



2016 Yılında Güncellenen Dünya Sağlık Örgütü Lenfoma Sınıflaması ile B Hücreli Lenfomalarda Neler Değişti?

What are the Changes on B Cell Lymphomas in World Health Organization Lymphoma Classification Updated in 2016?

Işinsu KUZU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

2008 yılından sonra özellikle gelişen moleküler teknikler, epigenetik faktörlerin ve mikroRNA'ların lenfosit biyolojisindeki öneminin anlaşılması, yüksek çözünürlükte dizileme teknolojilerinin gelişmesi ile lenfoma biyolojisi ve davranışı ile ilgili pek çok açıklanamayan bulgular aydınlanmaya başlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Lenfoma Sınıflaması 2016 yılında güncellenmiştir. Lenfoma kitabı henüz basılmamıştır. Sınıflamayı yapan araştırmacıların bir kısmının hazırladığı derlemede sınıflamadaki başlıca değişiklikler ilk olarak yayınlanmıştır. Lenfoma ve lösemilerde tanı yöntemleri gelişmekte, tanı süreçlerinde basamaklar değişmektedir. Bu değişiklikler hastalıklara yaklaşımda eskisinden çok daha fazla klinik, patoloji ve genetik işbirliği gerektiğini göstermektedir. İşbirliğinin ve uygun altyapının olmadığı veya tanı basamaklarında trafiğin iyi işlemediği hastalar için tanı gecikmesi ve tedavi yanıtının etkilenmesi kaçınılmazdır. Gecikmiş, eksik veya gereksiz tedaviler, tedavi başarısını ve sağkalımı kötü yönde etkilemektedir. Özellikle lenfoproliferatif hastalıklarla ilgilenen tüm hekimler için güncellenen sınıflama ile gelen en önemli yenilik disiplinler arası maksimum işbirliği olmalıdır. Bu derlemede B hücreli lenfomalarda 2008-2016 sınıflamaları arasındaki değişiklikler özetlenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Dünya Sağlık Örgütü; Lenfoma sınıflaması; B hücreli lenfoma

ABSTRACT

Since 2008 World Health Organization (WHO) lymphoma classification published, the improvement of molecular techniques, especially next generation sequencing and array methods were helpful to understand the role of epigenetic changes, microRNA on pathogenesis of lymphomas. WHO lymphoma classification has been updated in 2016 but the blue book has not been published yet. The authors published a review article regarding the main changes of the lymphoma entities. This article is the only printed material which officially contains the changes in the classification. The diagnostic methods and algorithms are changing for lymphomas and leukaemia's by the improvement of the technology and knowledge. These changes also should change the behaviour of the clinical and laboratory disciplines who are involved in lymphomas. More collaboration is acquired for approaching the diagnosis and also decision of the treatment for the patients. Delayed or inefficient therapy will effect the survival and the success of clinical management. The updates of the 2016 lymphoma classification will change the behaviour of all the clinical and laboratory disciplines and bring the importance of maximum collaboration for approaching the patients. This review article is summarizing the changes on B cell lymphomas between WHO 2008 and 2016 lymphoma classifications.

Key Words: World Health Organization; Lymphoma classification; B cell lymphoma

Yazışma Adresi

Prof. Dr. Işinsu KUZU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,
Ankara- Türkiye

Geliş: 27.05.2017 - **Kabul:** 12.06.2017

E-posta: isinsukuzu@yahoo.com

LENFOMA SINIFLAMALARININ KISA TARİHÇESİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) lenfoma sınıflamalarındaki lenfoproliferatif hastalıkların tanımlanması yaklaşımının ortaya çıkışı ilk olarak, 1994 yılında önerilen Real sınıflaması ile başlamıştır (1). Burada lenfoproliferatif hastalıkların her birinin morfolojik, fenotipik, moleküler ve klinik özellikleri ile birer klinikopatolojik antite olduğu tanımlanmıştır. Real sınıflaması, her ne kadar bazı gruplar tarafından gerçek bir sınıflama olarak değil de bir liste olarak karşılanırsa da, lenfoproliferatif hastalıkların biyolojik gelişimlerine, bu gelişim süreci içerisinde gösterebilecekleri fenotipik ve moleküler ek değişiklikleri açıklayacak dinamik bir süreci başlatmıştır. Patologlar için bir standart getirmiş ve patologlar arası değerlendirme uyumunu artırmıştır (2). Real sınıflamasının morfoloji temelini çok önceki yıllarda ilk olarak morfolojik parametrelerle tanımlanan, daha sonra güncellendiğinde immünofenotipik özelliklerin de eklendiği Kiel sınıflaması oluşturmaktadır (3). Tümüyle klinik verilerin dikkate alındığı ve bununla morfolojik özelliklerin ilişkisine dayanan Amerika kökenli "Working Formulation" klinisyenler tarafından yaygın kullanıldığından, 1994-2001 yılları arasında Real sınıflamasına klinisyenlerin alışması hayli zaman almıştır (2,4). Bundan sonra 2001 yılında ilk DSÖ sınıflaması kitabı yayınlanmıştır (5). 2001 DSÖ sınıflamasında lenfomalar Real sınıflaması ile benzer şekilde ele alınmıştır. Lenfomalara ek olarak miyeloid neoplaziler de benzer şekilde aynı kaynaktan yerini almıştır. Güncel sınıflamaları geçmiştekilerden ayıran en önemli özellikler, tanımlanan lenfoma antitelerinin gelişiminin normal lenfosit gelişim basamakları ile ilişkilendirilmesi ve neoplaziye yol açan değişikliklerin tanımlanmasına dayanmaktadır. Bu nedenle 2001 ve 2008 sınıflamalarını ortaya koyan araştırmacılar çok uzun çalışmalar sonucu çözülmüş olan normal lenfosit biyolojisiyle ilgili bilgilerden yararlanmışlardır (5,6).

