

# Difuz Büyük B Hücreli Lenfoma Patolojisi

Hilal AKI

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Difuz büyük B hücreli lenfoma (DBBL) batı ülkelerinde tüm NonHodgkin lenfomaların yaklaşık %30-40'ını oluşturmaktadır. Bu grupta yer alan gerçek antite ve varyantları hakkında hala devam eden tartışmalar mevcuttur. Bu grup tümörler heterojen klinik, morfolojik, immunolojik ve sitogenetik özellikler içerdiğinden çok değişken klinik seyir ve belirgin biyolojik heterojenite göstermektedir.<sup>(1)</sup> Hastalığın agresif seyrine karşın, hastaların başlangıç tedavisine yanıtı genellikle iyidir. Bir çok seride, uzun süreli takiplerde, hastaların %75-80'inde tam remisyona mevcutken hastalıksız hayatta kalma oranı yaklaşık %50 olarak bildirilmektedir.<sup>(2-3)</sup>

DBBL'da gözlenen heterojen morfoloji, farklı hücrel orijini veya farklı patogenezi yada düşük grade'li bir lenfomadan transformasyonunu yansıtmaktadır.

DBBL'da alt tiplmesi için yapılan çeşitli sınıflamalar hala yetersizdir ve bu sınıflamaların çoğu morfolojiye dayalı olup alt tiplerin belirlenmesinde kullanılabilirlik oranı düşüktür. REAL sınıflaması ile lenfoblastik ve Burkitt lenfoma dışında kalan tüm agresif B hücreli lenfomalar 'Difuz büyük B hücreli lenfoma' başlığı altında toplandı ve bunun tek bir antite değil birden fazla antiteyi içerdiği belirtilmektedir.<sup>(4)</sup> Ancak tanımlanan morfolojik, immunolojik ve moleküler bulgular, primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma dışındaki subantiteler ve varyantlarının kliniklerini açıklamayabilmektedir. WHO sınıflaması REAL sınıflamasına adapte edilmiş olup yalnızca iki farklı antite (intravasküler büyük hücreli lenfoma ve primer effüzyon lenfoması) eklenmiştir.

1990'lı yıllardan itibaren yapılan moleküler ça-

lışmalar sonucu DBBL'in çoğunda görülen rearranged Ig genlerinin variable bölgesindeki hipersomatik mutasyonların varlığı bunların germinal merkez B hücre(GM-B) veya postgerminal merkez B hücre(postGM-B) kaynaklı olduğunu düşündürmüştür. Son zamanlarda, cDNA microarray tekniğiyle gösterilen gen ekspresyon profili ile DBBL prognostik olarak subgruplara ayrıldı; normal germinal merkez hücrelerinde eksprese edilen gen ekspresyonu ile karakterize GM-benzeri DBBL, aktive periferik B hücrelerinde eksprese edilen gen ekspresyonu ile karakterize aktive B-benzeri DBBL ve tip 3 gen ekspresyon tipi. GM kaynaklı DBBL, post-GM kaynaklı DBBL'lara göre daha iyi surviyeye sahiptir. Tip 3 grup ise heterojen olup çok iyi belirlenmemiştir ve post-GM DBBL'a benzeri bir seyir göstermektedir.<sup>(6-8)</sup>

DBBL'da morfolojik antite ve varyantlarının özelliklerinden önce, fenotipik ve genetik özelliklerinin bilinmesi sınıflama ve patogenezin anlaşılması için yardımcı olacaktır.

## Fenotipik özellikler:

DBBL genellikle CD45 ve pan-B (CD19, CD20, CD79a) markırlarını eksprese etmektedir. CD20 B hücre dizisi için oldukça spesifik bir markırdır. Ancak nadirde olsa CD20(+) periferik T hücreli lenfoma vakaları bildirilmektedir. İmmunoblastik morfolojiye sahip DBBL'da CD20 pozitifliği plazma hücre diferansiasyon derecesine bağlı olarak değişmektedir. Fakat bunlar genellikle CD79a pozitifdir. WHO sınıflamasında farklı fenotipik özelliğe sahip nadir bir morfolojik varyant olan plazmoblastik DBBL'da CD45 ve CD20(-), CD79a -/+ dir. Full-length ALK protein ekspresyonu gösteren DBBL'de

CD45 için zayıf pozitiflik saptanırken B hücre antijen ekspresyonu yoktur.<sup>(10)</sup> CD30 anaplastik büyük B hücreli lenfoma dışında hem non-anaplastik DBBL hemde primer mediastinal büyük hücreli lenfomada pozitifdir. CD30 pozitifliği ile prognoz arasında bir korelasyon yoktur.<sup>(9,11,12)</sup>

#### CD5(+) DBBL

CD5, B hücrelerinin B<sub>1</sub> subgrubunda eksprese olmaktadır. CD5+ B hücreleri, CD5- B hücrelerine göre anatomik lokalizasyon, immunfenotip, gen kullanımı ve fonksiyonları göre farklılıklar göstermektedirler.<sup>(13,14)</sup> CD5, KLL/SLL ve mantle hücreli lenfoma vakalarının pek çoğu için karakteristik bir antijen olmasına karşın DBBL'ların %5-10'unda ekspresyonu bildirilmektedir.<sup>(15)</sup> CD5+ DBBL vakalarında siklin D1 negatifliği mantle hücreli lenfomanın blastoid formundan ayırmaktadır. Birkaç çalışmada CD5+ DBBL'nın KLL/SLL'nin transformasyonundan ziyade *de novo* olduğu bildirilmektedir. CD5- DBBL, CD5+ DBBL de novo vakaları ile karşılaştırıldığında, CD5+ vakalar genellikle ileri yaş grubunda, kadınlarda, kötü IPI skoru ve agresif klinik seyre sahiptir. Ayrıca 109 vakalık en geniş serili CD5+ DBBL çalışmasında survi oranı, CD5- vakalara göre belirgin olarak düşüktür. CD5+ vakaların çoğu sentroblastik morfoloji ile karakterizedir. CD5+ DBBL vakaları CD5- lere göre kemik iliği ve dalağı tutma eğilimi daha sıktır ayrıca sıklıkla intravasküler veya intrasinuzoidal büyüme paterni göstermektedirler. Genellikle CD5+ DBBL'da CD10 (-) olup sıklıkla Bcl-6 ekspresyonu pozitifdir.<sup>(16-18)</sup>

#### CD43(+) DBBL

CD43'ün koekspresyonu B hücreli lenfomalarda genellikle görülen bir immunfenotipik abnormalitedir.<sup>(9)</sup> DBBL vakalarının %15-30'unda ekspresyonu bildirilmektedir ancak önemi bilinmemektedir.<sup>(19)</sup>

#### İmmunobiyolojik özellikler

DBBL vakalarının büyük bir bölümünde yüzey ve sitoplazmik immunglobulin eksprese edilmektedir. Primer mediastinal büyük hücreli lenfomada immunglobulin ekspresyon eksikliği sık görülmektedir ancak biyolojik önemi bilinmemektedir.<sup>(20)</sup>

Human lökosit antijen class I ve II ekspresyonu normal olarak benign B hücrelerinde olmakla birlikte HLAI ve/veya II moleküllerinin ekspresyonu DBBL'da yetersiz olabilmektedir. Bu moleküllerin kaybı, muhtemelen neoplastik hücrelerin sitotoksik T hücrelerinden immun kaçışı için yardım et-

mektedir ve ektranodal hastalık ile korelasyon göstermektedir. Bu nedenle 1988'in başlarına kadar kötü survi faktörü olarak kabul edildi.<sup>(9,21-23)</sup> CD54 ve CD86 gibi T hücre aktivasyonu için önemli diğer membran moleküllerinin ekspresyon kaybı da DBBL'da bildirilmektedir.<sup>(24)</sup> Aktive CD4+ hücrelerinin sayısının artması DBBL'da iyi prognozla ilişkilidir.<sup>(25)</sup> İlginç olarak, bu bulgular microarray analiz bulgularıyla korele olup ve MHC classII gen ekspresyonu iyi prognoz ile birlikte. Buna göre tümör hücreleri için immun cevap survinin belirlenmesinde önemli olabilmektedir.<sup>(26)</sup>

#### Proliferasyon belirleyicileri

**Ki-67** bir protein olup yüksek ekspresyonu hücre siklusunun G1, G2, S ve M fazında saptanan bir proliferasyon markıdır. Bir çok çalışmada IPI ve diğer klinik değişkenlerden bağımsız olarak DBBL'da yüksek Ki-67 indeksi ( $\geq$ %60-80) azalan total surviyi işaret etmektedir.<sup>(27,28)</sup>

#### Apoptotik faktörler

**Bcl-2** geni, ilk olarak t(14;18)(q32;q21)'den dolayı tespit edildi. Bu sitogenetik anomali foliküler lenfoma için karakteristiktir.<sup>(29)</sup> t(14;18) sonucu ortaya çıkan yeni gen, bcl-2 proteinin yüksek ekspresyonuna neden olur. Bcl-2 proteini mitokondrinin iç membranında lokalize olan antiapoptotik bir proteindir.<sup>(30)</sup> Normalde lenfoid hücrelerde, Bcl-2 proteini preGM-B hücre evresinde eksprese olurken GM'e migrasyonu sonrası genellikle ekspresyonu azalır.<sup>(31)</sup> t(14;18) foliküler lenfoma dışında %20-30 oranında DBBL'da görülmektedir.<sup>(32)</sup> Bu bulgu önceden var olan foliküler lenfoma hikayesiyle açıklanabilir ancak foliküler lenfoma hikayesi ve histolojik bulguları olmaksızın de novo DBBL analizinde vakaların %20'inde Bcl-2 rearrangement gösterilebilmektedir. Bu vakalar ektranodal prezentasyonlu ve farklı kliniğe sahiptir. Ayrıca bu vakalarda Bcl-2 rearrangement göstermeyen vakalara göre daha sık olarak HLA-DR negatifliği mevcuttur.<sup>(32,33)</sup>

