64. Essadi I, Ismaili N ,Tazi E et al. Primary lymphoma of the head and neck: two case reports and review of the literature. *Cases Journal* 2008;1:426.
65. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Conconi A, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas Part 2: Head and neck,central nervous system and other less common sites. *Annals of Oncology* 1999;10:23-33.
66. 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;13:61-92.
67. Vasilakaki T, Myoteri D, Tsavari A et al. Localised extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the tonsil: report of a rare case. *OA Case Reports* 2013;2(11):101.
68. Laskar S, Muckaden MA, Bahl G et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nasopharynx: Prognostic factors and outcome of 113 Indian patients. *Leukemia & Lymphoma* 2006; 47(10): 2132 – 39.
69. Allam W, Ismaili N, Elmajjaoui S, Elgueddari BK, Ismaili M, Errihani H. Primary Nasopharyngeal non-Hodgkin lymphomas: a retrospective review of 26 Moroccan patients . *BMC Ear, Nose and Throat Disorders* 2009;9:11.
70. Johnson ME, Robu VG, Turaka A. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:11.
71. Logsdon MD, Ha CS, Kavadi VS et al. Lymphoma of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses Improved Outcome and Altered Prognostic Factors with Combined Modality Therapy. *CANCER* 1997;80:3.
72. Azarpira N, Ashraf MJ, Monabati A et al. Primary Lymphoma of Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. *LabMedicine* 2012;43-6.
73. Chalastras T, Elefteriadou A, Giotakis J, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathological and immunohistochemical study. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007;27(1): 6–9.

74. Kobler P, Borcic J, Zore IF, Nola M, Sertic D. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the oral cavity. *Oral Oncology EXTRA* 2005;12–14 .
75. Aydın E, Akdoğan V, Yerli H. Parotis bezi non-Hodgkin lenfoması. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2006;16(4):183-8.
76. Ellis GL. Lymphoid lesions of salivary glands: Malignant and Benign. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12(7):479-85.
77. Bracke P, Vanhoenacker f, De Schepper AM. Soft Tissue Lymphoma. In: De Schepper AM, et al *Imaging of Soft Tissue Tumours*. Berlin 2001.
78. Derenzini E, Casadei B, Pellegrini C, Argnani L, Pileri S, Zinzani PL. Non-Hodgkin Lymphomas Presenting as Soft Tissue Masses: A Single Center Experience and Meta-Analysis of the Published Series. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2013;258-65.
79. Bhagavathi S, Kai F. Primary Bone Lymphoma. (*Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:1868–71.
80. Singh T, Satheesh CT, Lakshmaiah KC et al. Primary bone lymphoma: a report of two cases and review of the literature. *J Cancer Res Ther* 2010;6(3):296-8.
81. Zhang L, Lin Q, Zhang L, Dong L, Li Y. Primary skeletal muscle diffuse large B cell lymphoma: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2015;10(4):2156-2160.
82. Agarwal N, Wangnoo SK, Sidiqqi A, Gupta M. Primary thyroid lymphoma: a series of two cases and review of literature. *J Assoc Physicians India* 2013;61(7):496-8.
83. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):105-11.
84. Rashidi A, Fisher SI. Primary adrenal lymphoma: a systematic review. *Ann Hematol* 2013;92:1583–93.
85. Aziz SA, Laway BA, Rangreze I, Lone MI, Ahmad SN. Primary adrenal lymphoma: Differential involvement with varying adrenal function. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15(3): 220–3.
86. Sharma T, Kamath M, Fekrat S, Scott IU. Diagnosis and management of orbital lymphoma. *Ophthalmologic Pearls Oncology* 2015;37-39.
87. Decaudin, Cremoux P, Vincent-Salomon A, Dendale R, and Lumbroso-Le Rouic L. Ocular adnexal lymphoma: a review of clinicopathologic features and treatment options *Blood* 2006;108:1451-60.
88. Bhattacharyya PC, Bhattacharyya AK, Talukdar R. Primary Orbital Lymphoma. *JAPI* 2003;5-1.
89. Madge SN, McCormick A, Patel I et al. Ocular adnexal diffuse large B-cell lymphoma: local disease correlates with better outcomes. *Eye* 2010;954–61.
90. Bhatia K, Vaid AK, Gupta S, Doval DC, Talwar V. Primary testicular non-Hodgkin's lymphoma--a review article. *Sao Paulo Med J* 2007;125(5):286-8.
91. Cheah CY, Wirth A, Seymour JF. Primary testicular lymphoma. *Blood*. 2014;123(4):486-93.
92. Vural F, Cagirgan S, Saydam G, Hekimgil M, Soyer NA, Tombuloglu M. Primary testicular lymphoma. *J Natl Med Assoc*. 2007;99(11): 1277–82.
93. Barreto F, Dall'Oglio MF, Srougi M. Renal lymphoma. Atypical presentation of a renal tumor. *Int Braz J Urol* 2006;32(2):190-2.

