

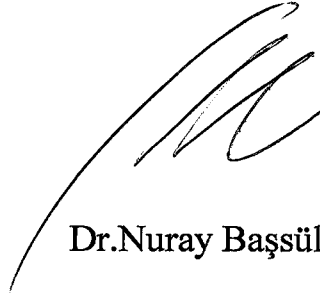
T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI  
Başkan: Prof.Dr. Nükhet TÜZÜNER

131767

**HODGKİN LENFOMA'DA İMMUNHİSTOKİMYA:  
UYGULAMA ÖNCESİ VE SONRASINDA TANI  
DEĞİŞİKLİKLERİ, MORFOLOJİK VE BİYOLOJİK GRİ ZON  
LENFOMALARIN TANINABİLMESİ**

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM  
DOKÜMANİSYON MERKEZİ

(UZMANLIK TEZİ)



Dr.Nuray Başsüllü

131767

İSTANBUL-2003



*Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu'na desteklenmiştir.*

*Proje No:466/1779/2001*

## TEŞEKKÜR

Akademik bilgi ve deneyimi ile yol gösteren ve katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. Nükhet Tüzüner'e,

Patoloji eğitimime katkıları ve tez esnasındaki destekleri nedeniyle tüm hocalarıma,

Verdikleri destek ve gösterdikleri anlayış için Doç.Dr. Şennur İlvan, Prof. Dr. Zerrin Calay'a,

Teze olan katkıları nedeniyle Doç. Dr. Cuyan Demirkese, Dr.İlknur Çetinaslan Türkmen, Uzm.Dr.Haydar Durak ve Uzm. Dr. Mehmet Sar'a ,

İmmunhistokimya çalışmaları esnasında karşılaştığım zorluklarda tecrübelerini paylaşan Prof. Dr.Öner Doğan'a,

Birlikteliğimizden büyük keyif ve güç aldığım, desteklerini her zaman hissettiğim asistan arkadaşlarıma,

Çalışmanın laboratuvar aşamasındaki özverili yardımları nedeniyle Banu Şener Tata, Bülent Tata, Eylem Taşlıyurt, Kerem Nalcı ve immünohistokimya çalışmalarındaki desteği nedeniyle Şenel Tekin'e,

Arşiv taramalarındaki yardımları nedeniyle Celal Şendul ve Bahri Yıldırım'a,

Kritik anlardaki yardımları nedeniyle Gülümser Pakır ve Ebru Kibar'a,

İstatistik çalışmalarına katkıları nedeniyle Dr. Sadık Toprak ve Uzm. Dr. Hilal Akı'ya,

Tezin düzenleme ve basım aşamasını üstlenen Soner Koca'ya,

İçten paylaşımları ve moral destekleri için dostum Dr. Gülben Erdem Huq'a ve Doç. Dr. Erol Rüştü Bozkurt'a,

Destegini her zaman hissettiğim Metin Oğuz'a,

Meslek yaşamımda dönüm noktası olan İlker Yaka ve eşine,

*Bana olan inançlarını her şeye rağmen kaybetmeyen, yaşamlarını çocukları üzerine kuran anneme ve babama,*

*Tezimin her aşamasında yalnız olmadığımı hissettiren kardeşlerim Ebru , Özgür ve tezin tamamlanmasında gece gündüz desteğini esirgemeyen Barış' a*

TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr.Nuray BAŞSÜLLÜ

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

|                              |    |
|------------------------------|----|
| GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER..... | 1  |
| MATERYAL VE METOD.....       | 20 |
| BULGULAR.....                | 23 |
| TARTIŞMA .....               | 34 |
| ÖZET VE SONUÇLAR .....       | 41 |
| SUMMARY AND RESULT.....      | 45 |
| RESİMLER .....               | 49 |
| KAYNAKLAR.....               | 71 |

## GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

---

Thomas Hodgkin 1832 de lenf düğümlerinde masif büyüme ve dalakta infiltrasyon odaklarının eşlik ettiği 7 hastanın klinik ve otopsi bulgularını yayınlamış bunun hemen ardından Wilkes benzeri 15 hasta bildirerek hastalığa Hodgkin Hastalığı(HH) adını vermiştir.1898 ve 1902’de Doroty Reed ve Carl Sternberg birbirinden bağımsız olarak tipik dev hücrelerini detaylı olarak tanımladılar (1,2,3,4). HH önceleri tüberküloza benzeyen granülomatöz iltihabi bir hastalık ya da kronik immunolojik bir hastalık tipi olarak düşünülmüşse de daha sonraları malign bir hastalık olarak kabul edilmiştir (1,2). Reed Sternberg (RS) hücrelerinin aneuploid oluşunun yanısıra klonal sitogenetik anomaliler göstermesi HH’nın neoplastik bir hastalık olduğunu desteklemiştir.Son yıllarda HH’da görülen klasik Reed-Sternberg (RS) hücrelerinin lenfoid hücreler (%98’i germinal merkezde farklılaşan olgun B hücreleri ve %2’i periferik (post timik) T hücreleri) olduğu gösterilmiş ve Hodgkin hastalığı yerine Hodgkin Lenfoma (HL) olarak adlandırılması tercih edilmiştir (1,4,5,6,7,8). Bu nedenle son yıllarda HL ile B hücreli non Hodgkin lenfoma arasındaki sınır daha belirsiz hale gelmiştir (9). HL’ nın klinik ve patolojik özellikleri, tedavisinde sağlanan başarı ve prognozu onun B hücreli Non-Hodgkin lenfomadan (NHL) ayrı olarak ele alınmasını gerektirmesine karşın HL ile NHL arasında histolojik, immunfenotipik ve moleküler genetik özellikler açısından net olmayan gri bir zon vardır. Bu zon içine giren antiteler 1994’de önerilen Revised European-American Lymphoma (REAL) sınıflaması ve 2000 yılında güncellenerek son şeklini alan WHO sınıflamasına göre noduler lenfositten zengin HL (NLZHL), T hücrelerinden zengin büyük B hücreli lenfoma (THZBHL) ve anaplastik büyük hücreli lenfomadır (ABHL). Bu vakalar sık görülmemelerine karşın tanı ve tedavileri için kesin tanıttıcı kriterlerinin olmaması hem patoloğlar hem de klinisyenler için halen problem yaratmaktadır (9,10,11).

