

Intravasküler Lenfoma: Tanısı Güç, Nadir Bir Hastalık – Histomorfolojik ve Klinik Özellikleri

Intravascular Lymphoma: A Rare Disease with Diagnostic Challenges – Histomorphological and Clinical Features

Ahu Senem DEMİRÖZ¹, Cemre Su SUCUBULAK², Oğuzhan Ömer KIZILKAYA²,
Ayşe Mine ÖNERENK MEN¹, Selçuk CİN¹, Nermin ARAS¹, Tuğrul ELVERDİ³

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Hematoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: İntravasküler lenfoma (İVL), neoplastik lenfoid hücrelerin damar lümenleri içinde proliferasyonu ile karakterize, nadir ve agresif seyirli bir lenfomadır. İntravasküler büyük B-hücreli lenfoma (İVBHL) ayrı bir antite olarak tanımlanmış olmakla birlikte, periferik T-hücreli lenfomalar gibi diğer lenfoma tipleri de intravasküler yayılım gösterebilir. Bu durum, hızlı klinik progresyonu ve kötü prognozu nedeniyle klinik açıdan önemlidir.

Hastalar ve Yöntem: 2005–2024 yılları arasında merkezimizde tanı alan beş İVL olgusu; klinik, histopatolojik, immünofenotipik ve moleküler veriler ışığında retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Tüm hastalar kadındı (ortalama yaş 67; dağılım 53–98). Klinik başvurular; B semptomları (n= 2), pansitopeni (n= 1), bisitopeni (n= 1) ve abdominal kitle (n= 1) şeklindeydi. Bir hastada PET görüntülemeye vaskülit taklit eden tutulum, bir diğerinde ekimoz benzeri deri lezyonları saptandı. Kemik iliği, deri, lenf nodu ve abdominal kitle biyopsilerinde intravasküler tümör agregatları izlendi; bazı olgularda bu yapılar trombüs, nekroz veya histiyositler tarafından maskelenmişti. Dört olgu CD20 pozitif İVBHL, bir olgu ise NK/T-hücreli İVL olarak sınıflandırıldı. İki olguda Ki-67 proliferasyon indeksi yüksekti (%80–100). Kemik iliği dışı biyopsilerle tanı alan üç hastada kemik iliği incelemesinde tutulum saptanmadı. FISH analizinde bir olguda (Olgu 4) 3q27 yeniden düzenlenmesi gösterildi. Endotelial belirteçler (CD34, CD31), özellikle trombüs oluşumu veya nekrozun morfolojiyi maskeleyiği durumlarda vasküler yerleşimin doğrulanmasında kritik rol oynadı.

Sonuç: Kitle lezyonu olmaksızın hızlı klinik kötüleşme, sistemik semptomlar ve artmış inflamatuvar belirteçlerle seyreden hastalarda İVL mutlaka akılda tutulmalıdır. Lenfomalar kitle oluşturarak prezente olsa dahi intravasküler morfoloji varlığı İVL tanısını gerektirir. Agresif klinik seyri nedeniyle, tek bir biyopsi çoğu zaman tanı için tek ve bazen son fırsat olabilir. Bazı olgularda morfolojik görünüm organize trombüs şeklinde yanıltıcı olabilir; tromboza bağlı koagülasyon nekrozu altta yatan patolojiyi tamamen gizleyebilir. Bu gibi durumlarda, histomorfoloji ile klinik tablo arasındaki uyumsuzluk İVL şüphesini güçlendirmelidir. Damarla sınırlı büyüme paternlerinin farkında olunması ve endotelial belirteçlerin dikkatli kullanımı, bu ölümcül hastalığın zamanında tanınması açısından hayati öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: intravasküler lenfoma; NK/T hücreli lenfoma; Hematopatoloji; B hücreli lenfoma

Makale atfı: Demiröz AS, Sucubulak CS, Kızılkaya OÖ, Önerenk Men AM, Cin S, Aras N ve ark. İntravasküler Lenfoma: Yanısı güç, nadir bir hastalık – histomorfolojik ve klinik özellikleri. LLM Dergi 2026;10(2):44-52.

Yazışma Adresi

Ahu Senem DEMİRÖZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa,
Patoloji Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Geliş: 02.08.2026 - **Kabul:** 26.08.2026

E-posta: ademiroz@iuc.edu.tr

ABSTRACT

Objective: Intravascular lymphoma (IVL) is a rare and aggressive lymphoma characterized by the proliferation of neoplastic lymphoid cells within small vessel lumina. Although intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) is a distinct entity, other lymphoma subtypes, including peripheral T-cell lymphomas, may also exhibit intravascular growth. This pattern is associated with rapid progression and poor prognosis.

Patients and Methods: Five cases of IVL diagnosed at our center between 2005 and 2024 were retrospectively analyzed. Clinical, histopathological, immunophenotypic, and molecular findings were reviewed.

Results: All patients were female, with a mean age of 67 years (range, 53–98). Clinical presentations included B symptoms (n= 2), pancytopenia (n= 1), bicytopenia (n= 1), and an abdominal mass (n= 1). One patient had PET findings mimicking vasculitis, while another presented with ecchymosis-like skin lesions. Biopsies from bone marrow, skin, lymph nodes, and an abdominal mass demonstrated intravascular tumor cell aggregates, which were occasionally obscured by thrombosis, necrosis, or accompanying histiocytes. Four cases were classified as CD20-positive IVLBCL and one as NK/T-cell IVL. A high Ki-67 proliferation index (80–100%) was observed in two cases. Notably, bone marrow examination was negative in three patients diagnosed through non-bone marrow biopsies. FISH demonstrated a 3q27 rearrangement in one case. Endothelial markers (CD31, CD34) were essential for confirming intravascular localization, particularly when morphology was obscured by thrombosis or necrosis.

Conclusion: IVL should be considered in patients with rapid clinical deterioration, systemic symptoms, and elevated inflammatory markers, even in the absence of a mass lesion. In cases with mass formation, intravascular morphology should prompt consideration of IVL. A single biopsy may represent the only diagnostic opportunity. Thrombosis and coagulative necrosis may obscure the underlying lymphoma and mimic an organized thrombus. Therefore, clinicopathological discordance should raise suspicion for IVL. Recognition of vessel-restricted growth and appropriate use of endothelial markers are critical for timely diagnosis.