DBBL'da Bcl-2 proteinin overekspresyonu vakaların %22 -%80'inde bildirilmektedir.<sup>(34)</sup> Ancak bu yüksek sıklık t(14;18) varlığında beklenilenden fazla olduğu için bu yüksek bcl-2 ekspresyonunun sebebi tek başına translokasyonla açıklanamamaktadır. Çeşitli tümörlerde gen amplifikasyonunun artmış gen ekspresyonuna karşılık geldiği gösterilmektedir. Birçok araştırmacı hematolojik malignitelerde G band analizine bağlı olarak gen amplifikasyonunun lenfoma gelişiminde önemli bir rolü olmayacağını düşünmekteydi. Ancak CGH ile

yapılan çalışmalar sonucu bu görüş değişti. CGH kullanılarak yapılan 32 vakalık DBBL çalışmasında vakaların %21'de kromozom 18q21-23'de yüksek düzeyde gen amplifikasyonu tespit edildi. Southern blot hibridizasyon tekniği ile bu bölgenin bcl-2 geni içerdiği, FİSH ile 18. kromozomda ekstra materyalin varlığı ve bir vakada iki kompleks translokasyon görüldü. Western blot analiz ve immunhistoloji ile bcl-2 gen amplifikasyonunun yüksek bcl-2 protein ekspresyonuna neden olduğu saptandı. Bu vakalarda ne t(14;18) nede bcl-2 rearrangement görüldü.<sup>(35)</sup> Başka bir çalışmada da (96 vaka-DBBL) vakaların %11'inde bcl-2 amplifikasyonu saptandı.<sup>(36)</sup> Bu sonuçlar, bcl-2 proteinin overekspresyonu için t(14;18) dışında bcl-2 amplifikasyonununun ayrı bir mekanizma olduğu ve lenfomada bcl-2 genin bozuk düzenlenmesinin rol aldığını göstermektedir.

Birçok çalışmada, Bcl-2 rearrangement ile total yaşam veya hastaliksız serbest yaşam arasında korelasyon bulunmamasına rağmen Bcl-2 rearrangement'in prognostik öneminin yorumu tartışmalıdır.<sup>(34,37,38)</sup> Yunis<sup>(39)</sup> ve ark.ları bcl-2 rearrangement varlığında terapiye kötü yanıtı ve kısa surviyi işaret ederken, başka bir araştırmacıda<sup>(40)</sup> t(14;18) ile kısa hastaliksız serbest yaşam bildirmektedir. Ancak buna karşı olarak Levin<sup>(38)</sup> ve arkadaşları t(14;18)'lu vakalar ile translokasyonun izlenmediği vakaların prognozları arasında fark olmadığını belirtirken, Offit<sup>(41)</sup> ve arkadaşları ise relaps anında t(14;18) taşıyan vakaların translokasyonunu kaybeden vakalara göre daha iyi surviyeye sahip olduğunu rapor etti. Ancak bu çalışmalarda bu kadar farklı sonuçların olmasının nedeni, vaka gruplarının az sayıda olması, takip sürelerinin kısalığı ve gruplar içerisinde daha önceden foliküler lenfoma tanısı alan vakaların olması gibi sakıncaların bulunmasındandır.

Bcl-2 protein ekspresyonunun DBBL'da prognoz ile ilişkisi önemlidir. Multiple geniş klinik parametreler içeren çalışmalarda, IPI'den bağımsız olarak azalan hastaliksız serbest yaşamın bir göstergesi olduğu belirtilmektedir.<sup>(28)</sup> Ayrıca Gascoyne<sup>(37)</sup> ve ark.ları ile Barrans<sup>(42)</sup> ve ark.ları bcl-2 protein ekspresyonunun total surviyeye etkisini araştırdı. Bcl-2'nun boyanma paterni tümör hücrelerinde %0 ile %100 arasında değişebilmektedir. Bu durum araştırmacılar arasındaki cutoff değerlerindeki farklılıktan ileri gelmektedir. Bu nedenle bcl-2 proteinin yüksek ekspresyonu DBBL'da kötü bir prognostik faktör olarak tanımlansada intermediate veya heterojen ekspresyonunun önemi belirsiz kalmaktadır.

Bcl-2 proteininin anti-apoptotik fonksiyonu, bcl-2 ailesinin diğer bir elemanı olan ve apoptozu destekleyen BAX proteini ile heterodimer yapma yeteneğine bağlıdır. Normalde bir apoptotik stimulus sonrası bir hücrenin yaşaması veya ölümünü tayin eden bcl-2 ile BAX arasında bir denge mevcuttur. DBBL'da yapılan çalışmalarda, bcl-2 ve BAX'ın birlikte ekspresyonunun tek başına yüksek bcl-2 ekspresyonundan daha kötü prognoza sahip olduğu, yalnızca BAX ekspresyonunun prognoz ile ilişkisi olmadığı ancak düşük BAX ekspresyonu ile yüksek bcl-2 ekspresyonunda hastaliksız serbest yaşam 8 yıla ilerlediği görüldü. Bu sonuçlar bcl-2 ile Bax arasındaki ilişki, yaşamaya yada ölüme karar veren tümör hücreleri için kritik bir nokta olduğunu akla getirmektedir.<sup>(43)</sup>

**Survivin**, inhibitör apoptoz protein ailesinin bir elemanıdır. Bu protein mitoz süresince ekspresyon olarak, hücre siklusunun G<sub>2</sub>/M fazında caspase yolunu kullanarak apoptozu inhibe etmektedir. Normal olarak normal adult dokularda tespit edilememekle birlikte çeşitli tümörlerde ekspresyonu saptanabilmektedir. Survivin ekspresyon analizi geniş bir DBBL serisinde çalışıldı. Bu vakaların %60'ında ekspresyon görüldü ve bu ekspresyonun, kısa survi ile ilişkisi olmayan bağımsız bir faktör olduğu gösterildi.<sup>(44)</sup>

#### *Hücre siklus regülatörleri*

Hücre siklusunun regülasyonu, aktive ve inhibe edici çok sayıda proteinleri gerektirmektedir. Bunlar lenfoma dahil bir çok kanserde değişmektedir.

**P53 protein**, DNA replikasyonu eksik yada hasarlı yapıldığı zaman onları hücre ölümüne programlayan yada G<sub>1</sub> fazında durduran bir DNA monitörüdür.<sup>(45)</sup> Çalışmalarda DBBL'da %20 vakada P53 genindeki mutasyonların fonksiyon kaybına neden olduğu, bununda kötü seyir ve ilaç rezistansının bir prognostik göstergesi olduğu saptandı.<sup>(46,47)</sup> P53 protein ekspresyonu, sıklıkla P53 gen mutasyonları olmaksızın DBBL'da %30-40 olarak bildirilmektedir.<sup>(28,48)</sup> Bazı çalışmalarda P53 protein ekspresyonunun prognozda ters etki yarattığı belirtilirken diğer bir çalışmada etkisinin olmadığı bildirilmektedir. Bcl-2 ve P53 ekspresyonu birlikte olan vakaların kötü prognoza sahip olduğunu bildiren çalışmalarda mevcuttur.<sup>(42,48)</sup>

Diğer siklus regülatör proteinler; MDM<sub>2</sub>(P53'ün fonksiyonunu inhibe eden bir onkoprotein), P21(P53 fonksiyonunda siklin bağımlı kinaz inhibitörü olarak etki eder), P27(siklin-bağımlı kinaz inhibitörü), Rb protein(hücre siklusu ve DNA sente-

zini kontrol eden bir tümör supresör), siklin D3(G<sub>1</sub>, S geçişi için önemli bir regülatör).<sup>(28,49)</sup>

### Yüzey adezyon molekülleri

**CD44** aile proteinleri, hem hemopoetik hemde nonhemopoetik hücreler tarafından eksprese edilen hücre adezyon molekülleridir. Bu proteinler normal lenfohemopoetik gelişimde, lenfosit homing ve aktivasyonunda ve lenfoma dahil dissemine yayılan multiple malinitelerde gösterildi.<sup>(50,51)</sup> CD44'ün standart (CD44s) ve variant (CD44v) olmak üzere iki izoformu mevcuttur. Normal lenfoid hücrelerde standart izoformu, variant izoformundan daha fazla eksprese edilmektedir. DBBL'da CD44s ekspresyonu ileri evre hastalık ve kısa yaşam süresi ile birliktelik göstermektedir. CD44s, Drilenburg P ve arkadaşlarının çalışmasında, lokalize nodal hastalıklı vakalarda azalan yaşam süresinin kuvvetli göstergesi olarak bildirildi. CD44v izoformu agresif lenfomaların subgruplarında eksprese olmaktadır. Özellikle bazı otörler tarafından CD44v6 izoformunun kötü survi için bağımsız bir gösterge olduğunu belirtmelerine karşın bu başka bir çalışmada teyit edilmedi.<sup>(51-54)</sup>

