

7. BÖLÜM

ANAPLASTİK LENFOMA KİNAZ (ALK) POZİTİF BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

Taha Cumhan ŞAVLI¹

TANIM

Plazma hücrelerine benzeyen sitoplazmik özelliklere sahip, genellikle bir ya da birkaç adet immünohistokimyasal olarak Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) pozitifliği saptanan monomorfik büyük hücreli agresif bir B hücreli lenfoid neoplazidir.

EPİDEMİYOLOJİ

ALK Pozitif Büyük B Hücreli Lenfoma (ALK+ BBHL) oldukça nadir olarak saptanan ve Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma grubunun %1'den daha azını oluşturan bir lenfomadır (1). Tüm yaş gruplarında görülebilse de (9 yaş- 90 yaş) 35-45 yaşları arasında daha sık olarak izlenir (2-18). Hastaların %12-33'ünü pediatrik yaş grubu oluşturur (17, 19). Erkeklerde kadınlara göre 2-5 kat daha fazla saptanır (1, 3, 9, 10, 12, 17).

LOKALİZASYON

Genellikle lenf nodlarında (özellikle servikal ve mediastinal bölge) (2-4, 6-8, 10-12, 14-18, 20, 21) büyüme ile karşımıza çıkmakla birlikte beyin (10), nazofarinks (8, 17, 22), nazal bölge (9, 10, 23), dil (24), tonsil (16), kemik (9, 17), mide (25),

karaciğer (26), dalak (2, 11), duodenum (16, 17, 27), jejunum (20, 28), kolon (12), yumuşak doku (12, 17, 29, 30), deri (31), lakrimal bez (32) ve over (10, 26) gibi alanlar ve organlarda tek ya da birden fazla organ tutulumu şeklinde de karşımıza çıkabilir (10, 17).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastaların büyük bir kısmında yaygın lenfadenopati bulunur (11, 14). Bir kısım hastada ise hepatosplenomegali izlenir (10, 26, 33). Hastalarda ateş, terleme kilo kaybı gibi sistemik B semptomlarının yanı sıra karın ağrısı (25, 29) ve kemik ağrısı gibi etkilenen organ ve bölge nedeniyle çok sayıda ve farklı semptom bulunabilir (13, 16, 17, 21, 30). Hastaların 1/4'ünde tanı anında ya da ilerleyen dönemlerde kemik iliği tutulumu saptanır (10, 13, 17, 21). Kemik iliği tutulumu ve çok sayıda sisteme yayılım nedeniyle çeşitli laboratuvar testlerinde bozukluklar izlenebilse de en belirgin olarak laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği saptanır (16, 21). Tanı konulan hastaların neredeyse tamamı HIV negatif olmasına rağmen, tek bir vakada HIV pozitifliği bildirilmiştir (34).

¹ Uzm. Dr., Nizip İlçe Devlet Hastanesi, Tıbbi Patoloji cumhan@hotmail.com

ziyade sitoplazmik ve nükleer olması ile ALK+ BBHL'den ayırım yapılabilir (17).

Plazmablastik ve immünoblastik morfoloji gösteren diğer lenfomalar da morfolojik olarak ayırıcı tanıya girebilir. Lenfoplazmasitik lenfoma, marjinal zon lenfoma ve küçük lenfositik lenfoma gibi daha iyi seyirli lenfomalarda da plazma hücresi benzeri hücreler saptanabilir. ALK+ BBHL hücrelerinin B hücre belirteçlerini ekspres etmemesi ya da fokal/ zayıf ekspres etmesi ile ayırım yapılabilir. Diğer ayırıcı tanıya giren lenfoid neoplaziler olan Plazmablastik lenfoma ve Primer Efüzyon Lenfoması ise genellikle transplantasyon veya HIV gibi immün yetmezlik izlenen hastalarda saptanır. ALK+ BBHL hücrelerinde ALK pozitifliği, B hücre belirteçlerinin negatifliği ve EBV / HHV8 saptanmaması ve neoplazinin genellikle nodal yerleşimli olması bu iki antiteden ayırımında yardımcıdır (51, 52).

