

6. BÖLÜM

EBV (+) DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA, NOS

Sercan ŞİMŞEK¹
Abdulkadir Yasir BAHAR²

GİRİŞ

Ebstein-Barr Virüs (EBV) pozitif diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL); EBV pozitif klonal B hücreli lenfoid bir proliferasyondur (1). Lenfomatooid granülomatozis, akut veya yakın zamanda EBV enfeksiyonu geçiren olgular, EBV pozitif olabilen diğer B hücreli lenfomalar (plazma-blastik lenfoma ve kronik inflamasyonla ilişkili DBBHL gibi) ve EBV pozitif mukokutanöz ülser (kutanöz veya mukozal bölgeleri etkileyen lokal EBV odaklı proliferasyonlar) bu kategori dışında değerlendirilmektedir (1).

Hastalık genellikle 50 yaş üzeri bireylerde görülmesine karşın geniş bir yaş aralığını etkileyebilmektedir. İlk olarak Oyama ve ark. tarafından ‘Yaşlılığın EBV pozitif DBBHL’sı olarak tanımlanan bu hastalık 2008 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Lenfoid neoplazm sınıflamasına provizyonel bir antite olarak girmiştir (2, 3). Bu antite -immün-kompetan ve 50 yaş üzeri hastalarda ektranodal tutulumu tercih eden, ortalama sağkalımın kötü olduğu ‘EBV ilişkili B hücreli lenfoma’- olarak tanımlanmıştır. Daha sonraki çalışmalar hastalığın yaşlı bireylerle sınırlı olmadığını, genç immün-kompetan bireylerde de (daha çok nodal tutulumla ve daha iyi prognozlu olarak) görülebildi-

ğini ortaya koymuş ve 2016 DSÖ sınıflamasında yaşlı popülasyonla olan sınırlandırma ‘>50 yaş limiti’ antiteden kaldırılmıştır (1). EBV pozitif lenfomaların yukarıda ifade edilen daha spesifik türlerini ayrıca vurgulamak için bu tanımlamaya ‘sınıflandırılmayan tip (NOS)’ ibaresi eklenmiştir. Çoğu vakada ayırt ettirici histolojik görünüm olmasına rağmen tüm vakaların tanımlanabilmesi için rutin EBV testi yapılması gerekmektedir (1). Ancak henüz tümör hücrelerinde EBER pozitifliği konusunda açıkça kabul edilmiş bir cut-off değer mevcut değildir. Daha önce yayınlanan çalışmalarda %10-50 arasında değişen farklı cut-off değerleri kullanılmıştır (4).

EPİDEMİYOLOJİ

EBV (+) DBBHL’lar altta yatan immün yetmezlik durumu bulunmayan Asya ve Latin Amerika’daki DBBHL’ların %10-15 kadarını ve batı toplumundaki hastaların %5’ten azını oluşturmaktadır (1). Vakaların çoğu 50 yaş üzeridir ve 8. dekatta pik yapmaktadır (5). Ancak 3. dekatta daha küçük bir pikle birlikte sporadik olarak gençlerde de görülebilmektedir (6). EBV pozitif DBBHL erkeklerde daha sık görülmektedir. E/K oranı 1,2-3,6/1’dir (1).

¹ Uzm. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji AD, sercansimsekdr@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD, ayasirbahar@gmail.com

olduğunu bildirmişlerdir (7). PDL-1 ekspresyonu ile EBV durumunu ilişkilendiren pek çok çalışma mevcut olup, PD1-PDL1 yolağını hedefleyen ilaçların, potansiyel tedavi olanakları sunacağı düşünülmektedir (21).

SONUÇ

EBV(+) DBBHL, NOS; 2016 DSÖ lenfoid neoplazm sınıflamasına dahil edilen, kronik EBV enfeksiyonu ile ilişkili ve standart kemoteropatik tedavi yaklaşımı ile kötü prognozlu, agresif B hücreli bir neoplazmdır(13). Daha kötü prognozu olsa da hastalığın evreleme, tedavi ve yönetimi EBV (-) DBBHL ile benzerdir. CD30 ekspresyonu brentuximab vedotin gibi ilaçlarla hedeflenebilir olması dolayısıyla potansiyel bir iyi prognostik faktör olarak ön plana çıkmaktadır(13).

