



WHO-2016 NELER GETİRDİ ?

Lenfoproliferatif hastalıklar

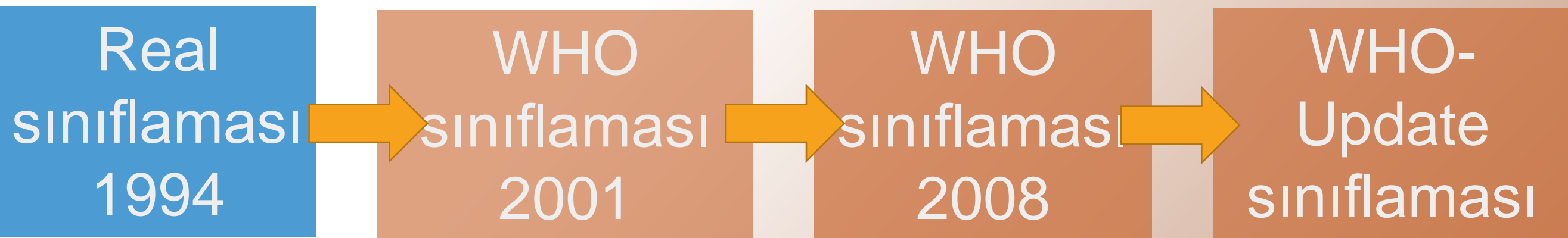
Doç. Dr. Fulya ÖZ PUYAN



**TRAKYA
ÜNİVERSİTESİ**
Geleceğe Köprü...

Tıbbi Patoloji A.D., Edirne

LENFOMA SINIFLAMASI



Revised European-American Lymphoma (REAL) Classification: B-Cell Neoplasms

Indolent	Aggressive	Very Aggressive
<ul style="list-style-type: none"> CLL/SLL Lymphoplasmacytic/IMC/WM HCL Splenic marginal zone lymphoma MZL <ul style="list-style-type: none"> Extranodal (MALT) Nodal Follicle center lymphoma, follicular, grade I-II 	<ul style="list-style-type: none"> PLL Plasmacytoma/Multiple myeloma MCL Follicle centre lymphoma, follicular, grade III DLCL Primary mediastinal large B-cell lymphoma High-grade B-cell lymphoma/Burkitt's-like 	<ul style="list-style-type: none"> Precursor B-lymphoblastic lymphoma/Leukemia Burkitt's lymphoma/B-cell acute leukemia Plasma cell leukemia

Hiddemann, Blood, 1996;88:4085.

REAL-WHO, 2001

Cells and Cellular Features

- Cell size (S, M & L), cleaved
- Lymphoblasts, large/small lymphocytes, mantle cells, monocytoid B-cells (marginal zone), immunoblasts, lymph-plasma cells

Pattern of Growth

- Follicular or diffuse

Immunophenotype

- IHC, Flow & Genotype
- Lymphoid (B, T, NK), histocyte, myeloid and macrophages

Several Categories

- B-cell Neoplasms
- T-cell Neoplasms
- Hodgkin's disease
- Histiocytic/Dendritic cell neoplasms
- Acute leukemia
 - Lymphoid or myeloid
- Myelodysplasia
- Chronic myeloproliferative disorders

Table 1. 2016 WHO classification of mature lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

Table 1. (continued)

Mature B-cell neoplasms

- Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
- Monoclonal B-cell lymphocytosis*
- B-cell prolymphocytic leukemia
- Splenic marginal zone lymphoma
- Hairy cell leukemia
- Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable
- Splenic diffuse red pulp B-cell lymphoma
- Lymphoplasmacytic lymphoma
- Waldenström macroglobulinemia
- Monoclonal gammopathy of undetermined significance
- Monoclonal gammopathy of renal significance
- Plasma cell myeloma
- Solitary plasmacytoma of soft tissue
- Extramedullary plasmacytoma
- Monoclonal immunoglobulin deposits
- Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT lymphoma)
- Nodal marginal zone B-cell lymphoma
- Follicular lymphoma
- In situ follicular neoplasia*
- Diffuse large B-cell lymphoma
- Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified
- Primary cutaneous follicle center lymphoma
- In situ diffuse large B-cell lymphoma
- Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified
- Primary cutaneous DLBCL, B1 type
- DLBCL, NOS
- EBV⁺ nasopharyngeal DLBCL
- DLBCL, associated with chronic lymphocytic leukemia
- Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
- ALK⁺ large B-cell lymphoma
- Plasmablastic lymphoma
- Primary effusion lymphoma
- NK/T-cell lymphoma, nasal type
- Burkitt lymphoma
- Burkitt-like lymphoma with high-grade B-cell lymphoma features
- High-grade B-cell lymphoma
- B-cell lymphoma, unclassifiable, between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma

Mature T and NK neoplasms

- T-cell prolymphocytic leukemia
- T-cell large granular lymphocytic leukemia
- Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells
- Aggressive NK-cell leukemia
- Systemic EBV⁺ T-cell lymphoma of childhood
- Hyaline vacuolization-like lymphoproliferative disorder
- Adult T-cell leukemia/lymphoma
- Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
- Enteropathy-associated T-cell lymphoma

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

Edited by Steven H. Swerdlow, Elia Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harold Stein, Jürgen Thiele, James W. Wardman

2

GÜNCELLEŞTİRİLMİŞ WHO - 2016

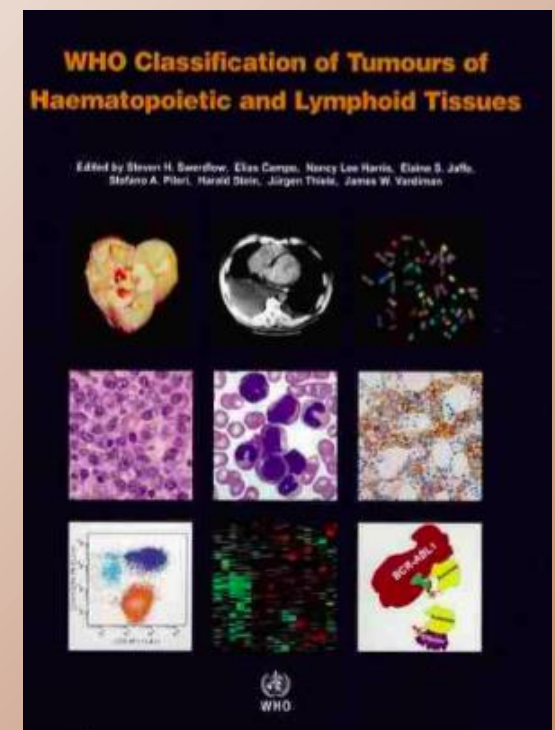
- WHO 2008 4. baskı sonrası 8 yıl..... Out of date
- WHO 2016 4. baskının güncellenmiş hali... Ocak 2017?
- Klinik danışma komiteleri (Lenfoid ve Myeloid)
 - 2014 Martta Chicago'daki danışma komitesi (patolog, hematolog, onkolog, genetikçi)
 - Blood'ta çıkan yazı



Prepublished online March 15, 2016;
doi:10.1182/blood-2016-01-643569

The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms

Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Stefano A. Pileri, Nancy Lee Harris, Harald Stein, Reiner Siebert, Ranjana Advani, Michele Ghielmini, Gilles A. Salles, Andrew D. Zelenetz and Elaine S. Jaffe



THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms

Steven H. Swerdlow,¹ Elias Campo,² Stefano A. Pileri,³ Nancy Lee Harris,⁴ Harald Stein,⁵ Reiner Siebert,⁶ Ranjana Advani,⁷ Michele Ghielmini,⁸ Gilles A. Salles,⁹ Andrew D. Zelenetz,¹⁰ and Elaine S. Jaffe¹¹

¹Division of Hematopathology, Department of Pathology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA; ²Department of Pathology, Hospital Clinic, University of Barcelona, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute, Barcelona, Spain; ³Haematopathology Unit, European Institute of Oncology, Milan, and Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine, Bologna University Medical School, Bologna, Italy; ⁴Department of Pathology, Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital, Boston, MA; ⁵Pathodiagnostik, Berlin, Germany; ⁶Institute of Human Genetics, Christian Albrechts University Kiel, Kiel, Germany; ⁷Division of Oncology, Department of Medicine, Stanford University, Stanford, CA; ⁸Department of Medical Oncology, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland; ⁹Department of Hematology, Hospices Civils de Lyon, and Université Claude Bernard Lyon-1, Lyon, France; ¹⁰Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Weill Cornell Medical College, New York, NY; and ¹¹Hematopathology Section, Laboratory of Pathology, National Cancer Institute, Bethesda, MD

BLOOD, 19 MAY 2016 • VOLUME 127, NUMBER 20

GÜNCELLEŞTİRİLMİŞ WHO - 2016

- Yeni bir sınıflama değil
- Son 8 yıldaki tanısal prognostik ve terapötik yenilikler sonucunda Lenfoid, histiositik, dendritik neoplazilerdeki majör alanlar değerlendirilmiş
- Lenfomagenezin erken dönemindeki lezyonların tanısına ve tedavi yönetimine açıklık getiriliyor.
- **Kesin olmayan (provizyonel) bazı antiteler kalıcı hale getiriliyor.**
- **Bazı yeni provizyonel antitelerin sınıflamaya eklendiği**
- **Bazı antitelerin tanı kriterleri yeniden tanımlanıyor**
- **Bazı antitelerin isimlendirmesi değişiyor**
- Bir çok antite için yeni moleküler ve genetik verilerin ortaya konduğu, bunun sonucunda hedefe yönelik tedavi yöntemlerinin belirlendiği görülüyor.

2016 WHO SINIFLAMASI

MATÜR B HÜCRELİ NEOPLAZİLER

- Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma
- **Monoklonal B hücreli lenfositoz***
- B hücreli prolenfositik lösemi
- Splenik marjinal zone lenfoma
- Hairy cell lösemi (Saçlı hücreli lösemi)
- **Splenik B hücreli lenfoma/ lösemi, sınıflandırılmayan tip Splenik diffüz kırmızı pulpanın küçük B hücreli lenfoması** **Hairy cell lösemi varyant**
- Lenfoplazmositik lenfoma
Waldenström makroglobulinemisi
- **Önemi belirlenemeyen monoklonal gamopati (MGUS), IgM*** μ ağır zincir hastalığı, γ ağır zincir hastalığı, α ağır zincir hastalığı
- **Önemi belirlenemeyen monoklonal gamopati (MGUS), IgG/A***
- Plasma hücreli myelom
- Soliter kemik plazmositomu
- Extraosseöz plazmositom
- **Monoklonal immunoglobulin depo hastalıkları***
- Nodal marginal zon lenfoma
Pediyatrik nodal marginal zon lenfoma
- Follicular lenfoma
In situ foliküler neoplasia*
Duodenal-tip foliküler lenfoma*
Pediyatrik-tip foliküler lenfoma*

- **IRF4 rearanjmanı gösteren büyük B hücreli lenfoma ***
- Primer kütanöz folikül merkez hücreli lenfoma
- Mantle hücreli lenfoma
In situ mantle hücreli neoplasia*
- Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL), NOS
Germinal merkez B-hücreli tip*
Active B hücreli tip*
- T-hücresinden/histiositten zengin büyük B-cell lymphoma
- Primer santral sinir sisteminin diffüz büyük B hücreli lenfoması
- Primer kütanöz DLBCL, bacak tipi
- **EBV+ DLBCL, NOS***
- **EBV+ mukokütanöz ülser***
- Kronik inflamasyon ile ilişkili DLBCL
- Lenfomatoid granülomatozis
- Primer mediastinal (timik) büyük B-hücreli lenfoma
- Intravasküler büyük B-hücreli lenfoma
- ALK+ büyük B-hücreli lenfoma
- Plasmablastik lenfoma
- Primer effüzyon lenfoması
- **HHV8+ DLBCL, NOS***
- Burkitt lenfoma
- **11q aberasyonlu Burkitt-benzeri lymphoma ***
- **MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 rearanjmanı gösteren yüksek dereceli B-hücreli lenfoma**
- **Yüksek dereceli B-hücreli lenfoma, NOS***
- DLBCL ve Klasik tip Hodgkin lenfoma arasında özellikler gösteren sınıflandırılmayan tip B-hücreli lenfoma

MATÜR B HÜCRELİ LENFOİD NEOPLAZİLER

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ (KLL) / KÜÇÜK LENFOSİTİK LENFOMA (SLL) VE MONOKLONAL B LENFOSİTOZ (MBL)

❖ **WHO 2008 MBL:** Lenfomanın diğer özellikleri bulunmadan, 3 aydan fazla süre boyunca PK'da 5×10^9 a kadar KLL (%75), atipik KLL veya Non-KLL (CD5-) tipte B lenfosit proliferasyonu

- sağlıklı kişilerin %12'sine kadar
- >90 yaş %50-75
- KLL/SLL öncüsü?

	CD19	CD5	CD23	CD20
CLL	+	+	+	dim
Atypical CLL*	+	+	+/-	bright
Non-CLL	+	-/dim	-	+

❖ **WHO 2016 MBL:** KLL/SLL öncüsü

- düşük seviye MBL: $<0.5 \times 10^9 / l$; KLL'e dönüşüm çok çok nadir, KLL'e dönüşüm olursa şu anlık bilgiye göre rutin takip gerekmez.
- yüksek seviye MBL: $> 0.5 \times 10^9 / l$ rutin/yıllık takip; fenototipik ve genetik olarak Rai evre 0 KLL ile benzer; IGHV mutasyonu ise daha sık

MBL (2016 UPDATE)

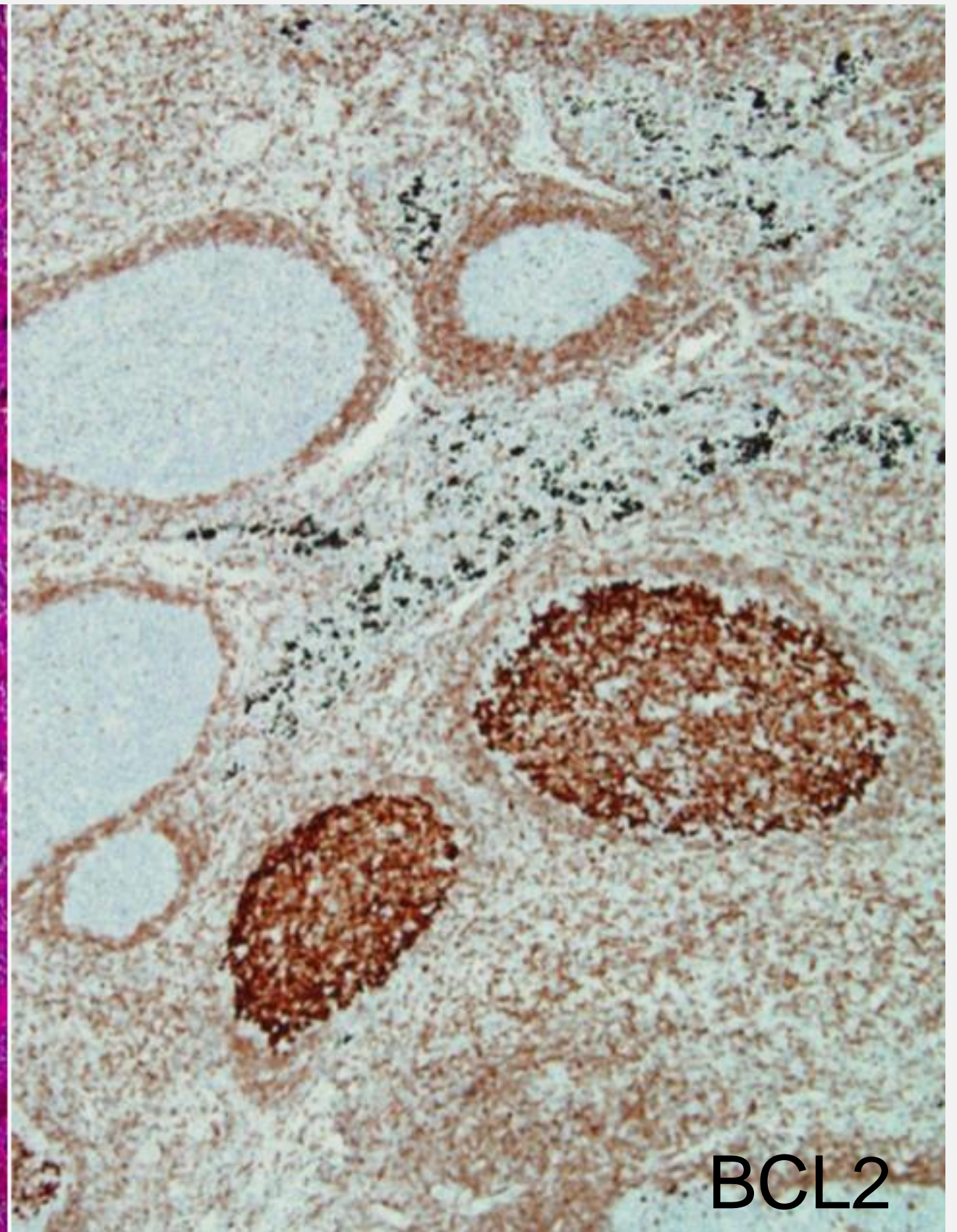
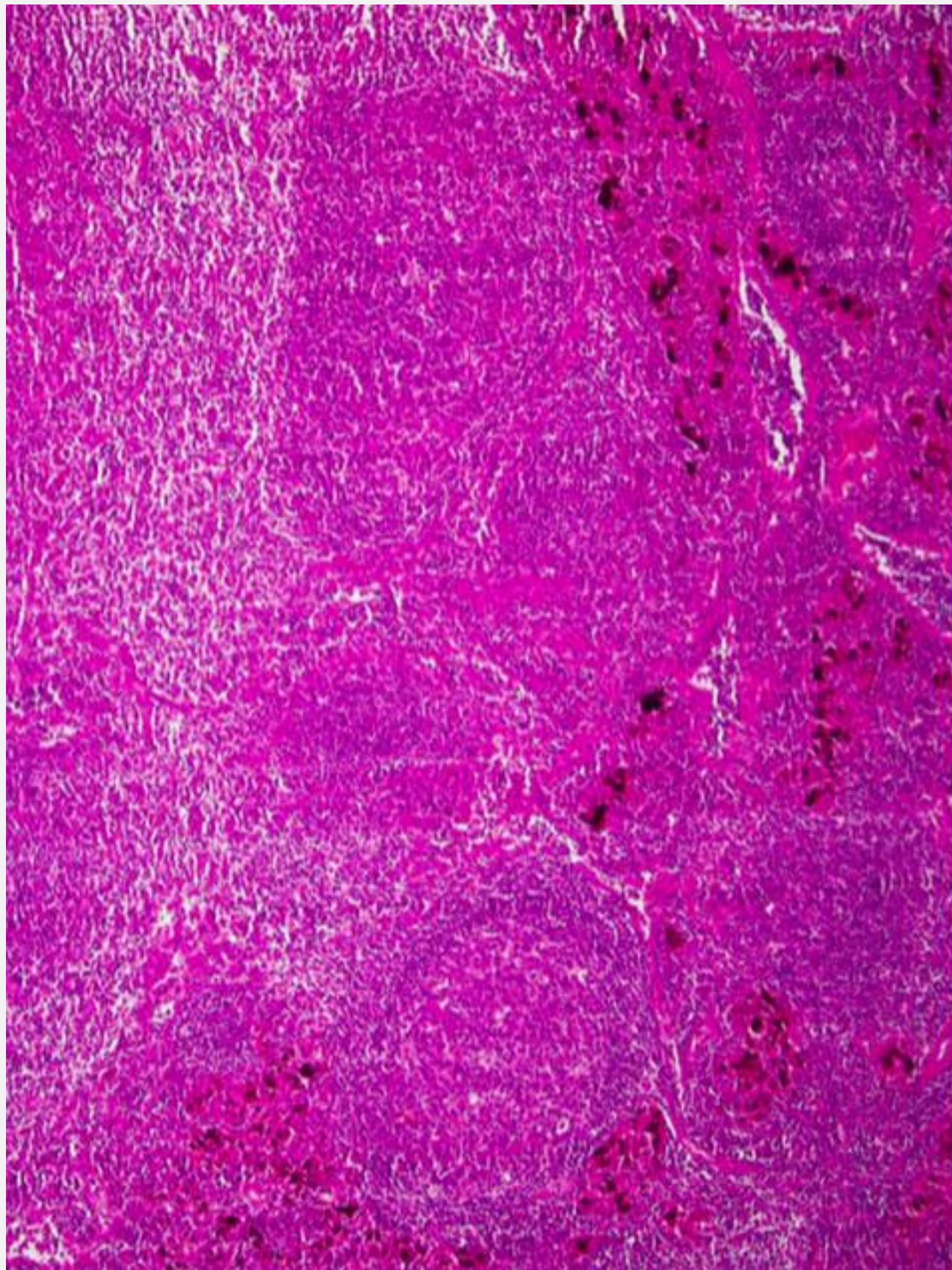
- ❖ Non-KLL tip MBL: SMZL ile benzer
- ❖ KLL tip doku bazlı MBL: tartışılmakta, progresyon bulgusu göstermeyen SLL ile tutulmuş lenf nodu;
- ❖ Proliferasyon merkezi bulunmayan KLL/SLL içeren lenf nodları ile lenf nodu büyüklüğü BT'de 1.5cm'den az olan hastalar aday gösterilmekte

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ (KLL) / KÜÇÜK LENFOSİTİK LENFOMA (SLL)

- ❖ Sitopeni ve hastalık ile ilişkili semptom varlığında, çevre kanda KLL hücreleri $< 5 \times 10^9 / L$ olması tanı için yeterli değil (ekstramedüller belirtiler hariç)
- ❖ Hastalığı tanımlayacak mutasyon mevcut değil
- ❖ **TP53, NOTCH1, SF3B1, ATM, BIRC3** gibi potansiyel klinik önemi olan mutasyonlar tanımlandı
- ❖ **Proliferasyon merkezlerinde**
 - %30 oranında Siklin D1 ekspresyonu
 - Myc protein ekspresyonu
 - *Büyük konfluent ve/veya yüksek proliferasyon mevcutsa* bağımsız kötü prognoz