Key Words: Intravascular lymphoma; NK/T-cell lymphoma; Hematopathology; B-cell lymphoma

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) hematolenfoid tümörler sınıflamasına göre, intravasküler lenfoma (İVL), agresif klinik seyir ve çok yüksek mortalite ile karakterize, sıklıkla hızlı klinik kötüleşmeye yol açan nadir bir ektranodal lenfoma formudur. İVL ilk kez 1959 yılında Pfleger ve Tappeiner tarafından tanımlanmıştır (1). Bu antite, neoplastik lenfoid hücrelerin seçici olarak özellikle küçük ve orta çaplı damarların lümenlerinin içinde proliferasyonu ile tanımlanır ve hastalığın sıklığı açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık izlenmemektedir (2).

İVL'nin en sık görülen alt tipi intravasküler büyük B hücreli lenfomadır (İVBBHL); ancak benzer intravasküler büyüme paterni gösteren nadir T hücreli ve NK/T hücreli lenfoma olguları da bildirilmiştir. İVL'nin klinik sunumu oldukça heterojen ve sıklıkla nonspesifiktir; bu durum tanının gecikmesine veya yanlış tanıya yol açabilir. Klinik tabloya bağlı olarak İVL, başka bir malignitenin nüksü veya progresyonu ile karıştırılabilir (3). Nitekim bazı olgularda İVL'nin hepatobiliyer enfeksiyonu taklit ettiği veya daha önce meme kanseri öyküsü olan hastalarda meme karsinomu nüksü gibi prezente olduğu bildirilmiştir (4).

İVL genellikle görüntüleme yöntemleriyle saptanabilen kitle lezyonları oluşturmadığından, tanı büyük ölçüde yüksek klinik şüphe ve klinisyen ile patolog arasındaki yakın iş birliğine dayanır. Buna bağlı olarak, kutanöz varyanta sahip hastalar genellikle daha erken tanı aldıkları için daha iyi prognoza sahiptir (5). Hastalığın fulminan seyri nedeniyle agresif sistemik tedavinin hızla başlanması kritik öneme sahiptir. Tanısal yöntemlerdeki ilerlemelere rağmen bazı olgular hâlâ yalnızca otopsi sırasında tanı almakta, bu da hastalığın hızlı progresyonunu ve yüksek ölümcüllüğünü

yansıtmaktadır (6). Bu nedenle literatür çoğunlukla olgu sunumları ve küçük serilerle sınırlıdır (7).

Bu çalışmada, 2005–2025 yılları arasında merkezimizde İVL tanısı alan beş hastanın klinik, histopatolojik ve tanısal özellikleri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Özellikle tanısal tuzaklar, atipik klinik bulgular ve biyopsi bölgesine bağlı zorluklara odaklanılmıştır. Çalışmanın amacı, İVL'nin klinikopatolojik özelliklerini tanımlamak ve erken ve doğru tanıya katkı sağlayabilecek pratik ipuçlarını ortaya koymaktır.

HASTALAR ve YÖNTEM

2005–2025 yılları arasında merkezimizde tanı alan intravasküler lenfoma (İVL) olgularının belirlenmesi amacıyla kurumsal patoloji veri tabanı retrospektif olarak tarandı. Saptanan tüm olgulara ait klinik, histopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler veriler elde edilerek değerlendirildi. Yalnızca karakteristik histomorfolojik bulgular ve destekleyici immünohistokimyasal özellikler temelinde tanısı doğrulanmış olgular çalışmaya dahil edildi.

Yirmi yıllık çalışma süresi boyunca dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam beş olgu saptandı. Biyopsi alınan bölgeler kemik iliği (n= 2, %40), lenf nodu (n= 2, %40) ve deri (n= 1, %20) idi. Olguların dördü (%80) intravasküler büyük B hücreli lenfoma (İVBBHL) olarak, biri (%20) ise Epstein-Barr virüs (EBV) pozitif NK/T hücreli intravasküler lenfoma olarak sınıflandırıldı.

Tüm biyopsi örnekleri rutin olarak parafin takibine alınmış ve hematoksilen-eozin ile boyanmıştır. Kemik iliği biyopsileri ayrıca dekalsifikasyon sonrası patoloji işlemine alınmıştır. Tüm olgularda formalin ile fiks edilmiş, parafine gömülmüş doku blokları üzerinde immünohistokimyasal incelemeler gerçekleştirilmiştir.

Floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi, seçilmiş kemik iliği aspiratı ve lenf nodu örneklerinde ticari olarak temin edilen problemler (Abbott-Vysis, ABD) kullanılarak uygulanmıştır. Kemik iliği örneklerinde üç, beş, yedi, sekiz ve 20. kromozomları içeren tekrarlayan kromozomal anomaliler hedeflenirken, lenf nodu örneklerinde MYC, BCL2, BCL6 ve IRF4/DUSP22 yeniden düzenlenmelerine yönelik problemler kullanılmıştır.

Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 2026/200, Tarih: 10.04.2026).

BULGULAR

Klinik Öykü, Semptomlar ve Bulgular

Çalışma kohortu, ortalama yaşı 67 olan (aralık, 53–98 yıl) beş kadın hastadan oluşmaktaydı. Üç hastada (%60) B semptomları mevcuttu. Başvuru sırasında hastalar geniş ve heterojen bir klinik bulgu spektrumu sergilemekteydi.

Gastrointestinal şikayetler en sık başvuru bulgularıydı. İki hasta diyare ile başvurdu; bu hastalardan biri ayrıca bulantı ve plevral efüzyon tarifledi. Her iki hastada da 4–5 aylık süre içinde 10 kg'dan fazla istemsiz kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi gibi konstitüsyonel semptomlar eşlik etmekteydi.

Kutanöz tutulum bir hastada gözlemlendi; bu hasta alt ekstremiteler, abdomen, sırt ve toraksı etkileyen yaygın ekimoz benzeri deri lezyonları ve buna eşlik eden ciddi bilateral alt ekstremitte ödemi ile başvurdu.

Bir diğer hasta abdominal ağrı ve distansiyon ile başvururken, bir olguda splenomegali saptandı.

Laboratuvar incelemelerinde dört hastada sitopeni mevcuttu. Bir hastada izole anemi, bir hastada bisitopeni (anemi ve trombositopeni) ve iki hastada pansitopeni saptandı. Dört hastada (%80) akut faz reaktanlarında artış izlendi. Bir hastada biyopsi sırasında laboratuvar verileri mevcut değildi.