DSÖ sınıflamalarının kendi içinde gelişimlerinden söz edecek olursak, lenfomalara morfolojik, fenotipik ve moleküler özellikleri ve klinik davranışları ile birer antite olarak yaklaşılmaktadır. DSÖ 2001 sınıflamasında FISH ve immünofenotipik özellikleri ile bu antiteler ayrılmıştır. 2001 DSÖ sınıflamasından sonra yapılan araştırmalarda yeni gelişen özellikle yüksek kapasitede genlerin ifadesinin ya da değişikliklerinin araştırılması mikrodizin (mikro array), karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (Comperative Genomic Hybridisation = CGH) ve arrey CGH gibi yöntemlerle lenfomalarda bulunan genetik değişikliklerin ve bunların gen ifadesine yansımalarının yüksek kapasitede taranması mümkün olabilmıştır. Bu yöntemlerin getirdiği bilgiler ve yeni bazı fenotipik bulgular ile 2008 yılında DSÖ sınıflaması güncellenmiştir (6). 2008 yılından sonra özellikle gelişen moleküler teknikler, epigenetik faktörlerin, mikroRNA'ların lenfosit biyolojisindeki öneminin anlaşılması, yüksek çö-

zünürlükte dizileme teknolojileri, diğer ismiyle yeni nesil dizilemenin (next generation sequence analysis) gelişmesi ile lenfoma biyolojisi ve davranışı ile ilgili pek çok açıklanamayan bulgular aydınlanmaya başlamıştır. Bu şekilde bazı bilinen hastalıkların patogenezinde rolü olacak moleküler değişiklikler de bulunmuştur. Bu yeni bilgilerin tanısal amaçlı ve tedaviyi yönlendirmede kullanılabilmesi sayesinde 2008 sınıflamasının yenilenmesi gereği ortaya çıkmıştır. Bu şekilde DSÖ lenfoma sınıflaması 2016 yılında yeniden güncellenmiştir. Lenfoma kitabı henüz basılmamıştır. Ancak 2016 yılında sınıflamayı yapan araştırmacıların bir kısmının hazırladığı yayınlanan derlemede sınıflamadaki başlıca değişiklikler ilk olarak tanımlanmaktadır (7).

Bu şekilde lenfoma sınıflamalarının tarihsel gelişiminden kısaca bahsettikten ve bugüne nasıl geldiğimiz özetlendikten sonra B hücreli lenfomalarda 2008 ve 2016 sınıflamaları arasındaki değişikliklere sırayla kısaca değinilecektir.

OLGUN B HÜCRELİ LENFOMALAR

Tablo 1'de, 2016 DSÖ lenfoma sınıflaması ile ilgili derleme makalesinden alınan olgun B hücreli lenfomalarda sınıflamadaki başlıca antiteler ve DSÖ 2008 Lenfoma sınıflamasından farklılıkları vurgulanmaktadır (7). Burada bu listede vurgulanan değişiklikler ve yeni tanımlanan antitelerden bahsedilecektir.

1. Küçük Lenfositik Lenfoma/Kronik Lenfositik Lösemi (KLL/KLL) = (CLL/SLL)

Germinal merkez (GM) sonrası aşamadaki olgun B lenfositlerin klonal proliferasyonu olan, asemptomatik-lösemik-ekstramedüller lenf nodülü (LN) ve diğer organ tutulumu gösterebilen yavaş seyirli B hücreli lenfoproliferatif hastalığın klinik spektrumu yeni sınıflamada özellikle monoklonal B lenfositözün tanımlanmasıyla daha netleşmiştir.

Lösemik formu (KLL= CLL), kanda $> 5 \times 10^9/L$, başka bir sebep olmaksızın en az üç aydır devam eden klonal CD5, CD23, zayıf CD20, slg (IgD/ IgM) pozitif B lenfositöz bulunması ile tanınır.

Lenfoma formunda (KLL = SLL), kemik iliği dışı lenf nodülü, dalak, karaciğer ve diğer solid tutulumlar ile karakterli hastalık şeklindedir. Çevre kanda $< 5 \times 10^9/L$ monoklonal B hücreleri bulunabilir (7,8).

Doku kesitlerinde KLL hücreleri arasında paraimmünoblast-immünoblast görünümünde büyük hücrelerin görülmesinin klinik anlamı ve Richter transformasyonu tanımına daha net bir yaklaşım getirilmiştir. Artmış paraimmünoblastlar ile genişlemiş proliferasyon merkezlerinin bulunması ve oranının hastalık klinik seyri ile ilgili kötü prognostik belirteç şeklinde bilgi vereceği kabul edilmektedir. Bu proliferasyon merkezlerinde Ki67 ile yüksek proli-

ferasyon bulunduğu gibi, MYC ve Siklin D1 ifade artışı da bulunabilmektedir. Burada karşımıza Mantle hücreli lenfoma ile ayırıcı tanı sorunu çıkabilmektedir. Artmış proliferasyon merkezleri varlığının Richter transformasyonu şeklinde yorumlanmaması gerektiği sınıflamada tanımlanmaktadır. Richter dönüşümü için daha anaplastik, pleomorfik büyük hücrelerin bulunması beklenmektedir. Klinik önemi araştırılan moleküler değişiklikler olarak P53, NOTCH1, SF3B1, ATM, BIRC3 mutasyonlarının kötü klinik gidiş habercisi moleküler belirteçler olduğu kabul edilmiştir (7,9).

2. Monoklonal B Lenfositöz (MBL)

2008 sınıflamasında KLL içinde belirtilen ancak klinik önemi ve tipleri tanımlanmayan monoklonal B lenfositöz 2016 DSÖ sınıflamasında net olarak tanımlanmıştır. Bu hastalara yaklaşım konusunda da daha net öneriler ortaya konulmuştur. MBL, kanda asemptomatik $< 5 \times 10^9/L$ klonal B hücre artışı bulunması, buna karşılık organomegali, sitopeni, otoimmün hastalık, infeksiyonların bulunmaması şeklinde tanımlanmaktadır. Bu hastalığın erken dönemi olarak düşünülebilir. Tesadüfen dokularda KLL ile uyumlu fenotipte minimal lenfosit topluluklarına rastlanması bu tanıdan uzaklaştırmamaktadır. Ancak sınıflamada vurgulanan, MBL tanısı için küçük lenfositik lenfoma (SLL) olmadığının, infeksiyon ve otoimmün hastalıkların bulunmadığının gösterilmesi gerekmektedir. Yaşın ilerlemesi ile kanda monoklonal B lenfosit artışı gözlenebilmektedir. Bu durum sağlıklı bireylerde %3-4 oranında, 40 yaş üstü sağlıklı bireylerde %10, 90 yaş üzerinde ise %50-70 oranında görülebilmektedir. Düşük sayılı MBL ($< 0.5 \times 10^9/L$) olarak tanımlanan bu olgularda rutin klinik takip önerilmemekte, standart sağlık kontrollerinin yeterli olduğu bildirilmektedir. KLL fenotipindeki MBL hastalarında kemik iliğinde veya 1.5 cm'den küçük lenf nodüllerinde, proliferasyon merkezleri bulundurmayan KLL odaklarına rastlanabilir. Bu hastalarda diğer parametreler MBL sınırları içinde ise bu bulguların MBL doku tutulumu olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Ancak yüksek sayılı KLL tipi MBL bulunduran hastaların klinik takiplerinin önemli olduğu, yıllık RAI evre 0 KLL gibi kabul edilip, fenotipik, genetik ve moleküler özellikleri ile takip edilmeleri gerektiği önerilmektedir (7,8).