**FOLİKÜLER LENFOMA (FL),
IN SITU FOLİKÜLER **NEOPLAZI** (ISFN),
PEDIATRİK TIP FL
VE DİĞER İLİŞKİLİ LENFOMALAR**

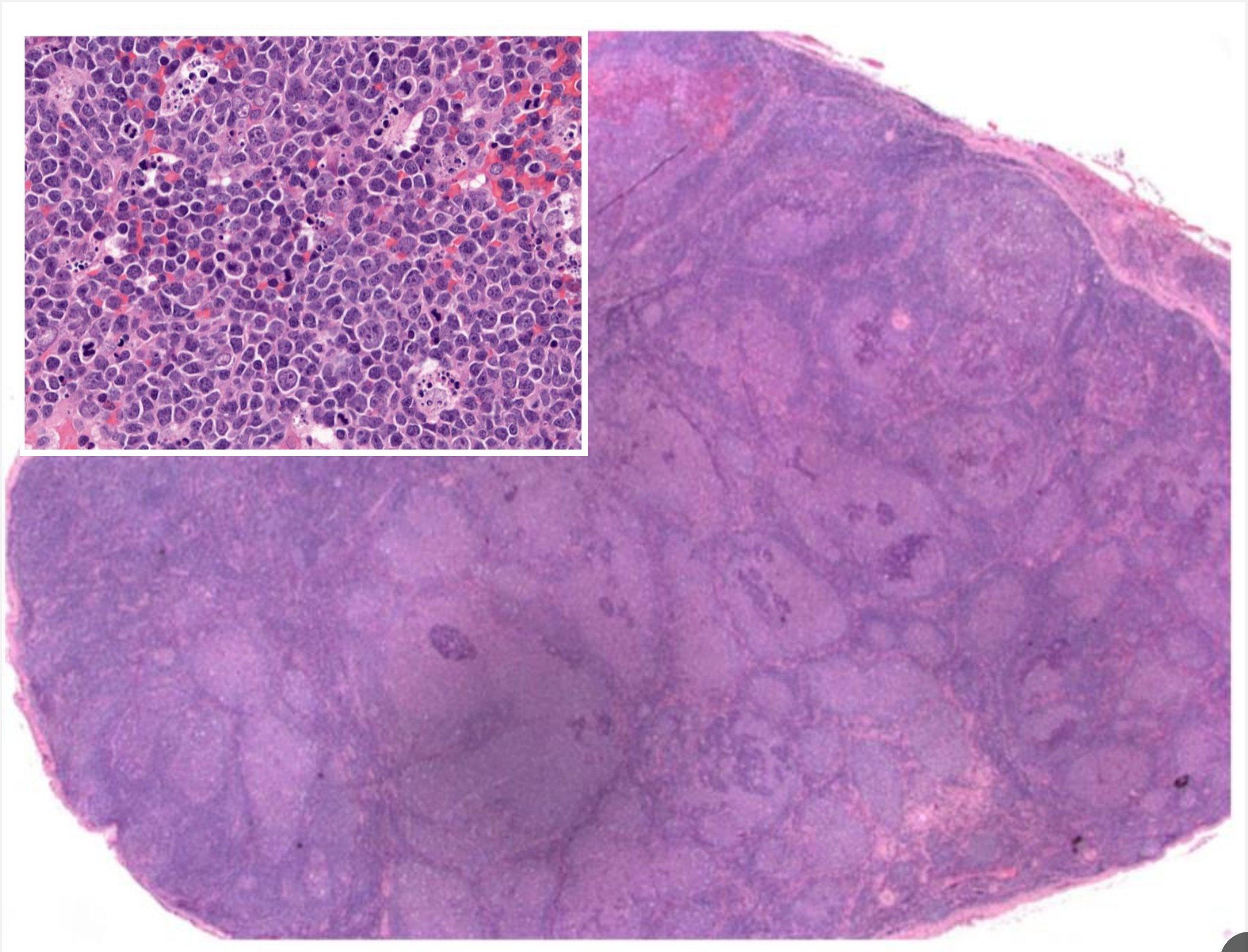
- ❖ WHO 2008: ~~In situ FL~~ WHO 2016 **In situ foliküler neoplazi** (eski kriterler geçerli)
- ❖ ISFN ; yavaş seyir, öncesinde veya senkron lenfoma + (AT: FL'nin parsiyel tutulumu); anormal folikül dağılım ve çapı lenfoma gelişim riskini göstermez
- ❖ FL'ya göre daha az kromozomal kopya sayı anomalisi
- ❖ Kanda sirküle olan yüksek düzeyde t(14;18) + lenfosit varlığı ($>10^{-4}$ total hücrelerin) FL için risk.
- ❖ ISFN'nin flow'unda FL tipte B hücreleri gösterilebilir. (İİAS'nin faydası yok, yapı görülemiyor)



IN SITU FOLLIKULER NEOPLAZI

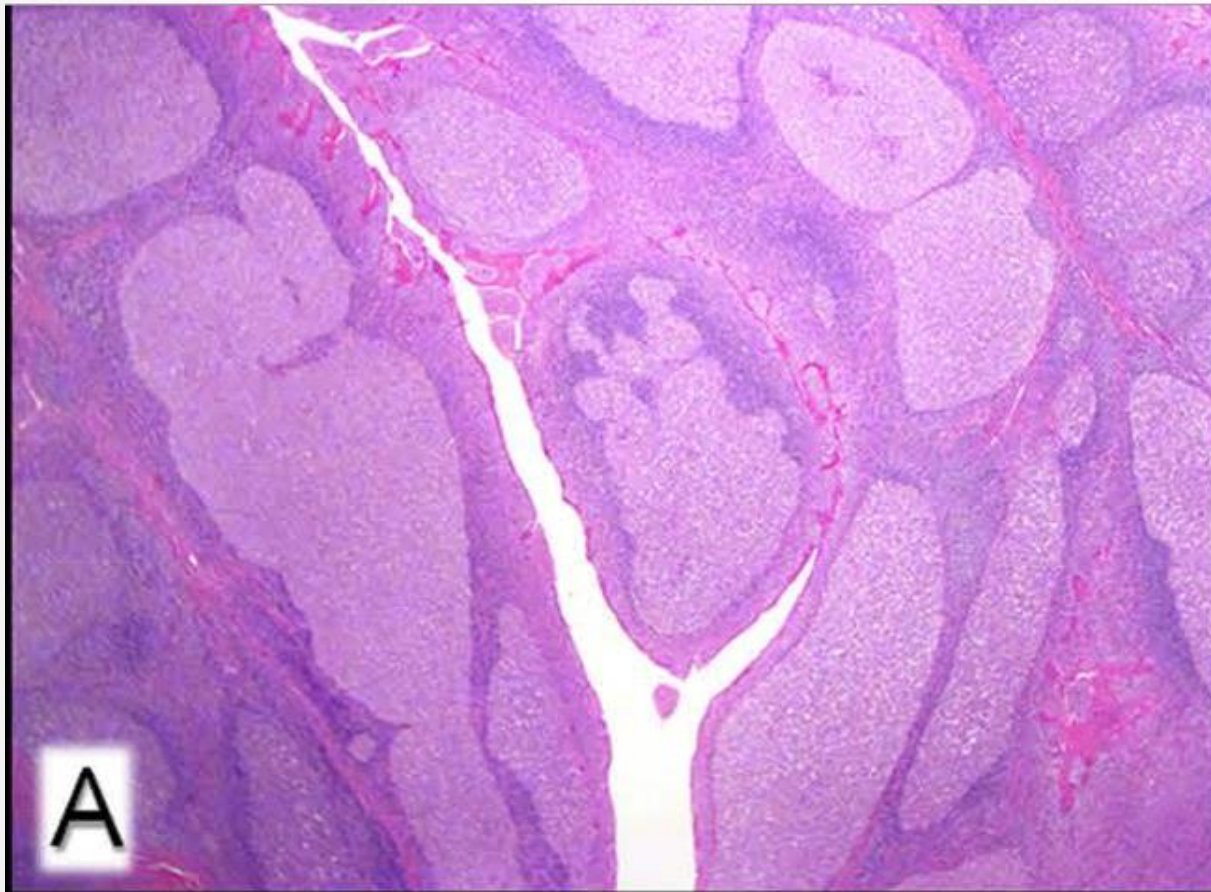
FOLİKÜLER LENFOMA (FL), IN SITU FOLİKÜLER **NEOPLAZI** (ISFN), **PEDIATRİK TIP FL** VE DİĞER İLİŞKİLİ LENFOMALAR

- ❖ **Pediatric tip FL** ayrı bir antite, erişkinlerde de görülebiliyor. (~~Pediatric FL~~)
- ❖ Çocuk, genç erişkin nadiren ileri yaşta
- ❖ Klasik sentroblast ve sentrosit yerine, blastoid morfolojide foliküler merkez hücresi içeren büyük ekspansil yüksek proliferasyon gösteren foliküller
- ❖ Bcl2 rearg. şart değil, **bcl2 protein ekspresyonu olabilir (sıklıkla -)**
- ❖ bcl6 ve Myc rearg. Yok. **CD10, bcl6 +; MUM1 -**
- ❖ kemik iliği tutulumu yok, diffüz patern yok
- ❖ neredeyse tamamı lokalize ve eksizyon dışında tedaviye ihtiyaç yok.
- ❖ AT: erişkindeki Grade 3 FL, DLBCL alanı içeren FL
- ❖ “benign klonal proliferasyon with low malignant potential”????

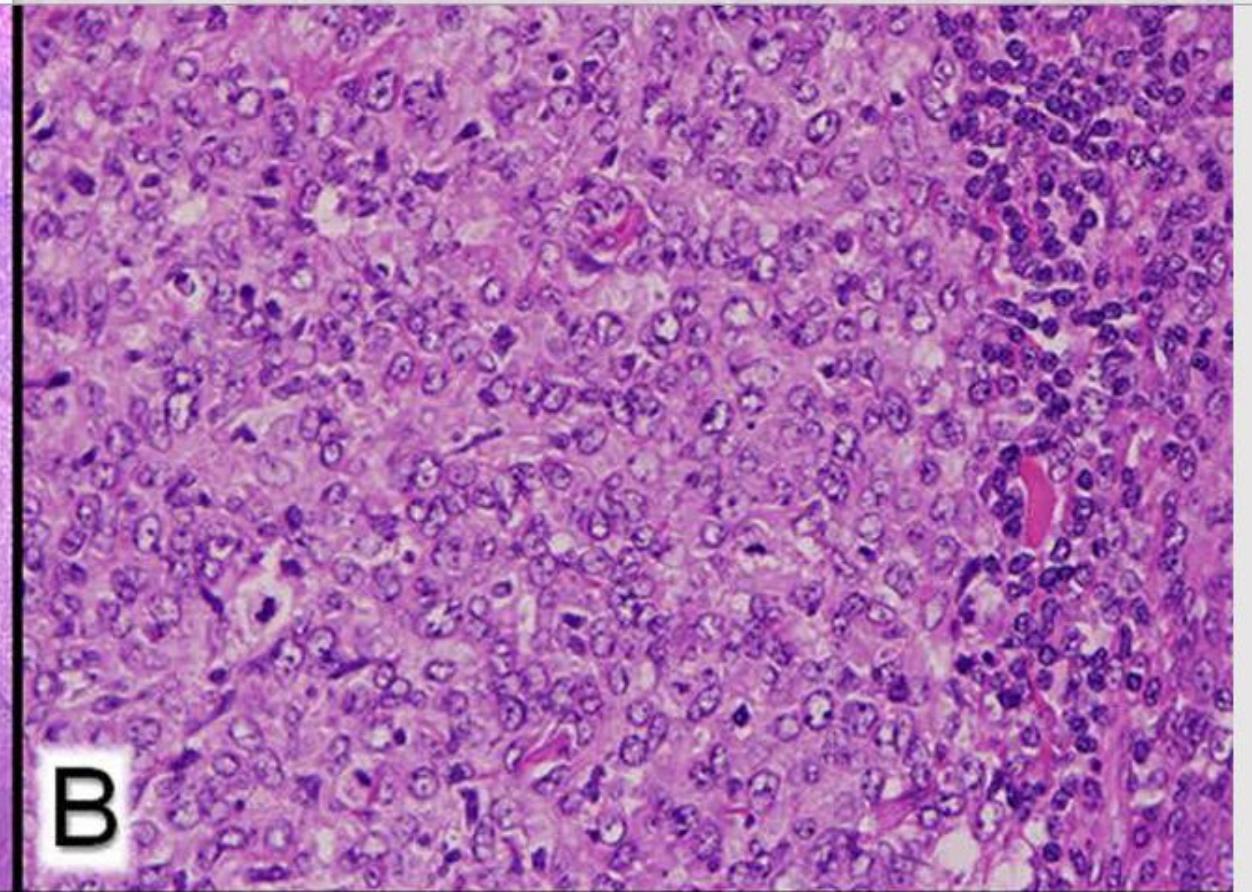


IRF4 REARANJMANI GÖSTEREN BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

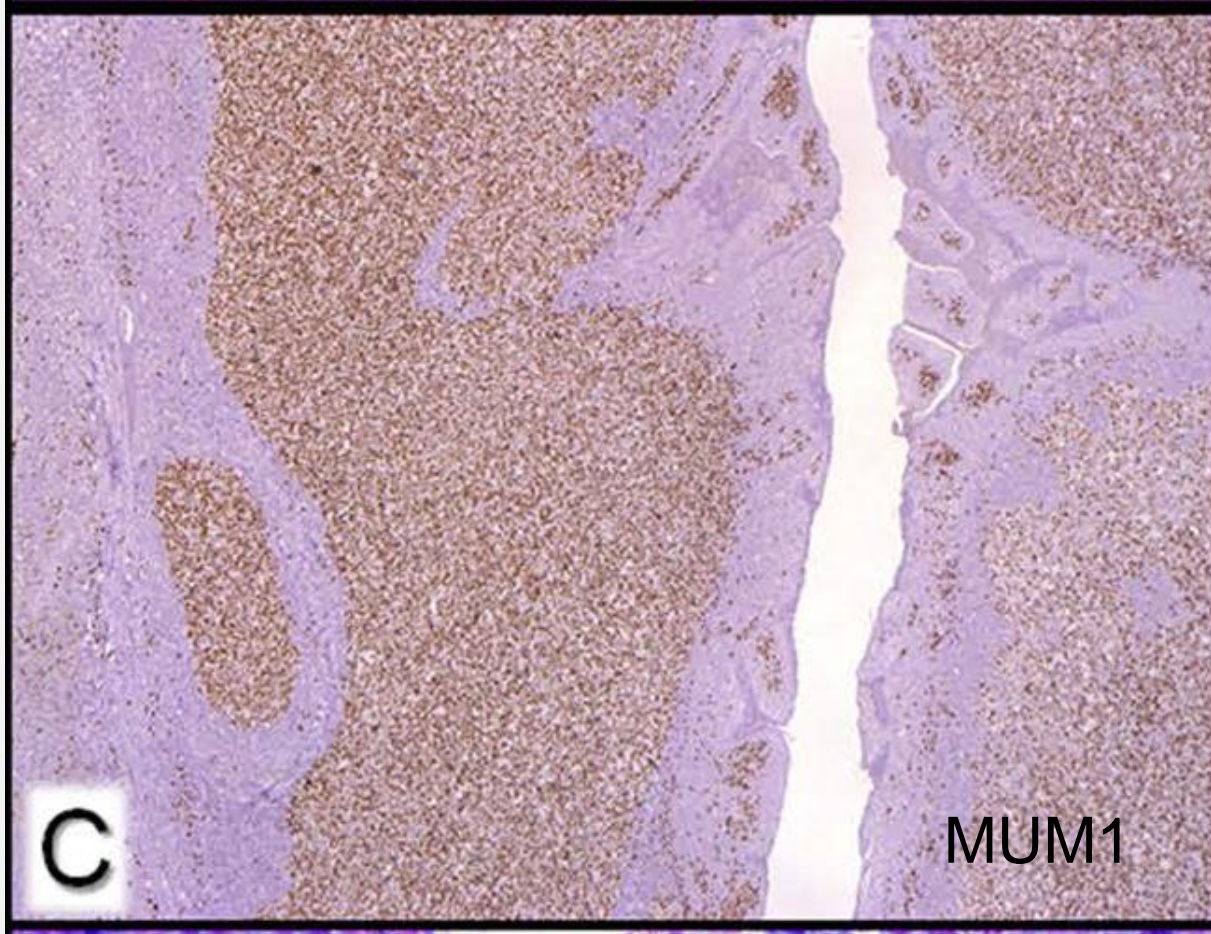
- ❖ çocuk ve genç erişkinde (3-18 yaş)
- ❖ waldeyer halkası / servikal lenf nodları
- ❖ erken evrede
- ❖ foliküler/ foliküler ve diffüz/ FL grade 3B/ DLBCL'a benzeyen pür diffüz büyüme paterni olb.
- ❖ IRF4/MUMI +++, bcl6+, ki67 yüksek
- ❖ CD10 ve bcl2 %50'den fazlasında +, bir kısmında CD5+
- ❖ GEP çalışmasında germinal merkez kökenli!!!!
- ❖ IG/IRF4 rearg. sık, bazen Bcl6 rearg. ile birlikte; ancak bcl2 rearg. yok !!!
- ❖ bazı vakalarda IRF4 rearg. yok ancak kuvvetli IRF4/MUMI ekspresyonu +
- ❖ pediatrik tip FL olgularından daha agresif, tedavi ile kür +
- ❖ **AT:** CD10 - , IRF4/MUMI + FL (DLBCL ile sıklıkla birlikte ve yaşlılarda sık)



A

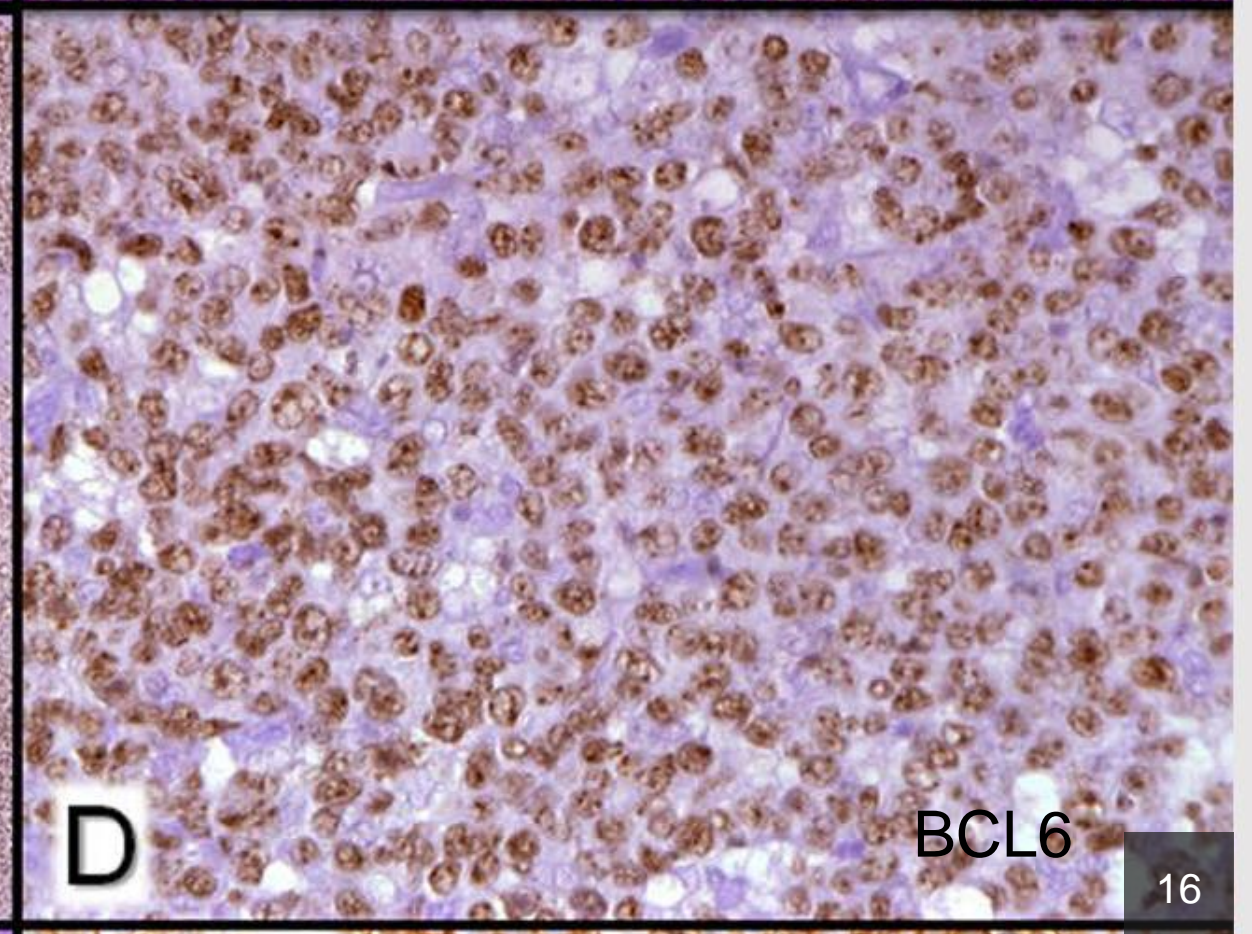


B



C

MUM1

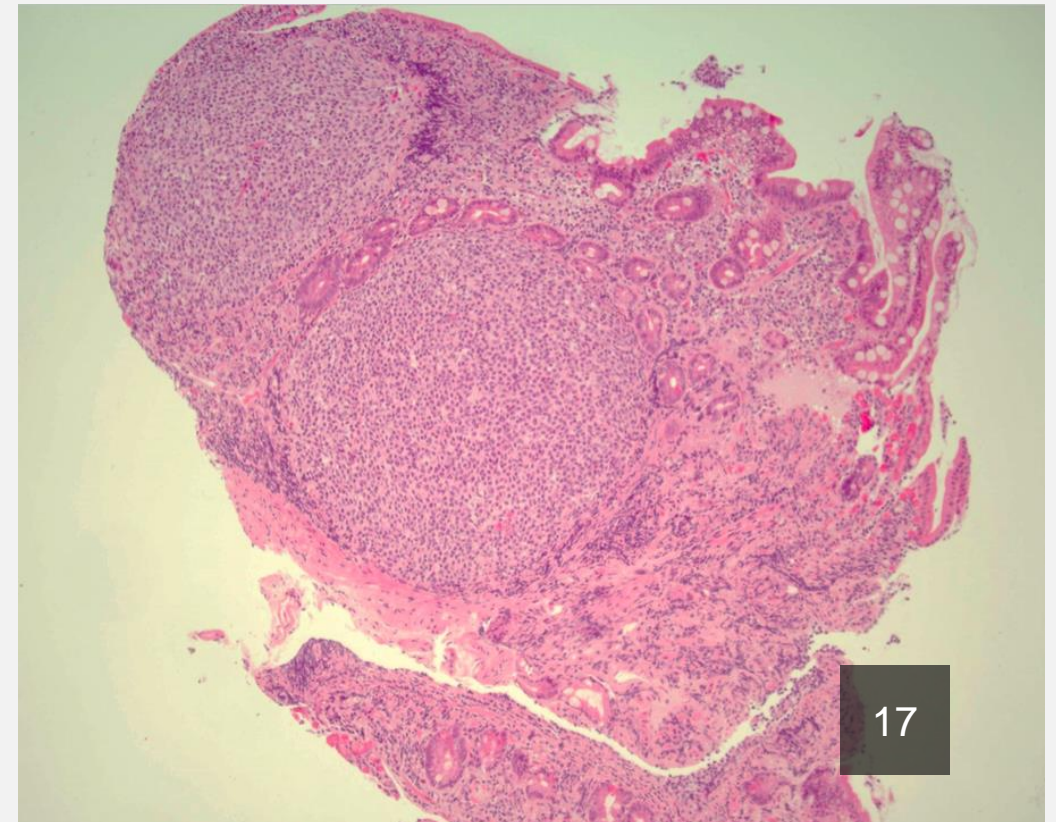
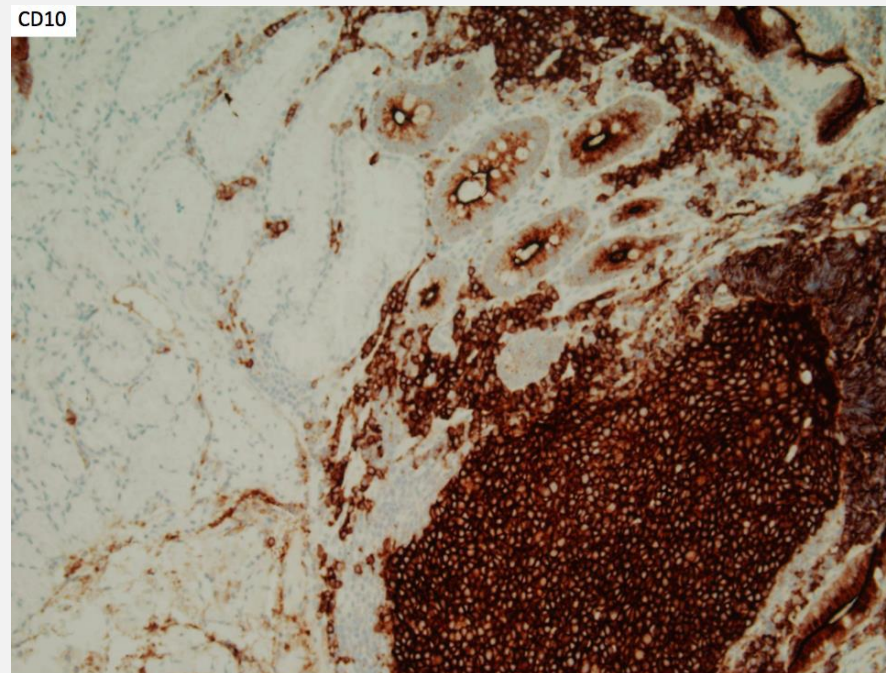