İki hastada kolon karsinomu öyküsü vardı. Bu hastalardan birinde ayrıca enflamatuvar belirtilerde yükselme saptandı ancak önceki kemoterapi öyküsü belirlenemedi. Bir diğer hastada, metotreksat, sertolizumab ve adalimumab dahil uzun süreli immünsupresif tedavi ile izlenen psöriyatik artrit öyküsü mevcuttu.

Yapılabilen radyolojik değerlendirmelerde, PET görüntülemesinde kemik, dalak veya vasküler yapılarda artmış metabolik aktivite izlendi. Bir olguda vasküler tutulum vaskülit lehine klinik şüphe oluşturdu. Başka bir hastada hepatomegali saptandı ve önceki görüntülemelere göre progresif karaciğer büyümesi mevcuttu. Bir hastaya ait klinik ve laboratuvar verilerine ulaşılamadı. Klinik verilerin özeti Tablo 1'de sunulmuştur.

Histolojik ve İmmünohistokimyasal Bulgular

Tüm olgularda intravasküler lenfomanın tanımlayıcı morfolojik özelliği olarak neoplastik lenfoid hücrelerin küçük ve orta çaplı damarların lümenleri ile sınırlı olması ve ekstrasvasküler infiltrasyonun minimal ya da yok denecek kadar az olması izlendi.

Tablo 1. Hastaların klinik bilgileri

Hasta Numarası	Yaş/ Cinsiyet	B semptomları	Şikayetler/ Bulgular	AFR	Hastalık Öyküsü	Radyolojik Bulgular	Biyopsi Bölgesi	Tedavi	Takip
1	77/K	+	Anemi, diyare, kilo kaybı, bulantı	Yüksek*	Kolon ca	PET: Kemik, dalak tutulumu	Kemik iliği	R-CEOP	HBÖ
2	53/K	+	Diyare, ateş, gece terlemesi, trombositopeni, anemi	Yüksek LDH= 2072 U/L, CRP= 51.7 mg/L	PsArtrit	PET: Damar tutulumu	Lenf nodu	R-CHOP+MTX+HKHN	Hİ, 13 ay
3	53/K	U	Pretibial ödem, şişlik, ekimoz benzeri lezyonlar, pansitopeni	Yüksek LDH= 654 U/L, CRP= 14.5 mg/L	Kolon Ca, Tb	BT: Karaciğer 200 mm, asit	Deri	Kemoterapi	Altı gün, HBÖ
4	53/K	U	Abdominal ağrı, şişkinlik	Yüksek LDH= 21000 U/L	U	BT: Abdomen ve toraksta LAP	Lenf nodu	U	Hİ, 20 sene
5	98/K	+	B semptomları, splenomegali, pansitopeni	Yüksek*	Anlamsız	PET: Splenik ve lenf nodu tutulumu	Kemik iliği	U	HBÖ

K: Kadın, U: Ulaşılamadı, AFR: Akut faz reaktanları, Kolon Ca: Kolon karsinomu, PsArtrit: Psöriyatik artrit, Tb: Tüberküloz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, R-CEOP: Rituksimab + Siklofosfamid + Etopozid + Vinkristin + Prednizon, R-CHOP: Rituksimab + Siklofosfamid + Doksorubisin + Vinkristin + Prednizon, MTX: Metotreksat, HKHN: Hematopoietik kök hücre nakli, HBÖ: Hastalığa bağlı ölüm, Hİ: Hastalıksız izlem.

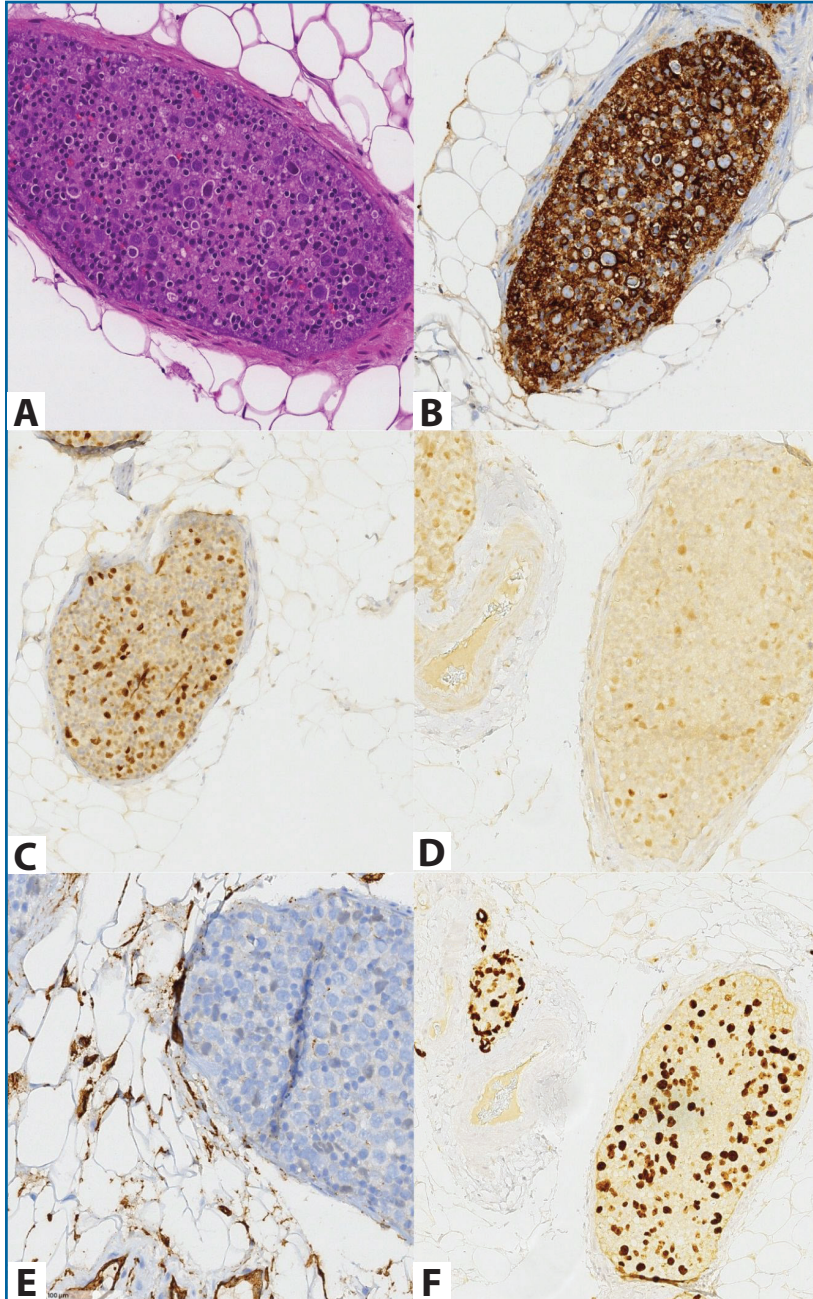
*Hasta 1 ve 5'e ait AFR yüksekliği, ilgili dönemde biyopsi istemini gerçekleştiren klinisyenin bildirimine dayanmaktadır; bu hastalara ilişkin sayısal laboratuvar değerlerine ulaşılamamıştır.