### Stage spesifik markırlar (GM ve postGM diferansiyasyonu)

#### GM ilişkili antijenler

##### Bcl-6

DBBL'da vakaların %30 ve üzerinde bir proto-onkogen olan Bcl-6'yı kapsayan kromozom 3q27 bölgesi anomalileri görülmektedir.<sup>(33)</sup> Bcl-6 protein, normal lenfoid dokuda GM-B hücreleri tarafından eksprese edilen ve squence-spesifik-transcriptional inhibitör fonksiyonu gösteren bir zinc-finger proteindir. Bcl-6 baskılayıcı genler, hücre siklus kontrolü, inflamasyon ve lenfosit aktivasyon ile diferansiyasyonunda gerekmektedir.<sup>(57,58)</sup> Bcl-6 ekspresyonu, nodal veya ektranodal alanlarında içeren çeşitli DBBL serilerinde %57 ile %100 arasında değişen oranlarda bulundu.<sup>(56,59,60)</sup> Bu farklılığın nedeni kullanılan antijen teknikleri ve çeşitli hibridom klonlarına bağlıdır. Bcl-6 proteini hücre çekirdeğinde tutulduğu için buna karşı olan monoklonal ve poliklonal antikolar, hücre çekirdeğinde pozitifdir. Bcl-6 protein ekspresyonu normal lenfoid dokuda GM-B hücrelerinde (sentroblast ve sentrosit) mevcut iken folikül mantle alanındaki naive B hücrelerinde yoktur. Ayrıca immunoblast, plazma hücreleri, germinal merkez içinde yer alan makrofaj ve foliküler dentritik hücrelerde bcl-6 ekspresyonu saptanmadı. Marjinal zon B hücreleri ile foli-

küler ve interfoliküler alanda CD4+ T lenfositlerinin küçük bir bölümünde bcl-6 ekspresyonu görülebilmektedir.<sup>(61,62)</sup> DBBL immunoblastik varyant da bcl-6 ekspresyonu sentroblastik varyanta göre daha düşüktür. Bu bulgular normal lenfoid dokudaki bcl-6 ekspresyonu ile benzerdir. Nodal yada ektranodal DBBL arasında ekspresyon farkı yoktur. DBBL'ların aksine mantle hücreli ve düşük grade'li marginal zon lenfomalarda ekspresyon negatifken düşük grade komponentle birlikte olan yüksek grade'li marjinal zon lenfomada bcl-6 protein ekspresyonu gösterildi.<sup>(63)</sup> Bu bulgularla kabul edilen hipotez; bcl-6 protein ekspresyonu daima lenfomanın GM hücre orijinli olduğunu işaret etmesidir. İmmunhistokimyasal olarak yapılan çalışmalarda bcl-6 protein ekspresyonun seviyesi ile bcl-6 gen rearrangement'in varlığı yada yokluğu arasında bir ilişki yoktur ve bcl-6 protein ekspresyonunun prognostik önemi henüz araştırılmaktadır.<sup>(64)</sup>

Bcl-6 gen arrangement'lerinin prognostik değeri üzerinde tartışmalı sonuçlar vardır; bir çalışmada iyi prognoz bildirilirken bunu takiben yapılan çalışmada araştırmacılar prognostik etkisi olmadığını yada kötü prognoz gösterildi.<sup>(65-67)</sup> DBBL'da bcl-6 gen ekspresyonunun surviye etkisi yalnızca birkaç çalışmada değerlendirildi. Lossos ve ark.ları, 69 vakalık DBBL serisinde yüksek bcl-6 gen ekspresyonunu artan survinin bağımsız bir göstergesi olarak saptandı. Bu çalışmada bcl-6 ekspresyonunun miktarı RT-PCR ile saptandı. İlginç olarak bcl-6 mRNA ve immunhistokimyasal olarak tespit edilen protein seviyeleri kesinlikle uyumsuzdu ve immunhistokimyasal olarak saptanan pozitif bcl-6'da ilerleyen surviyi göstermekteydi.<sup>(68)</sup>

##### CD10

GM-B hücreleri, lenfoid prekürsörler ve bazı epitelyal hücre yüzeyinden eksprese olan bir proteolitik enzimdir.<sup>(69)</sup> İn vivo ve in vitro çalışmalarda B hücre gelişiminin düzenlenmesinde CD10'un fonksiyonu olduğu görüldü. CD10 ekspresyonu, lenfoblastik, Burkitt ve foliküler lenfomanın karakteristik bir bulgusudur. CD10 foliküler lenfomanın büyük bir bölümünde pozitif iken diğer küçük hücreli lenfomalarda negatiftir.<sup>(60,70,71)</sup> DBBL'da vakaların %20-40'ında parafin kesitlerde pozitiflik mevcuttur.<sup>(17,60,72)</sup> Boyanma tümör içinde homojen ve membranözdür. CD10 pozitifliğinin sıklığı DBBL'nın prezentasyon alanına göre farklılık göstermemektedir. CD10+ ve CD10- vakalar arasında klinik özellikler benzerdir. CD10'un prognostik

önemi için yapılan yalnızca birkaç çalışma mevcuttur ve sonuçlar çelişki yaratmaktadır. Yapılan iki çalışmada hasta sayısı az olup CD10 ekspresyonunun zıt prognostik faktör olduğu tespit edildi.<sup>(73,74)</sup> Japonlara ait 138 vakalık DBBL serisinde CD10 reaktivitesi düşük risk grubundaki hastalarda iyi prognostik faktör iken diğer bir çalışmada ise CD10'un prognostik etkisinin olmadığı bildirilmektedir.<sup>(72)</sup> Bu çelişkili sonuçlar nedeniyle hala daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

### Post-GM ilişkili antijenler

#### MUM1/IRF4

Multiple myelomda görülen t(6;14)(p25;q32) sonucu, 14.kromozomda yer alan IgH lokusu ile 6. kromozomda yer alan multiple myelom onkogen1(MUM1/IRF4) arasındaki juxtapozisyon, MUM1/IRF4 geninin yüksek ekspresyonuna neden olmaktadır. Buda tümör genizisinde yer almaktadır. Normal B hücrelerinde MUM1 ekspresyonu, GM-B hücre diferansiasyonunun son aşaması ve plazma hücre maturasyonuna kadar ki aşamalarda görülebilmektedir. İmmunhistokimyasal olarak normal lenfoid dokuda MUM1 ekspresyonu hem plazma hücreleri ve bazı aktive T hücrelerinde hemde apikal açık zonda yer alan bcl-6(-) GM-B hücrelerinin bir bölümünde tespit edilmiştir. MUM1'in boyanma paterni nuklear bazende sitoplazmik poziflik şeklindedir. DBBL'da MUM1 ekspresyonu, B hücre diferansiasyonunun transitional evresinden köken aldığı işaret etmektedir ve vakaların %50-%70'inde bildirilmektedir. Microarray analizinde, MUM1'in aktive B hücre-benzeri DBBL tarafından eksprese edilen gen grupları içinde yer aldığı görüldü.<sup>(75,76)</sup>

#### VS38c

VS38c, non-lineage spesifik mouse monoklonal bir antikordur ve endoplazmik retikulum ile tepkime göstermektedir. Lenfoid dokularda, yoğun sekretuar aktivite gösteren plazma hücreleri ile kuvvetli reaksiyon vermektedir.<sup>(77)</sup>

#### CD138 (*syndecan-1*)

CD138, çeşitli ekstraselüler matriks proteinleri ile bir köprü gibi görev yapan hücre yüzey adezyon molekülüdür. Esas olarak epitelyal hücreler ve hemopoetik B hücre dizisinde eksprese edilmektedir. CD138 kemik iliğinden köken alan prekürsör B hücreleri tarafından eksprese edilirken naive B ve GM-B hücrelerinde ekspresyon yoktur. Bu proteinin tekrar ekspresyonu B hücrelerinin germinal merkezden çıkıp immunoblast yada plazma hücre-

sine maturasyonu boyunca görülmektedir.<sup>(78)</sup>

VS38c ve CD138'nin her ikisi hem normal hemde noeplastik plazma hücreleri ve küçük B hücreli lenfomanın plazmasitik diferansiasyon gösteren tipinde pozitiflik gösterirken DBBL'da seyrek olarak görülmektedir. Ancak terminal diferansiye hücre kaynaklı olduğu düşünülen AIDS ilişkili lenfomalarda VS38c ve CD138 ekspresyonu oldukça sıktır. CD138, primer effüzyon lenfoması ve AIDS ilişkili immunoblastik lenfomada eksprese edilmektedir. VS38c ise Ig gen rearrangement ve AIDS ilişkili immunoblastik DBBL'nın tanısında kullanılmaktadır.<sup>(79)</sup>

### DBBL'da gen ekspresyon profili:

Bugüne kadar DBBL'da gen ekspresyonu ile ilgili üç geniş çalışma bildirildi. Bunların ilkinde DBBL'lı 40 vakada LymhoChip kullanılarak DBBL, normal germinal merkezi anımsatan gen ekspresyonu ve mitojen etkisiyle aktive olan periferik B hücrelerine benzeyen gen ekspresyonu olarak iki major gruba ayrıldı; GM-B (bcl-6<sup>+</sup> ve bcl-2<sup>-</sup>) ve post-GM-B (bcl-6<sup>-</sup> ve bcl-2<sup>+</sup>) protein ekspresyon paterni ile gen ekspresyon profili uyumlu bulundu.<sup>(6)</sup> İkinci çalışmada, 54 DBBL vakası oligonukleotid array kullanılarak cure ve fatal/refrakter hastalık olarak moleküler iki farklı gruba ayrıldı.<sup>(7)</sup> Üçüncü çalışma ise uzun süreli takip edilen nispeten uniform bir kemoterapi alan 240 DBBL'da yapıldı. Bu çalışmayla tip3 grup olarak çok iyi tanımlanamayan ve heterojen bir grup belirlendi.<sup>(8)</sup>