D

BCL6

DUODENAL TIP FL

- ❖ Gastrointestinal trakt FL'nin bir varyantı
- ❖ Duodenum ikinci kısımda multiple polipler
- ❖ **Lokalize** (low grade FL'dan, diğer GI trakt FL'ından farklı). Primer GI traktın FL'sında intestinal obstrüksiyon.
- ❖ **ISFN ve ENMZL ile overlap**
- ❖ çok iyi prognoz (watch and wait)

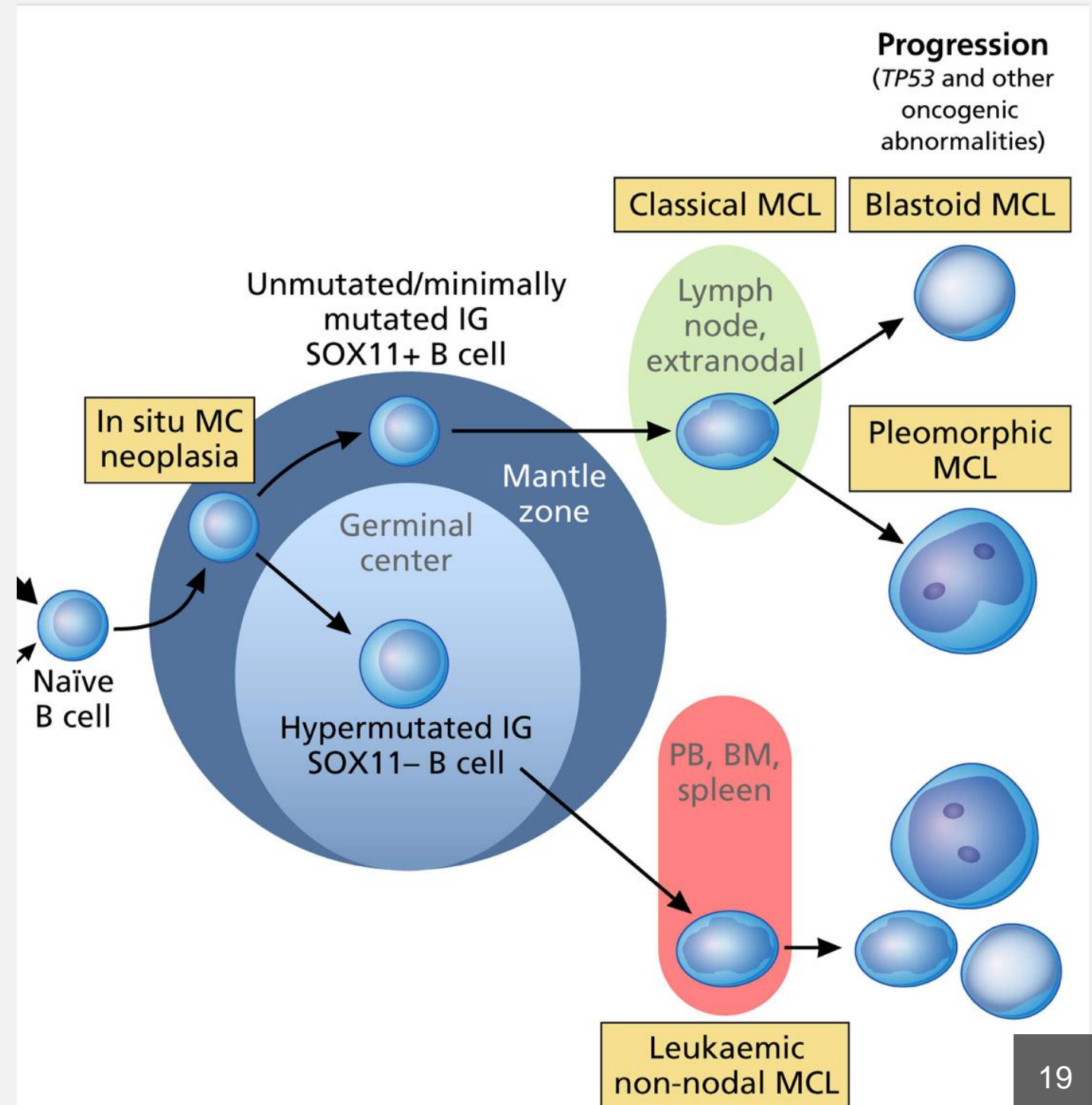
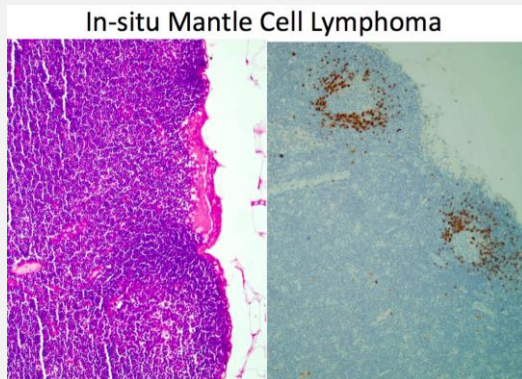


DIFFÜZ GÖRÜNÜMLÜ FL

- ❖ Örnekleme hatası olabilir
- ❖ geniş alanda diffüz low grade FL;
- ❖ büyük lokalize inguinal kitle,
- ❖ **bcl2 rearg. yok,**
- ❖ **Ip36 del +** (spesifik değil)

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA (MCL), LÖSEMİK NONNODAL MCL, INSITU MANTLE HÜCRELİ NEOPLAZİ (ISMEN)

- ❖ Agressif, tedavi edilemeyen küçük B hücreli lenfoma
- ❖ iki indolent varyant tanımlandı. (iki farklı yolak mevcut)
- ❖ SOX11 - hipermutated IGHV olan **lökemik nonnodal MCL** indolent seyirli, TP53 eklenirse agresif hastalık
- ❖ **ISMEN**: progresyon yavaş, insidental, ISFN'den çok daha nadir
 - ❖ Siklin D1 + mantle zon lenfositleri,
 - ❖ **AT**: mantle zon patern gösteren MCL'dan ayırt edilmeli



KÜÇÜK B HÜCRELİ LENFOID NEOPLAZİLERDE YENİ MOLEKÜLER / SİTOGENETİK ÇALIŞMALAR

❖ NGS !!!!!

❖ **BRAF V600E** +**HCL** (HCL-v ve diğer small B cell lenfomalarında yok!)

❖ **MAP2K1** + (MEK1'i kodlar, BRAF downstream) **HCL-v**'in yarısında +

❖ **MYD88 L256P** mutasyonu **LPL / WM** ve **Ig M tipte MGUS**'ların büyük bir kısmında, ABC tip DLBCL'in %30'unda , primer kutanöz DLBCL 'in %50'sinde + (Ancak **plazma hücreli Myelomda** IgM tipi dahil **negatif!!!**).



❖ IgM MGUS, LPL veya diğer B hücreli lenfomalar ile ilişkili

KÜÇÜK B HÜCRELİ LENFOID NEOPLAZİLERDE YENİ MOLEKÜLER/SİTOGENETİK ÇALIŞMALAR

❖ CLL- sitogenetik update

- TP53, NOTCH1, SF3B1, BIRC3.... kötü prognoz

❖ MCL- sitogenetik update

- ATM (%40-75), CCND1 (%35), NOTCH1, NOTCH2 (<%15)
- CCND1 rearg./cyclinD1 negatif MCL 'in %50'sinde CCND2 +

❖ FL- sitogenetik update

- CREBBP, KMT2D (MLL2) mut. erken dönemde (terapötik?)
- EZH2 mut %20-25 erken dönemde

AGRESİF B HÜCRELİ LENFOMALAR (WHO 2008)

- Prekürsör B Lenfoblastik lösemi / lenfoma
- Blastik MCL
- Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL)
- Burkitt lenfoma (BL)
- DLBCL ve Klasik tip Hodgkin lenfoma arasında özellikler gösteren, sınıflandırılamayan tip B-hücreli lenfoma (BCLUWFIBDLBCLABL)
- Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, sınıflandırılamayan (HGLUC)

BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALAR (WHO 2016)

- Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL), NOS
 - **Germinal merkez B-hücreli tip***
 - **Aktive B hücreli tip***
- T-hücrelerinden/histiositten zengin büyük B-cell lymphoma
- Santral sinir sisteminin primer diffüz büyük B hücreli lenfoması
- Primer kütanöz DLBCL, bacak tipi
- **EBV+ DLBCL, NOS***
- **IRF4 rearanjmanı gösteren büyük B hücreli lenfoma ***
- Kronik inflamasyon ile ilişkili DLBCL
- Primer mediastinal (timik) büyük B-hücreli lenfoma
- Intravasküler büyük B-hücreli lenfoma

- ALK+ büyük B-hücreli lenfoma
- Plasmablastik lenfoma
- Primer effüzyon lenfoması
- **HHV8+ DLBCL, NOS***
- Burkitt lenfoma
- **11q aberasyonlu Burkitt-benzeri lymphoma ***
- **MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 rearanjmanı gösteren yüksek dereceli B-hücreli lenfoma**
- **Yüksek dereceli B-hücreli lenfoma, NOS***
- DLBCL ve Klasik tip Hodgkin lenfoma arasında özellikler gösteren sınıflandırılmayan tip B-hücreli lenfoma

BURKITT LENFOMA

❖ NGS çalışmalarda:

❖ **TCF3** transkripsiyon faktör mutasyonu ve onun negatif regülatörü olan **ID3** **mutas.** %70 sporadik tip BL'da %40 endemik tip BL'da +

❖ TCF3 ölümsüzlük nedeni,

❖ **MYC translokasyonu - BL** var mı?????

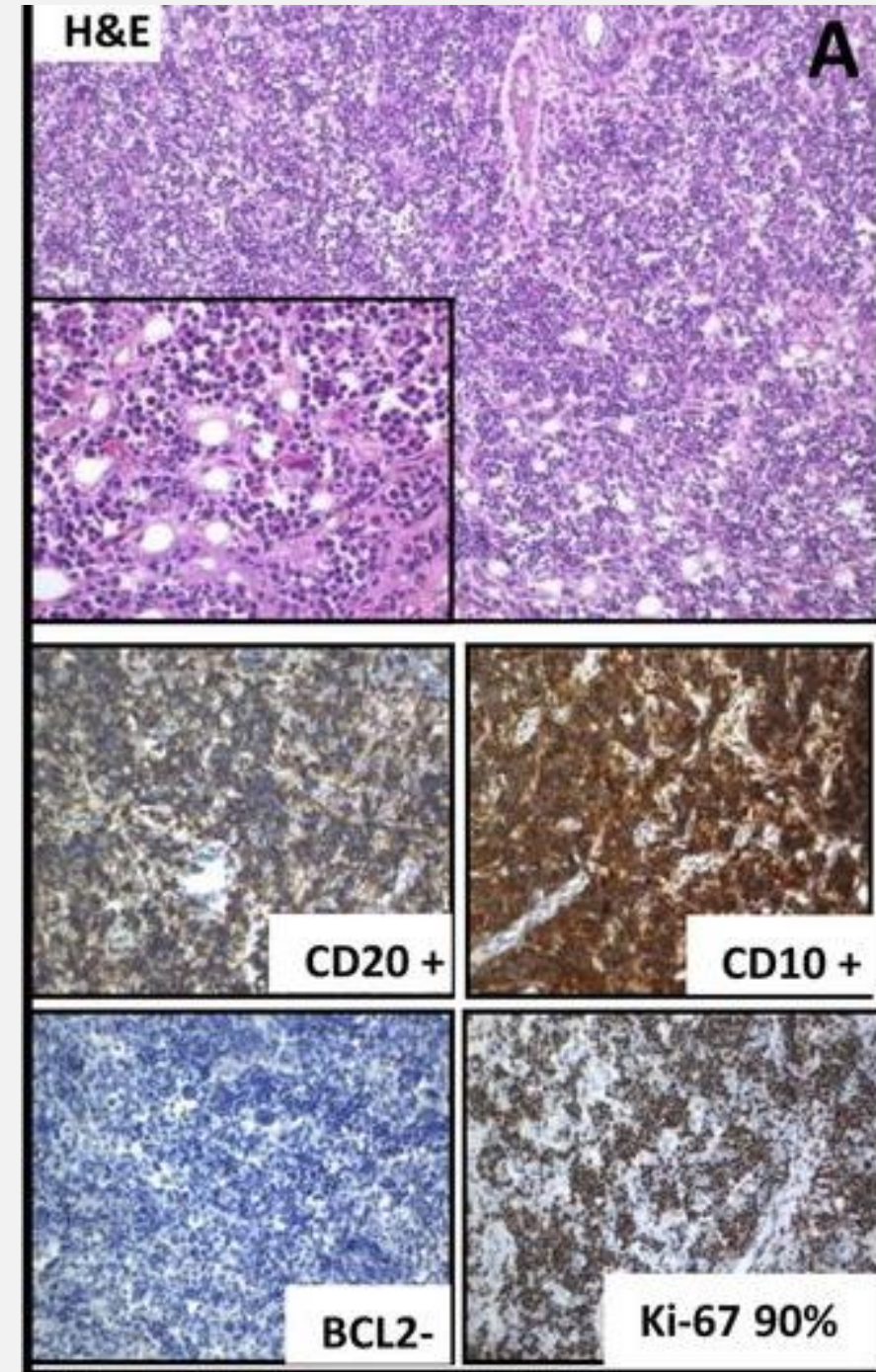
❖ morfolojik BL ile benzer, GEP ile fenotipik olarak uyumlu ancak MYC rearg. -

❖ (**11q alterasyonu+**, telomerik kayıplar)



IIQ ABERASYONLU BURKITT BENZERİ LENFOMA

- ❖ Bu tip BL kompleks karyotipte,
- ❖ MYC ekspresyonu düşük,
- ❖ Hafif sitolojik pleomorfizm,
- ❖ bazen foliküler patern ve nodal prezantasyon +
- ❖ Klinik seyir BL gibi ama vaka sayısı az.



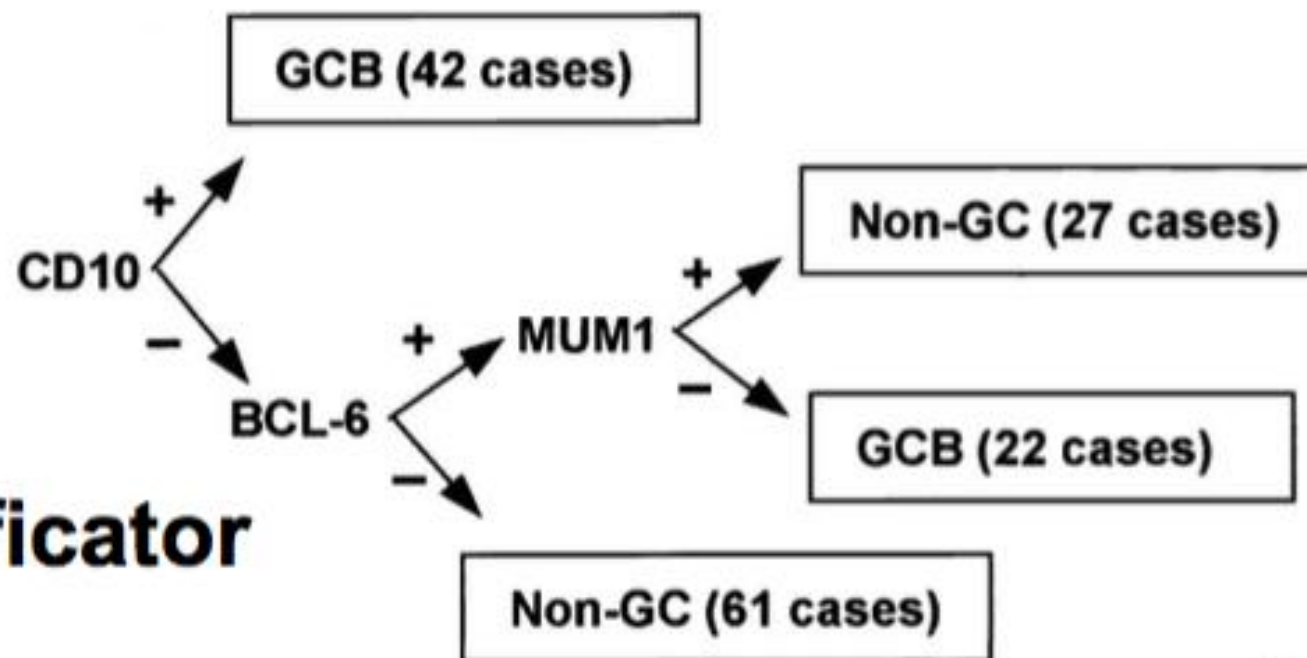
DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA (DLBCL)

- Heterojen bir grup
- Klinik suptipleri mevcut
- Morfolojik varyantlar mevcut
- WHO 2008 sınıflamasında hücre kökenini belirtmek şart değildi.
- GCB ve ABC tip DLBCL'da kromozomal alterasyonlar, sinyal yolak aktivasyonları, klinik seyir farklı
- **Cell of Origin (COO):** Hans, Visco, Choi, Tally sınıflamaları
- GCB ve ABC tip DLBCL'da kromozomal alterasyonlar, sinyal yolak aktivasyonları, klinik seyir farklı
- Immunohistokimyasal yöntem ile belirlemek mümkün

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA (DLBCL)

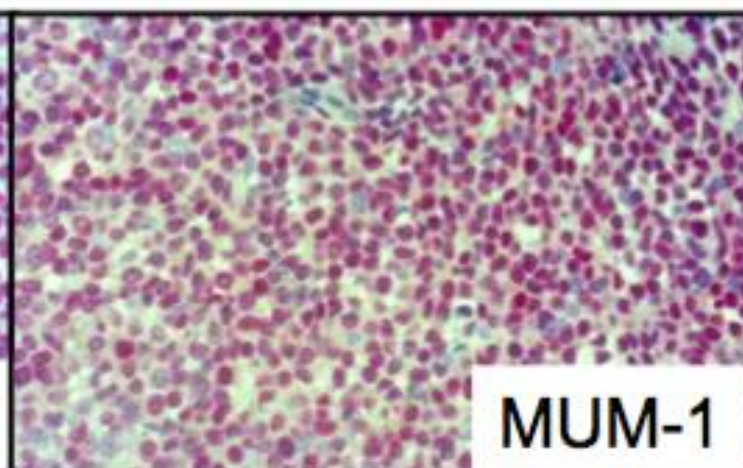
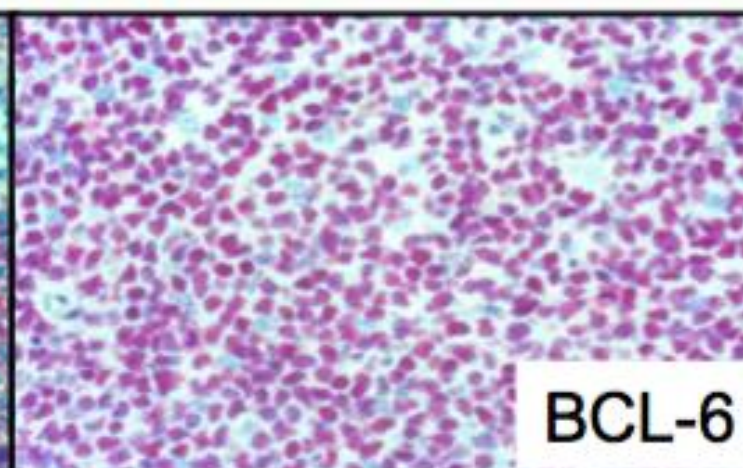
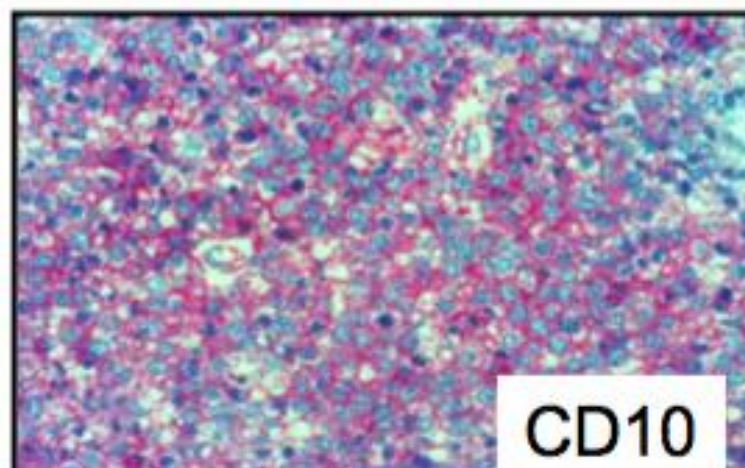
- ❖ HANS algoritmi: **CD10, bcl6, IRF4/MUM1**
- ❖ Ancak bu sınıflama moleküler kategoriler ile tam korele değil. GEP hala rutin klinik test değil
- ❖ HANS hala popüler.. IHK algoritmeleri GEP ile sınıflandırılmayan tip olan vakaların %10-15'ini tesbit edemiyor

Hans Classifier

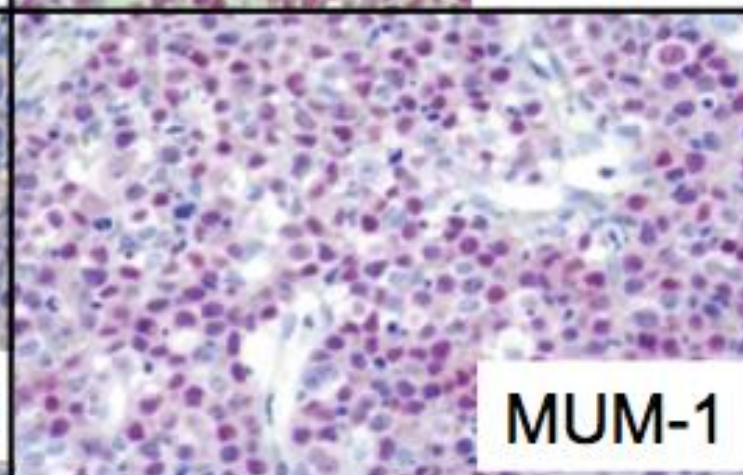
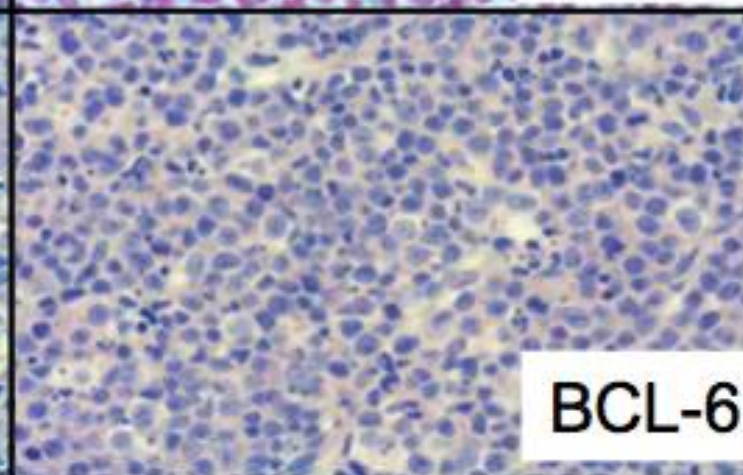
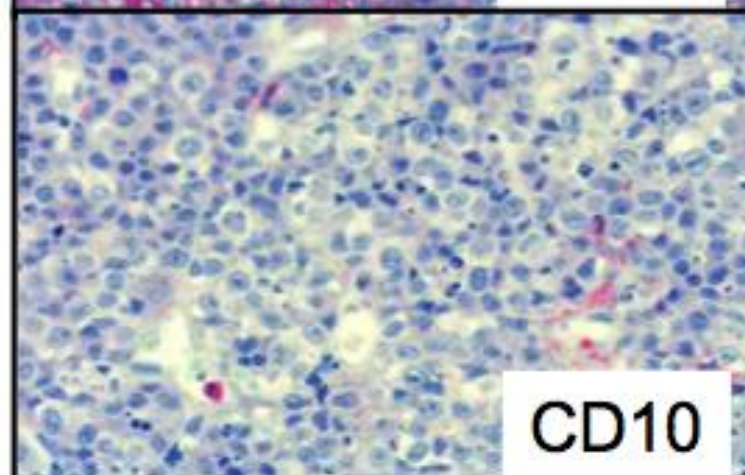