Tüm kohortta neoplastik hücreler ağırlıklı olarak orta ve büyük boyutluydu; yuvarlak veya düzensiz nükleer konturlara, veziküler kromatine ve belirgin nükleollere sahipti. Sitoplazma orta ila bol miktarda olup değişken derecede eozinofilikti. Mitotik aktivite belirgindi ve yer yer apoptotik cisimcikler izlendi. Belirgin koagülasyon nekrozu saptanmadı.

Kemik iliği biyopsilerinde tutulum, belirgin derecede dilate sinüzoidlerin içinde ve damar yapılarında atipik lenfoid hücre agregatlarının yer aldığı intrasinüzoidal ve intravasküler infiltrasyon şeklindeydi. Bu infiltratlar sıklıkla subkortikal

ve hiposelüler kemik iliği alanlarında daha belirgindi. Çevredeki hematopoietik elemanlar değişen derecelerde azalmış olup bu durum gözlenen sitopeniler ile uyumluydu.

Lenf nodu örneklerinde subkapsüler sinüsler ve perinodal kapillerler genellikle dilate olmuş ve lümenleri tümör hücre agregatları ile dolarak intraluminal "tümör trombüsü" görünümü oluşturmuştu (Şekil 1). Bazı alanlarda, dilate vasküler yapıların oluşturduğu basıya bağlı olarak normal lenf düğümü yapısı kısmen silinmişti; ancak belirgin ekstrasvasküler tümör infiltrasyonu izlenmedi.



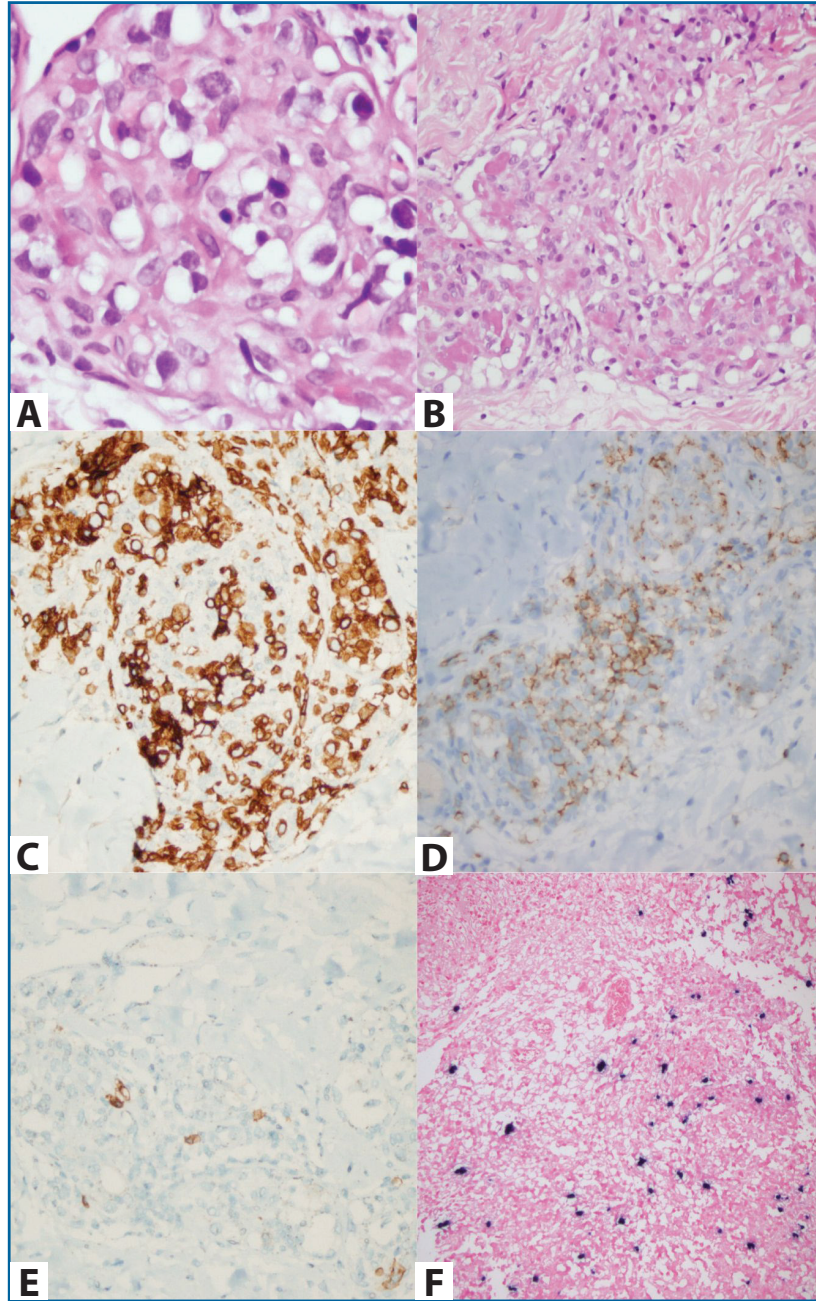
Şekil 1. Hasta 2, intravasküler B-hücreli lenfoma lenf nodu biyopsisi A. H&E, B. CD20, C. c-MYC, D. BCL-6, E. CD34, F. Ki-67.

Deri biyopsisinde epidermis korunmuştu. Yüzeyel ve derin dermiste belirgin vasküler dilatasyon ve proliferasyon izlenmekteydi. Bu damarların lümenleri atipik lenfoid hücrelerden oluşan koheziv agregatlar ile doluydu. Çevre dermiste, belirgin enflamatuvar reaksiyon olmaksızın, morfolojik olarak matür lenfositlerden oluşan hafif perivasküler infiltrasyon mevcuttu.