Alman Hodgkin lenfoma çalışma gurubunun 1996 yılındaki çalışması gri zon lenfoma kavramını ilk kez gündeme taşımıştır. Bu çalışmada ileri evre Hodgkin hastalığı tanısı ile randomize edilen 197 hastaya ait patoloji preparatları ekspert patoloğlar tarafından yeniden değerlendirildiğinde 168 hastada HH tanısı doğrulandığı halde, 21 hastada HH tanısının şüpheli olduğu, 8 hastada ise tanının NHL olarak değiştiği gözlenmiştir. Bu hastaların yaşam süreleri kesin HH tanılı hastalarda uzun, oysa HH tanısı şüpheli olan ve NHL tanısı alan hastalar da ise anlamlı şekilde kısa bulunmuştur (12).

Gri-zon lenfoma teriminin tıp literatürüne girmesi immunhistokimyanın (İHK) tanıda kullanımının yaygınlaşması ile olmuştur. Doksanlı yıllara kadar HH tanısında İHK rutin olarak kullanılmamıştır. İHK nin HH tanısında yaygın olarak kullanılması sonucu tek başına morfolojik değerlendirme ile HH olarak tanımlanan bazı vakaların aslında NHL oldukları anlaşılmıştır (4,5).

Bu çalışmada, sadece morfolojik bulgularla HH tanısı almış olan olgular içinde İHK uygulanması ile ayırd edilen NLZHL, THZBHL ve ABHL olgularının sonraki yıllarda İHK'nın rutin uygulanması ile yukarıdaki tanıları alan olgularla birleştirilerek değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **HODGKİN LENFOMA**

HL, gerek tümöral hücrelerin (RS hücreleri ve varyantları) azlığı gerekse hücresel populasyonun çoğunluğunu oluşturan inflamatuvar zemin nedeniyle NHL lardan farklıdır (1).

### **Sınıflama:**

HL'nın patolojik sınıflaması RS hücrelerinin morfolojisi, sayısı ve zemindeki iltihabi hücrelerin miktarına dayanmaktadır (2,3,4,6). HL'nın NHL'lardan tamamen farklı olan bu histolojik yapısı nedeniyle tanımlandığından bu yana sadece 3 sınıflaması yapılmıştır.

HH'nın ilk sınıflaması 1944'de Jackson ve Parker tarafından yapılmış olup morfolojik olarak 3 farklı grup ayırt edilmiştir. Paragranulom ve sarkom grupları nispeten homojen olmakla birlikte granulom grubu çok heterojen olup hemen tüm HH alt tiplerini kapsamaktadır. 1966 da Lukes ve Buttlar (13) HH'nı büyüme paterni (nodüler veya difuz), lenfosit ve RS hücrelerinin sayısı, RS hücrelerinin tipleri, bağ dokusu artışı ve bağ dokusunun polarizasyon altında çift kırıcı özelliğine dayanarak 6 tipe ayırdılar. Bu tipler içinde lenfositten zengin nodüler ve difuz, nodüler skleroz, retiküler tip ve difuz fibrozis için tanı kriterleri belirlenmiş ve mümkün olabildiğince saflaştırılmış, bu 5 tipten birine uymayan vakalar ise mikst tip olarak ayrı bir grup altında toplanmıştır. Aynı yıl toplanan Rye konferansında (14) bu 6 histolojik kategorinin prognostik olarak benzer tipleri birleştirilerek basitleştirilmiş ve HH 4 ana grupta toplanmıştır. Rye sınıflaması 35 yıldan fazla kullanılmış olup 1994 yılında morfolojik, fenotipik, genotipik ve klinik bulgular birlikte değerlendirilerek REAL tarafından nodüler lenfositten zengin HL ve KHL olmak üzere iki grupta toplanmıştır. KHL ise KHL-nodüler skleroz (KHL-NS ), KHL-mikst hücreli (KHL-MH), KHL-lenfositten yoksun (KHL-LY) ve KHL-lenfositten zengin (KHL-LZ) olarak sınıflandırılmıştır. Aynı

sınıflama 1997’de WHO tarafından bugün de kullanılan son şekline getirilmiş ve B hücreli lenfomalar altında HH lenfoma olarak tanımlanmıştır (1,2,3,4,6) (Tablo1).