LLMPP, Hans et al., Blood, 2003

GCB

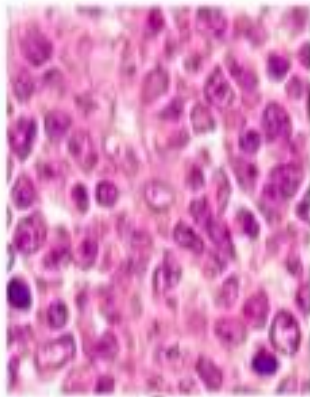


Non-GCB

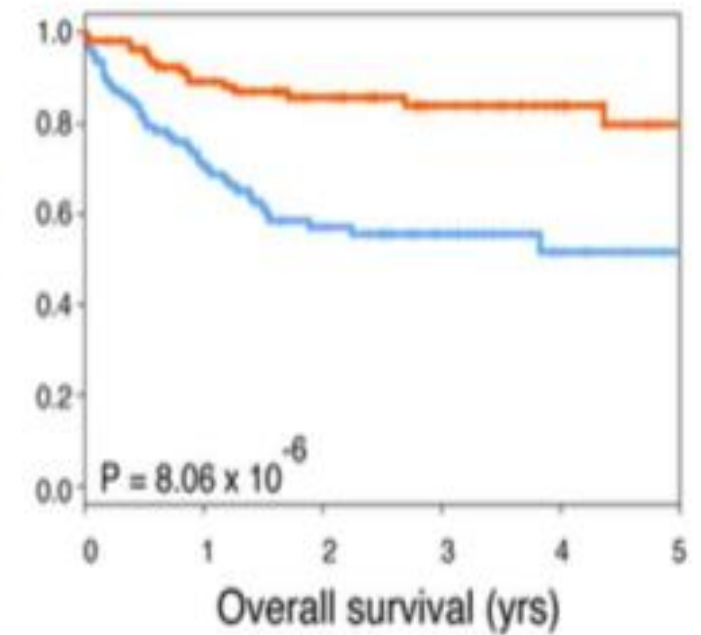
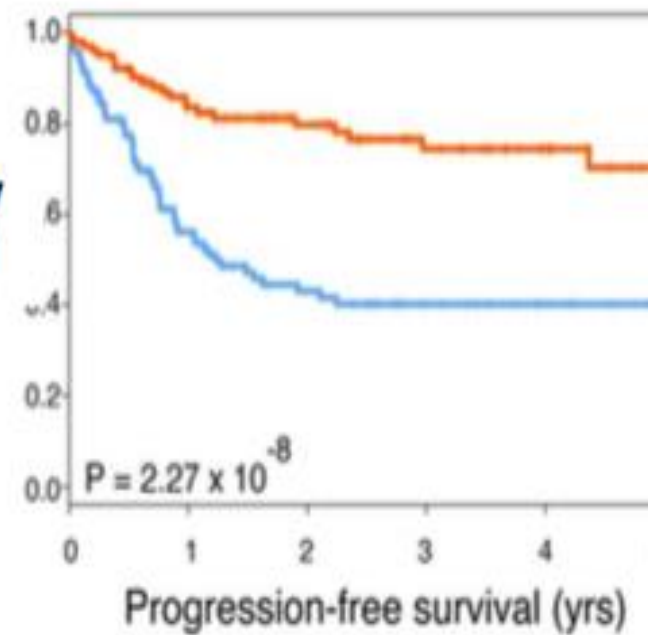
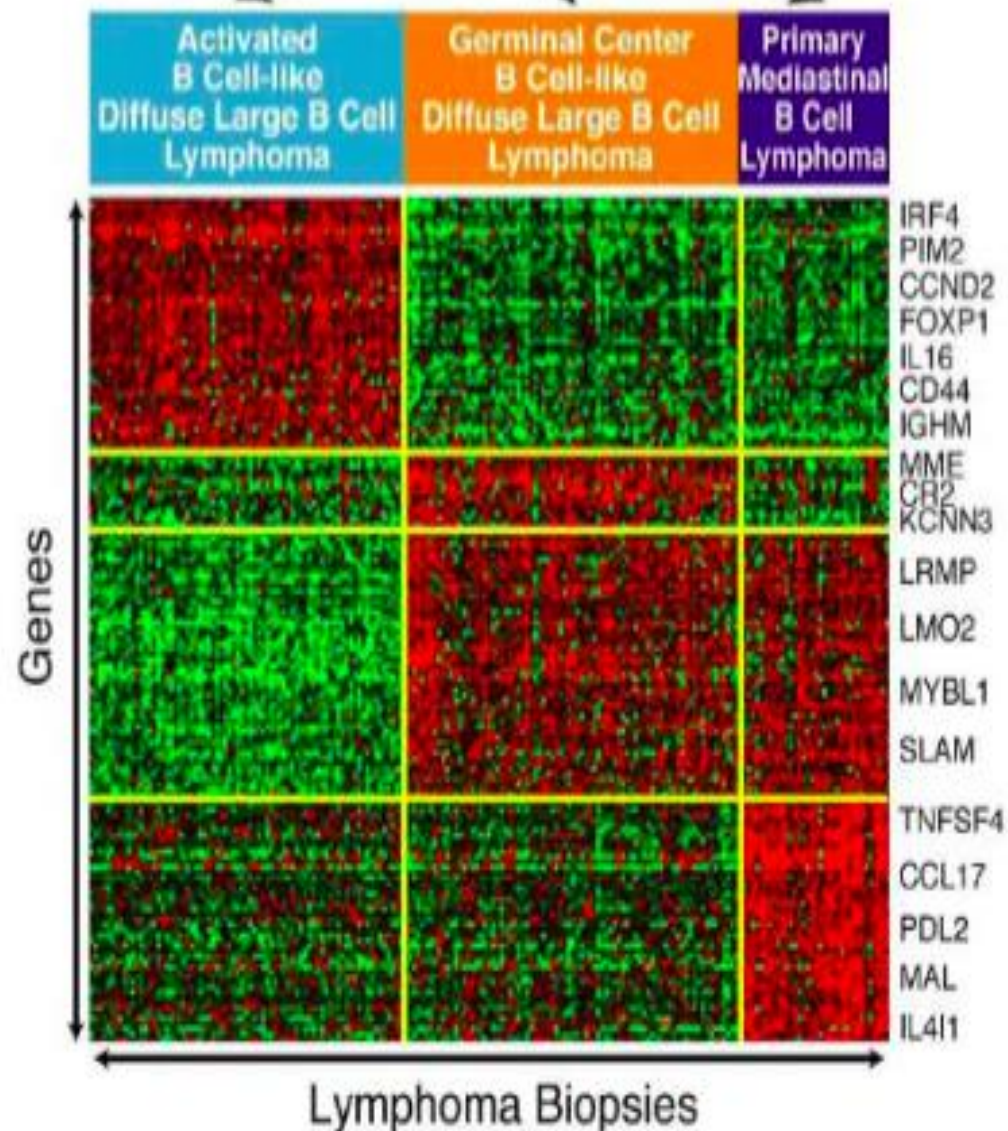


HANS	HANSm	CHOI	CHOIm	MURIS	NYMAN	TALLY	n (%)
GCB	GCB	GCB	GCB	GCB	GCB	GCB	17 (22.1%)
GCB	GCB	GCB	GCB	GCB	GCB	ABC	1 (1.3%)
GCB	GCB	GCB	GCB	GCB	ABC	GCB	14 (18.2%)
GCB	GCB	GCB	ABC	GCB	ABC	GCB	2 (2.6%)
GCB	GCB	GCB	ABC	GCB	ABC	ABC	4 (5.2%)
GCB	GCB	ABC	GCB	GCB	ABC	ABC	2 (2.6%)
GCB	GCB	ABC	ABC	GCB	ABC	ABC	1 (1.3%)
GCB	ABC	ABC	ABC	GCB	ABC	ABC	1 (1.3%)
ABC	GCB	ABC	GCB	GCB	GCB	GCB	1 (1.3%)
ABC	GCB	ABC	GCB	GCB	GCB	ABC	2 (2.6%)
ABC	GCB	ABC	ABC	GCB	ABC	ABC	2 (2.6%)
ABC	ABC	GCB	ABC	ABC	ABC	GCB	1 (1.3%)
ABC	ABC	GCB	ABC	ABC	ABC	ABC	4 (5.2%)
ABC	ABC	ABC	GCB	GCB	ABC	ABC	1 (1.3%)
ABC	ABC	ABC	GCB	ABC	ABC	ABC	1 (1.3%)
ABC	ABC	ABC	ABC	GCB	ABC	ABC	6 (7.8%)
ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	17 (22.1%)

Diffuse Large B Cell Lymphoma



Probability of Survival



■ GCB DLBCL

■ ABC DLBCL

Different outcomes after R-CHOP treatment

Lenz et al. LLMPP 2008

DLBCL- NGS

- ❖ *TP53* inaktivating mutasy., immunsurvilans ile ilgili genlerde (*B2M*, *CD58*), epigenetik regulator alterasyonları, *bcl6* onkojenik aktivasyon
- ❖ **GC-DLBCL**: histonmetil transferaz *EZH2*, *bcl2* translokasyonları, hücre motilite regülatörü *GNA13*
- ❖ **ABC-DLBCL** : *BCR/TLR* ve *NFKB* yolağındaki aktive edici mutasyonlar (*MYD88*, *CD79A*, *CARD11*, *TNFAIP3*)

GCB-DLBCL harbor distinct genetic alterations

- | | |
|-------------------------------|-----|
| • <i>t</i> (14;18) | 35% |
| • <i>GNA13</i> mut | 25% |
| • <i>CREL</i> amp | 30% |
| • <i>EZH2</i> mut | 20% |
| • <i>PTEN</i> del | 10% |
| • MTOR activation | |
| • MYC and BCL2 Rearrangements | |
| • BCL6 expression | |

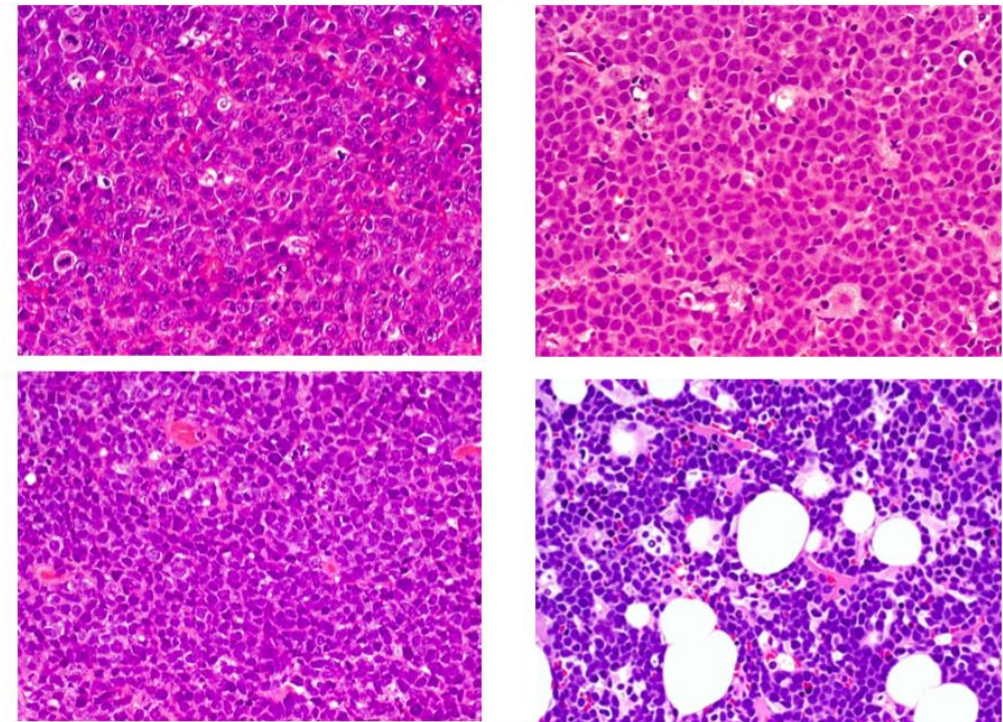
MYC VE BCL2 VEYA BCL6 TRANSLOKASYONU GÖSTEREN / GÖSTERMEYEN YÜKSEK DERECELI B HÜCRELI LENFOMA

- ❖ **WHO2008:** ~~DLBCL ve BL arasında özellikler gösteren sınıflandırılamayan tip B hücreli lenfoma~~
- ❖ **WHO 2016:** **MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 translokasyonu gösteren/göstermeyen Yüksek dereceli B hücreli lenfoma**
 1. **MYC ve BCL2 veya BCL6 translokasyonu gösteren yüksek dereceli B hücreli lenfoma**
 2. **MYC ve BCL2 veya BCL6 translokasyonu göstermeyen yüksek dereceli B hücreli lenfoma, *Yüksek dereceli B hücreli Lenfoma, NOS***

DLBCL- MYC ALTERASYONU

- ❖ MYC rearanjmanı + BCL2 ve/veya BCL6 translokasyonu ile DLBCL, NOS'ların %5-15'inde
- ❖ **MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 translokasyonu içeren yüksek dereceli B hücreli lenfoma (HGBL with MYC+bcl2/bcl6) = DOUBLE HİT / TRİPLE HİT LENFOMA**
- ❖ FL, ve MCL MYC translokasyonu içerse de bu kategori dışında tutuluyor.
- ❖ Burkitt lenfomaya benzer (Burkittness)
- ❖ Pan B hücre antijenleri +
- ❖ %64-100 **germinal merkez kaynaklı**

DH/TH Morphology

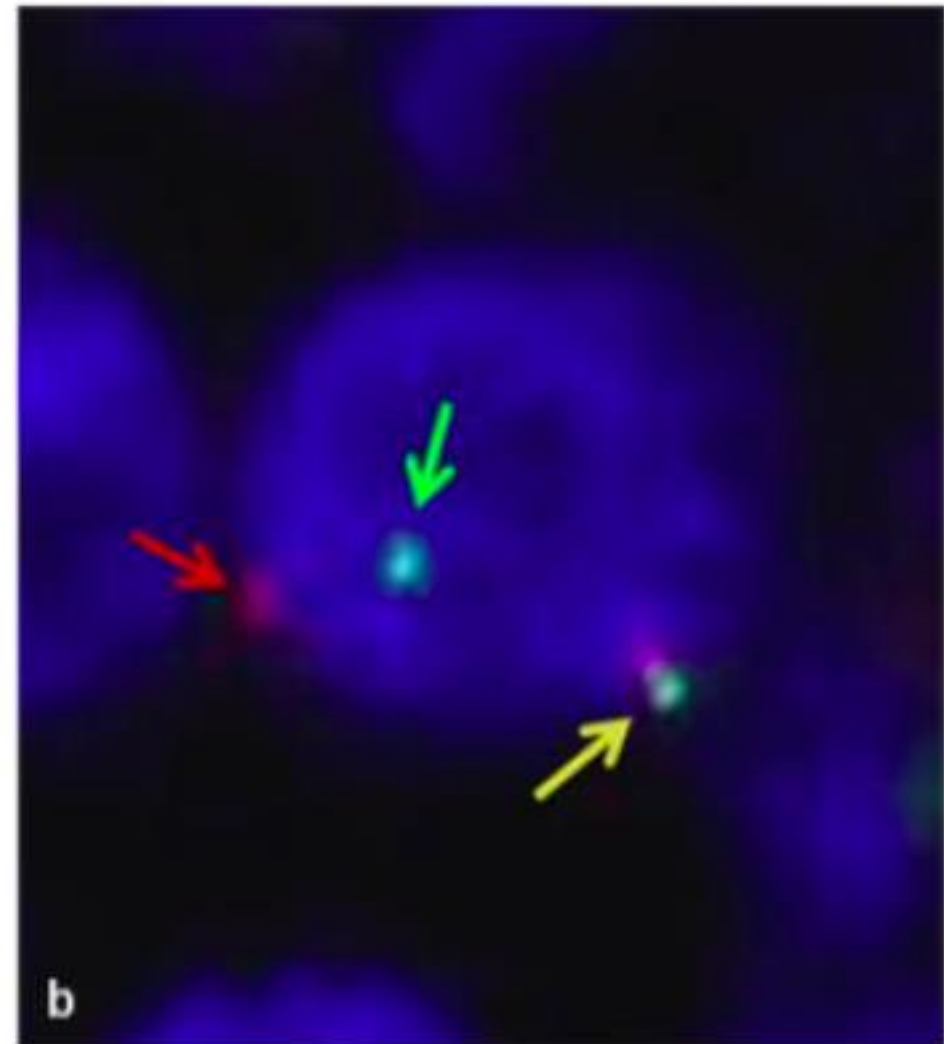


IGH/MYC Rearrangements are seen exclusively in GCB

Scott et al. JCO 2015

Staiger and the GHGLSG unpublished

Double Hit MYC/BCL2	13/15 GCB
Double Hit MYC/BCL6	1/3 GCB 2/4 ABC 1/3 Unclass.
Triple Hit MYC/BCL2/BCL6	3/3 GCB



RICOVER and MegaCHOEP Study of the GHGLSG (274 patients)

DLBCL- MYC ALTERASYONU

- ❖ **MYC protein ekspresyonu** DLBCL'in %30-50'sinde +. Bu vakaların %20-35'inde **BCL2 ekspresyonu +.**
- ❖ Bu vakaların çoğu **MYC/BCL2 kromozomal alterasyon içermiyor.**
- ❖ **DOUBLE EXPRESSOR (DE) LYMPHOMA**
- ❖ **MYC** için cut off **> %40,** **BCL2** için cut- off **>%50**
- ❖ DE lenfomalar diğer DLBCL'dan **daha kötü prognoza sahip,** ancak MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 translokasyonu içeren yüksek dereceli B hücreli lenfoma kadar agresif değil !!
- ❖ DE prognostik indikatör, DLBCL, NOS içinde kalacak
- ❖ DLBCL'da CD30 ekspresyonu dikkat çekici (yeni tedavi..)

MYC Deregulation by IHC (and GEP) Is Encountered in More DLBCL Than by FISH

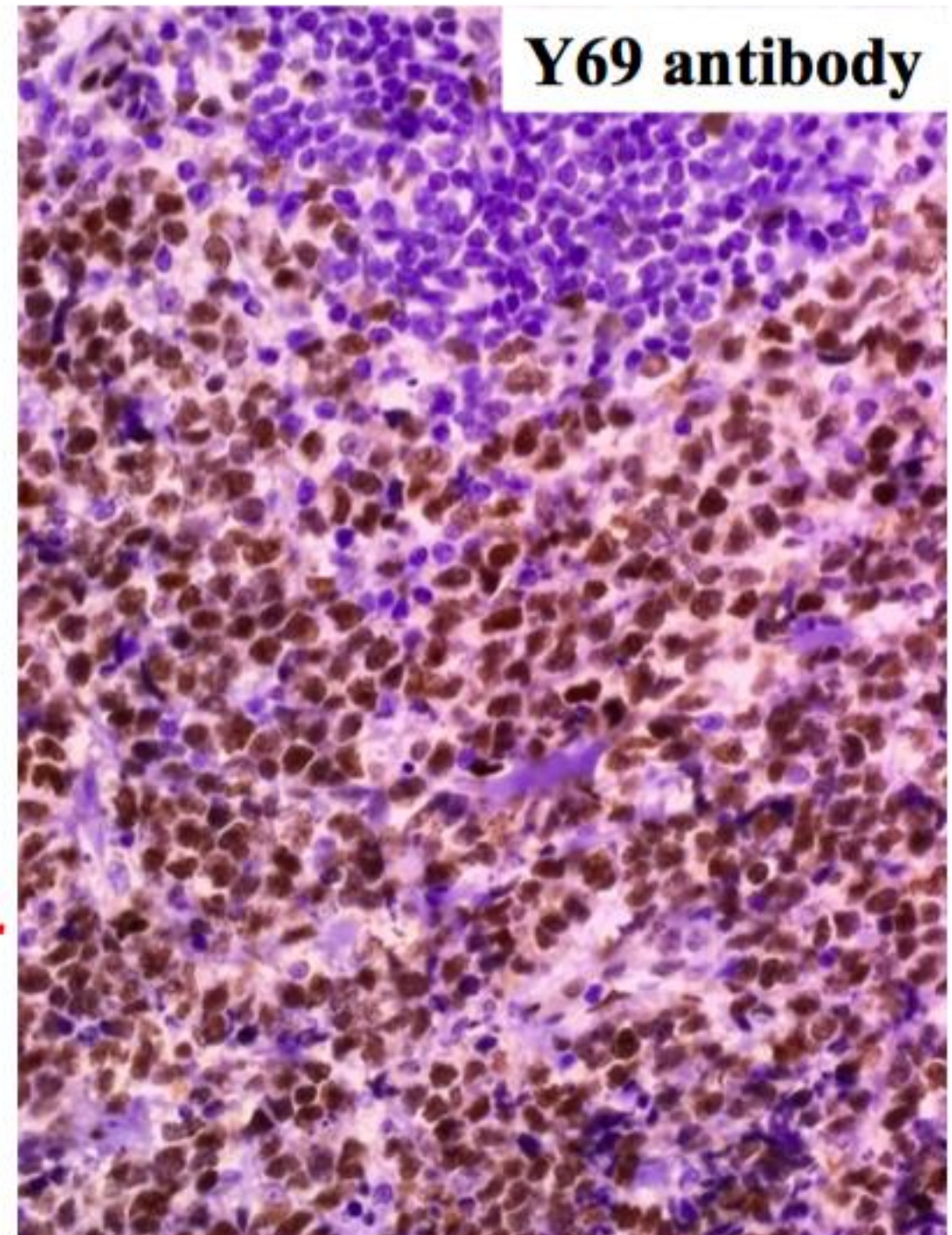
MYC FISH R **36/407 (8.8%)**

- MYC only 14/35 (40%)
- MYC/additional break 21/35 (60%)

MYC IHC+ (>40%) **90/283 (31.8%)**

- MYC R/ MYChigh 18/26 (69.2%)
- MYC nonR/MYChigh 67/241 (27.8%)

Importance of distinguishing DHL from DP lymphomas!!