İmmünohistokimyasal analiz, dört olgunun intravasküler büyük B hücreli lenfoma ile uyumlu olduğunu gösterdi. Bu olgularda tümör hücreleri güçlü membranöz CD20 ekspres-

yonu göstermekte olup BCL2, MUM1, BCL6 ve c-MYC ile değişken düzeyde koekspresyon izlenmekteydi. CD10 ve siklin D1 tüm olgularda negatiftir. Arka plan lenfoid popülasyonu ağırlıklı olarak reaktif CD3 pozitif T lenfositlerden oluşmaktaydı. Ki-67 proliferasyon indeksi belirgin derecede yüksek olup yaklaşık %80–90 arasında değişmekteydi.

Bir olguda ise EBV pozitif NK/T hücreli intravasküler lenfoma ile uyumlu farklı bir immünohistokimyasal izlendi (Şekil 2). Bu olguda neoplastik hücreler CD3 ve CD56 ekspresyonu göstermekte olup TIA-1 ve granzyme B gibi sitotoksik granül



Şekil 2. Hasta 3, EBV(+) intravasküler NK/T-hücreli lenfoma A–B. Fibrin trombüsleri içinde intravasküler yerleşimli büyük atipik hücreler (H&E, x400, x200) C–E. İmmünohistokimyasal boyamalar: CD3 (C), CD56 (D), CD20 (E) F. EBER (in situ hibridizasyon).

ilişkili proteinler de pozitif. Tümör hücreleri CD20 ve diğer B hücre belirteçleri açısından negatifti. In situ hibridizasyon ile tümör hücrelerinde EBV kodlu RNA (EBER) için yaygın pozitiflik saptanarak EBV ilişkisi doğrulandı. Proliferasyon indeksi son derece yüksek olup yaklaşık %100'e yakındı.

Tüm olgulardaki histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular intravasküler lenfoma tanısını desteklemekte olup bu nadir antitenin karakteristik vasküler sınırlı büyüme paterni, yüksek proliferatif aktivitesi ve immünohistokimyasal heterojenliğini ortaya koyuldu.

FISH Analizi

Fluoresan in situ hibridizasyon analizi, örnek miktarına bağlı olarak iki olguda uygulanabilmiştir.

Hasta 2'de, ekzisional lenf nodu materyalinde MYC, IgH/MYC, BCL2, IgH/BCL2, BCL6 ve IRF4/DUSP22 problemleri kullanılarak yapılan FISH analizinde herhangi bir gen yeniden düzenlenmesi veya kopya sayısı değişikliği saptanmamıştır.

Hasta 3'te ise FISH analizi, 3q27 lokusunda yer alan BCL6 genini içeren bir yeniden düzenlenmeyi göstermiştir. İncelenen diğer problemlerde ek sitogenetik anormallik saptanmamıştır.

Kalan üç olguda materyalin yetersizliği veya mevcut olmaması nedeniyle FISH analizi yapılamamıştır.

Tedavi ve Prognoz

Tedavi yaklaşımları ve klinik sonuçlar kohort genelinde belirgin değişiklik göstermiştir.

Üç hasta hastalık seyri sırasında kaybedilmiştir. Bu hastalardan biri, hızlı klinik kötüleşme nedeniyle tedavi başlanamadan kaybedilmiştir. Diğer iki hasta sistemik kemoterapi almış olmakla birlikte agresif hastalık progresyonu göstermiştir. Bu hastalardan biri rituksimab, siklofosfamid, etopozid, vinkristin ve prednizolon (R-CEOP) ile tedavi edilmiş, diğeri ise rejimi belirtilmeyen kemoterapi aldıktan sonra tedavi başlangıcından altı gün sonra kaybedilmiştir.

İki hasta ise kalıcı remisyon elde etmiştir. Bu hastalardan biri rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP) ile metotreksat kombinasyonu sonrası hematopoetik kök hücre nakli uygulanarak tedavi edilmiş ve 13 aylık takip süresince hastalıksız izlenmiştir.

Diğer hasta ise 20 yılı aşan uzun dönem sağkalım göstermiş olup, onkoloji kliniğinde nüks olmaksızın izlenmeye devam edilmektedir; ancak ayrıntılı tedavi kayıtlarına ulaşılamamıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ

İVL, her bir tanısız basamağın hasta sağkalımı açısından kritik olabileceği, nadir ancak son derece agresif bir

malignitedir. Bununla birlikte, çok geniş bir hastalık spektrumunu taklit edebilmesi nedeniyle tanı sıklıkla gecikmekte ve bazı olgularda ancak hastanın ölümünden sonra konulabilmektedir. Bildirilen medyan sağkalım süresi çoğu yayında iki ile sekiz ay arasında değişmektedir (8–11). Ayrıca İVL, hemen hemen tüm organ sistemlerini tutabilme potansiyeline sahip olup bu durum hastalığın son derece değişken ve çoğunlukla nonspesifik klinik prezentasyonuna katkıda bulunmaktadır (5,7,12).

Uzun dönem sonuçlar açısından, İVLBCL'nin agresif doğasına rağmen uygun zamanda tanı ve etkin tedavi ile uzun süreli sağkalımın mümkün olabileceği bildirilmiştir. Matsue ve ark.'nın 42 hastalık serisinde takip süresi 0.4–209 ay arasında değişmiş, medyan genel sağkalım 105 ay ve kemoterapi alan hastalarda 135.3 ay olarak bildirilmiştir; beş yıllık genel sağkalım oranı kemoterapi alan hastalarda %62'ye ulaşmıştır. Bu serideki 209 aylık (yaklaşık 17.4 yıl) süre maksimum takip süresini ifade etmekte olup, doğrudan 17.4 yıllık hastalıksız sağkalım olarak yorumlanmamalıdır (13). Daha yakın tarihli PRIMEUR-İVL çalışmasında ise medyan 7.1 yıllık takipte beş yıllık progresyonsuz sağkalım %68 ve genel sağkalım %78 olarak bildirilmiştir (14). Bu veriler, tanısız gecikmenin olumsuz etkilerine karşın İVL-BCL'de uzun süreli sağkalımın mümkün olduğunu desteklemektedir.

Birçok olguda, malignite; kitle saptanmaksızın akut faz reaktanlarının yüksek olduğu klinik tablolarla başvuran hastalarda ayırıcı tanıya girmekte ve neoplastik bir süreci dışlamak amacıyla biyopsi yapılmasını gerektirmektedir (15).