**Tablo 1:**Hodgkin Lenfoma’nın karşılaştırmalı histolojik sınıflamaları (1,2,3,4,6)

| Lukes &Butler(HH)                                    | Rye (HH)                    | REAL(HH)                                       | WHO (HL)                                        |
|------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Lenfositik ve/veya histiositik<br>-Nodular<br>-Difüz | Lenfosit üstünlüğü gösteren | Önerilen kategori:Lenfositten zengin klasik HH | 1-Noduler lenfosit üstünlüğü gösteren           |
|                                                      |                             | Lenfosit üstünlüğü gösteren                    | HL                                              |
| Noduler sklerozan                                    | Noduler sklerozan           | Noduler sklerozan                              | 2-Klasik HL(KHL)                                |
| Mikst hücreli                                        | Mikst hücreli               | Mikst hücreli                                  | -KHL-NS G1-2<br>-KHL-MH                         |
| Difüz fibrozis retiküler                             | Lenfosit kaybı gösteren     | Lenfosit kaybı gösteren                        | -Lenfositten zengin<br>-Lenfosit kaybı gösteren |

KHL-NS: Noduler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma

KHL-MH: Mikst hücreli klasik Hodgkin lenfoma

G.Grade

### Reed Sternberg (RS) hücreleri:

KHL tanısında RS hücreleri ile varyantları ve bunların içinde bulunduğu inflamatuvar ortam temel alınır. RS hücreleri HH’nın tümöral hücreleridir, kolayca tanınabilen özelliklere sahiptir ve sayıları vakadan vakaya , alt tipe bağlı olarak değişmekle birlikte hücresel infiltrasyonun sadece az bir kısmını oluşturur ve zeminde bulunan küçük lenfositler, eozinofiller, plazma hücreleri , nötrofiller, histiositler , epiteloid histiositler ve fibroblastlar arasına dağılmışlardır. Bu reaktif ortam incelenen kesitin %99’dan fazlasını oluşturabilir. Klasik RS hücresi birbirinin ayna hayali gibi duran 2 büyük çekirdek, büyük ve eozinofilik çekirdekçik ve açık bazofilik sitoplazma ile ayırd edilir. Çekirdek/sitoplazma oranı çekirdek lehinedir, kromatin açılmıştır. Klasik RS hücreleri başlıca mikst tipte görülür. Lenfositten yoksun ve nodüler skleroz alt tiplerde klasik RS hücreleri az da olsa görülür. RS hücresinin iki varyantı vardır. 1) **L & H hücreleri:** Lenfositten zengin alt tipte görülen ince çekirdek zarlı, multilobule, ince kromatinli, belirgin

eozinofilik çekirdekçiğe sahip berrak sitoplazmalı hücrelerdir. Çekirdekçik periferik yerleşimli olup çekirdek zarına bitişiktir. Patlamış mısırı anımsattıkları için “popcorn” hücreleri de denilmektedir. L&H hücreleri RS hücrelerinden daha küçüktür. **2) Laküner hücreler:** Nodüler skleroz alt tipte görülür. Multilobüle büyük çekirdekli, ince kromatinli ve belirgin çekirdekçikli olan bu hücreler etrafında formalinde tespit edilen preparatlarda geniş bir boşluk görülür. B5 veya Zenker fiksatifi kullanıldığında ise boşluk yerine geniş ve berrak sitoplazma gözlenir. Lenfositten yoksun alt tipte klasik RS hücreleri yanısıra pleomorfik sarkomatöz dev hücreler vardır (1,2,3,4,6).

Ancak RS hücreleri HL’ya özgü değildir. Çünkü benzer hücrelere reaktif lezyonlarda (EMN), B ve T hücreli lenfomalarda, karsinomlarda, melanomda ve sarkomda rastlanabilir. Bu nedenle zemindeki uygun hücresel ortam HL tanısında önemlidir (1,4,9).

RS hücrelerinin kökenini araştırmada kullanılan yöntemler **a)** immunhistokimya (IHK), **b)** moleküler biyolojik/genetik yöntemler (southern blot, PCR, insitu hibridizasyon) ve Hodgkin hücre dizileridir. Bu yöntemlerin hepsinin kısıtlamaları mevcuttur.

Önceki yıllarda RS hücreleri üzerinde 1-2 B veya T hücre antijeninin var olduğunu IHK ile göstererek hücre kökeni hakkında yorum mümkün olmamıştır. Çünkü B ve T belirleyicisi olarak kullanılan yüzey antijenlerinin çoğu dizi spesifik değildir. Bu dönemde IHK da kullanılabilecek en güvenilir yol B hücreleri için immunglobulin molekülünün hücre tarafından yapıldığını (yüzey veya sitoplazmik Ig) ya da T hücre reseptör kompleksi içinde yer alan CD3 ün membranda yer aldığını göstermek olmuştur. Ancak bu gibi çalışmalar da sınırlıdır. Bu moleküllerin gösterilmesi halinde bile (özellikle immunglobulin) bunların interstisyel sıvıdan nonspesifik mekanizmalarla hücre içi ya da yüzeyine geldiği olasılığını red etmek mümkün değildir. Son yıllarda BSAP (B Cell Specific Activator Factor) olarak bilinen ve Pax5 geninin ürünü olan bir transkripsiyon faktörünün klasik HL vakalarının %90’ında RS hücrelerinde immunhistokimyasal olarak gösterilmesi klasik HL’nın RS hücrelerinin de B hücre kökenli oldukları görüşünü desteklemektedir (1,15).