Diğer taraftan MBL sadece KLL hastalarında görülmez. KLL dışı B hücreli lenfoproliferatif hastalıklarda da bulunabilir. KLL dışı MBL en fazla lenfoplazmatik lenfoma, splenik lenfomalar ve mantle hücreli lenfomalarda görülmektedir. Yüksek sayılı MBL olgularında KLL dışı fenotip görülme oranı daha yüksektir. Bu nedenle yeni sınıflamada KLL dışı MBL tanımı yapılmıştır. MBL saptanan olguların KLL tipi ve KLL dışı fenotipli olup olmadığının anlaşılması ve öncelikle ayırıcı tanının yapılmasının önemi vardır (8,10,11).

3. Hairy Cell Lösemi (HCL) ve Varyant HCL

Hairy cell lösemi (HCL) tanısıl parametreleri morfolojik ve immünofenotipik olarak kemik iliği ve dalak tutulumu ile karakterli yavaş klinik seyir gösteren, tedavi yanıtı iyi bir lenfoproliferatif hastalık olarak tanımlanmıştır. Hücre kökeni ile ilgili yapılan çalışmalar, GM aşaması sonrasındaki (post GM = PGM) dönemde, CD27 negatif dolaşan bellek hücreleri olduğunu desteklemektedir. HCL olgularının %100 oranında BRAF V600E mutasyonunun bulunduğu yapılan yeni nesil dizileme çalışmalarında saptanmıştır. Ancak bu mutasyon pek çok kanserde de görülebilen özgün olmayan bir mutasyondur. Bu mutasyonun varlığının tanısıl amaçlı kullanılabileceği gibi tedavi hedefi olarak da bilinmesinin önemi olabilir. Klinik olarak HCL bulguları bulunduran ancak BRAF mutasyonu bulunmayan "varyant" HCL (HCL-v) olarak isimlendirilen olgularda hücre içi sinyal iletim basamaklarında BRAF'ın sonrasında yer alan MEK1 proteinini kodlayan *MAPK1* geninde mutasyonlar ve IGTV4-34 tipi immünglobulin ağır zincir gen düzenlenmesi bulundurduğu saptanmıştır. Bu nedenle HCL-V ayrı bir klinikopatolojik antite olarak kabul edilmektedir (7,8,12,13).

4. Lenfoplazmatik Lenfoma (LPL)

Lenfoplazmatik lenfomalar (LPL)'da (Waldenstrom (WS) makroglobulinemisi) 2008 sınıflamasında *pax5* geninde bir kısım olgularda mutasyon bulunabileceği ile ilgili bilgiler tanımlanmıştır (7). Ancak son yıllarda yeni nesil dizileme teknolojileri ile elde edilen bilgiler, B hücrelerinde "Toll-like" reseptörler ile ilişkili hücre içi sinyal iletim yollarında rolü olan *MYD88* geninde L265P nokta mutasyonunun %90 oranında bulunduğunu göstermiştir (14).

Hastalık patogenezi ile ilişkili sorumlu mutasyonun bulunmasına rağmen, *MYD88* L265P nokta mutasyonunun nodal marjinal zon lenfomalarda da bulunabileceği bilindiğinden mutasyonun gösterilmesi WS makroglobulinemi tanısını kesinleştiren bir bulgu olarak değerlendirilmemelidir (15-17). Bu hastalarda mutlaka klinikopatolojik verilerin bir bütün halinde moleküler ve diğer laboratuvar bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. *MYD88* mutasyonu bulunmayan LPL olguları da bildirilmektedir. Bu olgularda *CXCR4* mutasyonunun bulunduğu ve daha kötü prognoz ilişkisi tanımlanmıştır (18-20). IgM yapımı ile karakterli MGUS (önemi anlaşılamayan monoklonal gammopati) olgularının büyük oranda LPL olduğu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (7,17).

5. Folliküler Lenfoma

Yeni sınıflamada histopatolojik ve klinik özellikleri ile heterojen bir antite olduğu anlaşılan folliküler lenfomalarda moleküler süreçler çok daha iyi anlaşılmış ve tanımlanmıştır. Bunlardan biri "in situ" kavramıdır. 2008 sınıflamasından sonra ortaya çıkan çok erken tesadüfen farkedilen

“in situ folliküler lenfoma” kavramı, bu lezyonların gereksiz tedavi edilmemesini vurgulamak için yeni sınıflamada “in situ folliküler neoplazi” olarak değiştirilmiştir (7). İn situ neoplazilerin lenfoma gelişmiş hastalarda minimal lenf nodülü tutulumu ile ayırımı gerekmektedir. Özellikle klinik bilgilerden yoksun patoloğlar bu tanıyı vermeden önce hastanın tüm klinik bulgularına ulaşmaya çalışmalıdır. Lezyonların lenf nodülündeki dağılımı ve sayısının, klinik değerlendirmede çok büyük bir anlamı bildirilmemektedir. İn situ folliküler neoplazi tanılı bir rapor alan klinisyenlerin de hastanın lezyonunun sınırlı olup olmadığını görüntüleme yöntemleri, laboratuvar sonuçlar ve klinik öykü gibi parametrelerle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (21-23). Başka tutulumları olduğu saptanan bir hastada in situ tanısının tedaviyi belirlemede çok fazla önemi bulunmadığı gibi, başka bir lezyonu olmayan hastanın da tedavi edilmesinin gerekmeceğinin dikkate alınması uygundur (7).