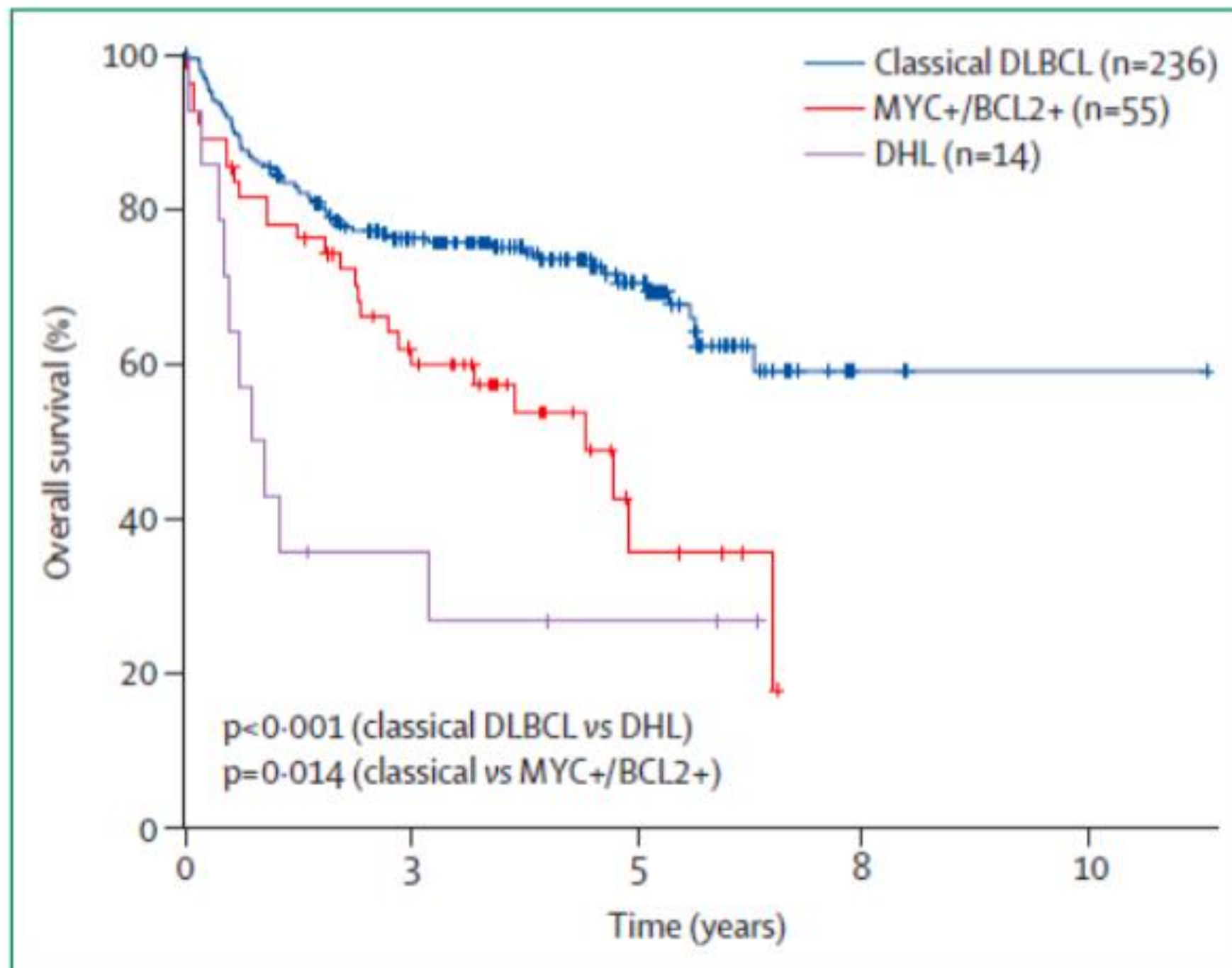


Figure 2: Double-protein-expression lymphoma has an intermediate outcome between DHL and classical DLBCL
DHL=double-hit lymphoma. DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma. Reproduced with permission from Johnson and colleagues.²⁸

FISH

- ❖ FISH'in yeri net değil; bazıları tüm DLBCL'larda MYC, BCL2, BCL6 rearrg. bakılmalı diyor, bazıları da bunların bakılma yerinin sınırlandırıyor.
- ❖ ***Germinal merkez fenotipli***
- ❖ ***ve/veya yüksek dereceli morfoloji***
- ❖ ***veya >%40 MYC + ve > %50 bcl2 + hücre varlığında***



FISH yapılmalı

YÜKSEK DERECELİ B-HÜCRELİ LENFOMA, NOS

- ❖ Blastoid veya DLBCL ve BL arasında özellik gösteren ama MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 rearrg. izlenmeyen lenfomalar

Morphology

Phenotype & cytogenetics

Diagnosis

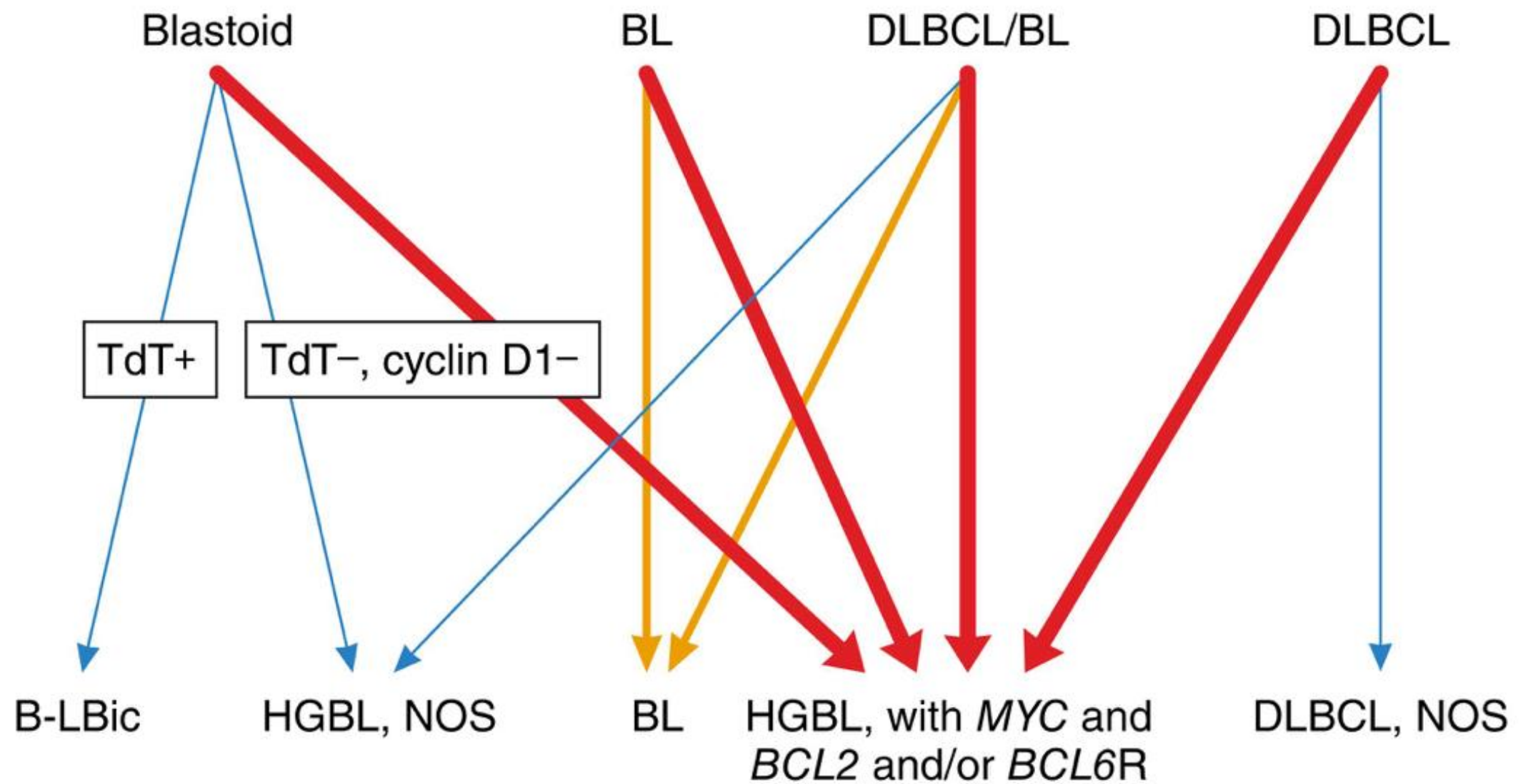


Figure 4

MYC ve BCL6 rearg+ HGBL

A

MYC ve BCL6 rearg+ HGBL

B

MYC ve BCL2 ile BCL6 rearg+ HGBL

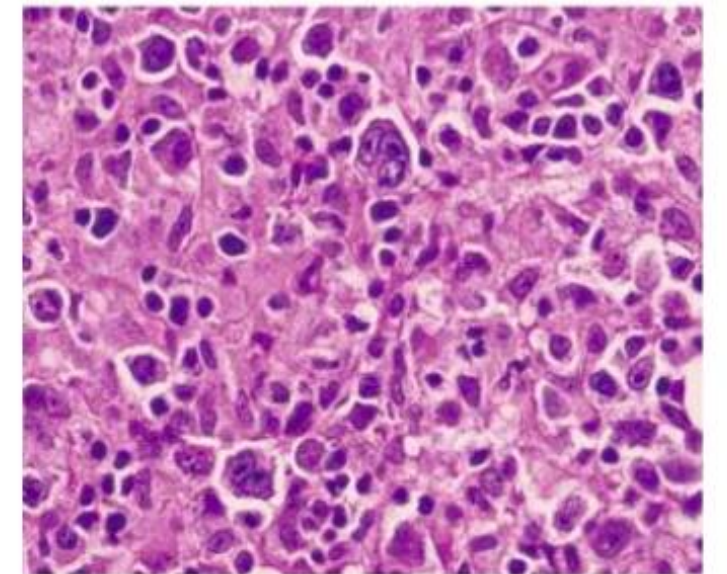
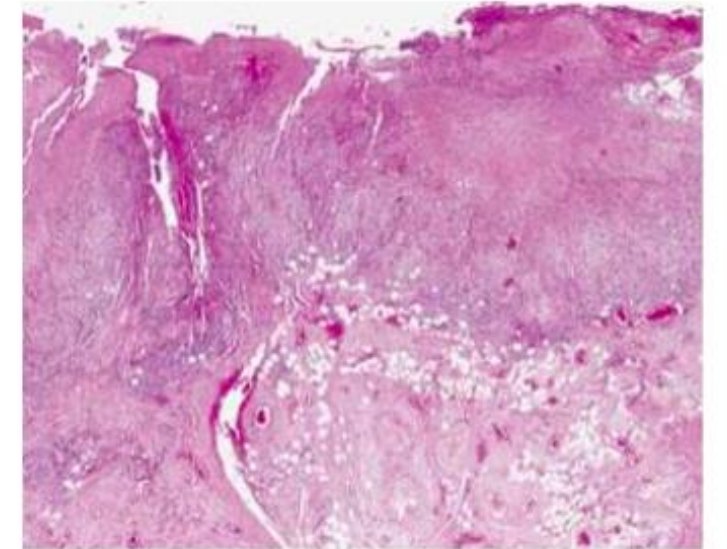
C

MYC ve BCL2 rearg+ DLBCL

D

EBV+ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA VE EBV+ MUKOKUTANÖZ ÜLSER (MCU)

- ❖ 2008 WHO'da >50 yaş üstü ve kötü prognozlu
- ❖ ~~Yaşlıların EBV pozitif DLBCL~~
- ❖ Halbuki gençlerde de görülüyor ve beklenilenden daha iyi prognozlu
- ❖ **EBV+ DLBCL, NOS** yeni adı
- ❖ **EBV+ MCU:** farklı, kendini sınırlayan büyüme potensiyali, konservatif yaklaşıma cevap + (ileri yaş veya iatrojenik immunsupresiflerde sık)



2016 WHO SINIFLAMASI MATÜR T VE NK HÜCRELİ NEOPLAZİLER

- T hücreli prolenfositik lösemi
- T hücreli geniş granüler lenfositik lösemi
- NK hücrelerin kronik lenfoproliferatif hastalıkları
- Agresif NK hücreli lösemi
- Sistemik EBV+ çocukluk çağının T hücreli lenfoması*
- Hidra vaksiniform benzeri lenfoproliferatif hastalık *
- Erişkinlerin T hücreli lösemi/lenfoması
- Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma
- Monomorfik epiteliotropik intestinal T hücreli lenfoma*
- Gastrointestinal traktın indolent T hücreli lenfoproliferatif hastalık*
- Hepatosplenik T hücreli lenfoma
- Subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
- Mikozis fungoides
- Sezary sendromu

- Primer kutanöz CD30 + T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar
Lenfomatoid papülosis
Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
- Primer kutanöz gama-delta T hücreli lenfoma
- Primer kutanöz CD8+ agresif epidermotropik sitotoksik T hücreli lenfoma
- Primer kutanöz akral CD8+ T hücreli lenfoma*
- Primer kutanöz CD4+ küçük/orta boyutta T hücreli lenfoproliferatif hastalık*
- Periferik T hücreli lenfoma, NOS
- Anjioimmunoblastik T hücreli lenfoma
- Foliküler T hücreli lenfoma*
- TFH fenotipinde nodal periferik T hücreli lenfoma*
- Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK+
- Anaplastik büyük Hücreli lenfoma, ALK-
- Meme implant ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma *

MATÜR TVE NK HÜCRELİ LENFOMALAR NODAL T HÜCRELİ LENFOMALAR: AITCL, FTCL, PTCL,NOS

- ❖ NHL'ın <%10-15'i T-NHL
- ❖ Tanıda morfolojik ve immunfenotipik özellikler kadar klinik özellikler ve lokalizasyon göz önünde bulundurulur.
- ❖ WHO 2016'da yeni geçici antiteler
- ❖ Terminolojide değişiklikler





YENİ GEÇİCİ ANTİTELER

- *Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract*
- *Primary cutaneous acral CD8+T-cell lymphoma*
- *Follicular T-cell lymphoma*
- *Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype*
- *Breast implant-associated ALCL*

ISIMLENDİRMEDE DEĞİŞİKLİK

- Systemic EBV+T-cell lymphoma of childhood
 - Systemic EBV+T-cell LPD of childhood
- Hydroa vacciniforme-like LPD
 - Hydroa vacciniforme-like lymphoma
- Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma
 - EATL type 2
- Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell LPD
 - Primary cutaneous CD4+small/medium T-cell lymphoma

Cellular of origin of T-cell lymphomas

T_H1		NF-κB IFN-γ	Subset of PTCL, NOS
T_H2		IL4 IL5 IL13	Subset of PTCL, NOS poor overall survival
T_{FH}		IL21 CXCL13	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
T_{reg}		TGF-β IL10	Adult T-cell lymphoma/leukemia (HTLV1)

Iqbal J, et al, Blood 2014;123:2915
Wang T, et al, Blood 2014;123:3007

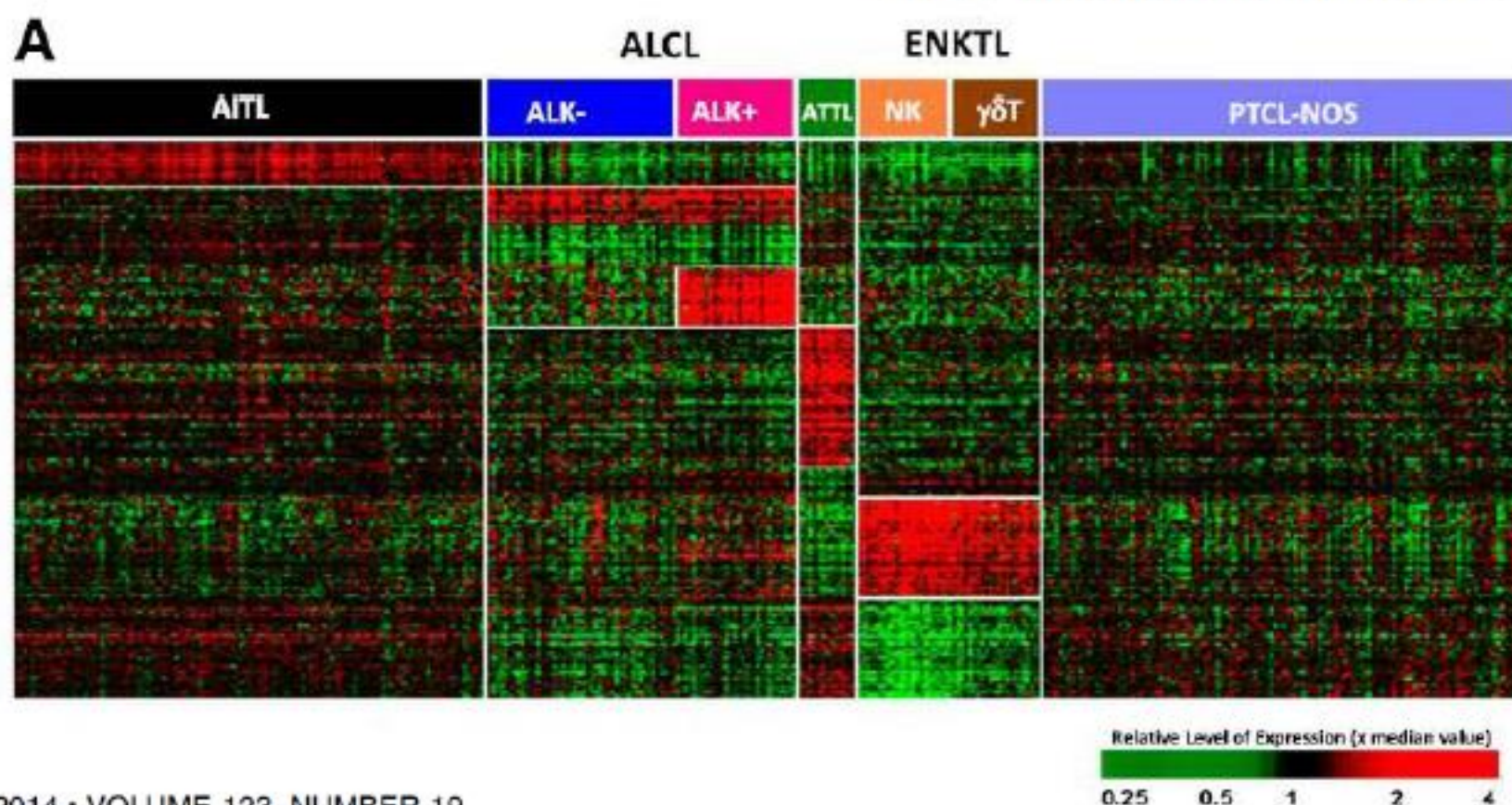
Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma

Javeed Iqbal,¹ George Wright,² Chao Wang,¹ Andreas Rosenwald,³ Randy D. Gascoyne,⁴ Dennis D. Weisenburger,⁵ Timothy C. Greiner,¹ Lynette Smith,⁶ Shuangping Guo,¹ Ryan A. Wilcox,⁷ Bin Tean Teh,⁸ Soon Thye Lim,⁸ Soon Yong Tan,⁸ Lisa M. Rimsza,⁹ Elaine S. Jaffe,¹⁰ Elias Campo,¹¹ Antonio Martinez,¹¹ Jan Delabie,¹² Rita M. Braziel,¹³ James R. Cook,¹⁴ Raymond R. Tubbs,¹⁴ German Ott,¹⁵ Eva Geissinger,³ Philippe Gaulard,¹⁶ Pier Paolo Piccaluga,¹⁷ Stefano A. Pileri,¹⁷ Wing Y. Au,¹⁸ Shigeo Nakamura,¹⁹ Masao Seto,¹⁹ Francoise Berger,²⁰ Laurence de Leval,²¹ Joseph M. Connors,⁴ James Armitage,²² Julie Vose,²² Wing C. Chan,⁶ and Louis M. Staudt,² for the Lymphoma Leukemia Molecular Profiling Project and the International Peripheral T-cell Lymphoma Project

372 lymphoma cases

Key Points

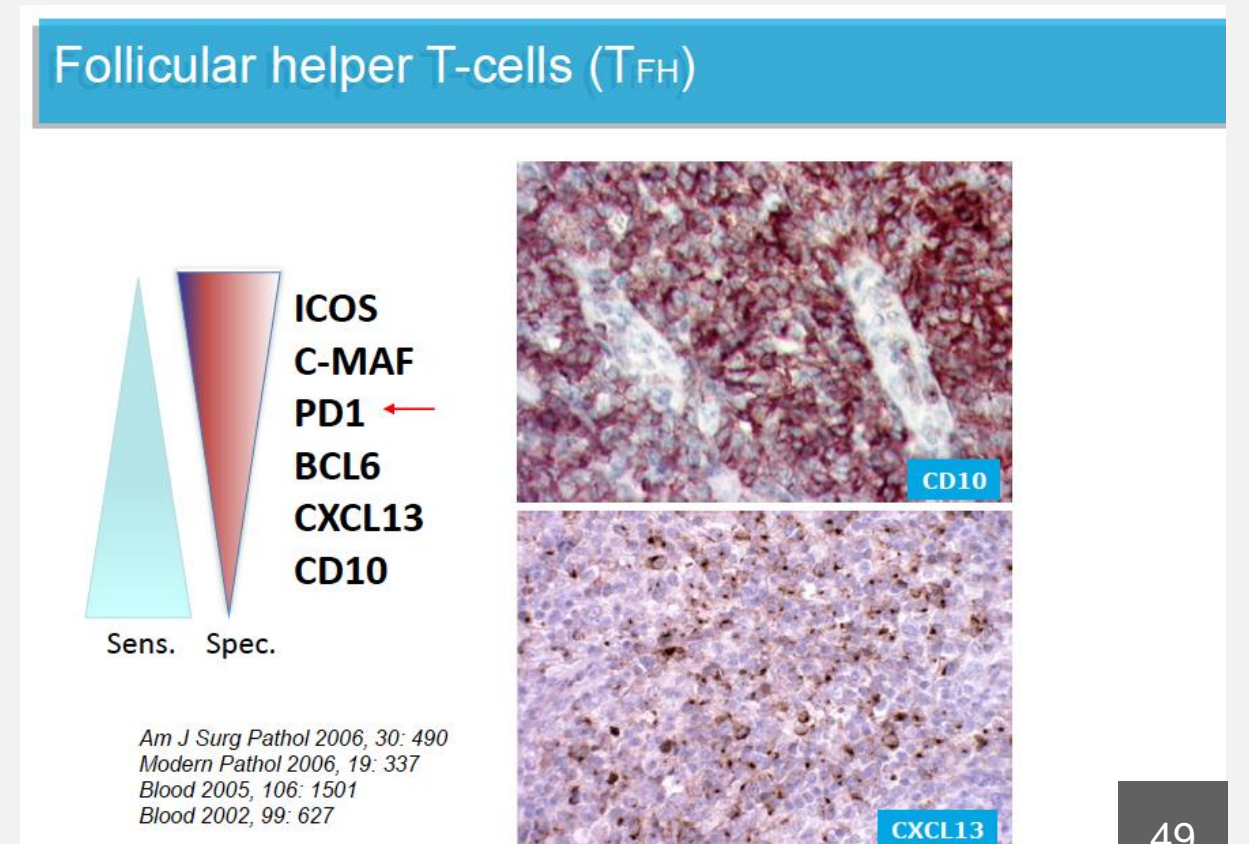
- Diagnostic signatures for PTCL subtypes and 2 novel subgroups with distinct oncogenic pathway and prognostic importance in PTCL-NOS were identified.
- Demonstrated that ALK(−) ALCL is a distinct molecular entity and the tumor microenvironment has prognostic significance in AITL patients.