Önceki yıllarda tümöral dokudan elde edilen DNA’nın kullanıldığı moleküler çalışmalara başlıca kısıtlama RS hücreleri sayısının az oluşundan gelmektedir. Southern Blot veya PCR ile **a)** immunglobulin ağır ve hafif zincir genlerinde **b)** T hücre reseptör kompleksi genlerinde klonal gen rearrangementleri araştırılmıştır. Alınan sonuçlara göre HL vakalarının yaklaşık %15 inde RS hücrelerinde Ig ağır zincir genlerinde klonal rearrangementler saptanmıştır. PCR yöntemi ile HD vakalarının %50 sinde RS hücrelerinde klonal Ig ağır

zincir gen rearrangementleri bildirilen çalışmalarda mevcuttur(16). Daha az olarak buna hafif zincir gen rearrangementide eşlik etmektedir. T hücre reseptörü (TCR) genlerinde klonal rearrangement bildiren araştırmalar ise çok azdır.

Son yıllarda CD30+ RS hücrelerinin diseksiyonu ve bunlara ait DNA'nın PCR yöntemi ile çoğaltılmasına dayanan tek hücre çalışmaları RS hücrelerinin NLZHL gibi klasik HL'da da B hücre kökenli olduklarını göstermiştir. Bu çalışmalar sonucunda RS hücrelerinde vakaların %98 de Ig ağır zincir genlerinde klonal yeniden düzenlenmeler gösterilmiştir. Tümör hücrelerine ait bu yeniden düzenlenen Ig ağır zincir genlerinin değişken (VH) bölgelerinin somatik mutasyonlar taşıması RS hücrelerinin kökeninin germinal merkez B hücreleri olduğu anlaşılmıştır (17).

### **Hodgkin Hastalığında sitogenetik çalışmalar:**

RS hücrelerinin azlığı, ve proliferatif kapasitelerinin az oluşu HH da sitogenetik çalışmalara kısıtlama getirmektedir. RS hücrelerinden elde edilecek mitozların çevredeki küçük lenfositlerden gelecek mitozlarla baskılanması muhtemeldir. Bu nedenlerle HH elde edilen sitogenetik çalışma sonuçları birbirinden farklıdır. Bir genelleme yapılacak olursa; **a)** HH ya da alt tipler için spesifik bir kromozom anomalisi yoktur, **b)** RS hücreleri aneuploid olup tetraploide yakın hiperdiploiddir, **c)** Gözlenmiş olan kromozom anomalileri kompleks olup kromozom kayıp ve kazançları şeklindedir. **d)** Sitogenetik anomalilerle prognoz arasında bir ilişki yoktur.

HH da tanımlanan sitogenetik anomalilerden üzerinde durulması gereken biri t(14;18) dir. Bu translokasyonun HH patogenezindeki yeri bilinmemektedir. Ancak t(14;18) sonunda ya da bağımsız olarak ortaya çıkan bcl-2 onkoproteininin aşırı ekspresyonu HH da IHK ile gerek RS hücrelerinde gerekse zemindeki küçük lenfositlerde gösterilmiştir. EBV ABD ve batı Avrupa'da KHL'da yaklaşık %50 vakada bulunur. KHL-NS'da EBV (+) liği %15-30 iken KHL-MH da %60-70dir. EBV virüsünü hiç değilse bazı alt tiplerde HH patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Ancak hala bu ilişki açık değildir. EBV'nin bcl-2 ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir. Bcl-2'nin aşırı ekspresyonu hücreleri apoptozdan koruyarak neoplastik dönüşümü uyarabilir (18).

## **Hodgkin hastalığı ve sitokinler**

HH histolojisinde inflamatuvar bir zeminin varlığı bunun muhtemelen neoplastik hücreler olan RS hücreleri tarafından başlatılan bir immunolojik reaksiyona bağlı olabileceğini düşündürmüştür. İmmün yanıtın başlıca mediatörleri olan sitokinlerin keşfi ile bu konu HH da derinlemesine araştırılmıştır. Hodgkin hücre dizilerinden IL-1,IL-2, IL-4,IL-5, IL-6, IL-7,IL-9 IL-10,IL-13, TNF, GM-CSF sekrete edildiğini gösteren bir dizi çalışma mevcuttur. Ayrıca IHK ile sitokinler, insitu hibridizasyon ile sitokin m-RNA ları RS hücreleri içinde gösterilmiştir. Bu sitokinlerden bazıları otokrin büyüme faktörü şeklinde işlev görebilir. Sitokinlerin histolojik tablodan da sorumlu olması muhtemeldir. Örneğin IL-6 plazma hücrelerinin, IL-5 eozinofillerin artışından, TGF-beta özellikle NS'da görülen yoğun bağ dokusu artışından sorumlu olabilir (1,4,19,20).