Pediyatrik tip folliküler lenfoma (PTFL): PTFL 2008 sınıflamasında geçici antite olarak yer almaktaydı. 2016 sınıflamasında artık kabul edilen bir antite olarak yerini almıştır (6). Ancak bu paterndeki lezyonların çocukluk çağına özgü olmadığı, erişkinlerde de benzer lezyonlar bulunabildiğinden bu lezyonların ismi “pediyatrik tip folliküler lenfoma (PTFL)” olarak değiştirilmiştir (7). Histopatolojik özellikleri ile bu lezyonlar, yüksek proliferasyon bulunduran büyük blastoid morfolojili follikül merkez hücrelerinin varlığı, Bcl-2 ifadesinin bulunmaması, Bcl6 ve myc translokasyonlarının da bulunmaması nedeniyle özellikle erişkinlerde derece 3 folliküler lenfomalar ile karıştırılabilir. Bu nedenle bu tür olgularda özellikle erişkinlerde görüldüğünde mutlaka moleküler yöntemler ve FISH analizi uygulanmalıdır. PTFL düşük malignite potansiyeli olan “benign” klonal proliferasyon olarak kabul edilmektedir. Genellikle tedavi gerektirmezler. Bu nedenle tanıda dikkat edilmeleri gerekir (24,25).

IRF4 düzenlenmesi ile karakterli büyük B hücreli lenfoma: Folliküler patern bulunduran ancak IRF4 mutasyonu ile karakterli, özellikle çocuklarda üst solunum yolları, waldeyer halkası, boyun lenf nodüllerinde görülür. Bu lezyonlar difüz alanlar da bulundurabildiklerinden ve genellikle de büyük hücrelerden meydana geldiğinden, FL derece 3 ve difüz büyük B hücreli lenfomalar (DBBHL) ile karıştırılabilir. Bu lezyonlar immünohistokimyasal olarak CD10, Bcl6, MUM1 ile pozitif, Bcl2 negatiftir. Mutasyon profilinde de Bcl2 translokasyonu negatiftir. Tek başına immünglobulin IRF4 translokasyonu (IG/IRF4) veya Bcl6 translokasyonunu da birlikte bulundurlar. Bu hastaların diğer PTFL hastalarından biraz daha hızlı klinik seyirli ve tedavi gerektirebilecek klinik davranışı bulunduğu bildirilmektedir (7,26,27).

Duodenal-tip folliküler lenfoma: Gastrointestinal kanalda özellikle duodenumda çok yavaş seyirli düşük

histolojik dereceli folliküler lenfomalar tanımlanmıştır. Gastrointestinal kanal folliküler lenfomaları 2008 sınıflamasında bulunmazken, 2016 sınıflamasında ayrı bir folliküler lenfoma varyantı olarak tanımlanmıştır (6,7). Bu lezyonlar, özellikle de duodenal yerleşimli olanlar çok yavaş seyirli bölgesel kalma eğiliminde, düşük histolojik derece gösteren folliküler neoplazilerdir. Tipik BCL2 ifadesi ve translokasyonu bulundurmaları ile kolay tanınırlar ancak marjinal zon lenfomalar ile ayırıcı tanı yapılması gerekir (28,29).

Sıklıkla difüz paternde bulunan folliküler lenfoma:

Yeni sınıflamada özellikle de inguinal bölgede yerleşim gösteren difüz paternde Bcl2 düzenlenmesi negatif follikül merkez hücre kökenli lenfomaların varlığı yeni sınıflamada tanımlanmış ve bunların moleküler olarak 1P36 delesyonu gösterebildikleri belirtilmiştir (30).

6. Mantle Hücreli Lenfoma

Morfolojik olarak küçük boyutlu, CD5 pozitif naive B lenfoid hücrelerden köken alan ancak klinik olarak kür şansı olmayan, daha agresif gidişli mantle hücreli lenfomanın da yavaş klinik gidişli formları yeni sınıflamada tanımlanmıştır. Bu hastalarda hastalık biyolojisi ile ilgili yeni bilgiler yavaş seyirli formlarda MBL benzeri izlem ve alternatif tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir. Özellikle KLL gibi MCL'lerin de immünglobulin mutasyonlu ve mutasyonsuz tipleri tanımlanmıştır. Klasik MCL Ig mutasyonu bulundurmayan naive B hücreleri veya çok az mutasyonlu B hücrelerinden meydana gelir. Siklin D1 ve aynı zamanda SOX11 ifadesi bulundurmaktadır. Lenf nodülleri tutulumu ile karakterli hastalıkta Ig/Bcl-1 gen düzenlenmesi ve siklin D1 ifadesi tipik özelliklerdir. Eklenen diğer mutasyonlar hastalığın daha agresif ve tedaviye dirençli blastoid veya pleomorfik morfolojide ilerlemesiyle sonuçlanmaktadır.

Ig mutasyonu bulunduran, lösemik klinik seyirli MCL, siklin D1 pozitif ancak SOX11 negatif splenomegali ve periferik kanda MBL veya lösemik B hücre artışı şeklinde yavaş ilerleyen klinik seyir gösterir. Bu hastalarda uzun ve tedavi gerektirmeyen bir klinik davranış olsa da p53 mutasyonu gibi eklenen diğer mutasyonlar olduğunda çok hızlı ve agresif lenfoma dönüşümü gözlenir (7,31).

İn situ folliküler lenfoma gibi MCL için de çok erken in situ lezyonlara rastlamak mümkündür. Bunlar yeni sınıflamada in situ mantle hücreli neoplazi (ISMEN) olarak isimlendirilmektedir. Bunların ISFL'den daha az oranda bulunduğu, bazı olguların birden çok lenf nodülünde tutulum gösterebildiği, klinik olarak hastalığın daha yavaş ilerlemesi ile ilişkili olacağını tanımlanmıştır. Bu olgularda neoplastik siklin D1 pozitif MCL hücrelerinin Ki67 proliferasyon belirteci ile düşük çoğalma hızı bulundurması klinik seyrin daha yavaş olacağı ile anlamlı ilişki bulundurmaktadır (7,31-33).

7. Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL)

2008 sınıflamasında gen ifade profili ile DBBHL'lerde hücre kökeni ile ilgili GM B hücre benzeri (GCB) ve aktive B hücre benzeri (ABC) şeklinde moleküler alt tipler tanımlanmıştır (6). Bu gruplar dışındakiler ise sınıflandırılmayan olgular şeklinde gruplanmıştır. Gen ifade profilinde gruplara özgü ifade edilen genlerin immünohistokimyasal olarak da ifade edildiğinin gösterilmesi sayesinde bu olguların fenotipik özellikleri ile kolaylıkla sınıflandırılması mümkün olabilmiştir. Çok sayıda belirteçlerin kullanıldığı çeşitli immünohistokimya panelleri önerilse de, bunlar arasında en basit, gen ifadesi ve klinik ile en fazla uyum gösteren, patoloğlar arası uyumluluğun da en fazla olduğu Hans algoritmasıdır (34-39). Gen ifade analizinin rutinde kullanımının mümkün olmaması nedeniyle ve RNA temelli metotların kullanımının parafin dokularda standardının sağlanamaması bunun başlıca nedenidir. Yeni sınıflamada immünohistokimya algoritmalarının kullanımının bu kategorilerin tanımlanmasında yeterli olacağı kabul edilmiştir (7). DBBHL'lerde mutlaka GCB ve ABC ayırımının belirtilmesi beklenmektedir (7). Ancak immünohistokimyasal olarak %10-15 olgunun bu yolla ayırımının mümkün olamadığı da tanımlanmıştır (7). Bütün bu çalışmaların vardığı sonuç GCB ve ABC gruplarında histopatolojik bulguların hastalığın klinik seyri ile ilişkili olduğu şeklindedir (34-39).

8. Burkitt Lenfoma (BL) ve 11q Aberasyonu Bulunduran Burkitt-Benzeri Lenfoma

BL endemik, sporadik ve immünyetmezlikli olarak farklı gelişim çeşitlerini bulundurur. MYC/Ig genleri translokasyonunun karakteristik olduğu tanımlanan BL'lerde yeni nesil dizileme teknikleri ile yapılan çalışmalarda PIK3 kinaz yolağı ilişkili transkripsiyon faktörleri olan TCF3 veya ID3 mutasyonlarının sporadik olguların %70'inde, endemik olguların %40'ında bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca %30 olguda siklin D3 mutasyonları saptanmıştır. MYC translokasyonu bulundurmayan %10 oranında agresif lenfomaların BL tanısız özelliklerinin bulunabileceği ve bu olgularda 11q kazanım veya kayıpları şekline farklı tip anomalilerle bulunduğu gösterilmiştir. Bu olguların klinik gelişimlerinin BL ile benzer olduğu, ancak morfolojik olarak biraz daha fazla oranda pleomorfizm buldukları, immünohistokimyasal olarak MYC ifadesini biraz daha düşük oranda buldukları gösterilmiştir. Bu olguların sayısı sınırlı olması ve klinik davranışları ile ilgili çalışmaların yetersiz olması nedeniyle yeni sınıflamada, ayrı bir geçici antite olarak kabul edilmiştir (40-42).

9. Yüksek Dereceli B Hücreli Lenfoma

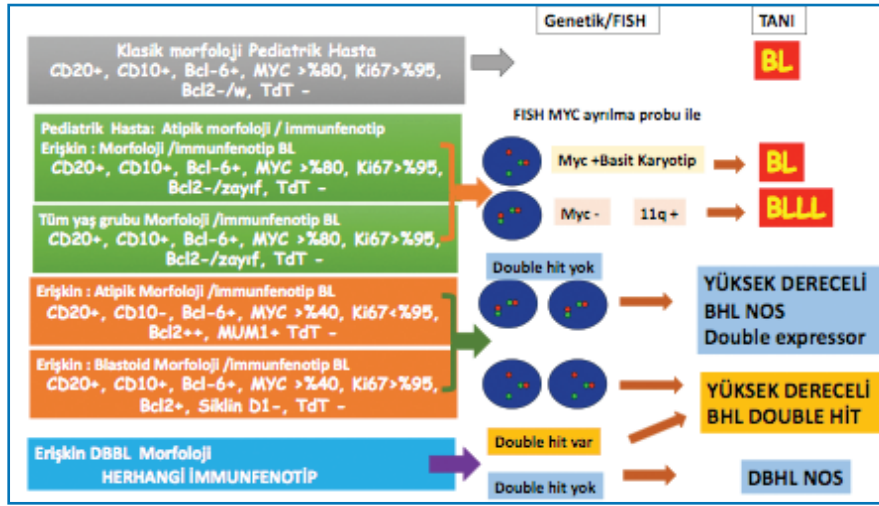
A. Yüksek dereceli B hücreli lenfoma "Double hit" – "Double expressor"

B. Yüksek dereceli B hücreli lenfoma NOS

2008 sınıflamasında BL ile DBBHL arasında sınıflana-

mayan agresif B hücreli lenfomalar geçici bir antite olarak önerilmiştir (6). Bu grup içerisinde GM belirteçlerini içeren ancak tipik olarak immünofenotipik özellikleri ile BL özelliklerini bulundurmayan (BCL6+, CD10+, Bcl2+, MUM1-) Ki67 ile çoğalma oranı %80'in üzerindeki agresif GCB tipi lenfomalar yer almaktadır. MYC genini ilgilendiren FISH çalışmalarında bu olgularda *BCL2* ve/veya *Bcl6* genleri ile birlikte MYC gen düzenlenmesinin bulunduğu gösterilmiştir (43,44). Bu terimler aynı anda iki veya üç anomalinin birlikte bulunduğu "double hit = çift vuruş" veya "triple hit = üç vuruş" olarak isimlendirilen agresif B hücreli lenfomaları tanımlamaktadır. Ancak bütün yüksek dereceli lenfomalarda FISH yönteminin uygulanması çok kolay ve ekonomik olmadığından bu süreçte FISH yapılacak olguların seçimi için daha belirleyici ön incelemeler belirlenmeye çalışılmıştır (44). Tanısal yaklaşımda fenotipik özelliklerin değerlendirilmesi ve immünohistokimyasal olarak Myc ifadesinin anlaşılması için Y69 antikoru kullanımı uygulamaya geçmiştir. Y69 ile myc ifade artışının bulunmasının mutasyonla çok yüksek oranda ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bir grup araştırmacı tüm yüksek proliferasyon gösteren olgulara FISH önermekte, bir kısmı ise immünohistokimya basamaklarını kullanmayı desteklemektedir. Yeni sınıflamada araştırmacılar arasında çok yüksek oranda ortaklık yoksa da standart Hans algoritması ile fenotipik sınıflama kabul edilmektedir. Yüksek proliferasyon ve BCL2'yi %50'nin üzerinde oranda ifade eden GM tipi yüksek dereceli B hücreli lenfomalarda, MYC (klon Y69) ile %40'ın üzerinde hücrenin pozitif olması durumunda FISH yönteminin yapılması ve "double hit" lenfoma araştırılması önerilmektedir (7,44). FISH negatif olgular "double expressor" olarak değerlendirilmektedir (7,44). MYC ve BCL2 proteinlerini translokasyon bulunmasa da, bu oranların üzerinde bu genlerde ifade bulunduran olgularda bulundurmayanlara oranla daha kötü prognoz bildirilmektedir. Sonuç olarak protein düzeyinde ifade artışının bildirilmesi ve değerlendirilmesi gereken önemli parametreler olduğu sınıflamada vurgulanmaktadır (45-47). Şekil 1'de önerilen basamaklar tanısal yaklaşımda kolaylık getiren aynı zamanda klinisyenlerin de patoloji raporundaki eksiklikleri veya tanı sürecindeki yolları takip etmeleri açısından faydalı olabilecektir (48). ABC tipi yüksek dereceli lenfomalarda MYC translokasyonundan çok amplifikasyonuna rastlanmaktadır (43,44).