Son bir çalışmada immunhistokimyasal yöntemle GM ve post-GM 'in belirlenmesi ve survinin tahmini açısından cDNA microarraye olan üstünlüğü, hatta cDNA microarray tekniğinin dezavantajları bildirilmektedir.<sup>(80)</sup>

### DBBL morfolojik varyantları

**Sentroblastik tip:** Reaktif germinal merkezde bulunan sentroblastın morfolojik özelliklerini gösteren hücrelerden oluşan tümörleri kapsamaktadır. Bunlar yuvarlak yada oval veziküler çekirdekli, ince kromatinli 2-4 nukleoluslu ve dar bazofilik sitoplazma özelliklerine sahip olup genellikle orta büyüklüktedirler. Ancak çok büyük boyutlara kadar ulaşabilmektedirler. Bu grup içinde immunoblast benzeri hücrelerde bulunmaktadır ve bunların oranı %0 ile %90 arasında değişmektedir. Bu durum açıkça sentroblastik ve immunoblastik varyant arasında belli bir sınır olmadığını göstermektedir. Bu iki varyant arasındaki farklılık rutin teşhisde kişiye bağlı ve bazen problematik olabilmektedir. WHO'ya göre patologlar sentroblastik var-

yantu hücre özelliklerine göre monomorfik(neoplastik hücrelerin çoğu sentroblast benzeri hücrelerden oluşur), multilobule(neoplastik hücreler orat veya büyük olup üç yada daha fazla lobulasyon gösterir) ve polimorfik(neoplastik hücreler sentroblast benzeri ve immunoblast benzeri hücre karışımından oluşur) olarakta belirtebilme imkanına sahiptir.

**İmmunhistokimyasal özellikler:** Neoplastik hücreler CD19, CD20, CD22 ve CD79a gibi pan B markörlerini eksprese etmektedir. Pekçok vakada sIg'ler (IgM>IgG) tespit edilebilir. Vakaların %10'unda CD5 pozitifliği saptanırken CD10 değişen oranlarda bulunabilmektedir. Neoplastik hücrelerin küçük bir bölümünde CD30 ekspresyonunda görülebilmektedir. Ki-67 ile proliferasyon fraksiyonu genellikle yüksektir(>%40).

**Genetik özellikler:** DBBL sentroblastik tip tanısı alan 10 vakada IgH ve IgL genlerinin analizi sonucu rearranged genlerde görülen somatik mutasyonların varlığı neoplastik hücrelerin orijininin GM veya postGM işaret etmektedir.<sup>(81)</sup> Sentroblastik tip 68 vakanın sitogenetik analizinde sıklıkla artma (3,5,7,12,18 veX) yada kayıp (6,13,15,17 ve Y) şeklinde numerik kromozomal sapmalar ve vakaların %29'unda t(14;18), %12'sinde t(3;19) ve %3'ünde t(8;14) görüldü.<sup>(82)</sup>

Neoplastik hücrelerde latent EBV enfeksiyonu %8 gibi düşük bir oranda görülmektedir. Lenfoma patogenezinde EBV'nin önemi hala belirsizdir.<sup>(83)</sup>

**İmmunoblastik tip:** bu tipin neoplastik hücreleri santral nukleuslu ve seçilebilir genişlikte bazofil sitoplazma ile karakterizedir. Plazmaselüler diferansiyasyon görülebilmektedir. Histolojik kriterlere göre immunoblastik tip DBBL küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. REAL'in prospektif çalışmasında görülen immunoblastik tip ile sentroblastik tip arasındaki fark önemli bir prognostik faktördür. İmmunoblastik tipte total survi sentroblastik tipe göre belirgin derece kısa ve relaps-free survi daha kötüdür.<sup>(82,84)</sup>

**İmmunhistokimyasal özellikler:** Sentroblastik tip ile benzerdir. Ancak sIg'ler IgM>IgG>IgA şeklindedir. Plazmaselüler diferansiyasyonlu vakalarda IgL, immunoblast, plazmoblast ve proplazma hücrelerinde de görülebilir.

**Genetik bulgular:**Analiz edilen vakalarda görülen IgH ve IgL genlerindeki somatik mutasyonların varlığı neoplastik hücrelerin orijininin germinal merkeze ait matur B hücre kaynaklı olduğunu göstermektedir. Kiel-Wien lenfoma çalışma grubu

konvensiyonel genetik analizinde kromozom 3,7,12 ve 18'de kazanç, 8,10,14,21 ve Y'de kayıplar gösterdi. Sentroblastik tip ile karşılaştırıldığında, immunoblastik tipte kromozom 10 kaybı, 8q ve14q del ve 4p strüktürel anomaliler daha sıkı.Kromozomal translokasyonlar açısından ise belirgin farklılıklar vardı. t(14;18) oldukça nadir(%3) iken Burkitt tipi t(8;14) görülmüdü. t(3;14) ise sentroblastik tipteki kadar sık saptandı. Schouten ve ark.ları immunoblastik tipte kromozom 6 anomalilerinin daha sık olduğunu belirtirken Kiel-Wien lenfoma grubu 6qdel için iki tip arasında fark olmadığını gösterdi.<sup>(82)</sup>

İmmunoblastik tip DBBL vakalarının %14'ünde latent EBV tespit edildi ve bu sentroblastik tipe oranla daha siktir. Bu tipin patogenezinde önemli bir faktör olarak EBV gözüksede asla neoplastik hücrelerde EBV bulunamadı.<sup>(83)</sup>

### **T hücreleri/histiosit'den zengin tip(TZBL)**

Şimdiye kadar bildirilen TZBL vakalarının özellikleri incelendiğinde T hücre oranı, büyük hücre morfolojisi ve histolojik paterninin heterojen olduğu görülmektedir. Bunun nedeni henüz tam bir kesin tanı kriterlerinin olmamasıyla açıklanabilmektedir. Literatürde bildirilen vakalarda homojenliğin olmaması hastalığın değişken biyolojisini yansıtmaktadır. Bazı araştırmacılara göre tümör indolent veya değişken bir klinik gösterirken bazende agresif bir seyir gösterebilmektedir. Bildirilen vakalarda TZBL ve diğer lenfoma tipleri arasında bir ilişkinin varlığı görülmektedir ve bu durum TZBL'nin daima de novo olmayıp diğer lenfomaların transformasyonuna bağlı geliştiğini düşündürmektedir.<sup>(85)</sup>

**Histolojik özellikler:** Teşhiste henüz tam belirlenmiş tanı kriterleri olmamasına karşın prototipik vakalarda bulunan kriterler; diffuz patern, az sayıda büyük neoplastik B hücrelerinin varlığı( total populasyonun %10'unda az), diğer hücrelerin varlığı (T hücreleri ve histiositler), neoplastik B hücrelerinin klonalitesinin immunhistokimya ve moleküler tekniklerle belirlenmesi, tanı anında ileri evre ve agresif seyir göstermesidir. Tutulan lenf nodlarında infiltrasyon difuzdur ve infiltrasyon non-neoplastik T hücrelerinden oluşan lenfositler ile hücre populasyonunun %10'undan az oranda büyük hücre popülasyonundan oluşmaktadır. Büyük hücreler T lenfositleri arasında dağılmış olarak izlenebileceği gibi küçük gruplar oluşturabilir. Bunlar immunoblast, sentroblast benzeri, L&H tipi yada RS hücrelerine benzeyebilir. Ayrıca vakadan vakaya değişen oranlarda plazma hücresi ve eozinofiller infiltrasyona eşlik edebilmektedir.

**İmmunhistokimyasal özellikler:** İnfiltrasyonu oluşturan zemindeki predominant hücreler T lenfositleri olup az sayıdaki büyük atipik hücreler B fenotipi (CD20, CD79a) göstermektedir. T lenfositlerinin büyük bir bölümü CD4 pozitifdir.<sup>(86,87)</sup> Birkaç istisna dışında atipik hücreler CD30 ekspresyone etmemektedir.<sup>(88,89)</sup> EMA ekspresyonu görülebilir ancak çalışma grupları arasında belirgin farklılıklar vardır.<sup>(90)</sup>

**Genetik bulgular:** PCR ve southern blot ile atipik büyük hücrelerde IgH ve IgL genlerinin variable bölgesinde rearrangement gösterilebilmektedir.<sup>(88,89)</sup> Ayrıca Ig gen rearrangement bölgeleri somatik mutasyonlar taşımaktadır. Bu bulgular DBBL'nın diğer tiplerinde görülenlerden farklıdır ve bu durum tümör hücrelerinin GM kaynaklı olduğunu göstermektedir. Bcl-2 gen rearrangement bazı vakalarda bildirildi. Bu sonuç bu vakaların foliküler lenfoma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.<sup>(90,91)</sup>

Patolojik olarak en önemli problem TZBL'in ayırıcı tanısındaki güçlüklerdir. LPHD'nın TZBL'dan ayırımı özellikle difuz büyüme paterni gösteren biopsilerde yaşanmaktadır. Çünkü selüler komponent herikisinde de benzerdir. İmmunhistokimyasal olarak CD20, CD21, CD3 ve CD57 LPHD'da noduler yapının belirlenmesinde ve CD3 ile CD57/NK T lenfositlerin neoplastik büyük hücreler çevresinde rozet oluşturması ayırıcı tanıda önemlidir. Klasik HD-lenfositten zengin tip ile TZBL arasında ayırıcı tanıda zorluklar olabilmektedir. Klasik HD-LP'de zemindeki lenfositlerin çoğu CD3+T hücreleridir ve neoplastik hücreler klasik HD fenotipi göstermektedir. Bazen neoplastik hücrelerde B hücre antijen ekspresyonu görülebilmektedir ancak bu ekspresyon neoplastik hücre popülasyonunun bir bölümünde sınırlıdır.