## **Hodgkin Lenfoma alt tipleri**

### **Noduler Lenfositten zengin Hodgkin Lenfoma (NLZHL):**

Tüm HL vakalarının yaklaşık %4-5'ini oluşturmaktadır. Avrupa'da daha çok nodüler paragranulom olarak adlandırılmaktadır.Sıklıkla erkeklerde (E/K:3/1) ve 4. dekatta görülmekte olup unimodal bir yaş dağılımı vardır.Genellikle (%80) lokalize hastalıktır (evre I-II). Morfolojik, fenotipik ve genotipik özellikleri KHL'dan farklı olup klinik genellikle yavaş seyirli B hücreli lenfomaya benzemekte ve genellikle yüzeysel servikal, aksiller ya da inguinal tek bir lenf düğümünü tutmaktadır. KHL hastalarına göre timus, mediasten, dalak ve kemik iliği tutulumu nadirdir. Hastaların tedaviye yanıtı iyi olmakla birlikte nüks oranı yüksektir. Ancak nükslerin tedaviye cevabı iyidir.Ayrıca nüksler sonrası hayatta kalma oranı KHL-LZ, KHL-NS,ve KHL-MH ile karşılaştırıldığında daha iyidir (1,4,5,6) NLZHL'nın B fenotipinde difüz büyük hücreli lenfomaya dönüşümü vakaların %3-5 de görülebilir (1,6). Hastalığın yavaş seyri, erken evrede kalması, nükslerin tedaviye iyi yanıtı göz önüne alındığında yüksek sekonder malignite riski nedeniyle bu hastalarda HH'dan farklı tedavi uygulanması gereklidir.

NLZHL morfolojik özellikleri açısından bir foliküler lenfoid hiperplazi olan germinal merkezin progresif transformasyonu (GMPT)' na benzerlik gösterir. Ayrıca bu tip foliküler hiperplazi NLZHL ile tutulu lenf düğümlerinde fokal olarak ya da aynı vakanın tutulmamış lenf düğümünde de görülebilir.GMPT'in çok sayıda mantle zon tipinde küçük B lenfositleri, sentroblastlar ve foliküler dentritik hücreler içeren geniş folikülleri NLZHL'nin nodüllerine benzer. GMPT'un preneoplastik olduğu ve NLZHL'nin GMPT'dan geliştiği ileri

sürülmüştür. Bazı çalışmalarda çocuklarda bu olasılığın nadir ancak çok uzun yıllar sonra olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle lenfadenomegalisi ve belirgin GMPT olan genç hastalar NLZHL gelişme riski açısından yakından takip edilmeli ve morfolojik benzerliği nedeniyle ayırd edilmelidir. NLZHL nodülleri foliküler lenfoma ve foliküler hiperplaziden daha geniş ve birbirine yakındır ayrıca mantle bölgesinden de yoksundur (1,4,5,6) .

NLZHL en azından parsiyel noduler büyüme paterni ile karakterizedir. Ayrıca zeminde CD21(+) foliküler dentritik hücre ağı vardır. CD20 ile yapılan boyamalarda hematoksilin-eozin (HE) kesitlerde belirsiz olabilen nodularitenin farkedilmesi kolaylaşır. Difüz alanlar az bir oranda görülebilir. Saf difüz vakaların varlığı günümüzde tartışmalıdır. Tümöral hücre topluluğu L&H ya da popcorn adı verilen RS varyantlarıdır. KHL'da görülen inflamatuvar zemin genellikle görülmez, nekroz nadirdir. Zemini oluşturan reaktif hücreler küçük lenfositler, plazma hücreleri ve epiteloid histiositlerdir. Lenfositler diğer HL alt tiplerinden farklı olarak çoğunluğu küçük B lenfositleridir ve arada çok sayıda CD57(+) T hücreleri bulunur. CD57(+) T hücrelerinin L ve H hücreleri çevresinde toplanarak rozet benzeri yapılar oluşturdıkları değişik araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (1,4,5,6,9,21,22). Bu özelliğin NLZHL'nın GMPT, KHL-LZ ve THZBHL dan ayırımında önemli olduğunu savunanlar vardır (4).

L&H hücrelerinin immünofenotipi KHL dan farklı olup vakaların tümünde CD20, CD79a ve CD45 (Leukocyte Common Antigen=LCA) ile pozitif boyanır, vakaların çoğunda J zinciri, %50 sinde EMA için boyanma mevcuttur. Vakaların tümünde CD15 ve vimentin negatiftir. CD30 çoğu vakada (-) olmakla birlikte nadiren L&H hücrelerinde zayıf (+) dir. Genellikle CD30(+) hücreler interfoliküler alandaki reaktif immunoblastlardır ve bunlar geçmişte yanlışlıkla tümöral hücre olarak değerlendirilmiştir (1,4,5,6,9,10,21,22). Bir transkripsiyon faktörü olan Oct-2 ve bunun koaktivatörü olan BOB-1'in L&H hücrelerini seçici olarak boyaması KHL ve NLZHL ayırımında oldukça yararlıdır. NLZHL da RS hücreleri Oct2 ve BOB-1 moleküllerini birlikte eksprese ettikleri halde, KHL da RS hücrelerini her iki molekülü birlikte eksprese ettiği gösterilmemiştir. Moleküllerden sadece biri içinse boyanma görülebilir (23).