Yeni nesil dizileme yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalarda ve pek çok klinik ilaç araştırmasında da DBBHL'lerde sınıflamada kabul edilen yukarıdaki belirteçler dışında pek çok epigenetik yollar, histon modifikasyonu ilişkili genler, Toll benzeri reseptör yolağı proteinlerini aktive eden mutasyonlar veya inaktive eden mutasyonların bulunduğu saptanmıştır. Ancak bunların henüz klinik önemi net olarak sınıflamaya girecek kadar bilinmemektedir (7,47,48). CD30 gibi bazı belirteçlerin pozitif olmasının anti-CD30 ilaç kullanımının endikasyonunu belirleme açısından faydası olabilecektir (7).



Şekil 1. 2016 sınıflamasında tanımlanan yüksek dereceli B hücreli lenfomalar, BL ve BLLL ayırımında kullanılan kriterler bu şemada özetlenmektedir (48 nolu kaynaktan değiştirilerek hazırlanmıştır).

10. EBV İlişkili DBBHL

2008 sınıflamasında geçici antite olarak 50 yaş sınırı konularak “yaşlılarda gözlenen EBV ilişkili DBBHL” tanımı yapılmıştı (6,49). Bu lenfomalar çok agresif gidişli ve özellikle de yaşlı hastalarda EBV negatif DBBHL’den daha ölümcül, tedaviye sınırlı yanıt veren klinik davranışlı olarak tanımlanmıştır (49). Ancak tanılandıktan sonra gençlerde görülebildiği ve gençlerde yaşlılardan daha iyi klinik davranış bulduklarını gösterilmiştir (50). Yeni sınıflamada gençlerde de görülmesinden dolayı yaşlı kelimesi çıkartılarak “EBV ilişkili DBBHL” olarak isimlendirilmesi kabul edilmiştir (7,51).

Yeni sınıflamada EBV ilişkili mukozalarda görülen ve benign seyirli lezyonlar tanımlanmıştır. Bu lezyonlar immünsüpresyon zemininde ve çok yaşlılarda görülmektedir. Anjiyo invazyon bulundurma ve nekrozla karakterli olmaları nedeniyle yaşlı hastalarda agresif klinik davranış gösteren lenfomalardan ayrımları ve gereksiz agresif tedavilerin uygulanmaması açısından tanınması önem kazanmaktadır (7,51,52). Bu lezyonlar sınıflamada geçici antite olarak tanımlanmıştır (7).

SONUÇ

2016 yılında güncellenen DSÖ lenfoma sınıflamasında en sık görülen B hücreli lenfomalardaki başlıca değişiklikler burada kısaca özetlenmiştir. Yeni ve yüksek hacimli moleküler yöntemlerin gelişmesi sayesinde, 2008 sınıflamasında tanımlanan, ancak patogenezleri ve bazı ek özelliklerinin klinik anlamı bilinmeyen lenfomalar ile ilgili bilinmeyenler anlaşılmaya başlamıştır. Halen bilinen ancak klinik anlamları henüz anlaşılammış değişiklikler üzerinde de klinik çalışmalar devam etmektedir. Moleküler yöntemlerin geliştirilmesi, lenfomanın oluşum

mekanizmasının moleküler düzeyde belirlenmesine, hatta bu yollardaki molekülleri hedefleyen ilaçların da hızla geliştirilmesine yardımcı olmuştur. Buna rağmen, tanıya ve tedaviye yaygın erişim kısıtlıdır. Bilgiyi elde etmedeki hız geçmişle karşılaştırıldığında, 2017 yılı ortasına gelmemize rağmen daha henüz kitap olarak elimize alamadığımız 2016 lenfoma sınıflamasının ömrünün, 2008 sınıflamasından çok daha kısa olacağını göstermektedir. Lenfoma ve lösemilerde tanı yöntemleri gelişmekte tanı süreçlerinde basamaklar değişmektedir. Ancak bu değişiklikler takip edilirken DSÖ sınıflamalarında asıl olan yaklaşımdan uzaklaşılmalıdır. Tanı sürecinde eskisinden çok daha fazla klinik, patoloji ve genetik iş birliği gerekmektedir. İş birliğinin ve uygun altyapının olmadığı kurumlarda veya tanı basamaklarında trafiğin iyi işlemediği durumlar hastalar için tanı gecikmesi ve tedavi yanıtını etkilemektedir. Gecikmiş, eksik veya gereksiz tedaviler, tedavi başarısını, sağkalımı da kötü yönde etkilemektedir. Özellikle lenfoproliferatif hastalıklarla ilgilenen tüm hekimler için yeni sınıflama ile gelen en önemli yenilik disiplinler arası maksimum iş birliği olmalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarın çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü 2016 Sınıflaması olgun B hücreli lenfomalar***

Küçük Lenfositik Lenfoma/Kronik Lenfositik Lösemi (KLL/KLL = CLL/SLL)

Monoklonal B hücreli lenfositoz* (MBL)

B hücreli prolenfositik lösemi (B PLL)

Dalağın marjinal zon lenfoması

Hairy cell lösemi

Dalağın B hücreli sınıflandırılmayan lösemi/lenfoması

Dalağın difüz kırmızı pulpa küçük B hücreli lenfoması

"Hairy cell" lösemi-varyant

Lenfoplazmasitik lenfoma

Waldenstrom makroglobulinemisi

IgM tipi önemi anlaşılamayan monoklonal gammopati (MGUS), IgM*

M (mü) ağır zincir hastalığı

G (gamma) ağır zincir hastalığı

A (alfa) ağır zincir hastalığı

IgG/A tipi önemi anlaşılamayan monoklonal gammopati (MGUS), IgG/A*

Plazma hücreli miyelom

Kemiğin soliter plazmasitomu

Ekstra osseoz plazmasitom

Monoklonal immünglobulin depo hastalığı*

Ekstranodal marjinal zon lenfoma mukozal lenfoid doku ilişkili (MALT lenfoma)