**Anaplastik tip:** Bu tip çok büyük yuvarlak, oval yada pleomorfik ve RS hücrelerine benzeyen neoplastik hücrelerle karakterizedir. Bu hücreler sinuzoidal patern yada karsinoma benzer koheziv patern yapmaktadırlar. Bu tip, DBBL'in küçük bir yüzdesini oluşturduğu için henüz yeteri kadar araştırılmamıştır.<sup>(92)</sup>

**Histolojik özellikler:** Neoplastik hücreler büyük yuvarlak, oval yada pleomorfik ve geniş sitoplazmalıdır. Dev hücre şeklinde de görülebilmektedir.

**İmmunhistokimyasal özellikler:** Neoplastik hücreler CD30 ile birlikte CD19, CD20 ve CD22 gibi B hücre antijenlerini ekspresyone etmektedir. CD30 boyanma paterni membran kenarında veya noktasal yada zayıf difuz sitoplazmik şeklindedir. Ayrıca CD23, CD21, CD38, CD71 ve CD25 gibi aktivas-

yon ilişkili diğer antijenler görülebilir. CD15 genellikle negatiftir.<sup>(93)</sup>

**Genetik bulgular:** PCR ile IgH gen rearrangement vakaların %59'unda gösterilmektedir. Vakaların çoğunda (%90) V<sub>H</sub> bölge genlerindeki rearrangement içinde yüksek somatik mutasyonlar tespit edildi. Ortalama mutasyon sıklığı %13 olup foliküler lenfoma, klasik Hodgkin lenfoma ve diğer DBBL'da görülenlere benzerdir. Somatik mutasyonların varlığı neoplastik hücrelerin GM veya postGM B hücre kaynaklı olduğunu göstermektedir.<sup>(94)</sup>

EBV infeksiyonunun varlığı konusunda çeşitli sonuçlar vardır; Japon araştırma grubunun çalışmasında bu vakaların EBV infeksiyonu ile sık birlikteliği gösterildi. Bu vakalarda LMP-1 protein ve EBNA-2 ekspresyonu mevcuttu. Benzer bulgular başka çalışmada da gösterildi.<sup>(93)</sup>

**Plazmoblastik tip:** Morfolojik olarak immuno-blasta ancak antijenik profili plazmasitoma benzeyen neoplastik hücrelerden oluşmaktadır. Neoplastik hücreler B-immunoblast ile plazma hücre diferansiyasyon arasındaki evrededir. Hastalar genellikle HIV pozitifdir ve tümör oral kavite içinde lokalizedir.<sup>(95)</sup> DBBL'nın bu tipinin henüz insidansı bilinmemektedir. Vakaların çoğunda sıklıkla gingiva tutulumu görülmektedir ve teşhisden kısa bir süre sonra batın, retroperitoneal alan ve kemik iliği gibi alanlara uzak metastaz yapabilmektedir.

**Histolojik özellikler:** Neoplastik hücrelerde nukleus santralize yada ekzantrik yerleşimli belirgin bir veya birkaç nukleolus içeren geniş sitoplazmalı olup giemsa boyasında koyu bazofilik sitoplazmaya sahiptir. Hücrelerin histolojik görüntüsü monomorfik olup genellikle koheziv büyüme paterni göstermektedirler. Russel veya Dutcher body yoktur. Sıklıkla tek hücre nekrozu veya mitotik figürler izlenir. İnfiltrasyonda matür plazma hücresi ve plazma hücreleri bulunmaz.

**İmmunhistokimyasal özellikler:** Neoplastik hücreler VS38c monoklonal antikor ile kuvvetli pozitiflik gösterirken CD45 ve CD20 için zayıf yada negatiftir. Ancak vakaların %50'inde CD79a kuvvetli pozitifdir. CD138 antijen ekspresyonu da görülebilir. Vakaların yarısından fazlasında Ig G sitoplazmik ekspresyon mevcuttur ve 1/3 vakada IgL zinciri saptandı. Bcl-2 protein ekspresyonu için yapılan çalışma sonuçları heterojendir. Bcl-6 yalnızca bir vakada ve hücrelerin bir bölümünde gösterildi.<sup>(95,96)</sup>

**Genetik bulgular:** analiz edilen üç vakada görülen Ig gen rearrangement bu lenfomanın B hücre orijinli olduğunu desteklemektedir. Vakaların %60'ında neoplastik hücrelerde EBV gösterildi.

EBV+ vakaların \_inde LMP-1 ekspresyonu mevcutken hiçbir vakada EBNA-2 yoktu.

### **ALK(+) Difuz B hücreli büyük hücreli lenfoma**

DBBL'nin nadir bir tipidir. Neoplastik hücreler immunoblast benzeri yuvarlak nukleuslu belirgin büyük nekleoluslu ve geniş amfofilik sitoplazmalı olup monomorfik bir üreyiş gösterirler. Bazen plazmoblastik diferansiyasyon gösterebilir. Sıklıkla Reed-sternberg benzeri hücelere rastlanmaktadır.

**İmmunhistokimyasal özellikler:** Neoplastik hücrelerinin çoğunda EMA ekspresyonu mevcuttur. Boyanma paterni genellikle membranöz olup nadir olarak noktasal boyanma görülebilmektedir. CD45 ekspresyonu tümör hücrelerinin bir bölümünde zayıf yada orta yoğunlukta saptanabilir. Frozen kesitlerde neoplastik hücrelerde CD4 ekspresyonu saptanmasına rağmen tümör hücrelerini çevreleyen non-neoplastik T lenfositlerine göre daha zayıftır. Neoplastik hücreler CD2, CD3, CD5, CD7, CD8, CD43 ve CD45RO gibi diğer T hücre antijenleri için negatiftir. VS38c antikoru tümör hücrelerinin çoğunda, CD57/NK ise bir bölümünde pozitifdir. Vakaların çoğunda IgA'nın sitoplazmik ekspresyonu ve IgL zincir klonal ekspresyonu vardır. Vakaların hepsinde ALK-1 antikoru ile kuvvetli sitoplazmik pozitiflik mevcuttur ve boyanma bazen golgi bölgesinde kümelenme şeklinde görülmektedir.<sup>(97)</sup>

**Genetik bulgular:** Southern blot analizi ile klonal IgH rearrangement görülebilir. Vakaların hiçbirinde NPM-ALK transkripsiyonu ve t(2;5) yoktur.

### **Primer mediastinal(timik)büyük hücreli lenfoma(PMBL)**

PMBL mediastende timik orijinli olduğu düşünülen farklı klinik, immunfenotip ve genotipik özellikleri olan DBBL'nin bir subtipidir. Genellikle genç erişkinlerde ve kadınlarda görülmektedir. Sıklıkla hastalarda büyük mediastinal kitle, öksürük, göğüs ağrısı, VCS sendromu ve perikardiyal effüzyon gibi bulgular mevcuttur. Çalışmalarda gösterildiği üzere PMBL hastaları diğer DBBL hastalarına göre ileri evrede prezente olabilirler ve prezentasyon anında hastaların %10'unda kemik iliği tutulumu diğer DBBL'ında olduğu gibi görülebilir.<sup>(98)</sup> PMBL prezentasyon anında veya relapsda nadir anatomik alanlarda saptanabilir. Renal tropizm hem prezentasyon anında hemde sıklıkla relapsda gösterilmektedir. Böbrek tutulumu sıklığı prezentasyonda %7, relaps anında %7-%50 olarak bildirilmektedir.<sup>(99)</sup>

**Histolojik özellikler:** Tümöral infiltrasyon değişen yoğunlukta fibrozisle birlikte olan difuz proliferatif atipik hücrelerden oluşmaktadır. Tümör hücrelerin boyutları büyük sentroblast benzeri yada orta boy olabilir ve vakadan vakaya yada kendi içinde dahi değişkenlik gösterebilmektedir. Hodgkin benzeri ve multinukleer RS benzeri hücreler nadiren görülebilmektedir.<sup>(100)</sup>

**İmmunhistokimyasal özellikler:** Tümör hücreleri B hücre fenotipi göstermektedir ve T hücre ilişkili antijenler negatiftir. Ig ve HLAI ve II moleküllerinin ekspresyonu az yada yoktur.<sup>(101)</sup> CD10, CD5 ve CD21 ekspresyonu negatiftir. CD30 ekspresyonu verileri değişkendir ve çoğunlukla fokal yada yaygın zayıf boyanma izlenmektedir.<sup>(102)</sup> ICAM-1(CD54), interseleüler adezyon molekülü hemen hemen bütün vakalarda pozitif olarak saptanmış olup bu adezyon molekül profili normal timik meduller B hücre paternini anımsatmaktadır.<sup>(103)</sup> Bcl-2 ekspresyonu sıklığı %30 olarak bildirilmektedir.<sup>(104)</sup> PMBL'da spesifik olarak mRNA ekspresyonu tespit edildi. mRNA, MAL geni tarafından kodlanmaktadır ve bu genin ekspresyonu periferik DBBL'da az yada yoktur. MAL protein, immunhistokimyasal olarak sadece PMBL'nin neoplastik B hücrelerinde gösterildiğinden PMBL'nin tanısında major bir kriter olarak MAL proteinin varlığı önemlidir.<sup>(105)</sup>

Neoplastik hücrelerde Ig, CD10 ve CD21 ekspresyon eksikliği nedeniyle PMBL'nin terminal diferansiyasyon B hücre veya preplazma hücre kaynaklığı olduğu düşünülsede Ig ve CD21 negatifliği timusta non-sirküle B lenfositlerde de mevcuttur.<sup>(101,106)</sup> Tümör çevresi rezidüel timik dokunun varlığı ve nodal tutulumun olmaması ile birlikte immunfenotip özellikleri tümörün intramedüller timik B hücre kaynaklığı olduğunu desteklemektedir.