NLZHL'da L&H hücrelerinde KHL vakalarından farklı olarak latent EBV enfeksiyonunu gösteren EBV -LMP1 görülmemektedir (1,4).

### **Klasik Hodgkin lenfoma (KHL)**

KHL tüm HL'in yaklaşık %95'ini oluşturur ve tipik olarak bimodal yaş dağılımı vardır. İlk pik 15-35 yaşlarda 2. pik ise daha ileri yaşlardadır. HL'nin histolojik alt tipleri değişik coğrafi bölgelere ve sosyoekonomik koşullara bağlı olarak belirgin farklılıklar gösterir. Gelişmiş ülkelerde en fazla görülen tip nodüler skleroz (NS) olup çoğu seride görülme sıklığı %60-80 arasında bildirilmiştir ve mikst tipin (MH) görülme sıklığı ise %15-30 arasındadır (1,2,3,4,5,6). Türkiye'de ise Tüzüner ve ark. tarafından yapılan 1976 -1986 yılları arasında 665 vakayı kapsayan bir çalışmada histolojik alt tiplerin görülüş sıklığını sırası ile MH (%57), NS (%15), LY (% 12 ) ve LZ (% 9 ) olarak bildirmişlerdir (24).

En sık servikal bölge lenf düğümleri tutulur (%75), bunu mediastinal, aksiller ve paraaortik bölge lenf düğümleri izler. Mediastinal tutulum genellikle KHL-NS alt tipte görülür, bazen tümör volümü çok fazladır (10 cm'den büyük kitle) (bulky hastalık). Batın ve dalak tutulumu KHL-MH'de daha yaygındır. Hastaların %55'inde hastalık lokalizedir (evre I-II) Dalak tutulumu yaygın değildir ve vakaların %20'sinde görülürken kemik iliği tutulumu çok daha az olup %5 oranındadır (1,2,3,4,6).

### **Klasik Hodgkin lenfoma- Noduler skleroz (KHL-NS)**

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen HL alt tipidir. Tüm KHL vakalarının %75-80'ini oluşturur. Ortalama görülme yaşı 28 olup erkek ve kadınlarda eşit oranda görülür. Çoğunda evre II hastalık vardır. B semptomlarına vakaların %40'ında rastlanır. Bu alt tip skleroz, laküner tipte RS hücreleri ve noduler büyüme paterni ile ayırd edilir. Klasik RS hücreleri nadirdir ve apoptotik değişiklikler nedeniyle bazı tümöral hücreler mumifiye görünümde olabilirler. Lenf düğümü kapsülü kalın olup genellikle kapsülden ayrılan kalın kollogen bantlar lenfoid dokuyu nodüllere ayırır. Değişik genişlikte nekroz alanları görülebilir (1,2,3,4,6).

KHL-NS' un sellüler fazında belirgin kollogen bantlar olmaksızın noduler yapı, zeminde reaktif hücreler ve laküner hücreler görülür. Laküner hücreler nodülün ya da korunmuş foliküllerin çevresinde lokalizedir (1,4,6).

İngiliz Ulusal Çalışma Grubu KHL-NS alt tipini, RS hücrelerinin sayısı, pleomorfizmi, lenfositlerin sayısı, sklerozun miktarı ve nekrozun varlığına göre 2 histolojik grade'e ayırmıştır (1,2,3,6).

Grade 2 vakalar aşağıdaki 2 paternden birini gösterir:

1- Nodüllerin %25'inden fazlasında lenfosit yoksunluğu ve buna eşlik eden pleomorfik hücreler ve/veya, çok sayıda büyük bizar veya anaplastik hücrelerin varlığı

2-Nodullerin %80'inden fazlasında fibrotik veya fibrohistiositik kompozisyon

Grade 1:Nodullerin %75veya daha fazlasını tutan lenfositten zengin, mikst ya da fibrohistiositik zeminde araya dağılmış RS hücreleri (1).

Grade 2 vakalar KHL-NS'nın %15-25'ini oluştur ve agresif bir klinik seyir gösterir.Tedaviye yanıt düşük olup, nüks sıklığı artmış ve yaşam beklentisi kısalmıştır. Grade 2 KHL-NS vakaları sinsityal ve lenfositten fakir varyant KHL-NS vakaları ile örtüşmektedir (1,4,6).

KHL-NS'nın yaklaşık %16'sı sinsityal varyant olup pleomorfik görünümlü, laküner tipte RS hücrelerine benzeyen çok sayıda tümöral hücreler, geniş topluluklar oluştururlar. Bazı vakalarda santral nekroz görülebilir ve tümöral hücreler sıklıkla nekroz çevresinde yoğunlaşır Bu vakalar NHL, metastatik malign melanom, karsinom, sarkom, veya germ hücreli tümörlerle karışabilir.Bu nedenle yeterli antikör paneli uygulanmalıdır . Bu hastaların çoğu ileri evrede( III-IV) olup %88'inde büyük mediastinal kitle mevcuttur (1,4,6).