Nodal marjinal zon lenfoma

Pediyatrik tip nodal marjinal zon lenfoma

Foliküler lenfoma

İn situ folliküler neoplazi*

Duodenal-tip folliküler lenfoma*

Pediyatrik tip folliküler lenfoma*

*IRF4 düzenlenmesi ile karakterli büyük B hücreli lenfoma**

Primer derinin follikül merkez hücreli lenfoması

Mantle hücreli lenfoma

İn situ mantle hücreli neoplazi*

Difüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), NOS

Germinal merkez B hücre tipi*

Aktive B hücre tipi*

T hücre/histiyosit zengin büyük B hücreli lenfoma

Primer santral sinir sisteminin büyük B hücreli lenfoması

Derinin primer bacak tipi difüz büyük B hücreli lenfoması

EBV + DBBHL, NOS*

*EBV + mukokütanöz ülser**

Kronik inflamasyonla karakterli DBBHL

Lenfomatoid granülomatozis

Primer mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma

İntravasküler büyük B hücreli lenfoma

ALK + büyük B hücreli lenfoma

Plazmablastik lenfoma

Primer efüzyon lenfoması

HHV8 + DBBHL, NOS*

Burkitt lenfoma (BL)

*11q aberrasyonu bulunduran Burkitt-benzeri lenfoma**

MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 düzenlemesi bulunduran yüksek dereceli B hücreli lenfoma*

Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, NOS*

Klasik Hodgkin lenfoma ve DBBHL arasında sınıflandırılmayan B hücreli lenfomalar (gri zon lenfoma)

* Değişiklikler koyu renkle, geçici antiteler italik olarak belirtilmiştir.

** 7 numaralı kaynaktan alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84(5):1361-92.
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification from controversy to consensus: The R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol* 2000;11 (Suppl 1):S3-S10.
3. Lennert K. *Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas (Based on Kiel Classification)*. Springer Verlag Berlin Heidelberg GmbH, 1981.
4. Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institutes sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49:2112-35.
5. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC, Lyon, 2001.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al (eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC, Lyon, 2008.
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 Revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-90.
8. Porwit A, Fend F, Kremer M, Orazi A, Safali M, van der Walt J. Issues in diagnosis of small B cell lymphoid neoplasms involving the bone marrow and peripheral blood. Report on the Bone Marrow Workshop of the XVIIth meeting of the European Association for Haematopathology and the Society for Hematopathology. *Histopathology* 2016;69(3):349-73.
9. Gibson SE, Swerdlow SH, Ferry JA, Surti U, Dal Cin P, Harris NL, et al. Reassessment of small lymphocytic lymphoma in the era of monoclonal B-cell lymphocytosis. *Haematologica* 2011;96(8):1144-52.
10. Xochelli A, Kalpadakis C, Gardiner A, Baliakas P, Vassilakopoulos TP, Mould S, et al. Clonal B-cell lymphocytosis exhibiting immunophenotypic features consistent with a marginal-zone origin: is this a distinct entity? *Blood* 2014;123(8):1199-206.
11. Brusca G, Monti S, Arcaini L, Ramponi A, Rattotti S, Lucioni M, et al. Molecular lesions of signalling pathway genes in clonal B-cell lymphocytosis with marginal zone features. *Br J Haematol* 2014;167(5):718-20.
12. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli MP, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2011;364(24):2305-15.
13. Waterfall JJ, Arons E, Walker RL, Pineda M, Roth L, Killian JK, et al. High prevalence of MAP2K1 mutations in variant and IGHV4-34-expressing hairy-cell leukemias. *Nat Genet* 2014;46(1):8-10.
14. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012;367(9):826-33.
15. Hamadeh F, MacNamara SP, Aguilera NS, Swerdlow SH, Cook JR. MYD88 L265P mutation analysis helps define nodal lymphoplasmacytic lymphoma. *Mod Pathol* 2015;28(4):564-74.
16. Hamadeh F, MacNamara S, Bacon CM, Sohani AR, Swerdlow SH, Cook JR. Gamma heavy chain disease lacks the MYD88 L265P mutation associated with lymphoplasmacytic lymphoma. *Haematologica* 2014;99(9):e154-e155.
17. Swerdlow SH, Kuzi I, Dogan A, Dirnhofer S, Chan JK, Sander B, et al. The many faces of small B cell lymphomas with plasmacytic differentiation and the contribution of MYD88 testing. *Virchows Arch* 2016;468(3):259-75.
18. Treon SP, Cao Y, Xu L, Yang G, Liu X, Hunter ZR. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2014;123(18):2791-6.
19. Roccaro AM, Sacco A, Jimenez C, Maiso P, Moschetta M, Mishima Y, et al. C1013G/CXCR4 acts as a driver mutation of tumor progression and modulator of drug resistance in lymphoplasmacytic lymphoma. *Blood* 2014;123(26):4120-31.
20. Schmidt J, Federmann B, Schindler N, Steinhilber J, Bonzheim I, Fend F, et al. MYD88 L265P and CXCR4 mutations in lymphoplasmacytic lymphoma identify cases with high disease activity. *Br J Haematol* 2015;169(6):795-803.
21. Jegalian AG, Eberle FC, Pack SD, Mirvis M, Raffeld M, Pittaluga S, et al. Follicular lymphoma in situ: clinical implications and comparisons with partial involvement by follicular lymphoma. *Blood* 2011;118(11):2976-84.
22. Pillai RK, Surti U, Swerdlow SH. Follicular lymphoma-like B cells of uncertain significance (in situ follicular lymphoma) may frequently progress, but precedes follicular lymphoma, is associated with other overt lymphomas and mimics follicular lymphoma in flow cytometric studies. *Haematologica* 2013;98(10):1571-80.
23. Mamessier E, Song JY, Eberle FC, Pack S, Drevet C, Chetaille B, et al. Early lesions of follicular lymphoma: a genetic perspective. *Haematologica* 2014;99(3):481-8.
24. Louissaint A Jr, Ackerman AM, Dias-Santagata D, Ferry JA, Hochberg EP, Huang MS, et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: an indolent clonal proliferation in children and adults with high proliferation index and no BCL2 rearrangement. *Blood* 2012;120(12):2395-404.
25. Quintanilla-Martinez L, Sander B, Chan JK, Xerri L, Ott G, Campo E, et al. Indolent lymphomas in the pediatric population: follicular lymphoma, IRF4/MUM1+ lymphoma, nodal marginal zone lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Virchows Arch* 2016;468(2):141-57.
26. Salaverria I, Philipp C, Oschlies I, Kohler CW, Kreuz M, Szczepanowski M, et al; Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network Project of the Deutsche Krebshilfe; German High-Grade Lymphoma Study Group; Berlin-Frankfurt-Munster-NHL Trial Group. Translocations activating IRF4 identify a subtype of germinal center-derived B-cell lymphoma affecting predominantly children and young adults. *Blood* 2011;118(1):139-47.
27. Karube K, Guo Y, Suzumiya J, Sugita Y, Nomura Y, Yamamoto K, et al. CD10-MUM1 follicular lymphoma lacks BCL2 gene translocation and shows characteristic biologic and clinical features. *Blood* 2007;109(7):3076-9.
28. Schmatz AI, Streubel B, Kretschmer-Chott E, Püspök A, Jäger U, Mannhalter C, et al. Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: a retrospective study of 63 cases. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1445-51.
29. Takata K, Sato Y, Nakamura N, Tokunaka M, Miki Y, Yukie Kikuti Y, et al. Duodenal follicular lymphoma lacks AID but expresses BACH2 and has memory B-cell characteristics [published correction appears in *Mod Pathol* 2013;26(8):1152]. *Mod Pathol* 2013;26(1):22-31.