**Genetik bulgular:** Neoplastik hücrelerde IgH ve IgL zincirlerinde gen rearrangement olması ve variable bölgede somatik mutasyonların varlığı, tümörün B hücre kökenli ve DBBL'nin bir tipi olduğunu göstermektedir. Bcl-6, bcl-2 ve myc rearrangement'ları nadirdir. PMBL'da karakteristik kromozom 9, 12 ve X içeren anomaliler mevcuttur. Ayrıca 2.kromozomda 2q24-25 ve 2p13-16'da eklenen materyalin saptandı. Bu alanda bir protoonkogen olan REL amplifikasyonu görüldü. REL amplifikasyonu aynı zamanda foliküler lenfoma ve eksranodal DBBL'da bildirilmektedir.<sup>(107,108)</sup>

### **İntravasküler büyük hücreli B hücreli lenfoma (IVBL)**

Neoplastik hücrelerin damar içinde kalma eğili-



mi ile karakterize agresif seyirli ve nadir bir tümördür. Hastaların çoğu orta yada ileri yaş grubundadır. Semptomlar tümör hücrelerinin küçük damarlarda yaptığı oklüzyona bağlı meydana getirdiği lezyonlarla ilgilidir. Sıklıkla SSS tutulumuna bağlı (konvülsiyon, nörolojik defisitler, progresif demans) veya deri tutulumuna bağlı (subkutan nodüller, plaklar) bulgular görülmektedir. Periferik kanda neoplastik hücre yoktur ve kemik iliği tutulumu nadirdir.<sup>(109,110)</sup>

**Histolojik özellikler:** En önemli özelliği tümör hücrelerinin damar içi proliferasyonudur ve bunlar büyük yuvarlak çekirdekli, veziküler kromatinli, belirgin nukleoluslu ve orta genişlikte amfofilik sitoplazmalıdır. Tümör hücreleri damar duvarının luminal kenarı boyunca dizilir yada subendotelial alanda proliferere olabilmektedir.

**İmmunfenotip özellikleri:** Vakaların %90'ından fazlasında neoplastik hücre fenotipi B, %9'unda ise T hücre fenotipi vardır. Literatürde histiositik orijinli bir vaka bildirilmektedir.<sup>(111)</sup> Bazı araştırmacılara göre bu antite 3 farklı immunfenotipik özellik göstermektedir; CD10+/CD5- fenotipi (GM ilişkili?), CD10+/CD5+ fenotipi ve CD10+/CD5+.<sup>(112)</sup>

**Genetik bulgular:** B fenotipi gösteren vakalarda klonal Ig gen rearrangement ve T fenotipinde T reseptör rearrangement görülmektedir.<sup>(113)</sup>

IVBL'da tümör hücrelerinin damar içinde kalma nedeni bilinmemektedir. Homing sistem normal ancak lenfoma hücrelerinde lökosit adezyon molekül CD11a/CD18 eksikliği vardır. Bu durumda tümör hücreleri perivasküler alana ekstravaze olamamaktadır. Ancak NHL vakalarının %36'ında da CD11a/CD18 eksikliği vardır. Bir çalışmada da CD29 ve CD54 adezyon molekül eksikliği olduğu bildirilmektedir.<sup>(114,115)</sup>

### **Primer Efüzyon Lenfoması (PEL)**

Hastalığın prezentasyonu bir kitle olmaksızın seröz vucut kavitelelerinde lenfomatöz effüzyon şeklindedir ve oldukça nadirdir. PEL genellikle human herpes virus-8(HHV)/kaposi sarkom herpes virus (KSHV) ile infekte immun yetersizliği olan kişilerde görülmektedir. Bazı hastalarda daha önce kaposi sarkomu varolabilir. Bazen de multisentrik Castleman hastalığı ile birlikte olabilmektedir. Nadiren lokal lenf düğümü ve uzak metastaz yapabilmektedir.<sup>(116)</sup>

**Histolojik özellikler:** Neoplastik hücreler anaplastik ve immunoblastik varyantların değişik varyasyonlarını göstermektedir. Hücreler büyük yuvarlak yada düzensiz, multilobuler nukleuslu, belirgin nukleoluslu, bol bazofilik sitoplazmalı olup

bazen perinuklear boşluk içerir.

**İmmunfenotip özellikler:** Neoplastik hücrelerde slg ve B hücre fenotipi olan CD19, CD20 ve CD22 antijenler negatif CD45 antijen pozitifdir. Geç dönem B hücre diferansiyasyon ile ilişkili antijenler; CD30, CD38, CD71 ve CD138 pozitifdir. Bcl-6 ekspresyonu negatiftir. İmmunhistokimyasal olarak neoplastik hücre nukleusunda HHV-8 ilişkili latent protein pozitifdir.<sup>(117,118)</sup>

**Genetik bulgular:** Klonal Ig rearrangement ve IgH ve IgL genlerinin variable bölgesindeki yüksek somatik mutasyonların varlığı postGM orijinini desteklemektedir. Bcl-6, bcl-2 ve myc rearrangement'ları, RAS ve TP53 gen mutasyonları görülmektedir.<sup>(116,119)</sup>

HHV-8'in PEL üzerindeki patogenetik yanıtı hala araştırılmaktadır. HHV-8'in tümörgenezisinde etkisi tam açıklanmamıştır. Bununla birlikte HHV-8'in sürekli PEL ile birlikteliği diğer lenfomalarla karşılaştırıldığında, PEL'in patogenezi HHV-8'in önemli rol oynadığını desteklemektedir. HHV-8 ile infekte non-neoplastik B hücreleri, AIDS-PEL olmaksızın HIV pozitif bireylerde de görülebilmektedir. Buna göre HHV-8'in tek başına lenfoma gelişiminde yeterli olmadığı ve lenfoma gelişimi için diğer genetik değişikliklere ihtiyacı olduğu anlaşılabilmektedir.

### **KAYNAKLAR**

1. Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J. Pathology and genetic of tumors of hematopoietic and lymphoid tissue. Lyon.IARC.press 2001.
2. Tondini C, Zanini M, Lombardi F, et al. Combined modality treatment with primary CHOP chemotherapy followed by locoregional irradiation in stage I or II histologically aggressive non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 1993;11:720-25.
3. O' Reilly SE, Hoskins P, Klimo P, et al. MACOP-B and VACOP-B in diffuse large cell lymphomas and MOPP/ABVD in Hodgkin's disease. Ann Oncol 1991;2(suppl 1):17-23.
4. Haris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American Classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. Blood 1994;84:1361-1392.
5. Kuppers R, Klein U, Hansmann ML, Rajevsky K. Cellular origin of human B-cell lymphomas N Engl J Med 1999;341(20):1520-9.
6. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 2000;403:503-11.
7. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, et al. Diffuse large cell lymphoma outcome prediction by gene expression profiling and supervised machine learning. Nat Med 2002;8(1):68-74.

8. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346(25):1937-47.
9. Knowles D. Immunophenotypic markers useful in the diagnosis and classification of hematopoietic neoplasms. In: Knowles D.ed. *Neoplastic hematopathology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Winkins, 2001;93-226.
10. Delsol G, Lamant A, Mariame B et al. A new subtype of large B-cell lymphoma expressing the ALK kinase and lacking the 2; 5 translocation. *Blood* 1997;89:1483-90.
11. Piris M, Brown D, Gatter K, Mason D. CD30 expression in non-Hodgkin's lymphoma. *Histopathology* 1990;17:211-18.
12. Higgins J, Warnke R. CD30 expression is common in mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1999;112:241-47
13. Stall AM, Wells SM, Lam KP. B-1 cells: unique origins and functions. *Semin Immunol* 1996;8:45-49.
14. Klein U, Goossens T, Fischer M et al. Somatic hypermutation in normal and transformed human B cells. *Immunol Rev* 1998;162:261-80
15. Burns B, Warnke R, Doggett R, Rouse R. Expression of a T-cell antigen (Leu-1) by B-cell lymphomas. *Am J Pathol* 1983; 113:165-171.
16. Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood* 2002;99:815-21
17. Harada S, Suzuki R, Uehira K, et al. Molecular and immunological dissection of diffuse large B cell lymphoma: CD5+, and CD5- with CD10+ groups may constitute clinically relevant subtypes. *Leukemia* 1999; 13:1441-47
18. Yamaguchi M, Ohno T, Oka K. De novo CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: clinical characteristics and therapeutic outcome. *Br J Hematol* 1999; 5:1113-39.
19. Lai R, Weiss L, Chang K, Arber D. Frequency of CD43 expression in non-Hodgkin lymphoma. A survey of 742 cases and further characterization of rare CD43+ follicular lymphomas. *Am J Clin Pathol* 1999;111:488-94.
20. Lamarre L, Jacobson J, Aisenberg A, Harris N. Primary large cell lymphoma of the mediastinum. A histologic and immunophenotypic study of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:730-9.
21. Spier C, Grogan T, Lippman S, et al. The aberrancy of immunophenotype and immunoglobulin status as indicators of prognosis in B cell diffuse large cell lymphoma. *Am J Pathol* 1988;133:118-126.
22. Miller T, Lippman S, Spier C, et al. HLA-DR (Ia) immune phenotype predicts outcome for patients with diffuse large cell lymphoma. *J Clin Invest* 1988;82:370-2.
23. 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;96:3569-73
24. Stopeck A, Gessner A, Miller T, et al. Loss of B7.2 (CD86) and intracellular adhesion molecule 1 (CD54) expression is associated with decreased tumor-infiltrating T lymphocytes in diffuse B-cell large-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2000;6:3904-9
25. Ansell S, Stenson M, Habermann T, et al. Cd4+ T-cell immune response to large B-cell non-Hodgkin's lymphoma predicts patient outcome. *J Clin Oncol* 2001;19:720-26.
26. Rosenwald A, Wright G, Chan W, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;25:1937-47
27. Miller T, Grogan T, Dahlberg S, et al. Prognostic significance of the Ki-67-associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a prospective Southwest Oncology Group trial. *Blood* 1994;83:1460-66
28. Sanchez E, Chacon I, Munoz E, et al. Clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma is dependent on the relationship between different cell-cycle regulator proteins. *J Clin Oncol* 1998;16:1931-9.
29. Tsujimoto Y, Lovie E, Bashir MM et al. The reciprocal partners of both the t(14;18) and the t(11;14) translocations involved in B-cell neoplasms are rearranged by the mechanism. *Oncogene*:1988;2:347-51
30. Hockenbery D, Nunez G, Millman C, et al. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* 1990; 348:334-6.
31. Pezzella F, Tse Ag, Cordell JL, et al. Expression of the bcl-2 oncogene protein is not specific for the 14;18 chromosomal translocation. *Am J Pathol* 1990;137(2):225-32
32. Jacobson JO, Wilkes BM, Kwaiatkowski DJ et al. Bcl-2 rearrangements in de novo diffuse large cell lymphoma. Association with distinctive clinical features. *Cancer* 1993;72:231-36.
33. Dalla-Favera R, ye BH, Lo CF et al. Identification of genetic lesions associated with diffuse large cell lymphoma. *Ann Oncol* 1994;5(suppl 1):55-60.
34. Hill ME, MacLennan KA, Cunningham DC, et al. Prognostic significance of Bcl-2 expression and bcl-2 major breakpoint region rearrangement in diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma: a British National Lymphoma investigation study. *Blood* 1996;88:1046-1051.
35. Monni O, Joensuu H, Fransila K, et al. DNA copy number changes in diffuse large B cell lymphoma comparative genomic hybridization study. *Blood* 1996;87:5269-78.
36. Monni O, Joensuu H, Fransila K, et al. Bcl-2 over expression associated with chromosomal amplification in diffuse large B cell lymphoma. *Blood* 1997;90:1168-117.
37. Gaycoyne RD, Adamat SA, Krajewski S, et al. Prognostic significance of bcl-2 protein expression and bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;90:244-51.

38. Levine EG, Arthur DC, Frizzera G, et al. Cytogenetic abnormalities predict clinical outcome in non\_hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1988;108:14-20
39. Yunis JJ, Mayer MG, Arnesen MA, et al. Bcl-2 and other genomic alteration in the prognosis of large cell lymphoma. *N Engl J Med* 1989;320:1047-54.
40. Offit K, Koduru PR, Hollis R, et al. 18q21 rearrangement in diffuse large cell lymphoma :incidence and clinical significance. *Br J Haematol* 1989;72:178-83
41. Offit K, Jhanwar SC, Ladanyi M, et al. Cytogenetic analysis of 434 consecutively ascertained specimens of non-Hodgkin's lymphoma: correlations between recurrent aberrations, histology and exposure to cytotoxic treatment. *Genes Chromosomes cancer* 1991;3:189-201.
42. Barrans S, Carter I Owen R, et al. Germinal center phenotype and bcl-2 expression combined with the International Prognostic Index improves patient risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2002;99:1136-43.
43. Gascoyne RD, Krajewska M, Krajewska S, et al. Prognostic significance of BAX protein expression in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;90:3173-78.
44. Adida C, Haioun C, Gaulard P, et al. Prognostic significance of survivin expression in diffuse large B-cell lymphomas *Blood* 2000;96:1921-25
45. Levine A, Momand J, Finlay C. The p53 tumour suppressor gene. *Nature* 1991;351:453-56.
46. Ichikawa A, Kinoshita T, Watanabe T, et al. Mutations of the p53 gene as a prognostic factor in aggressive B-cell lymphoma. *New Engl J Med* 1997; 337:529-34
47. Wilson W, Teruya-Feldstein J, Fest T. Relationship of p53, bcl-2, and tumor proliferation to clinical drug resistance in non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1997;89:601-9.
48. Piris M, Pezzella F, Martinez- Montero J, et al. p53 and bcl-2 expression in high-grade B-cell lymphomas: correlation with survival time. *Br J Cancer* 1994;69:337-41.
49. Filipits M, Jaeger U, Pohl G et al. Cyclin D3 is a predictive and prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2002;8:729-33.
50. Jalkanen ST, Bargatze RF, Herron LR, Butcher EC. A lymphoid cell surface glycoprotein involved in endothelial cell recognition and lymphocyte homing in man. *Eur J Immunol* 1986;16(10):1195-202.
51. Lesley J, Hyman R, Kincade PW. CD44 and its interaction with extracellular matrix. *Adv Immunol* 1993;54:271-335.
52. Pals ST, Herst E, Ossekoppe GJ, et al. Expression of lymphocyte homing receptor as a mechanism of dissemination in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1989;73(4):885-8.
53. Yakushijin Y, Steckel J, Kharbanda S, et al. A directly spliced exon 10-containing CD44 variant promotes the metastasis and homotypic aggregation of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1998;91:4282-91
54. Salles G, Zain M, Jiang WM, Boussiotis VA, Shipp MA. Alternatively spliced CD44 transcripts in diffuse large-cell lymphomas: characterization and comparison with normal activated B cells and epithelial malignancies. *Blood.* 1993 15;82(12):3539-47
55. Dent AL, Shaffer AL, Yu X, Allman D, Staudt LM. Control of inflammation, cytokine expression, and germinal center formation by BCL-6. *Science.* 1997;276(5312):589-92
56. Flenghi L, Bigerna B, Fizzotti M, et al. Monoclonal antibodies PG-B6a and PG-B6p recognize, respectively, a highly conserved and a formol-resistant epitope on the human BCL-6 protein amino-terminal region. *Am J Pathol.* 1996;148(5):1543-55.
57. Shaffer AL, Yu X, He Y, Boldrick J, Chan EP, Staudt LM. BCL-6 represses genes that function in lymphocyte differentiation, inflammation, and cell cycle control. *Immunity.* 2000;13(2):199-212.
58. Dent AL, Vasawala FH, Toney LM. Regulation of gene expression by the proto-oncogene BCL-6. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002;41(1):1-9.
59. Skinnider BF, Horsman DE, Dupuis B, Gascoyne RD. Bcl-6 and Bcl-2 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: correlation with 3q27 and 18q21 chromosomal abnormalities. *Hum Pathol.* 1999;30(7):803-8.
60. Dogan A, Bagdi E, Munson P, Isaacson P. CD10 and BCL-6 expression in paraffin sections of normal lymphoid tissue and B-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2000;24:846-52
61. Cattoretto G, Chang CC, Cechova K, et al. Bcl-6 protein is expressed in germinal center B cells. *Blood* 1995;86:45-53
62. Flengi L, Ye BH, Fizzotti M, et al. A specific monoclonal antibody(PG-B6) detects expression of the bcl-6 protein in germinal center Bcells. *Am J Pathol* 1995;147:405-11
63. Ominishi K, Yashino T, Sakuma I, et al. Bcl-6 protein is identified in high grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas of the stomach. *Mod Pathol* 1998;11:181-5.
64. Skinnider BF, Horsman DE, Dupuis B, et al. Bcl-6 and bcl-2 protein expression in diffuse large B cell lymphoma and follicular lymphoma : correlation with 3q27 and 18q21 chromosomal abnormalities. *Human Pathol* 1999;30:803-8.
65. Lo Coco F, Ye BH, Lista F, et al. Rearrangements of the BCL6 gene in diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1994;83(7):1757-9.
66. Jerkeman M, Aman P, Cavallin-Stahl E, et al. Prognostic implications of BCL6 rearrangement in uniformly treated patients with diffuse large B-cell lymphoma—a Nordic Lymphoma Group study. *Int J Oncol* 2002;20:161-5.
67. Barrans S, O'Connor S, Evans P, et al. Rearrangement of the BCL6 locus at 3q27 is an independent poor prognostic factor in nodal diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2002;117:322-32
68. Lossos I, Jones C, Warnke R, et al. Expression of a single gene, BCL-6, strongly predicts survival in pa-