### **Klasik Hodgkin lenfoma-Mikst hücreli tip (KHL-MH)**

KHL-MH alt tipin görülme sıklığı sosyoekonomik şartlara ve ülkelerin gelişme durumuna göre değişir. Gelişmiş ülkelerdeki görülüş sıklığı %15-30 arasında olup genellikle KHL-NS da görülen genç erişkin piki göstermez (1,6). Gelişmekte olan ülkelerde Mikst tip en sık görülen tip olup görülme sıklığı %46 ile 53 arasındadır (4,24,25). Abdominal lenf düğümü ve dalak tutulumu daha sık görülmektedir (1,6).

Histolojik olarak KHL-MH iltihabi granulasyon dokusunu andıran lenfosit, histiyosit, plazma hücreleri nötrofil ve eozinofillerden oluşan inflamatuvar hücreler ve bol kapiller damar içeren bir zeminde sayıları az ya da çok olabilen klasik ve/veya varyant ipte Reed Sternberg hücreleri ile ayırd edilir. Büyüme paterni genellikle difuzdur, nadiren nodüler patern de görülebilir (2,4,6). Morfolojik olarak 2 varyantı vardır.

1-İnterfoliküler varyant, nadir olup muhtemelen lenf düğümünün parsiyel tutulumu sonucudur.RS hücreleri reaktif foliküller çevresinde veya interfolliküller olarak seçilmektedir. Bu varyant foliküler hiperplazi ve Castleman hastalığı ile karışabilmektedir.

2-Epiteloid hücrelerden zengin varyant göreceli olarak daha sık olup epitelioid karakterde histiyositlerden zengindir. Bunlar küçük topluluklar veya granulom benzeri yapılar

oluştururlar .Genellikle tipik RS hücreleri kolay bulunmasına karşın bazen zor bulunur.Bu durumlarda tedavisi farklı bir antite olan Lennert lenfomadan ayrılmalıdır (4).

Tüzüner ve ark. KHL-MH tipi de lenfositlerin,RS hücrelerinin sayısı ve fibrozisin derecesine göre 3 grade ayırmışlardır. Grade II klasik MH tip vakalarını içerirken Grade I Lenfositten zengin difuz tipe ,Grade III ise lenfositten yoksun tipe gerek morfolojik gerekse yaşam süreleri açısından yakın bulunmuştur (24).

KHL-MH'lar son yıllarda tanımlanan T hücreleri/histiositlerden zengin büyük B hücreli lenfomalardan(THZBHL) ayırd edilmelidir İHK paneli uygulamadan önce tanı alan bazı KHL-MH vakalarının THZBHL ile karışabilmesi mümkündür (1,4,6).

### **Lenfositten zengin Klasik Hodgkin Lenfoma (KHL-LZ)**

KHL vakalarının yaklaşık %5-6 sını oluşturmaktadır. KHL-LZ vakaları KHL-NS ve KHL-MH vakalarından farklı olarak genellikle diafram altı yerleşimli olup 50 yaş üzerinde ve evre I-II hastalık olarak görülür. B semptomları nadirdir. Bu özellikleri ile klinik olarak NLZHL'ya benzemektedir. Ancak, NLZHL erken nükslerle ayırd edilmesine karşın KHL-LZ da erken nüks görülmez (1,5,6,21).

Morfolojik olarak zeminde küçük lenfositler ,histiositler ve bunlar arasında sıklıkla mantle zon ve interfoliküler bölgeye lokalize RS hücreleri ve varyantlarını içeren noduler yapılarla karakterizedir.Nadiren difüz büyüme paterni vardır.Bu nedenle küçük büyütmede NLZHL'ya benzer. Zeminde nötrofiller ve eozinofiller ya çok az bulunur ya da hiç görülmez. Bazen fokal olarak skleroz alanları da görülebilmektedir.Reaktif komponent yüzey IgD ve IgM eksprese eden çok sayıda mantle B hücreleri ve değişen miktarlarda CD3(+) T hücreleridir (1,5,6,21) . Nodüler yapı NLZHL'ya benzese de RS hücreleri CD30(+), CD15(+), CD20+/- olup KHL fenotipindedir (1,5,6).

### **Lenfositten yoksun Klasik Hodgkin Lenfoma (KHL-LY)**

Oldukça nadir görülen bu alt tip tüm KHL vakalarının yaklaşık %1'ini oluşturur.Ortalama görülme yaşı diğer KHL alt tiplerine benzer olup 37 dir.Hastaların %75'i erkektir.Sıklıkla gelişmekte olan ülkelerde ve HIV(+) kişilerde rastlanır.Klinik davranışı ve prognozu kötü olup genellikle (%70) evre3-4 hastalardır.B semptomları %80 ve kemik iliği tutulumu %50 vakada görülmektedir.Genellikle intraabdominal hastalık şeklindedir (1,4,6).

Morfolojik olarak lenfositler son derece azdır ve RS hücrelerinin sayısı göreceli olarak veya gerçekte fazladır.Klasik RS hücreleri yanı sıra pleomorfik sarkomatöz dev

hücreler de vardır Değişen oranlarda fibrotik reaksiyonla ayırd edilir. Lukes ve Butler tarafından fibrotik ve retiküler ya da sarkomatöz olmak üzere 2 alt gruba ayrılmıştır (1,4,6).