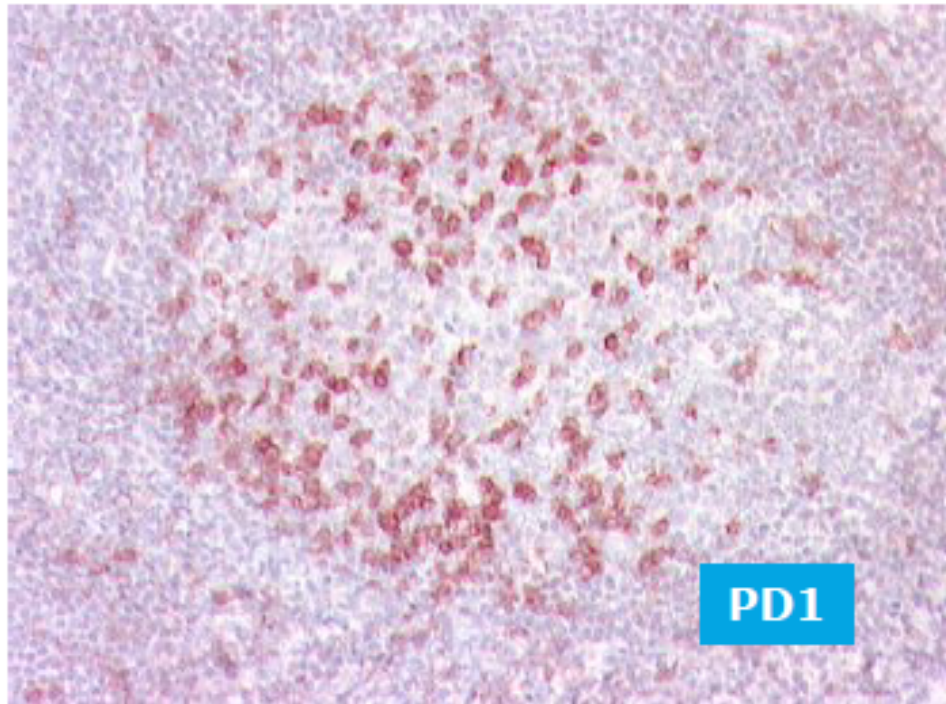
BLOOD, 8 MAY 2014 • VOLUME 123, NUMBER 19

MATÜR TVE NK HÜCRELİ LENFOMALAR NODAL T HÜCRELİ LENFOMALAR: AITCL, FTCL, PTCL,NOS

- ❖ AITL ve TFH fenotipindeki PTCL,NOS'da benzer tekrarlayan mutasyonlar var.
- ❖ TFH- related ag'den en az 2 veya 3'ü bulunmalı:
 - ❖ **CD279/PD1, CD10, BCL6, CXCL13, ICOS, SAP, CCR5**
 - ❖ **Nodal PTCL with TFH**
fenotip: FTCL ve AITCL aynı başlık altında değerlendirilecek
 - ❖ TET2, IDH2, DNMT3A, RHOA, CD28 mut +;
 - ❖ ITK-SYK veya CTLA4-CD28 gen füzyonu +



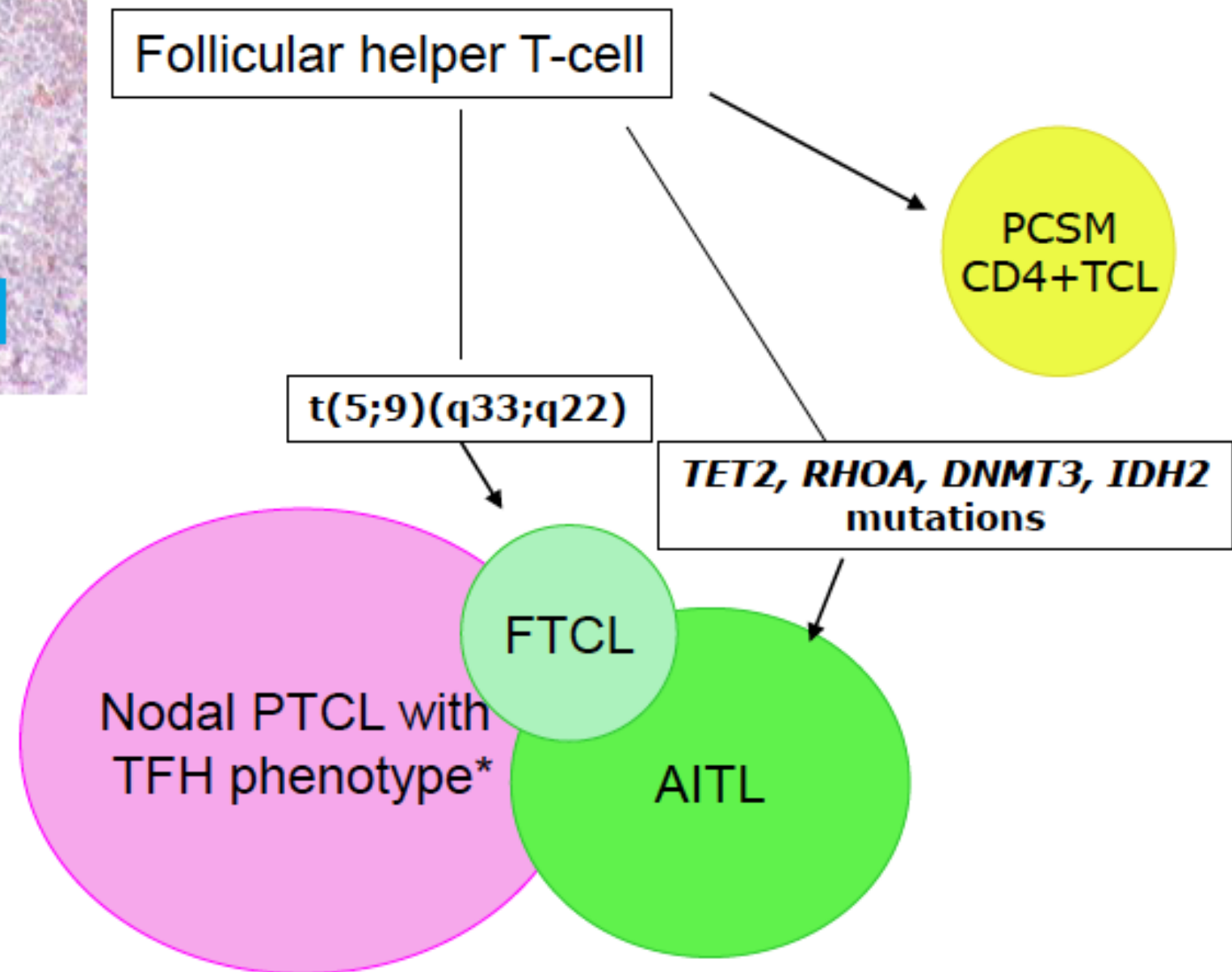
PTCL with T_{FH} phenotype



*Primary cutaneous CD4 positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder

*Follicular T-cell lymphoma

PD1, ICOS, CXCL13, BCL6, CD10, SAP, CCR5



AITCL, FTCL

- ❖ AITL ve FTCL ; EBV+B hücre blastı içerebilir. Bazen atipik B hücre blastları HRS hücrelerine benzer (CHL ile **AT!!!**)
- ❖ EBV+ ve EBV- B hücre neoplazileri gelişebilir.
- ❖ AITL ve FTCL tanıları sınıflamada kalacak.
- ❖ FTCL lokalize hastalık, sistemik semptomlar hafif.

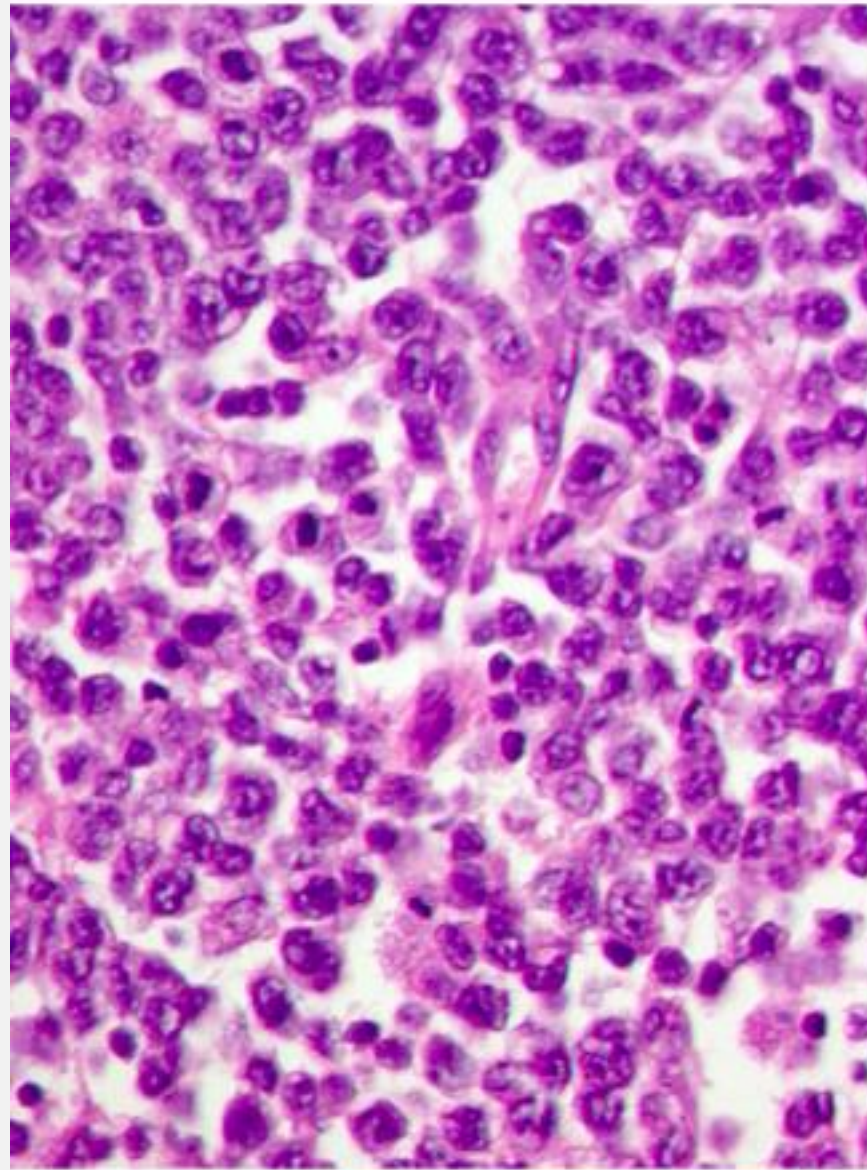
PTCL, NOS

- ❖ PTCL, NOS; sitolojik fenotipik heterojenite+
- ❖ GEP analizi:
 - ❖ **GATA3 +** subtip;
 - ❖ **TBX21+** subtip;
 - ❖ **Sitotoksik gene+** subtip (farklı klinik seyir+)
- ❖ GATA3 subtip en kötü prognozlu, Th2 sitokin yüksek, IHK ile ayırt edilebilir!!!

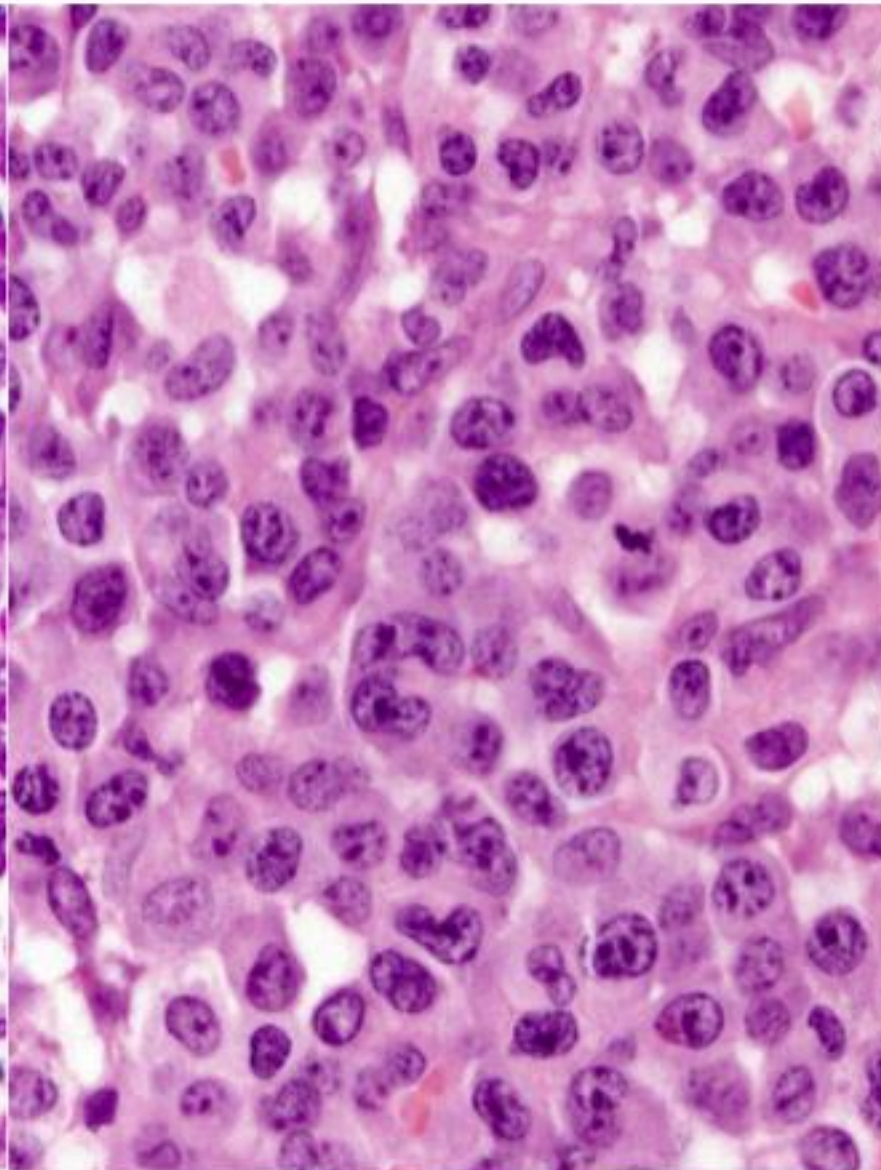
ALK+/ALK- ALCL, BREAST IMPLANT ASSOCIATED ALCL

- ❖ CD30 eksprese eden PTCL
- ❖ Yüksek CD30 eksprese eden ALK- ALCL (PTCL'e göre daha iyi prognozlu)
- ❖ GEP analiz: ALK- ALCL ve ALK+ ALCL benzer imzaya sahip, ancak diğer NK/T cell lenfomalarından farklı.
- ❖ LyP ve primer cutanöz ALCL 'dada aynı lokus etkileniyor.

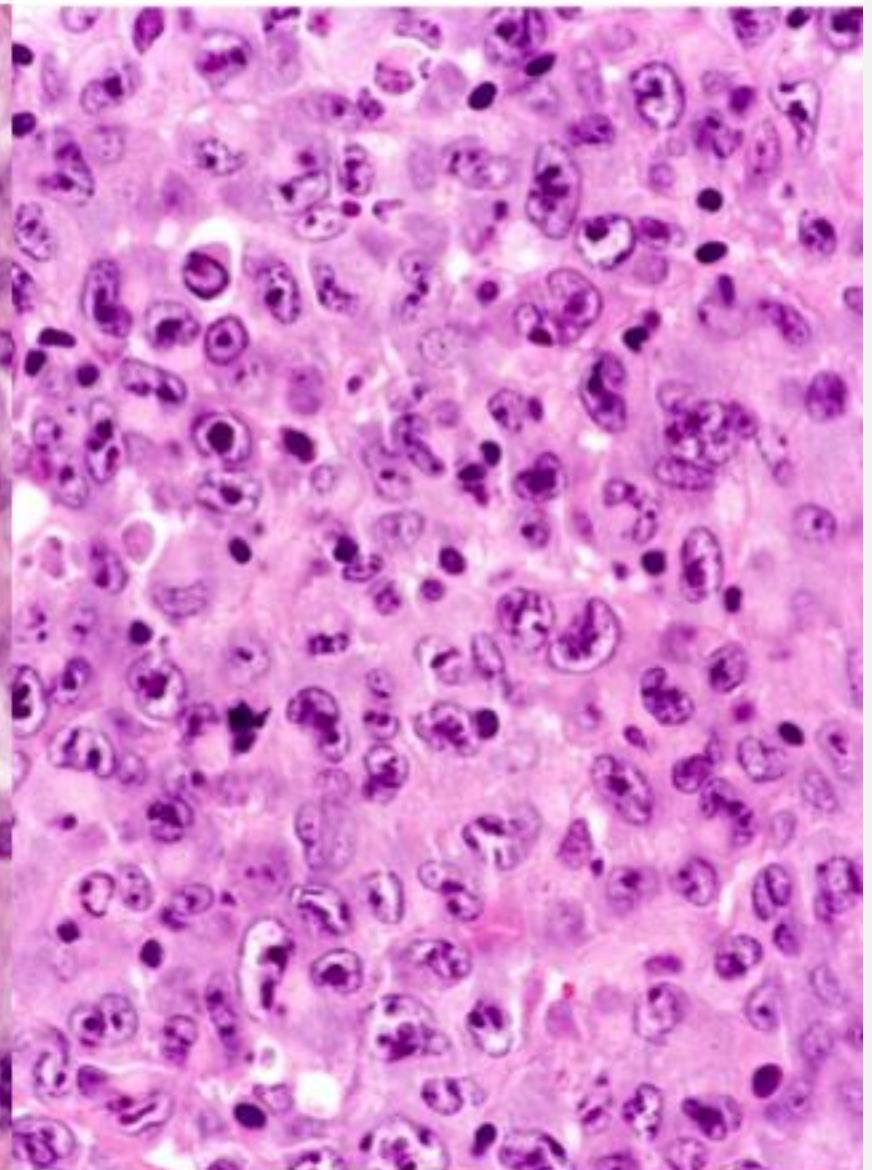
CD30+ T-cell lymphoma



PTCL-nos



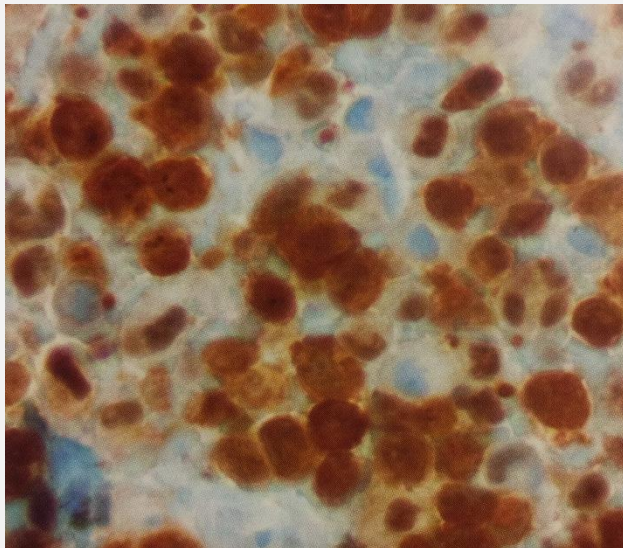
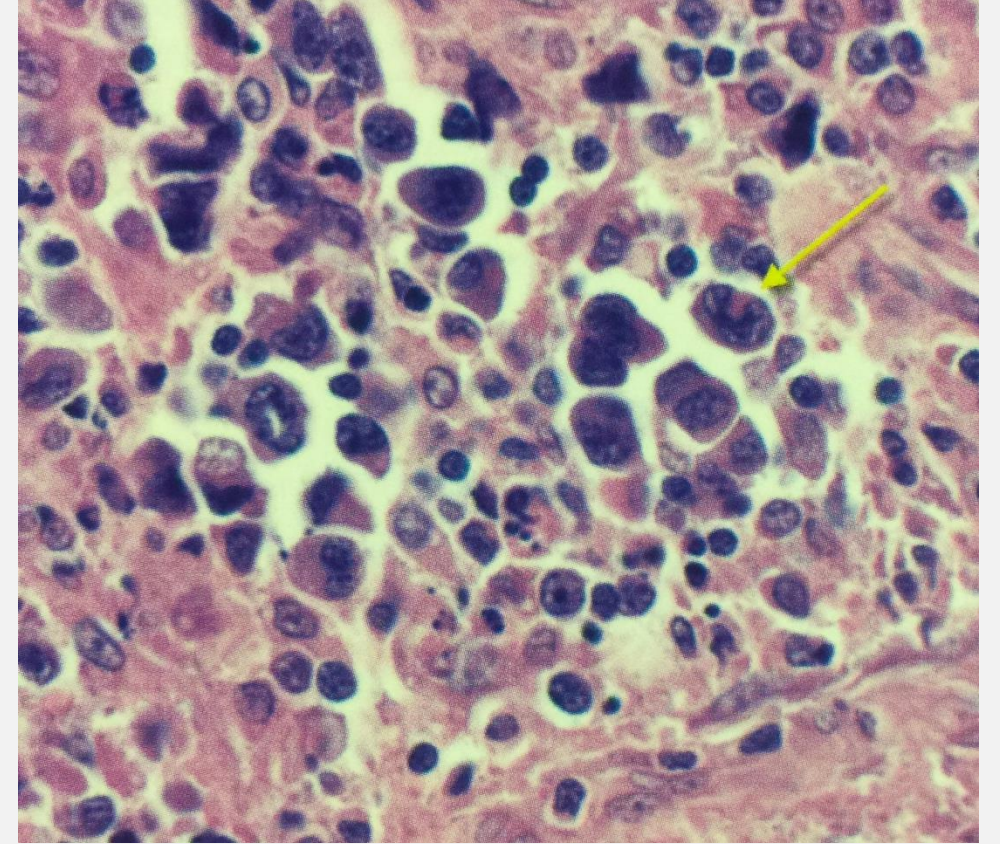
ALCL, ALK+



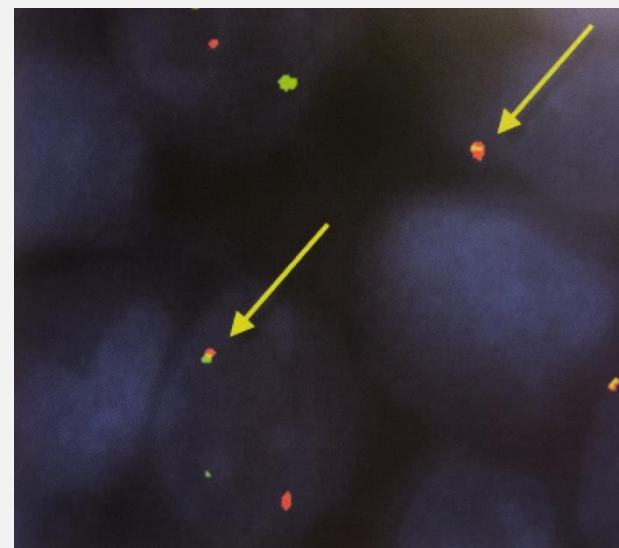
ALCL, ALK-

ALK+ ALCL

- ❖ Çocukluk çağı lenfomalarının %30'u
- ❖ Genç yaş grubunda
- ❖ Lenf nodu ve ektranodal tutulum sık
- ❖ **Hallmark hücreleri**
- ❖ CD30+ CD45+/-, T hücre ag. %60+
- ❖ Null fenotip %40