- tients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2001;98:945-51
69. LeBien TW, McCormack RT. The common acute lymphoblastic leukemia antigen (CD10)—emancipation from a functional enigma. *Blood* 1989;73(3):625-35.
  70. McIntosh GG, Lodge AJ, Watson P, et al. NCL-CD10-270: a new monoclonal antibody recognizing CD10 in paraffin-embedded tissue. *Am J Pathol* 1999;154(1):77-82
  71. Watson P, Wood K, Lodge A, et al. Monoclonal antibodies recognizing CD5, CD10 and CD23 in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue: production and assessment of their value in the diagnosis of small B-cell lymphoma. *Histopathology* 2000;36(2):145-50
  72. Ohshima K, Kawasaki C, Muta K, et al. CD10 and Bcl10 expression in diffuse large B-cell lymphoma: CD10 is a marker of improved prognosis. *Histopathology* 2001;339:156-62.
  73. Uherova p, Ross C, Schnitzer B, et al. The clinical significance of CD10 antigen expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2001;115:582-88.
  74. Xu Y, McKenna R, Molberg K, Kroft S. Clinicopathologic analysis of CD10+ and CD10- diffuse large B-cell lymphoma. Identification of a high-risk subset with coexpression of CD10 and bcl-2. *Am J Clin Pathol* 2001;116:183-90.
  75. Falini B, Fizzotti M, Pucciani A, et al. A monoclonal antibody (MUM1p) detects expression of the MUM1/IRF4 protein in a subset of germinal center B cells, plasma cells, and activated T cells. *Blood* 2000;95:2084-92
  76. Natkunam Y, Warnke R, Montgomery K, et al. Analysis of MUM1/IRF4 protein expression using tissue microarrays and immunohistochemistry. *Mod Pathol* 2001;14:686-94.
  77. Banham AH, Turley H, Pulford K, et al. The plasma cell associated antigen detectable by antibody VS38 is the p63 rough endoplasmic reticulum protein. *J Clin Pathol.* 1997;50(6):485-9.
  78. Sanderson RD, Lalor P, Bernfield M. B lymphocytes express and lose syndecan at specific stage of differentiation. *Cell Regul* 1989;1:27-35.
  79. Carbone A, Glohini A, Larocca L, et al. Expression profile of MUM1/IRF4, BCL-6, and CD138/syndecan-1 defines novel histogenetic subsets of human immunodeficiency virus-related lymphomas. *Blood* 2001;97:744-51.
  80. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner T, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103:275-82.
  81. Kuppers R, Rajewsky K, Hansmann ML. Diffuse large cell lymphomas are derived from mature B cells carrying V region genes with a high load of somatic mutation and evidence of selection for antibody expression. *Eur J Immunol* 1997;27:1398-403.
  82. Schlegelberger B, Zwingers T, Harden L, et al. Clinicopathogenetic significance of chromosomal abnormalities in patients with blastic peripheral B-cell lymphoma. Kiel-Wien Lymphoma study Group. *Blood* 1999;94:3114-120.
  83. Hummel M, Anagnostopoulos I, KorbJuhn P, Stein H. Epstein-Barr virus in B-cell non-Hodgkin's lymphomas: unexpected infection patterns and different infection incidence in low and high grade types. *J pathol* 1995;175:263-71
  84. Engelhar M, Brittinge G, Huhn D, et al. Subclassification of diffuse large cell lymphomas according to the Kiel classification: distinction of centroblastic and immunoblastic lymphomas is a significant prognostic risk factor. *Blood* 1997;89:2291-97.
  85. Schmidt U, Leder LD. T cell-rich B-cell lymphoma a distinct clinicopathologic entity?. *Leuk Lymphoma* 1996;23:17-24
  86. Ramsay AD, Smith WJ, Isaacson PG. T cell-rich B-cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1988;12:433-43.
  87. Ng CS, Chan JKC, Hui PK, Lau WH: Large B-cell lymphomas with a high content of reactive T-cells. *Hum Pathol* 1989; 20: 1145-54
  88. Boddoura FK, Chan WC, Maish AS, Mitchell D, Sun NCJ, Weisenburger DD: T-cell-rich B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of eight cases. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 65-75.
  89. Krishnan J, Wallberg K, Frizzera G: T-cell-rich large B-cell lymphoma: a study of 30 cases, supporting its histologic heterogeneity and lack of clinical distinctiveness. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 455-465.
  90. Chittal SM, Brousset P, Voigt JJ, et al. Large B cell lymphomas rich in T cells and simulating Hodgkin's disease. *Histopathology* 1991;19:211-20.
  91. de Jong D, van Gorp J, Sie-Go d, et al. T cell rich B cell non-Hodgkin's lymphoma: a progressed form of follicle centre cell lymphoma and lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Histopathology* 1996; 28:15-24.
  92. Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985;66:848-58.
  93. Kuze T, Nakamura N, Hashimoto Y, et al. Clinicopathological, immunological and genetic studies of CD30+ anaplastic large cell lymphoma of B cell type; association with Epstein Barr virus in a Japanese population. *J Pathol* 1996;180:236-42.
  94. Kuze T, Nakamura N, Hashimoto Y, et al. Most of CD30+ anaplastic large cell lymphoma of B cell type show a somatic mutation in the IgH V region genes. *Leukemia* 1998;12:753-57.
  95. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbonch F, et al. Plasmoblastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997;89:1413-20.
  96. Carbone A, Gaidano G, Glohini A, et al. AIDS-related plasmoblastic lymphomas of the oral cavity and jaws: a diagnostic dilemma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:95-9.

97. Delsol G, Lamant L, Mariame B, et al. A New subtype of large B cell lymphoma expressing the ALK kinase and lacking the 2;5 translocation. *Blood* 1997;89:1483-90.
98. Abou-Elella AA, Weisenburger DD, Vose JM, et al. Primary mediastinal large B cell lymphoma : a clinicopathologic study of 43 patients from Nebraska Lymphoma study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:784-90.
99. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, et al. Primary mediastinal B cell lymphoma with sclerosis:an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. *J Clin Oncol* 1993;11:2306-13
100. Paulli M, Stater J, gianelli U, et al. Mediastinal B-cell lymphoma. A study of its histomorphologic spectrum based on 109 cases. *Hum Pathol* 1999;30:178-87.
101. Moller P, Moldenhauer G, Momburg F, et al. Mediastinal lymphoma of clear cell type is a tumor corresponding to terminal steps of B cell differentiation. *Blood* 1987;69: 1087-95.
102. Higgins Jp, Warnke RA. CD30 expression is common in mediastinal large B cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1999 ;112: 241-47.
103. Eichelmann A, Koretz K, Mechttersheimer G, et al. Adhesion receptor profile of thymic B-cell lymphoma. *Am J Pathol* 1992;141:729-41.
104. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, et al. Primary mediastinal large B cell lymphoma: a clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1996;20:877-88
105. Copie-Bergman C, Gaulard P, Maouche L, et al. The MAL gene is expressed in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 1999;94: 3567-75.
106. al Sharabati M, Chittal S, Duga-Neulat I, et al. Primary anterior mediastinal B-cell lymphoma : a clinicopathologic and immunohistochemical study of 16 cases. *Cancer* 1991;67:2579-87.
107. Joos S, Otono-Joos MI, Zieglers, et al. Primary mediastinal B cell lymphoma is characterized by gains of chromosomal material including 9p and amplification of the REL gene. *Blood* 1996;87:1571-78.
108. Lu D, Thompson JD, Gorski GK, et al. Alterations at the REL locus in human lymphoma. *Oncogene* 1991;6:1235-41
109. Di Giuseppe JA, Nelson WG, Seifter EJ et al. Intravascular lymphomatosis: a clinicopathologic study of 10 cases and assessment of response to chemotherapy *J Clin Oncol* 1994;12:2573-79
110. Estalilla OC, Koo CH, Bryne RK, et al. Intravascular large B cell lymphoma: a report of five cases initially diagnosed by bone marrow biopsy. *Am J Clin Pathol* 1999; 112:248-55
111. Snowden JA, Angel CA, Winfield DA, et al. Angiotropic lymphoma: report of a case with histiocytic features. *J Clin Pathol* 1997;50:67-70
112. Khalidi HS, Brynes RK, Browne P, et al. Intravascular large B cell lymphoma: the CD5 antigen is expressed by subset of cases. *Mod Pathol* 1998;11:983-8
113. Sepp N, Schuler G, Romani N, et al. Intravascular lymphomatosis(angioendotheliomatosis): evidence for a T cell origin in two cases. *Human Pathol* 1990;21.1051-58.
114. Jalkanen S, Ako R, Kalliojoki M, et al. Lymphocyte homing receptors and adhesion molecules in intravascular malignant lymphomatosis. *Int J Cancer* 1989;44:777-82.
115. Ponzoni M, Arrighi G, Gould VE, et al. Lack of CD29 and CD54 adhesion molecules in intravascular lymphomatosis. *Hum Pathol* 2000;31:220-6
116. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with The Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Blood* 1996;88:645-56
117. Gaidano G, Glohini A, Gattei V, et al. Association of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-positive primary effusion lymphoma with expression of the CD138/syndecan-1 antigen. *Blood* 1997;90:4894-900.
118. Gaidano G, Carbone A, Dalla-Favera R, et al. Pathogenesis of AIDS-related lymphomas: molecular and histogenetic heterogeneity. *Am J Pathol* 1998;152:623-30
119. Gaidano G, Capello D, Cilia AM, et al. Genetic characterization of HHV-8/KSHV- positive primary effusion lymphoma reveals frequent mutations of Bcl-6: implications for disease pathogenesis and histogenesis. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 24:16-23.