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda; plazmablastik lenfoma, kronik inflamasyonla ilişkili DBBHL, primer efüzyon lenfoma, HHV8 (+) DDBHL, NOS ve EBV pozitif mukokutanöz ülser yer almaktadır (13). EBV(+) DBBHL, NOS tanısının, bir dışlama tanısı olduğu unutulmamalıdır. Tanı verilmeden önce EBV ile ilişkili B hücre neoplazilerinin dışlanması gerekmektedir. Post-transplant lenfoproliferatif bozukluk gibi antitelerde immünsupresyon durumu dikkat çekicidir ve klinik olarak öncelikle sorgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, et al. World Health Organization Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. Revised 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.
2. Oyama T, Ichimura K, Suzuki R, et al. Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. The American journal of surgical pathology. 2003;27(1):16-26.
3. Nakamura S, Jaffe E, Swerdlow S, WHO classification of tumours of Haematopoietic and lymphoid tissues. EBV-positive Diffuse large B-cell Lymphoma of the Elderly IARC Press, Lyon. 2008:243-4.
4. Ok CY, Ye Q, Li L, et al. Age cutoff for Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma—is it necessary? Oncotarget. 2015;6(16):13933.
5. Shimoyama Y, Yamamoto K, Asano N, et al. Age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders: special references to lymphomas surrounding this newly recognized clinicopathologic disease. Cancer science. 2008;99(6):1085-91.
6. Nicolae A, Pittaluga S, Abdullah S, et al. EBV-positive large B-cell lymphomas in young patients: a nodal lymphoma with evidence for a tolerogenic immune environment. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2015;126(7):863-72.
7. Chen BJ, Chapuy B, Ouyang J, et al. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. Clinical cancer research. 2013;19(13):3462-73.
8. Dojcinov SD, Venkataraman G, Pittaluga S, 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.
9. Oyama T, Yamamoto K, Asano N, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2007;13(17):5124-32.
10. Uccini S, Al-Jadiry MF, Scarpino S, et al. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma in children: a disease reminiscent of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. Human Pathology. 2015;46(5):716-24.
11. Liang J-H, Lu T-X, Tian T, et al. Epstein-Barr virus (EBV) DNA in whole blood as a superior prognostic and monitoring factor than EBV-encoded small RNA in situ hybridization in diffuse large B-cell lymphoma. Clinical Microbiology and Infection. 2015;21(6):596-602.
12. Okamoto A, Yanada M, Miura H, et al. Prognostic significance of Epstein-Barr virus DNA detection in pretreatment serum in diffuse large B-cell lymphoma. Cancer science. 2015;106(11):1576-81.
13. Castillo JJ, Beltran BE, Miranda RN, et al. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. American journal of hematology. 2018;93(7):953-62.
14. Yoon H, Park S, Ju H, et al. Integrated copy number and gene expression profiling analysis of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. Genes, Chromosomes and Cancer. 2015;54(6):383-96.
15. Adam P, Bonzheim I, Fend F, et al. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphomas of the elderly. Advances in anatomic pathology. 2011;18(5):349-55.
16. Okamoto A, Yanada M, Inaguma Y, et al. The prognostic significance of EBV DNA load and EBER status in diagnostic specimens from diffuse large B-cell lymphoma patients. Hematological Oncology. 2017;35(1):87-93.
17. Stuhlmann-Laeisz C, Szczepanowski M, Borchert A, et al. Epstein-Barr virus-negative diffuse large B-cell lymphoma hosts intra- and peritumoral B-cells with activated Epstein-Barr virus. Virchows Archiv. 2015;466(1):85-92.
18. Liu F, Asano N, Tatematsu A, et al. Plasmablastic lymphoma of the elderly: a clinicopathological compa-

- risson with age-related Epstein-Barr virus-associated B cell lymphoproliferative disorder. *Histopathology*. 2012;61(6):1183-97.
19. Valera A, Balagué O, Colomo L, et al. IG/MYC rearrangements are the main cytogenetic alteration in plasmablastic lymphomas. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(11):1686.
 20. Park S, Lee J, Ko YH, et al. The impact of Epstein-Barr virus status on clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2007;110(3):972-8.
 21. Beltran BE, Castro D, Paredes S, et al. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2020;95(4):435-45.
 22. Stuhlmann-Laeisz C, Borchert A, Quintanilla-Martinez L, et al. In Europe expression of EBNA2 is associated with poor survival in EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. *Leukemia & Lymphoma*. 2016;57(1):39-44.
 23. Ohashi A, Kato S, Okamoto A, et al. Reappraisal of Epstein-Barr virus (EBV) in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): comparative analysis between EBV-positive and EBV-negative DLBCL with EBV-positive bystander cells. *Histopathology*. 2017;71(1):89-97.
 24. Liu Z, Xu-Monette ZY, Cao X, et al. Prognostic and biological significance of survivin expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-CHOP therapy. *Modern Pathology*. 2015;28(10):1297-314.
 25. Hong JY, Ryu KJ, Park C, et al. Clinical impact of serum survivin positivity and tissue expression of EBV-encoded RNA in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP. *Oncotarget*. 2017;8(8):13782.
 26. Kim S-J, Hyeon J, Cho I, et al. Comparison of efficacy of pembrolizumab between Epstein-Barr virus-positive and-negative relapsed or refractory non-Hodgkin lymphomas. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2019;51(2):611.