ALK+ BBHL hücreleri morfolojik olarak immünoblast benzeri hücrelerden oluştuğunda Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma, NOS'un morfolojik varyantı olan immünoblastik varyantı ile de ayırıcı tanıya girer. ALK+ BBHL hücrelerindeki ALK pozitifliği ve B hücre belirteçlerinin negatifliği ile ayırım yapılabilir (18, 37, 53).

PROGNOZ

CD20 pozitif B hücreli lenfomaların tedavisinde kullanılan Rituximab'ın CD20'nin negatifliği nedeniyle kullanılamaması ve hastaların genellikle evre 3 ya da evre 4 gibi ileri evrelerde tanı alması nedeniyle ortalama sağkalım 1-24 ay gibi kısa bir dönemdir (1, 6, 11, 14-18, 26, 29, 30, 33, 39, 40). Çocuk veya genç hastalarda (30-35 yaş altı) ve evre 1 ya da evre 2 olan hastalarda daha uzun sağkalım süreleri bildirilmiştir (4, 14, 16, 31). Az sayıda hastada ise ileri evre olmalarına rağmen uygun tedavi kombinasyonları sonucunda 72-300 aya kadar uzayan sağkalım bildirilmiştir (54, 55). Bunların yanında ALK boyanma paternleri ile ilişkili olduğu gösterilen füzyon gen partnerleri de prognoza etki etmektedir. Buna göre benzer evre ve yaş dağılımına sahip olan hastalar arasında ALK ile sitoplazmik granüler boyanma izlenen

hastalar, bu tarz boyanma göstermeyen vakalara göre daha iyi prognozludur (39).

KAYNAKLAR

1. Qunaj L, Castillo JJ, Olszewski AJ. Survival of patients with CD20-negative variants of large B-cell lymphoma: an analysis of the National Cancer Data Base. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(6):1375-83.
2. Delsol G, Lamant L, Mariame B, et al. A new subtype of large B-cell lymphoma expressing the ALK kinase and lacking the 2; 5 translocation. *Blood*. 1997;89(5):1483-90.
3. Gascoyne RD, Lamant L, Martin-Subero JI, et al. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma is associated with Clathrin-ALK rearrangements: report of 6 cases. *Blood*. 2003;102(7):2568-73.
4. Onciu M, Behm FG, Downing JR, et al. ALK-positive plasmablastic B-cell lymphoma with expression of the NPM-ALK fusion transcript: report of 2 cases. *Blood*. 2003;102(7):2642-4.
5. Gesk S, Gascoyne RD, Schnitzer B, et al. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma with ALK-Clathrin fusion belongs to the spectrum of pediatric lymphomas. *Leukemia*. 2005;19(10):1839-40.
6. Bubala H, Maldyk J, Wlodarska I, et al. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(5):649-53.
7. Isimbaldi G, Bandiera L, d'Amore ES, et al. ALK-positive plasmablastic B-cell lymphoma with the clathrin-ALK gene rearrangement. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(3):390-1.
8. Reichard KK, McKenna RW, Kroft SH. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma: report of four cases and review of the literature. *Mod Pathol*. 2007;20(3):310-9.
9. Beltran B, Castillo J, Salas R, et al. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma: report of four cases and review of the literature. *J Hematol Oncol*. 2009;2:11.
10. Laurent C, Do C, Gascoyne RD, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive diffuse large B-cell lymphoma: a rare clinicopathologic entity with poor prognosis. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4211-6.
11. Llamas-Gutierrez FJ, Deffis Court M, Ponciano Castellanos A, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lymphoma: a case report with particular immunophenotypic features. *Hum Pathol*. 2013;44(7):1429-33.
12. Valera A, Colomo L, Martinez A, et al. ALK-positive large B-cell lymphomas express a terminal B-cell differentiation program and activated STAT3 but lack MYC rearrangements. *Mod Pathol*. 2013;26(10):1329-37.
13. Sachdev R, Goel S, Gupta S, et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive diffuse large B cell lymphoma in a 20 year old: a rare entity. *Indian J Pathol Microbiol*. 2014;57(1):157-8.
14. Yu H, Huang J, Sun J, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lymphoma: a potential diagnostic pitfall. *Indian J Pathol Microbiol*. 2015;58(2):241-5.
15. Xiong H, Liu SY, Yang YX, et al. An unusual case of anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lym-