Bizim serimizde, olguların çoğu başlangıçta vaskülit olarak değerlendirilmiştir; bunun başlıca nedeni kitle oluşturan lezyonların bulunmaması ve PET görüntülemesinde belirgin anormal vasküler tutulumun olmamasıdır. Nihayetinde EBV-pozitif NK/T hücreli intravasküler lenfoma tanısı alan hasta 3'te başlangıçta hemofagositik sendrom düşünülmüştür; bu durum özellikle Asya popülasyonlarında İVL ile ilişkili olarak görülebilmektedir (16,17).

Klinik olarak, otoimmün hastalık alevlenmeleri ve vaskülitler de malignite ile birlikte sıklıkla ayırıcı tanıda yer almakta olup, intravasküler tutulumun PET görüntülemesinde vaskülit taklit edebilmesi bu zorluğu daha da artırmaktadır (18,19).

Belirgin bir lezyonun yokluğunda, biyopsi için en uygun bölgenin seçimi çoğu zaman en önemli soru işareti olup son derece belirsizdir (20). Bu nedenle biyopsiler genellikle klinik veya radyolojik olarak şüpheli alanlardan alınmakta ve sıklıkla küçük doku örneklerinden oluşmaktadır (20).

Önemli bir tartışma noktası, İVBBHL'nin tanım gereği kitle oluşturmayan ve yaygın, agresif intravasküler tutulum ile karakterize bir lenfoma olmasıdır; minimal düzeyde ekstrasvasküler komponent bulunması tanıyı dışlamaz (2).

Çoğu agresif tümörün aksine, genellikle nodüler veya interstisyel infiltrasyonlar oluşturarak radyolojik olarak saptanabilen solid lezyonlar meydana getiren klonal proliferasyon paternlerinin tersine, İVL'de neoplastik hücreler damar lümeni ile sınırlıdır. Bu özgün büyüme paterni kitle oluşumunu engeller ve hastalığı radyolojik olarak gizli hale getirir (2,5,21,22).

Bu bağlamda, bizim iki olgumuz lenf nodu biyopsisi ile tanı almıştır; histolojik olarak ekstrasvasküler infiltrasyon saptanmamış olmasına rağmen sistemik görüntülemelerde lenfadenopati mevcuttu. Küçük biyopsi örneklerinde yalnızca intravasküler tutulum gösterilen ve ekstrasvasküler tümörün kanıtlanamadığı durumlarda, radyolojik olarak saptanan lenfadenopatinin İVBBHL tanısını desteklemek için yeterli olup olmadığı halen tartışmalıdır (20,23).

Her ne kadar lenf nodları İVL'de genellikle korunmuş olsa da lenf nodu biyopsisi bazı durumlarda tamamen lenf düşümü parankimi içindeki vasküler boşluklarla sınırlı intravasküler tutulumu gösterebilir ve bu durum tanı koydurucu olabilir (23). Bununla birlikte, özellikle yaygın nekroz ve tromboz varlığında yorum güçleşebilir. Bu gibi durumlarda CD34 gibi vasküler immünohistokimyasal belirteçlerin kullanımı değerlendirmeyi kolaylaştırabilir. Özellikle tümör embolilerini çevreleyen komprese vasküler yapıların belirgin hale getirilmesi, damar duvarının daha iyi seçilmesini sağlar ve neoplastik hücrelerin intravasküler lokalizasyonunun gözden kaçırılma riskini azaltır (24,25).

Olgularımızdan birinde (hasta 2), başlangıç tanısı lenf nodu biyopsisine dayanmakla birlikte, daha sonraki değerlendirmelerde tümör infiltrasyonunun esas olarak perinodal alanda yer aldığı anlaşılmıştır.

Serimizde olguların büyük çoğunluğu (n= 4) intravasküler büyük B hücreli lenfoma olarak tanı almıştır. DSÖ 5. Edisyon sınıflamasında İVBBHL, büyük B hücreli lenfomalar içerisinde ayrı bir antite olarak yer almakta olup, T hücreli lenfomalar için benzer bir ayrı sınıflama bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bazı T hücreli lenfomaların intravasküler büyüme paterni gösterebildiği iyi bilinmektedir; bunlar arasında özellikle anaplastik büyük hücreli lenfoma, ekstrasvasküler NK/T hücreli lenfoma ve hepatosplenik T hücreli lenfoma sayılabilir (9,26–30).

NK/T hücreli lenfomalar karakteristik olarak belirgin anjiyoinvaziv büyüme paterni gösterir; damar duvarını infiltre eder ve koagülasyon nekrozu oluştururlar. Sıklıkla üst solunum ve sindirim yolu, özellikle de damağı tutarlar; burada gelişen yaygın ülserler altta yatan neoplastik süreci

maskeleyerek tanının gecikmesine neden olabilir (2,31). Bu özellikler, NK/T hücreli lenfoma ile NK/T hücreli intravasküler lenfoma arasındaki histopatolojik ayrımı daha da zorlaştırabilir. Bu gibi durumlarda, kitle lezyonunun bulunmaması ve PET görüntülemelerde vasküler tutulumun olmaması spesifik olmamakla birlikte İVL lehine ipucu sağlayabilir (32,33).

Bizim İVBBHL hasta grubumuz değerlendirildiğinde, hem germinal merkez kökenli hem de non-germinal merkez kökenli tümör hücrelerine sahip olguların bulunduğu görülmüştür. Bu nedenle belirli bir hücre kökeni için kesin bir sonuca varılamamıştır. FISH gibi moleküler analizler, primer tanıdan ziyade tedavi kararlarının yönlendirilmesinde daha faydalı olabilir (34,35). Hastalığın fulminan klinik seyri ve hızlı tanı gereksinimi göz önünde bulundurulduğunda, histomorfolojik değerlendirme ve immünohistokimyasal bulgularla desteklenen erken tanı, başlangıç tanısı yaklaşımında hayati önem taşımaktadır.