30. Katzenberger T, Kalla J, Leich E, Stöcklein H, Hartmann E, Barnickel S, et al. A distinctive subtype of t(14;18)-negative nodal follicular non-Hodgkin lymphoma characterized by a predominantly diffuse growth pattern and deletions in the chromosomal region 1p36. *Blood* 2009;113(5):1053-61.
31. Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest* 2012;122(10):3416-23.
32. Carvajal-Cuenca A, Sua LF, Silva NM, Pittaluga S, Royo C, Song JY, et al. In situ mantle cell lymphoma: clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior. *Haematologica* 2012;97(2):270-8.
33. Sander B, Quintanilla-Martinez L, Ott G, Xerri L, Kuzu I, Chan JK, et al. Mantle cell lymphoma--a spectrum from indolent to aggressive disease. *Virchows Arch* 2016;468(3):245-57.
34. Young RM, Shaffer AL 3rd, Phelan JD, Staudt LM. B-cell receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 2015;52(2):77-85.
35. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(1):12-23.
36. Scott DW, Wright GW, Williams PM, Lih CJ, Walsh W, Jaffe ES, et al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Blood* 2014;123(8):1214-7.
37. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, Wright GW, Farinha P, Ben-Neriah S, et al. Prognostic significance of diffuse large B-cell lymphoma cell of origin determined by digital gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue biopsies. *J Clin Oncol* 2015;33(26):2848-56.
38. Masque-Soler N, Szczepanowski M, Kohler CW, Spang R, Klapper W. Molecular classification of mature aggressive B-cell lymphoma using digital multiplexed gene expression on formalin-fixed paraffin-embedded biopsy specimens. *Blood* 2013;122(11):1985-6.
39. Mareschal S, Ruminy P, Bagacean C, Marchand V, Cornic M, Jais JP, et al. Accurate classification of germinal center B-cell like/activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma using a simple and rapid reverse transcriptase-multiplex ligation-dependent probe amplification assay: a CALYM Study. *J Mol Diagn* 2015;17(3):273-83.
40. Love C, Sun Z, Jima D, Li G, Zhang J, Miles R, et al. The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma. *Nat Genet* 2012;44(12):1321-5.
41. Richter J, Schlesner M, Hoffmann S, Kreuz M, Leich E, Burkhardt B, et al; ICGCMMML-Seq Project. Recurrent mutation of the ID3 gene in Burkitt lymphoma identified by integrated genome, exome and transcriptome sequencing. *Nat Genet* 2012;44(12):1316-20.
42. Salaverria I, Martin-Guerrero I, Wagener R, Kreuz M, Kohler CW, Richter J, et al; Molecular Mechanisms in Malignant Lymphoma Network Project; Berlin-Frankfurt-Munster Non-Hodgkin Lymphoma Group. A recurrent 11q aberration pattern characterizes a subset of MYC-negative high-grade B-cell lymphomas resembling Burkitt lymphoma. *Blood* 2014;123(8):1187-98.
43. Karube K, Campo E. MYC alterations in diffuse large B-cell lymphomas. *Semin Hematol* 2015;52(2):97-106.
44. Swerdlow SH. Diagnosis of 'double hit' diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014(1):90-9.
45. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3452-9.
46. Molina TJ, Canioni D, Copie-Bergman C, Recher C, Briere J, Haioun C, et al. Young patients with non-germinal center B-cell like diffuse large B-cell lymphoma benefit from intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab compared with CHOP plus rituximab: analysis of data from the Grouped' Etudes des Lymphomes de l'Adulte/Lymphoma Study Association phase III trial LNH 03-2B. *J Clin Oncol* 2014;32(35):3996-4003.
47. Pasqualucci L, Dalla-Favera R. The genetic landscape of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 2015;52(2):67-76.
48. Gascoyne RD, Siebert R, Connors JM, Kluijn PM. Burkitt lymphoma and its mimics. In: Jaffe ES, Arber D, Campo E, Harris NL, Quintanilla Martinez L (eds). *Hematopathology*. Philadelphia: Elsevier, 2017:447-64.
49. Dojcinov SD, Venkataraman G, Pittaluga S, Wlodarska I, Schragger JA, Raffeld M, et al. Age-related EBV-associated lymphoproliferative disorders in the Western population: a spectrum of reactive lymphoid hyperplasia and lymphoma. *Blood* 2011;117(18):4726-35.
50. Nicolae A, Pittaluga S, Abdullah S, Steinberg SM, Pham TA, Davies-Hill T, et al. EBV-positive large B-cell lymphomas in young patients: a nodal lymphoma with evidence for atolerogenic immune environment. *Blood* 2015;126(7):863-72.
51. Said J. The expanding spectrum of EBV1 lymphomas. *Blood* 2015;126(7):827-8.
52. Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M, Pittaluga S, Jaffe ES. EBV positive mucocutaneous ulcer—a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol* 2010;34(3):405-17.