- phoma in an elderly patient: A case report and discussion. *Exp Ther Med.* 2016;11(5):1799-802.
16. Jiang XN, Yu BH, Wang WG, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lymphoma: Clinico-pathological study of 17 cases with review of literature. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178416.
 17. Pan Z, Hu S, Li M, et al. ALK-positive Large B-cell Lymphoma: A Clinicopathologic Study of 26 Cases With Review of Additional 108 Cases in the Literature. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(1):25-38.
 18. Salat H, Din NU, Moatter T, et al. Anaplastic lymphoma kinase protein positive diffuse large B cell lymphoma; A developing world experience. *Pathol Res Pract.* 2017;213(6):649-53.
 19. Yin WH, Guo N, Tian XY, et al. Pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol.* 2012;15(4):318-23.
 20. Momose S, Tamaru J, Kishi H, et al. Hyperactivated STAT3 in ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma with clathrin-ALK fusion. *Hum Pathol.* 2009;40(1):75-82.
 21. Mehra V, Pomplum S, Ireland R, et al. ALK-positive large B-cell lymphoma with strong CD30 expression; a diagnostic pitfall and resistance to brentuximab and crizotinib. *Histopathology.* 2016;69(5):880-2.
 22. Li K, Tipps AM, Wang HY. Anaplastic lymphoma kinase-positive diffuse large B-cell lymphoma presenting as an isolated nasopharyngeal mass: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2010;4(2):190-6.
 23. Chen J, Feng X, Dong M. Anaplastic lymphoma kinase-positive diffuse large B-cell lymphoma presenting in nasal cavity: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(2):2123-30.
 24. De Paepe P, Baens M, van Krieken H, et al. ALK activation by the CLTC-ALK fusion is a recurrent event in large B-cell lymphoma. *Blood.* 2003;102(7):2638-41.
 25. McManus DT, Catherwood MA, Carey PD, et al. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma of the stomach associated with a clathrin-ALK rearrangement. *Hum Pathol.* 2004;35(10):1285-8.
 26. Chikatsu N, Kojima H, Suzukawa K, et al. ALK+, CD30-, CD20- large B-cell lymphoma containing anaplastic lymphoma kinase (ALK) fused to clathrin heavy chain gene (CLTC). *Mod Pathol.* 2003;16(8):828-32.
 27. Xing X, Lin D, Ran W, et al. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma of the duodenum: A case report and review of the literature. *Exp Ther Med.* 2014;8(2):409-12.
 28. Chen YP, Hung LY, Shan YS, et al. ALK-positive large B-cell lymphoma presenting with jejunal intussusception. *Eur J Haematol.* 2013;90(3):261.
 29. Hashimoto T, Fujimoto M, Nishikori M, et al. Plasmacytic ALK-positive large B-cell lymphoma: a potential mimic of extramedullary plasmacytoma. *Pathol Int.* 2014;64(6):292-4.
 30. Subramaniam A, Gnanasekaran D, Suruliraj S, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase positive large B cell lymphoma of ileocaecal mesentery: A case report. *Indian J Pathol Microbiol.* 2020;63(4):615-7.
 31. Kempf W, Torricelli R, Zettl A, et al. Primary Cutaneous Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Large B-Cell Lymphoma. *Am J Dermatopathol.* 2019;41(8):602-5.
 32. Duarte AF, Squire JA, Chahud F, et al. Lacrimal gland anaplastic kinase-positive large B-cell lymphoma (LBCL-ALK+) with an atypical clinical presentation. *Clin Exp Ophthalmol.* 2016;44(6):520-2.
 33. Lee HW, Kim K, Kim W, et al. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma: report of three cases. *Hematol Oncol.* 2008;26(2):108-13.
 34. Shi M, Miron PM, Hutchinson L, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lymphoma with complex karyotype and novel ALK gene rearrangements. *Hum Pathol.* 2011;42(10):1562-7.
 35. Ishida M, Yoshida K, Kagotani A, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lymphoma: a case report with emphasis on the cytological features of the pleural effusion. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(11):2631-5.
 36. Nakatsuka S, Oku K, Nagano T, et al. A case of anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lymphoma: aspiration cytology findings. *Diagn Cytopathol.* 2014;42(1):69-72.
 37. Lin O, Koreishi A, Brandt SM, et al. ALK+ large B-cell lymphoma: a rare variant of aggressive large B-cell lymphoma mimicking carcinoma on cytology specimens. *Diagn Cytopathol.* 2013;41(5):404-7.
 38. Lee SE, Kang SY, Takeuchi K, et al. Identification of RANBP2-ALK fusion in ALK positive diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 2014;32(4):221-4.
 39. Sakamoto K, Nakasone H, Togashi Y, et al. ALK-positive large B-cell lymphoma: identification of EML4-ALK and a review of the literature focusing on the ALK immunohistochemical staining pattern. *Int J Hematol.* 2016;103(4):399-408.
 40. d'Amore ES, Visco C, Menin A, et al. STAT3 pathway is activated in ALK-positive large B-cell lymphoma carrying SQSTM1-ALK rearrangement and provides a possible therapeutic target. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(5):780-6.
 41. Stachurski D, Miron PM, Al-Homsi S, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive diffuse large B-cell lymphoma with a complex karyotype and cryptic 3' ALK gene insertion to chromosome 4 q22-24. *Hum Pathol.* 2007;38(6):940-5.
 42. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell.* 2010;141(7):1117-34.
 43. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science.* 1995;267(5196):316-7.
 44. Palmer RH, Vernersson E, Grabbe C, et al. Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease. *Biochem J.* 2009;420(3):345-61.
 45. Zhao Z, Verma V, Zhang M. Anaplastic lymphoma kinase: Role in cancer and therapy perspective. *Cancer Biol Ther.* 2015;16(12):1691-701.
 46. Adam P, Katzenberger T, Seeberger H, et al. A case of a diffuse large B-cell lymphoma of plasmablastic type associated with the t(2;5)(p23;q35) chromosome translocation. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(11):1473-6.

47. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. Identification of a novel fusion, SQSTM1-ALK, in ALK-positive large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2011;96(3):464-7.
48. Van Roosbroeck K, Cools J, Dierickx D, et al. ALK-positive large B-cell lymphomas with cryptic SEC31A-ALK and NPM1-ALK fusions. *Haematologica*. 2010;95(3):509-13.
49. Perna F, Abdel-Wahab O, Levine RL, et al. ETV6-ABL1-positive "chronic myeloid leukemia": clinical and molecular response to tyrosine kinase inhibition. *Haematologica*. 2011;96(2):342-3.
50. Zhang D, Denley RC, Filippa DA, et al. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma with the t(2;17)(p23;q23). *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2009;17(2):172-7.
51. Campo E, Stein H, Harris NL. 2017 Plasmablastic lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. Revised 4th Edition ed. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. p. 321-2. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC).
52. Said J, Cesarman E. 2017 Primary effusion lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. Revised 4th Edition ed. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. p. 323-4. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC).
53. Colomo L, Loong F, Rives S, et al. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogeneous group of disease entities. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(6):736-47.
54. Zanelli M, Valli R, Capodanno I, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lymphoma: description of a case with an unexpected clinical outcome. *Int J Surg Pathol*. 2015;23(1):78-83.
55. Harrer DC, Menhart K, Mayer S, et al. Unusual Late Relapse of ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma Successfully Cleared Using the ALK-Inhibitor Crizotinib: Case Report. *Front Oncol*. 2020;10:585830.