94. Vázquez-Alonso F, Puche-Sanz I, Sánchez-Ramos C, Flores-Martín J, Vicente-Prados J, Cózar-Olmo JM. Primary Renal Lymphoma: Long-Term Results of Two Patients Treated with a Chemotherapy + Rituximab Protocol . *Case Reports in Oncological Medicine* 2012 ;726424.
95. Taheri MR, Dighe MK, Kolokythas O, True LD, Bush WH. Multifaceted genitourinary lymphoma. *Curr Probl Diagn Radiol* 2008;37(2):80-93.
96. Schniederjan SD, Osunkoya AO. Lymphoid neoplasms of the urinary tract and male genital organs: a clinicopathological study of 40 cases. *Mod Pathol* 2009;22(8):1057-65.
97. Antunes AA, Nesrallah LJ, Srougi M. Non-Hodgkin lymphoma of the bladder. *Int Braz J Urol* 2004; 30: 499-501.
98. Ettahri H, Elkabous M, Laanaz S, et al. Primary Pancreatic Lymphoma, A Case Report and Review of Literature. *Austin J Med Oncol* 2015; 2(2): 10-18.
99. Lin H, Li SD, Hu XG, Li ZS. Primary pancreatic lymphoma: report of six cases. *World J Gastroenterol* 2006;12(31):5064-7.
100. Yoon WJ, Yoon YB, Kim YJ, Ryu JK, Kim YT. Primary pancreatic lymphoma in Korea--a single center experience. *J Korean Med Sci* 2010;25(4):536-40.
101. Saif MW. Primary Pancreatic Lymphomas. *JOP. J Pancreas (Online)* 2006; 7(3):262-73.
102. Duwe BV, Serman DH, Musani AI. Tumors of the mediastinum. *Chest.* 2005;128(4):2893-909.
103. Hoelzer D, Gökbuget N, Digel W, et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99(12):4379-85.
104. Johnson PW, Davies AJ. Primary mediastinal B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;349-58.
105. Joks M, Myśliwiec K, Lewandowski K. Primary breast lymphoma – a review of the literature and report of three cases. *Arch Med Sci* 2011; 7(1): 27–33.
106. Seifi S, Esfahani-Monfared Z, Khosravi A, Kamalian N, Eshaghi F, Khodadad K. Bilateral Lymphoblastic Lymphoma of Breast Mimicking Inflammatory Breast Cancer: A Case Report and Review of Literature. *Tanaffos* 2015;14(1): 63–6.
107. Mouna B, Wafae A, Hind M, Hassan E. Primary Liver Lymphoma: A Case Report and Literature Review. *Journal of Cancer Therapy* 2011;2, 725-7.
108. Masood A, Kairouz S, Hudhud KH, Hegazi AZ, Banu A, Gupta NC. Primary non-Hodgkin lymphoma of liver. *Curr Oncol* 2009;16(4): 74–77.
109. Noronha V, Shafi NQ, Obando JA, Kummar S. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;53(3):199-207.
110. Cadranel J1, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J* 2002;20(3):750-62.
111. Laohaburanakit P, Hardin KA. NK/T cell lymphoma of the lung: a case report and review of literature. *Thorax* 2006;61(3):267-70.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecinde katkıları olan sayın hocam Doç. Dr. Hülya Öztürk Nazlıoğlu'na, anabilim dalı başkanımız ve sayın hocamız Prof. Dr. Ömer Yerci'ye, uzmanlık eğitimim süresince mesleki tecrübe ve bilgilerinden her zaman yararlanma olanağı bulduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Şahsine Tolunay, Prof. Dr. Sema Baykara, Prof. Dr. Ülviye Yalçinkaya, Doç. Dr. Özlem Saraydaroğlu, Doç. Dr. Şaduman Balaban Adım, Doç. Dr. Elif Ülker Akyıldız, Doç. Dr. Berna Aytaç, Yrd. Doç. Dr. Nesrin Uğraş, Uzm. Dr. Fatma Öz Atalay'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim süresini birlikte geçirdiğim araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma her türlü destekleri, katkıları ve dostlukları için teşekkür ederim.

Bütün hayatım boyunca her zaman yanımda olan, sevgisi ve desteğiyle beni ben yapan sevgili anne ve babama, hayat yoldaşım sevgili eşime ve hayat ışığıım, neşe kaynağım oğlum Tuna'ya sabırları ve destekleri için çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

06.05.1983 tarihinde İstanbul'da doğdum. İlkokul eğitimimi 1989-1993 yılları arasında Yalova Atatürk İlköğretim Okulu'nda, ortaokul ve lise eğitimimi 1993-2001 yılları arasında iki yıl Hatay Antakya Osman Ötken Anadolu Lisesi, bir yıl Sakarya Anadolu Lisesi ve beş yıl Hatay İskenderun İstiklal Makzume Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2001 yılında başladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2007 yılında mezun oldum.

2007 yılında Muş Malazgirt Adaksu/Karahasan Sağlık Ocağı'nda başladığım mecburi hizmet görevimi 2008 yılında tamamladım. Daha sonra Bursa Doruk Tıp Merkezi ve Doruk Özel Bursa Hastanesi'nde 2 yıl pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2011 yılı Nisan döneminde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime başladım. Evli ve bir erkek çocuk annesiyim.