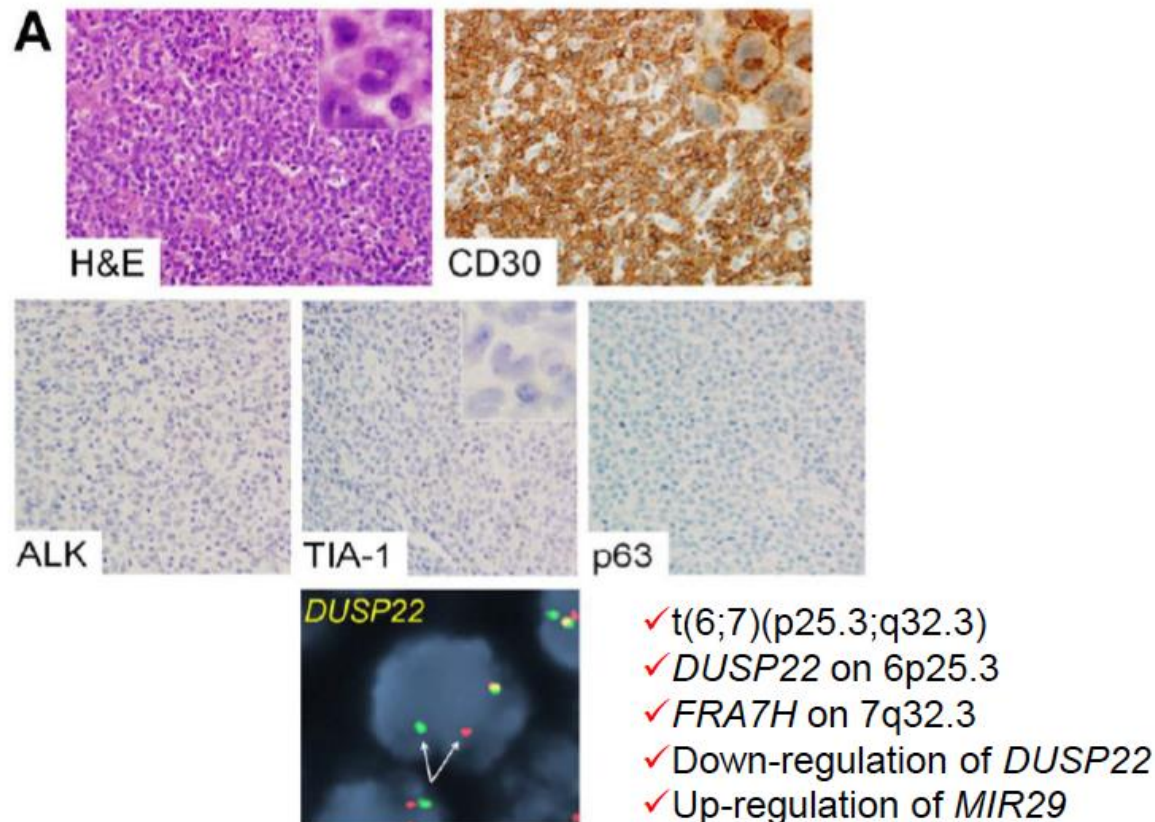
ALK +



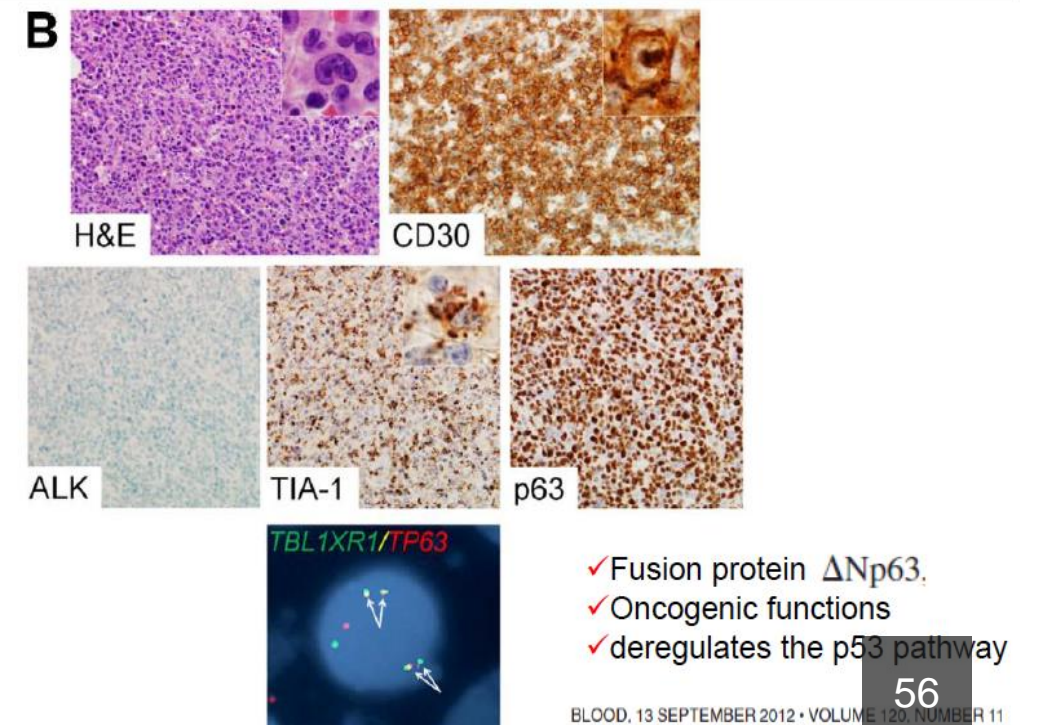
ALK FISH t(2;5) (p23;q35)

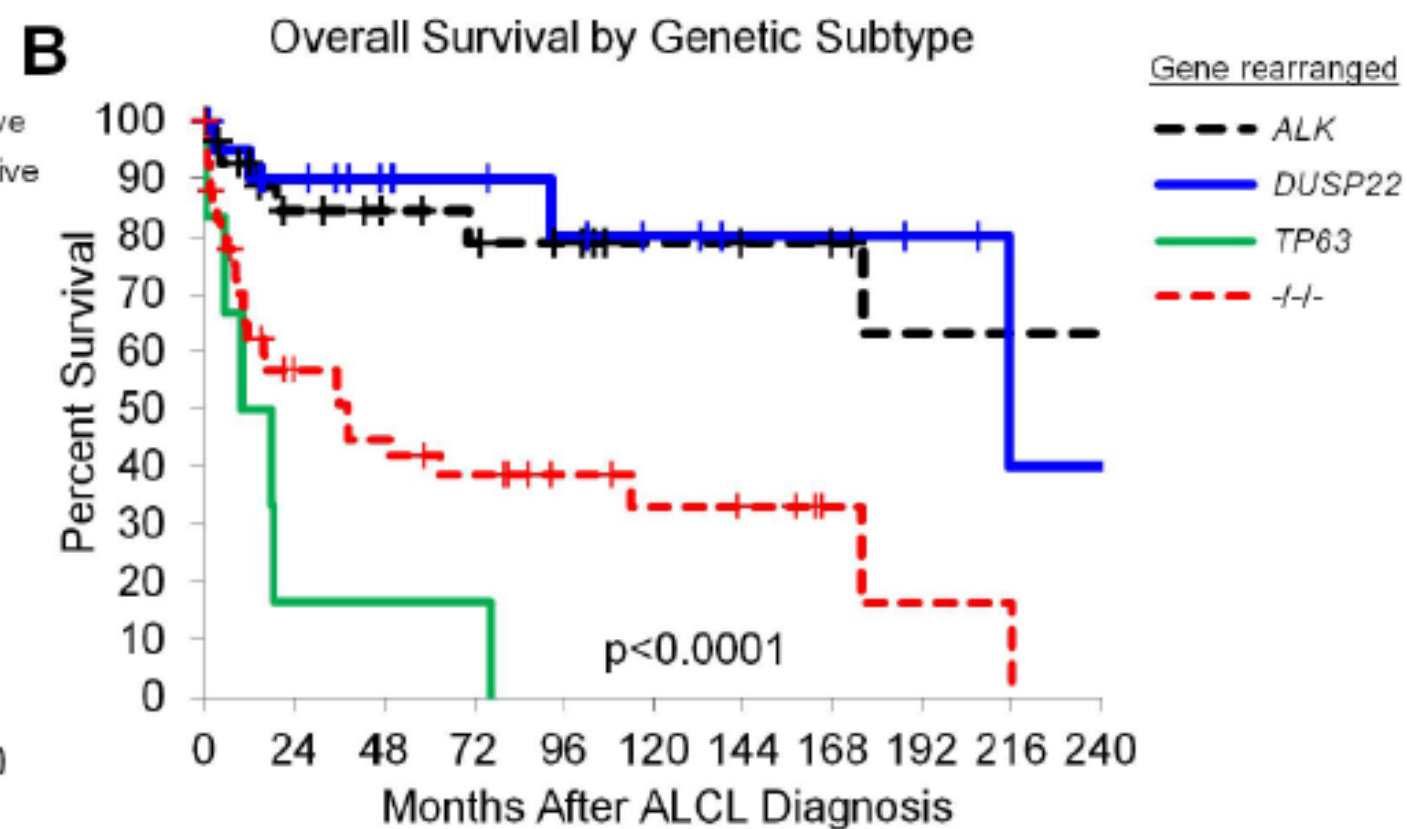
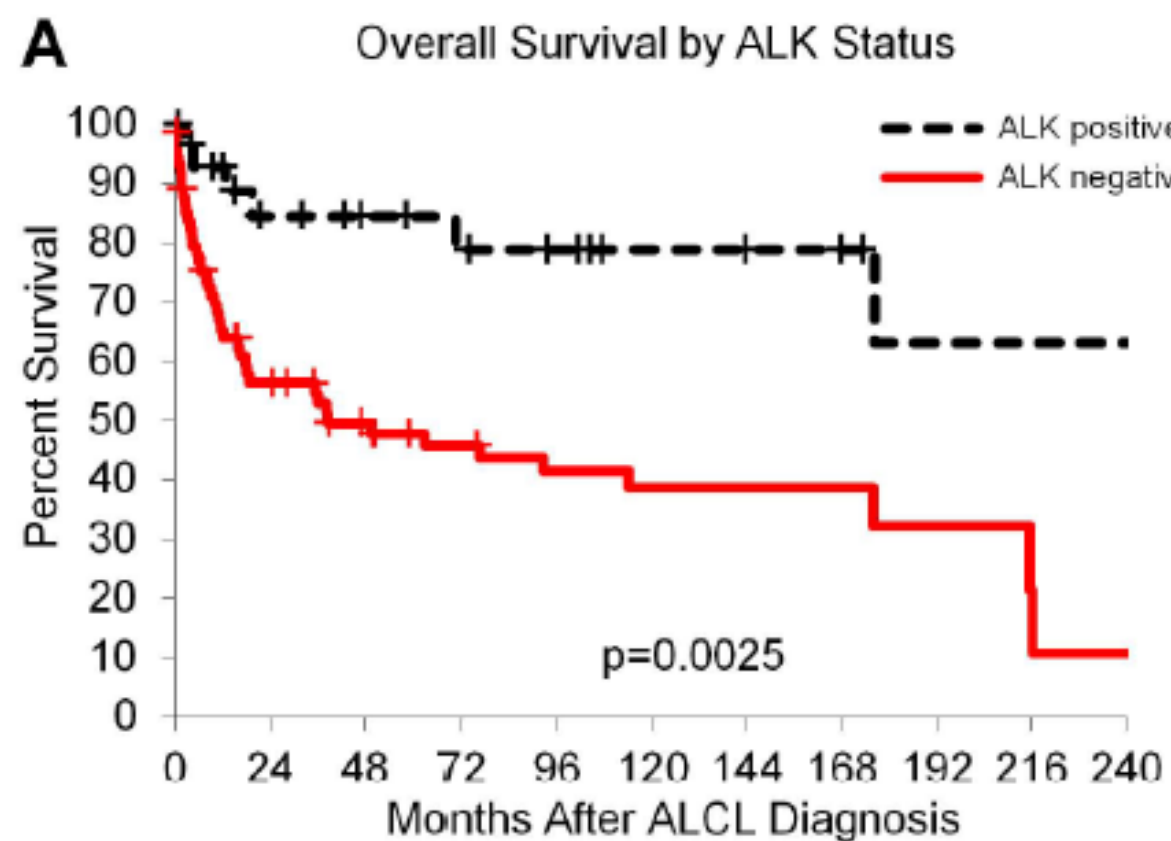
ALK - ALCL

- ❖ Genetik olarak heterojen bir grup
- ❖ **DUSP 22 rearrag.** %30 klinik **iyi seyir**, monomorfik, sitotoksik granül içermiyor
- ❖ **TP63 rearrag.** %8 klinik seyir **kötü**
- ❖ ALK-ALCL 'da JAK-STAT3 yolak aktivasyonu ile ilgili mutasyon +



ALK-ALCL TP63 translocation

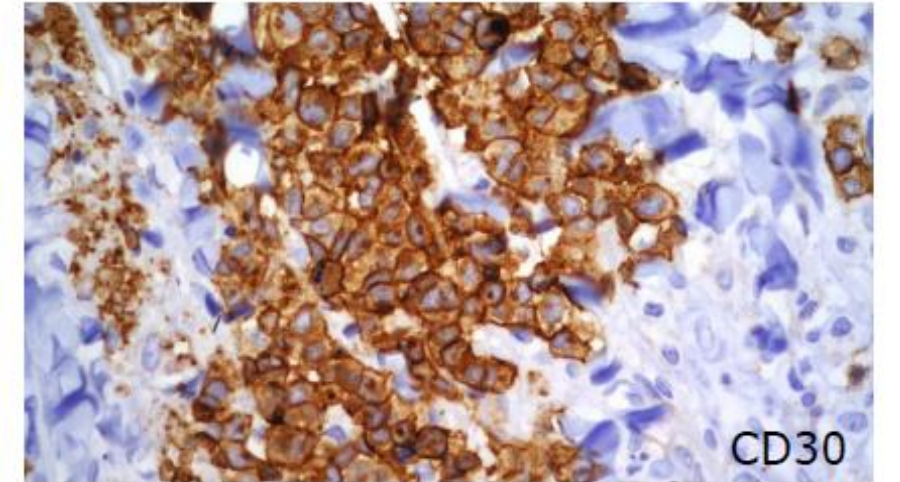
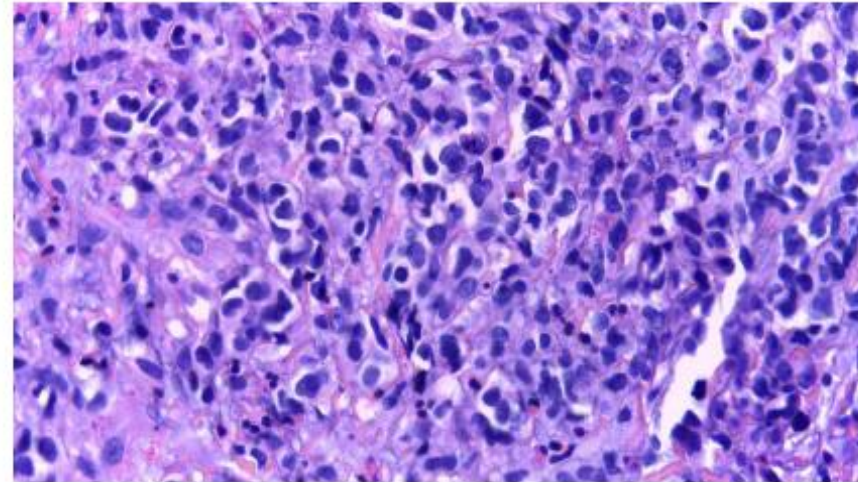
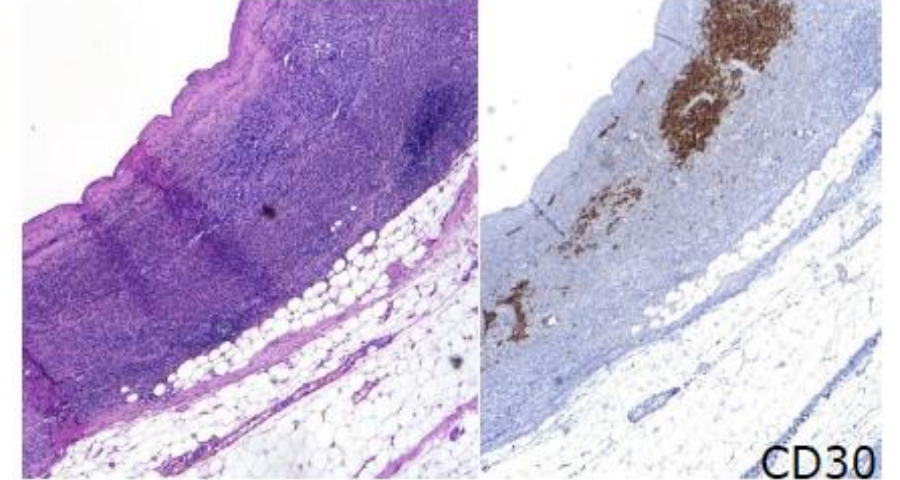
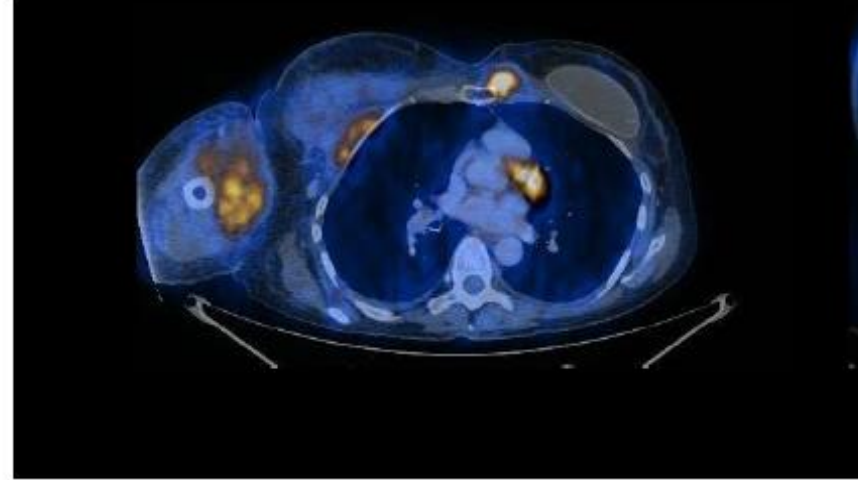




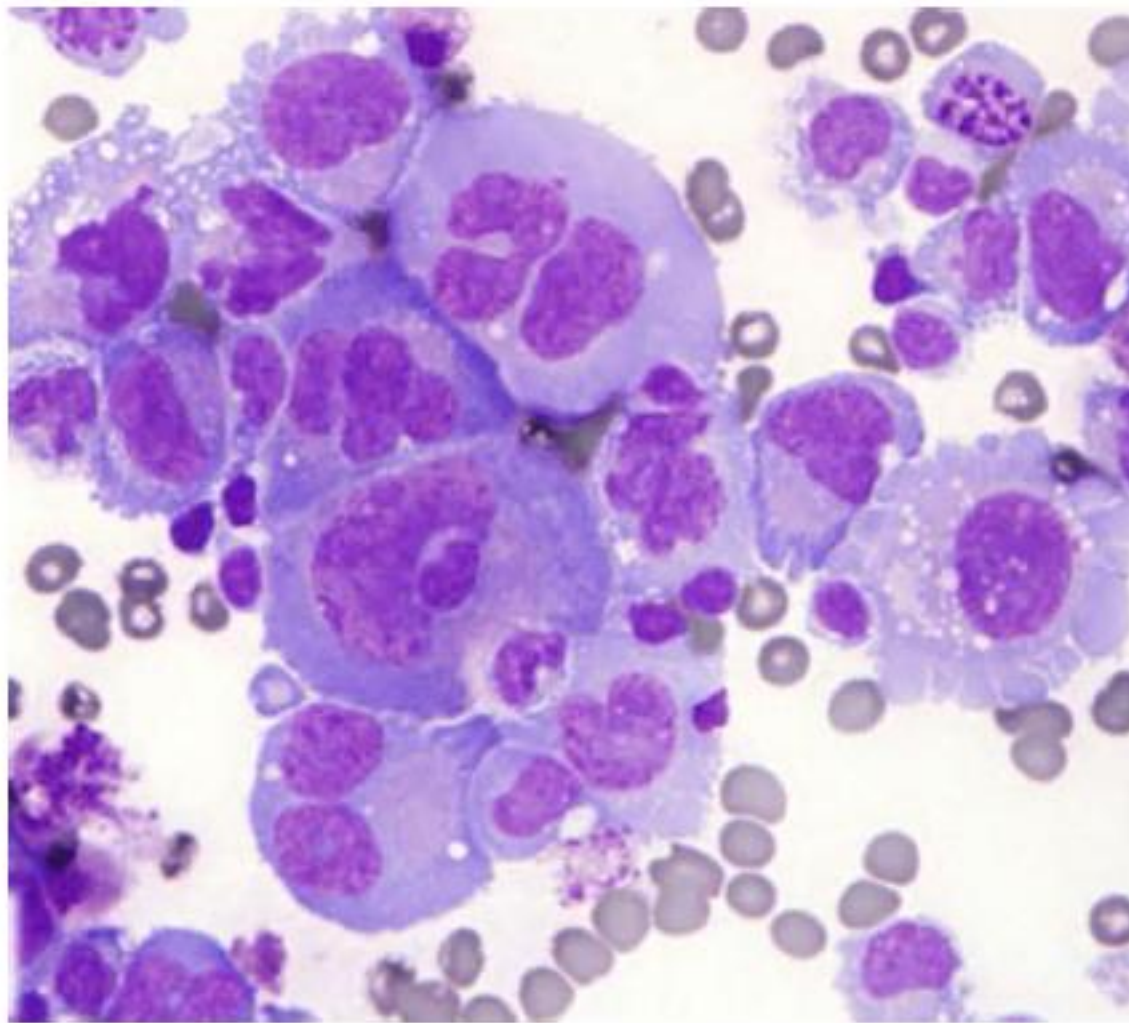
BLOOD, 28 AUGUST 2014 • VOLUME 124, NUMBER 9

MEME İMPLANTI İLE İLİŞKİLİ ALCL

- ❖ İmplant ve çevreleyen kapsül arasında seroma sıvısı
- ❖ Lenfoma hücreleri seroma içinde kapsülü delmiyor.
- ❖ İmplant zamanı ile lenfoma gelişimi arasında yaklaşık 10 yıl
- ❖ Konservatif yaklaşım
- ❖ Kapsül ve implant çıkartılmalı.
- ❖ Kapsül invazyonu varsa lenf nodu tutulum riski var. Sistemik kemoterapi gerekli.