Hasta 3'te saptanan BCL6 yeniden düzenlenmesi de bu çerçevede değerlendirilmelidir. BCL6 yeniden düzenlenmeleri özellikle DBBHL olmak üzere B-hücreli lenfoid neoplazmlarda iyi tanımlanmış olmakla birlikte, tek başına patognomonik değildir ve belirli bir lenfoma alt tipinin tanısını koydurmaz (36) BCL6'nın germinal merkez B-hücrelerindeki fizyolojik rolü ve bu hücrelerdeki aktif DNA yeniden düzenlenme süreçleri, BCL6 lokusunu genetik değişikliklere açık hale getirebilir (37). Ayrıca T-hücreli lenfomalarda eşlik eden B-hücre proliferasyonlarına bağlı B-hücre klonalitesi saptanabileceği ve bunun tek başına T-hücreli lenfoma tanısını dışlamadığı gösterilmiştir (38). Bu nedenle olgumuzdaki BCL6 FISH pozitifliği, tümör hücrelerinin CD3/CD56 ve sitotoksik belirteçlerle gösterilen NK/T-hücre fenotipi, B-hücre belirteçlerinin negatifliği ve yaygın EBER pozitifliği ile birlikte değerlendirilmiş ve tanı morfolojik ve immünofenotipik bulgular temelinde konulmuştur.

Intravasküler lenfoma, neoplastik hücrelerin küçük damar lümenleri içinde seçici olarak yerleşmesi ile karakterize, genellikle kitle oluşturmayan nadir ve agresif bir ekstrasvasküler lenfomadır. Bu özgün büyüme paterni, hastalığın sıklıkla nedeni bilinmeyen ateş, sitopeniler ve artmış enflamatuvar belirteçler gibi nonspesifik klinik bulgularla seyretnesine yol açmakta ve tanının gecikmesine neden olabilmektedir. İntravasküler lenfomanın değişken ve sıklıkla nonspesifik klinik bulgularla ortaya çıkabilmesi nedeniyle, özellikle açıklanamayan veya ilerleyici sistemik semptomları olan hastalarda tanıda akılda tutulması, tanısal gecikmenin önlenmesi ve uygun doku biyopsisinin zamanında planlanması açısından büyük önem taşımaktadır

Olguların büyük çoğunluğu büyük B hücreli lenfoma kategorisine ait olmakla birlikte, nadir T hücreli ve NK/T

hücreli intravasküler lenfomalar da görülmekte olup hastalığın morfolojik ve immünohistotipik spektrumunu genişletmektedir.

Bu bağlamda, özellikle damar lümenleri ile sınırlı atipik lenfoid hücrelerin varlığı gibi ince histomorfolojik ipuçlarının fark edilmesi ve uygun immünohistokimyasal incelemelerle desteklenmesi doğru tanı ve zamanında klinik yönetim açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, açıklanamayan sistemik semptomları olan ve görüntülemelerde kitle lezyonu saptanmayan hastalarda, biyopsi materyalinde atipik lenfoid hücrelerin intravasküler yerleşiminin dikkatle değerlendirilmesi, intravasküler lenfoma olasılığını akla getirmeli ve uygun ileri incelemelerin yapılmasını sağlamalıdır.

YAPAY ZEKA DESTEĞİ BEYANI

Makale hazırlığı sırasında dil ve anlatımın gözden geçirilmesi amacıyla yapay zeka destekli araçlardan yararlanılmıştır. Tüm içerik yazarlar tarafından denetlenmiş olup nihai metnin doğruluğu ve bütünlüğünden yazarlar sorumludur.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 2026/200, Tarih: 08.05.2026).

HAKEM DEĞERLENDİRMESİ

Dış bağımsız.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların 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.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: CSS, OÖK, AMÖM; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: TE; Verilerin toplanması: CSS, OÖK; Makalenin yazımı: CSS, ASD; Onaylama: ASD.

KAYNAKLAR

- Pfleger L, Tappeiner J. On the recognition of systematized endotheliomatosis of the cutaneous blood vessels (reticuloendotheliosis? Hautarzt 1959;10:359-63.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. Haematolymphoid Tumours. vol. 5. International Agency for Research on Cancer (IARC); 2024.
- Herrscher H, Blind A, Freys M, Cribier B, Mahé A. Intravascular lymphoma simulating relapse of breast cancer: An original clinical case. Ann Dermatol Venereol 2019;146(4):292-6. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.01.012>
- Kusunoki R, Fujishiro H, Yoshimura M, Sawada K, Suemitsu S, Kataoka M, et al. Intravascular large B-cell lymphoma mimicking hepatobiliary infection: A case report and literature review. Internal Medicine 2019;58(13):1885-9. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1995-18>
- Della Mura M, Sorino J, Angiuli FE, Cazzato G, Gaudio F, Ingravalle G. Intravascular Lymphoma: A Unique Pattern Underlying a Protean Disease. Cancers (Basel) 2025;17(14):2355. <https://doi.org/10.3390/cancers17142355>
- Boonsakan P, Iamsung W, Chanrathammachart P, Chayavichitsilp P, Suchonwanit P, Rutnin S. Prognostic Value of Concurrent Expression of C-MYC and BCL2 in Intravascular Large B-Cell Lymphoma: A 10-Year Retrospective Study. Biomed Res Int 2020;2020. <https://doi.org/10.1155/2020/1350820>
- Zuckerman D, Seliem R, Hochberg E. Intravascular Lymphoma: The Oncologist's "Great Imitator." Oncologist 2006;11(5):496-502. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-5-496>
- Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, Willemze R, Ilariucci F, Ambrosetti A, et al. Intravascular lymphoma: Clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the "cutaneous variant." Br J Haematol 2004;127(2):173-83. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05177.x>
- Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, Nakamura S. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. Lancet Oncol 2009;895-902. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70140-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70140-8)
- Ponzoni M, Campo E, Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: A chameleon with multiple faces and many masks. 2018. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-737445>
- di Fonzo H, Contardo D, Carrozza D, Finocchietto P, Rojano Crison A, Cabral C, et al. Intravascular large B cell lymphoma presenting as fever of unknown origin and diagnosed by random skin biopsies: A case report and literature review. American Journal of Case Reports 2017;482-6. <https://doi.org/10.12659/AJCR.903816>
- Souza CA, Quan K, Seely J, Kravcik S, Burns B. Pulmonary Intravascular Lymphoma 2009. <https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e31819724d9>
- Matsue K, Abe Y, Narita K, Kobayashi H, Kitadate A, Takeuchi M, et al. Diagnosis of intravascular large B cell lymphoma: Novel insights into clinicopathological features from 42 patients at a single institution over 20 years. Br J Haematol 2019;187(3):328-36. <https://doi.org/10.1111/bjh.16081>
- Shimada K, Yamaguchi M, Atsuta Y, Matsue K, Sato K, Kusumoto S, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone combined with high-dose methotrexate plus intrathecal chemotherapy for newly diagnosed intravascular large B-cell lymphoma (PRIMEUR-IVL): A multicentre, single-arm, phase 2 trial. Articles Lancet Oncol 2020;21:593-602. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30059-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30059-0)
- Kim WY, Montes-Mojarro IA, Fend F, Quintanilla-Martinez L. Epstein-barr virus-associated T and NK-cell lymphoproliferative diseases. Front Pediatr 2019. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00071>
- Murase T, Nakamura S. An Asian variant of intravascular lymphomatosis: An updated review of malignant histiocytosis-like B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 1999;33(5-6):459-73. <https://doi.org/10.3109/10428199909058451>

17. Montes-Mojarro IA, Kim WY, Fend F, Quintanilla-Martinez L. Epstein - Barr virus positive T and NK-cell lymphoproliferations: Morphological features and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2020;32-46. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2019.12.004>
18. Fischer M, Iglseider S, Grams A, Matosevic B, Moser P, Stockhammer G, et al. Intravascular large B-cell lymphoma mimicking central nervous system vasculitis. *Human Pathology: Case Reports* 2017;8:3-8. <https://doi.org/10.1016/j.ehpc.2016.11.002>
19. Prayson RA. Intravascular lymphoma mimicking vasculitis. *Journal of Clinical Neuroscience* 2016;34:224-5. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.06.010>
20. Pisapia P, Pepe F, Iaccarino A, Troncone G, Malapelle U. Pathology in non-small cell lung cancer: Evolving scenario. *Precis Cancer Med* 2019. <https://doi.org/10.21037/pcm.2019.05.04>
21. Aznar AO, Montero MA, Rovira R, Romero Vidal F. Intravascular large B-cell lymphoma presenting with neurological syndromes: clinicopathologic study. n.d.
22. Kawai N, Okada M, Haba R, Yamamoto Y, Tamiya T. Insufficiency of positron emission tomography and magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intravascular lymphoma of the central nervous system. *Case Rep Oncol* 2012;5(2):339-46. <https://doi.org/10.1159/000339963>
23. Saleem K, Nasrazadani A, Kuang C, Jaitly V, Ho J, Raptis A, et al. Intravascular Lymphoma - The Creepy Crawler: A Case Series and Brief Literature Review. *Cancer Diagnosis and Prognosis* 2023;3(1):31-7. <https://doi.org/10.21873/cdp.10176>
24. Davis JW, Auerbach A, Crothers BA, Lewin E, Lynch DT, Teschan NJ, et al. Intravascular Large B-Cell Lymphoma A Brief Review of Current and Historic Literature and a Cautionary Tale of Pertinent Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med* 2022;1160-7. <https://doi.org/10.5858/arpa.2021-0165-RA>
25. Zeng J, Li J, Luo S, Wang J. A Rare Case of Adrenal Intravascular Large B-Cell Lymphoma Diagnosed via Percutaneous Needle Biopsy. *World Journal of Surgical Oncology* 2025;23(1). <https://doi.org/10.1186/s12957-025-03855-6>
26. Itami H et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with significant intravascular invasion. Close resemblance of its clinicopathological features to intravascular large B-cell lymphoma, but not to DLBCL-not otherwise specified. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology* 2021;61(3):152-61. <https://doi.org/10.3960/jslrt.20066>
27. Breakell T, Waibel H, Schliep S, Ferstl B, Erdmann M, Berking C, et al. Intravascular Large B-Cell Lymphoma: A Review with a Focus on the Prognostic Value of Skin Involvement. *Current Oncology* 2022;29(5):2909-19. <https://doi.org/10.3390/curroncol29050237>
28. Na JM, Jung W, Kim M, Cheon YH, Lee JS, Song DH, et al. Intravascular NK/T-cell lymphoma: A case report and literature review. *J Pathol Transl Med* 2023;57(6):332-6. <https://doi.org/10.4132/jptm.2023.10.30>
29. Estela Martinez-Escala M, Guggina LM, Cotliar J, Winter JN, Guittart J. Cutaneous Involvement in a Case of Intravascular T-Cell Lymphoma With a gd Phenotype 2015. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000383>
30. Samols MA, Su A, Ra S, Cappel MA, Louissant A Jr, Knudson RA, et al. Intralymphatic Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma/Lymphomatoid Papulosis Expanding the Spectrum of CD30-positive Lymphoproliferative Disorders 2014. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000217>
31. Kuo TT, Shih LY, Tsang NM. From the Departments of Pathology, Hematology, and Radiation Oncology. 2004;12.
32. Marshall EH, Brumbaugh B, Holt A, Chen ST, Hoang MP. Cutaneous Intravascular Hematolymphoid Entities: A Review. *Diagnostics* 2024. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14070679>
33. Zanelli M, Parente P, Sanguedolce F, Zizzo M, Palicelli A, Bisagni A, et al. Intravascular NK/T-Cell Lymphoma: What We Know about This Diagnostically Challenging, Aggressive Disease. *Cancers (Basel)* 2022. <https://doi.org/10.3390/cancers14215458>
34. Liu Y, Ma Y, Zhou H, Zhou X, Shao J. Analysis of clinicopathological features and prognostic factors of non-Hodgkin's intravascular large B-cell lymphoma. *Oncol Lett* 2020;20(4). <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11908>
35. Khoury H, Lestou VS, Gascoyne RD, Bruyere H, Li CH, Nantel SH, et al. Multicolor karyotyping and clinicopathological analysis of three intravascular lymphoma cases. *Modern Pathology* 2003;16(7):716-24. <https://doi.org/10.1097/01.MP.0000077515.68734.85>
36. Muramatsu M, Akasaka T, Kadowaki N, Ohno H, Yamabe H, Edamura S, et al. Rearrangement of the BCL6 gene in B-cell lymphoid neoplasms: Comparison with lymphomas associated with BCL2 rearrangement. *Br J Haematol* 1996;93(4):911-20. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1728.x>
37. Hatzi K, Melnick A. Breaking bad in the germinal center: How deregulation of BCL6 contributes to lymphomagenesis. *Trends Mol Med* 2014;343-52. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.03.001>
38. Tan BT, Warnke RA, Arber DA. The frequency of B- and T-cell gene rearrangements and Epstein-Barr virus in T-cell lymphomas: A comparison between angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma, unspecified with and without associated B-cell proliferations. *Journal of Molecular Diagnostics* 2006;8(4):466-75. <https://doi.org/10.2353/jmoldx.2006.060016>