*Breast implants-associated ALCL**



Without invasion to the capsule



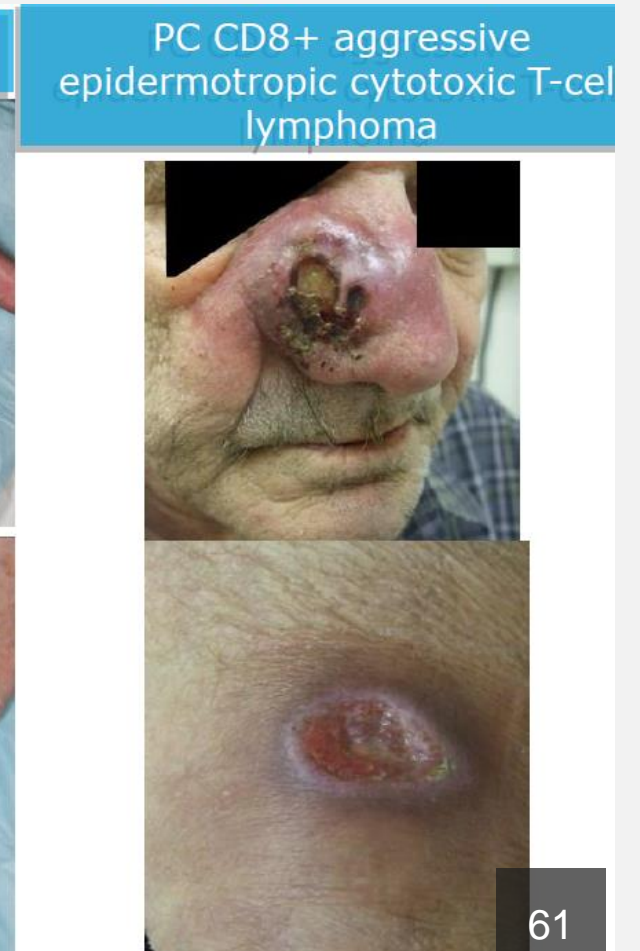
With invasion to the capsule

KUTANÖZ CD30 + LENFOPROLIFERATIF HASTALIKLAR

- ❖ Primer kutanöz CD30 + LPD
 - ❖ Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
 - ❖ Lenfomatoid papülosis (yeni morfolojik alttipler)
 - ❖ Borderline vakalar
- ❖ Sistemik kutanöz tutulumla karakterize ALCL
 - ❖ ALK- ALCL
 - ❖ ALK+ ALCL

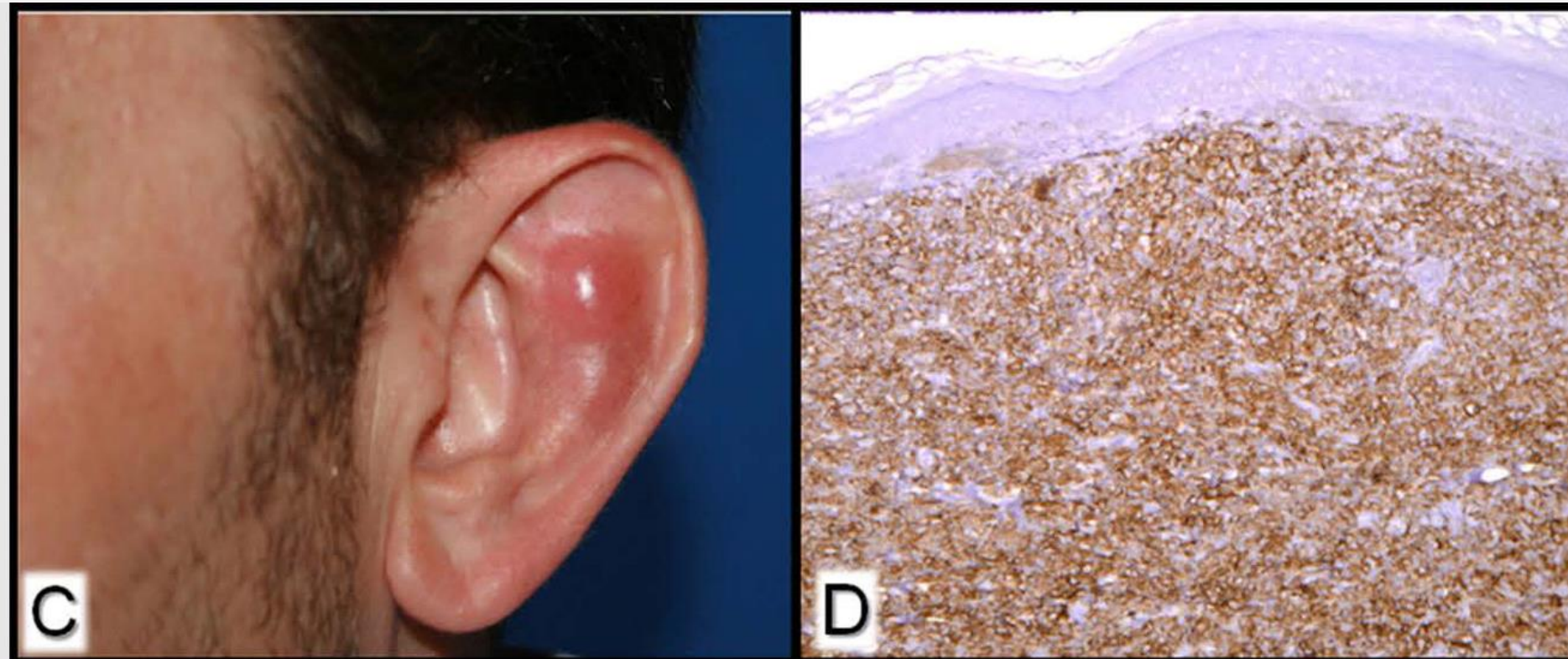
LENFOMATOID PAPÜLLOSIS

- ❖ WHO tip A, B, C,
- ❖ Son yıllarda tip D (primer kutanöz agresif epidermotropik CD8+ sitotoksik TCL'ya benzer),
- ❖ Tip E (angioinvaziv)
- ❖ LyP with kromozon 6p25 rearg.



SITOTOKSIK T HÜCRELİ LENFOMA VE LÖSEMİLER

- ❖ ALCL'dan farklı olarak çoğu **ekstranodal** hastalık veya **KC, dalak, K.İ** tutulumu ile ortaya çıkar.
- ❖ **GI traktın CD8+ İndolent T cell LPD**:, indolent seyir, nadiren CD4+,
- ❖ **Primer kutanöz akral CD8+ TCL**: CD8+, indolent seyir, kulakta ilk tanımlanmış, lokalize, konservatif tedavi mümkün



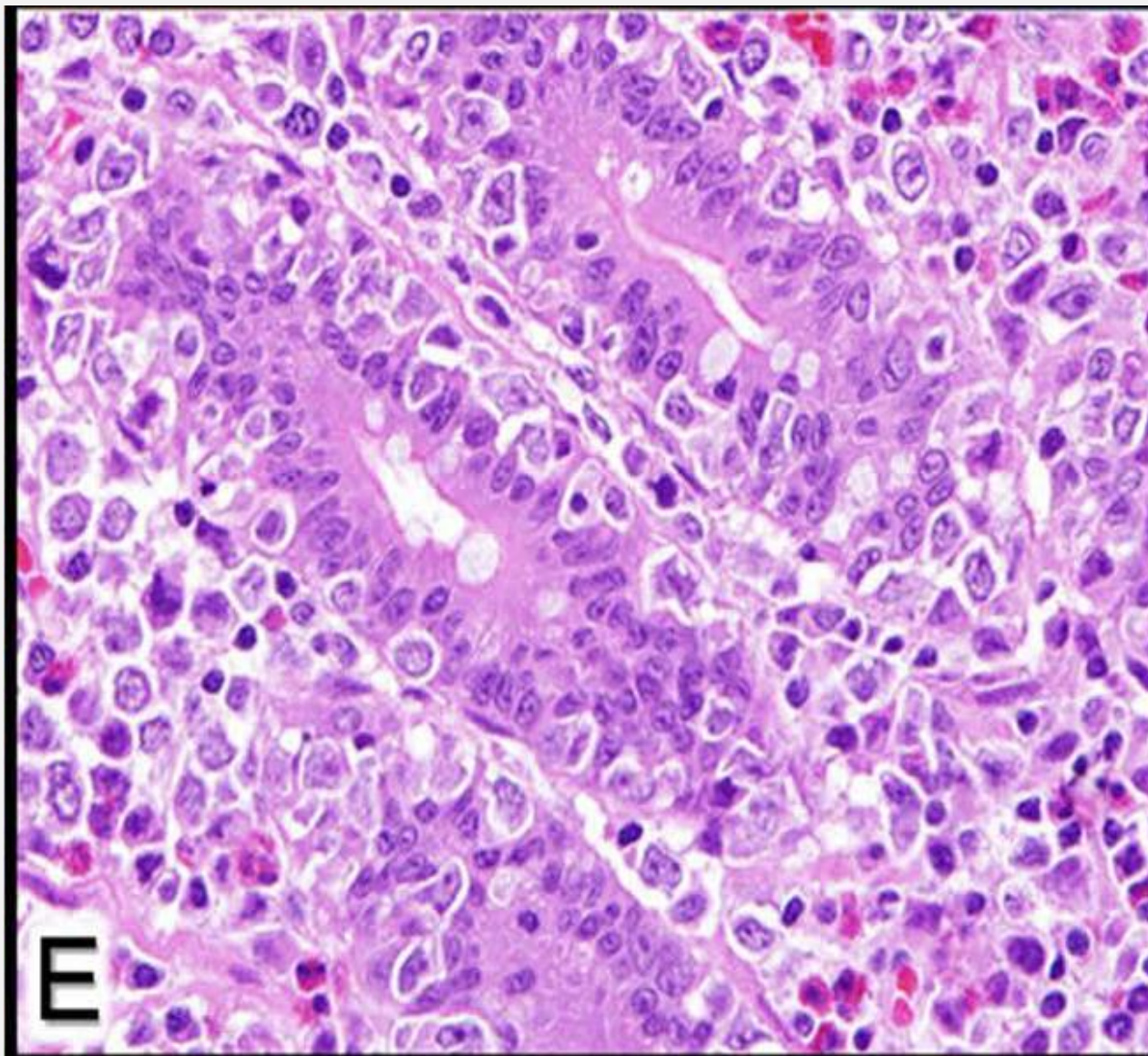
ENTEROPATİ İLİŞKİLİ T HUCRELİ LENFOMA

❖ WHO 2008 ~~EATL tip I~~...WHO 2016 **Enteropati ilişkili TCL**

- ☐ çölyak hastalığı ile ilişkili, kuzey avrupa ülkelerinde sık.
- ☐ polimorfik hücresellik

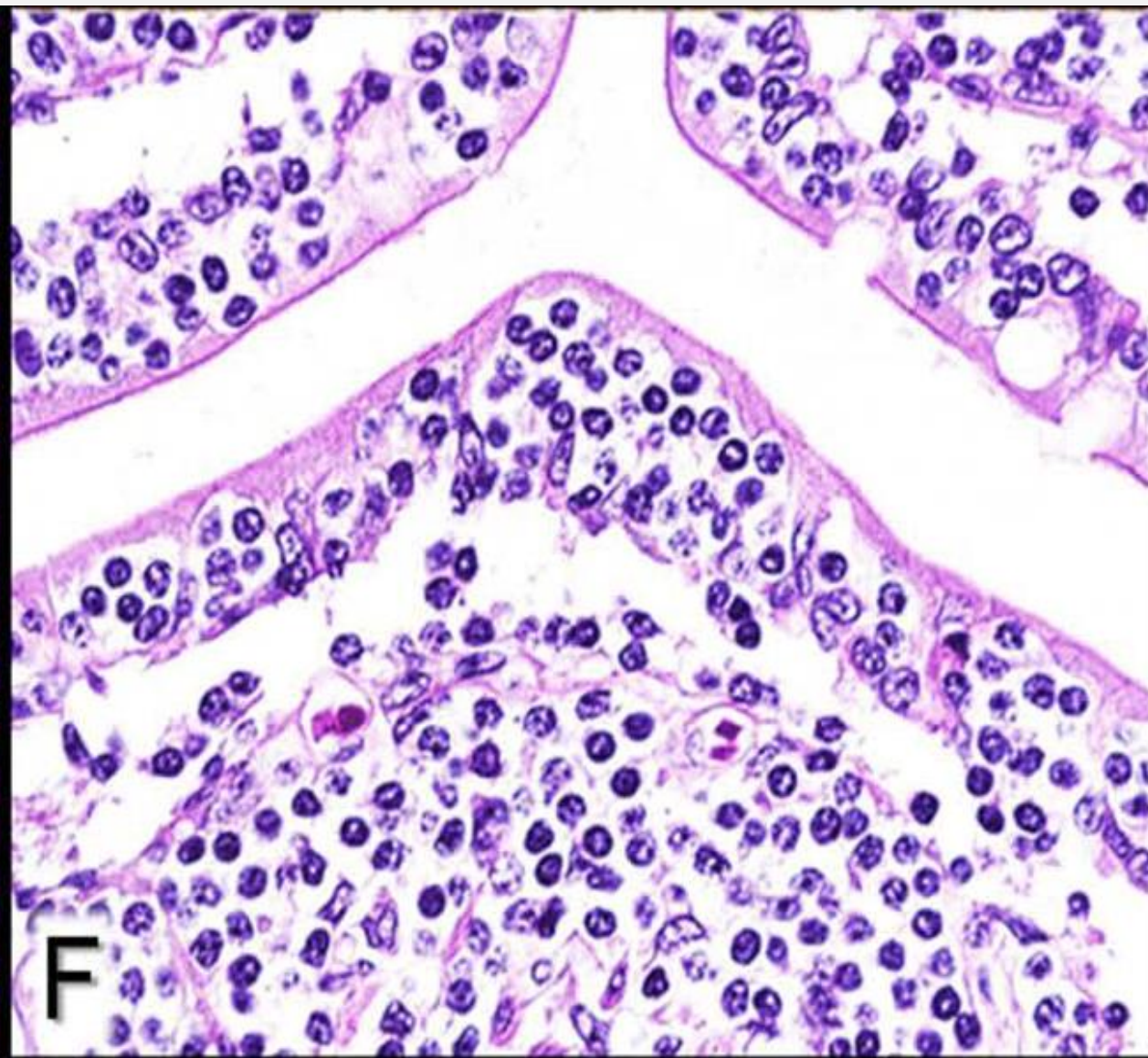
❖ WHO 2008 ~~EATL tip II~~... WHO 2016 **Monomorfik epiteliotropik intestinal tip TCL (MEITL)**

- ☐ Çölyak hastalığı ile ilişki yok, Asyalılarda, Hispaniklerde sık.
- ☐ monomorfik CD8, CD56, MATK +!!! , gamma delta T hücreli olabilir.
- ☐ Daha yaşlılarda, agresif gidiş, villöz atrofi yok



E

Enteropathy-associated T-cell lymphoma

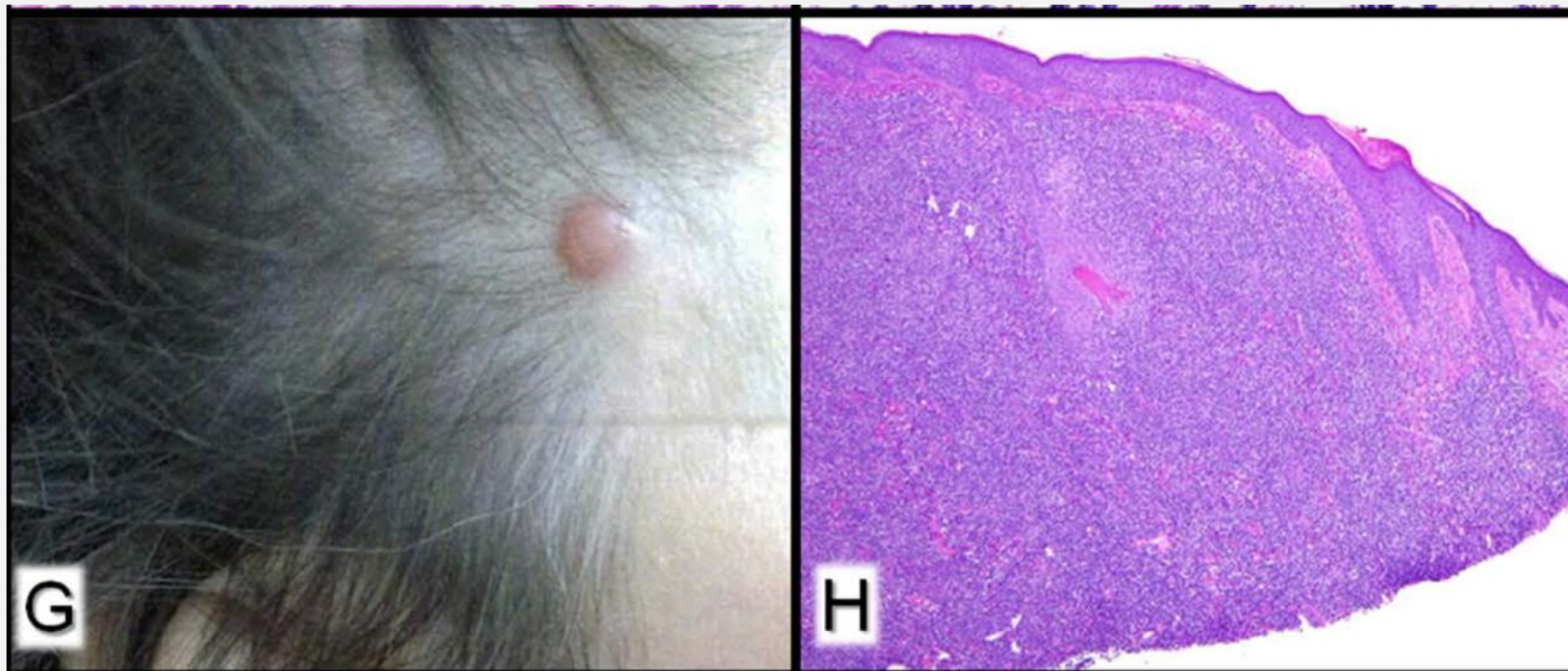


F

Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma

KUTANÖZ T HÜCRELİ LENFOMA

- ❖ WHO 2016..... **Primer kutanöz akral CD8+ TCL**
 - ❖ Yavaş büyüyen nodül, indolen klinik, lokal nüks olabilir
- ❖ WHO 2016.... **Primer kutanöz gamma delta TCL**
- ❖ WHO 2008....~~**Primer kutanöz CD4+ küçük orta TCL**~~.....
.....WHO 2016 **Primer kutanöz CD4+ small/medium TCLPD**
TFH tipte , indolent seyir, lokalize hastalık, **İzole tek lezyon**



□ Primer kutanöz CD4+ small/medium TCLPD

EBV+ T VE NK HÜCRELİ LENFOMA

- ❖ Ekstranodal NK/T cell lenfoma, nasal tip (üst solunum sisteminde)
- ❖ WHO 2008 : **Çocukluk çağıının EBV ile ilişkili T ve NK hücreli Lenfoproliferatif hastalıkları:**
- ❖ WHO 2016:
 - ❖ 1- **Kronik aktif EBV infeksiyon (CAEBV)**
 - ❖ 2- **Çocukluk çağıının sistemik EBV+ TCL**

EBV+ T VE NK HÜCRELİ LENFOMA

❖ **CAEBV** farklı klinik seyir gösterir.

- **Kutanöz form:** Hydroa vacciniforme-like LPD
 - Şiddetli sivrisinek ısırığı alerjisi
- Ateş, SM, LAP, kutanöz tut.

❖ **Çocukluğun çağının Sistemik EBV+ TCL** farklı klinik seyir gösterir.
fulminant, Hemofagositik sendrom+ !!!!!

- **AT:** Akut EBV ile ilişkili Hemofagositik lenfositosis (HLH) (HLH94 protokolüne cevap olabilir ve neoplastik değil)

❖ **Node based EBV+ PTCL:** Neoplastic hücrelerin çoğunda EBV+ , PTCL,NOS'un altında değerlendiriliyor. **Monomorfik, angioinvasion yok ,nekroz yok. !!!!** (AT: NK-TCL) yaşlılarda posttransplant ve immunsupressif vakalarda

2016 WHO SINIFLAMASI HODGKIN LENFOMA- PTLD- HISTIOSITİK VE DENDRİTİK HÜCRELİ NEOPLAZILER

- Hodgkin Lenfoma

- Nodüler lenfositik baskın HL

- Klasik HL

Nodüler sklerozan tip

Lenfositik zengin tip

Mikst sellüler tip

Lenfositik fakir tip

- Posttransplant Lenfoproliferatif hastalıklar (PTLD)

Plasmositik

hiperplazi

mononükleoz

foliküler hiperplazi

Polimorfik

Monomorfik (B ve T/NK hücre tipi)

Klasik HL

infeksiyöz

Florid

- Histiositik ve dendritik hücreli neoplaziler

Histiositik sarkom

Langerhans hücreli histiositoz

langerhans hücreli sarkom

İndeterminate dendritik hücreli tümör

- Foliküler dendritik hücreli sarkom

- Fibroblastik retiküler hücreli tümör

- Disseminat Juvenil ksantogranülom

- **Erdheim Chester hastalığı***

HODGKIN LENFOMA

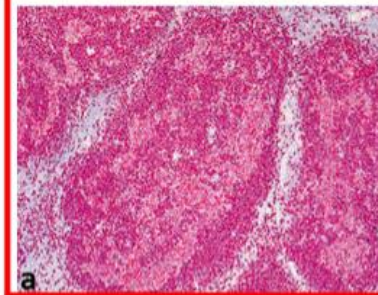
- ❖ Klasik HL da değişiklik yok
- ❖ WHO 2016: C-HL, lenfositten zengin tip: CHL ile NLPHL arasında bazı özellikler bulundurmakta.
- ❖ NLPHL: diffüz alan ve/veya çok sayıda T hücresi içerebilir. Bu varyantlarda ileri evre olabilir ama prognoz hala iyi. Bu özellikleri raporda bildirmek gerekli.
- ❖ NLPHL tamamıyla diffüz olarak ve bir bölgede T hücrelerinden zengin proliferasyon içerebilir. FDC bulunmaz. THRLBCL ile bu uyumludur
- ❖ WHO 2016: **THRLBCL like transformation of NLPHL :**
 - ❖ Son çalışmalarda bu grubun daha agresif klinik seyir gösterdiği bu nedenle de NLPHL tanısının yeterli olmayacağı görüşü mevcut.
 - ❖ GEP analizde: THRLBCL ve NLPHL benzer profile sahip.

HODGKIN LENFOMA

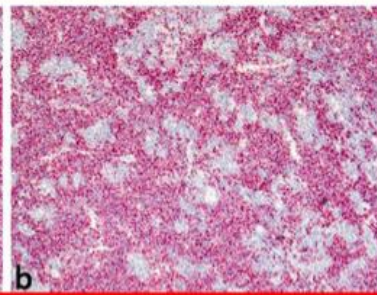
- ❖ NLPHL-TCRBCL tanısında kor biyopsi kabul edilmemeli
- ❖ PDI yoğunluğu, rozet formasyonu gibi zemin paternleri önemli

Variant patterns in NLPHL

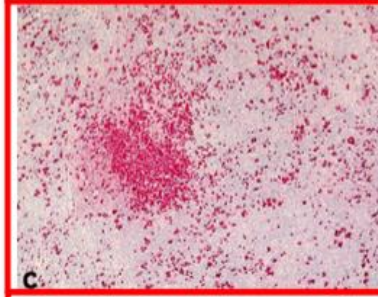
A: classical



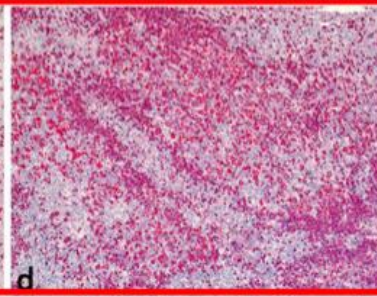
B: serpiginous



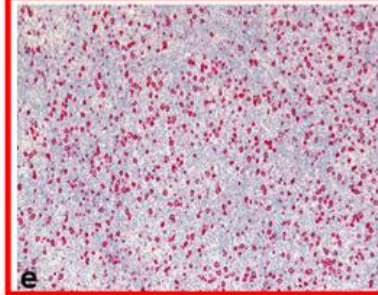
**C: extranodular
LP cells**



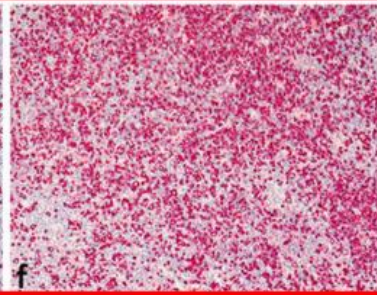
**D: T-cell rich
nodular**



**E: diffuse
TCRBCL-like**



**F: diffuse
moth-eaten, B-
cell rich**



HISTIOSITİK VE DENDRITİK HÜCRELİ NEOPLAZİLER (HDCN)

- ❖ WHO 2008 ile WHO 2016 benzer,
- ❖ **Erdheim Chester disease (ECD)** eklendi. Juvenile xanthogranülom (JXG) ailesinden ayırt edilmeli.
- ❖ Çoğu common **myeloid prekürsörden** kaynaklanır. Az bir kısmı mesenkimal orijinli (Foliküler dendritik hücreli sarkom ve fibroblastik retiküler hücreli tümör).
- ❖ Son yıllarda HDCN'in FL, CLL, B- T lenfoblastik neoplaziler veya PTCL ile ilişkili olduğu gösterilmiş.
- ❖ Aynı TCR ve IGHV rearr. +
- ❖ **BRAF v600 E** in LCH, histiositik sarkom, dissemine JXG, ECD, FDCCS +



TEŞEKKÜRLER