İmmünohistokimyasal (IHK) ve moleküler biyoloji çalışmaları sonucu 1970ler ve 1980 lerin ilk zamanlarında KHL-LY tanısı alan vakaların gerçekte ABHL ,PTHL, TZBHL ve az bir bölümünün de KHL-NS sinsityal varyant olduğu bugün için açıktır.Bu immünofenotiplemenin ayırıcı tanıdaki önemini bir kez daha ortaya koymaktadır (1,4,6).

#### **Klasik Hodgkin Lenfomada İmmünofenotipik özellikler:**

RS hücrelerinin B hücre kökenli olduğu artık bilinmekle birlikte NLZHL'dan farklı olarak klasik HL'da immünohistokimyasal B hücre belirleyicilerini RS hücreleri yüzeyinde göstermek her zaman mümkün değildir. RS hücrelerinin folikül merkez B hücreleri ile ilişkili bcl-6 proteininden yoksun olması NLZHL'dan farklı bir bulgudur.

Bugün için, klasik RS hücre fenotipi CD15 ve CD30 birlikte pozitifliğidir. RS hücrelerinin immünohistokimyasal (IHK) profili Tablo 2'de özetlenmiştir ve aşağıda kısaca anlatılacaktır.

**Tablo 2:**KHL da RS hücrelerinin immünofenotipik özellikleri (1,2,4,15,23,26).

| IHK özellik | RS hücreleri |
|-------------|--------------|
| CD15        | +            |
| CD30        | +            |
| CD20        | -/+          |
| CD45RO      | -            |
| CD45(LCA)   | -            |
| Vimentin    | +            |
| EMA*        | -            |
| ALK**       | -            |
| Oct-2       | -/+          |
| BOB1        | -/+          |
| TARC***     | +            |
| BSAP****    | +            |

\*Epitelyal membran antijen(%5'in altında vakada +)  
\*\* Anaplastik lenfoma kinaz  
\*\*\* Thymus and activation-regulated chemokine  
\*\*\*\*B-cell specific activator protein(Vakaların %90'ında +)

RS hücreleri KHL vakalarının çoğunda (%75-85) CD15 eksprese eder. CD 15 (+) liği ayırd ettirici olmakla birlikte spesifik değildir.Çünkü CD15 nadir olarak B ve T hücreli lenfomalarda ve lenfoid olmayan tümörlerde de bulunabilir.(15) CD15(-) fakat CD30(+) KHL vakalarında hastalığın tekrarlama olasılığı yüksektir ve yaşam süreleri kısadır.Benzer durum CD20(+) vakalarda da görülmektedir(4,6). Ancak CD15(-) bir tümörün ABHL olmadığı doğrulanmalıdır (1,4,5).

Vakaların %98'inden fazlasında RS hücrelerinde CD30 (Ki-1) ile golgi bölgesinde ve hücre zarında boyanma görülür. Bu boyanmanın yoğunluğu vakadan vakaya , hatta aynı vakada bile değişir. Uzamış formol veya B5 fiksasyonu ile antijen maskelenebilir. CD30 antijeni RS hücre dizilerinden elde edilen bir monoklonal antijen tarafından tanındığı için önceleri bu antijenin RS hücreleri için spesifik olacağı düşünülmüşse de, kısa süre içinde başta ABHL olmak üzere büyük B hücreli NHL'larda ve transforme immunoblastlarda da eksprese olduğu anlaşılmıştır (4). Bu nedenle KHL tanısında RS hücreleri için bir antikor paneli uygulanmalıdır (1,2,3,4,5,6).

B hücreleri ile ilişkili antijen CD20 genellikle EBV(-) KHL hastalarının %20-40'ında RS hücreleri yüzeyinde gösterilebilir. Boyanma yoğunluğu ve boyanan hücre sayısı vakadan vakaya değişmektedir. CD79a ise daha az sıklıkla (+)dir. J zinciri bütün vakalarda (-)dir (1,4,6).

RS hücreleri CD45 (LCA) ve EMA (-), vimentin (+)dir(x,y,5,15,16). NLZHL'da (+) olan Oct2 ve BOB-1 in KHL da birlikte pozitifliği görülmez ancak tek eksprese olabilirler (1,4,6).

RS hücrelerinde latent enfeksiyonu gösteren EBV-LMP1 KHL-NS da %18 , KHL-MH'da %52 oranında (+) dir (1,4,6).

RS hücrelerinin az bir bölümünde bir veya daha fazla T hücre antijeni ile zayıf boyanma görülebilir. Ancak bu vakalarda T hücre reseptörü geninin yeniden düzenlenmesi vakaların < %1 den azında gösterilebilmiştir (1,3,6).

Son zamanlardaki çalışmalar RS hücrelerini çevreleyen T hücrelerinin CD4(+) yardımcı T hücreleri (Th2) olduğunu göstermiştir. Thymus and Activation Regulated Chemokine (TARC), spesifik olarak CC chemokine reseptör 4(CCR4)'e bağlanır. CCR4 en fazla Th2'lerde bulunur. RS hücrelerinde TARC ekspresyonu paranükleer ve/veya difüz stoplazmiktir. RS hücrelerinde TARC ile boyanma vakadan vakaya, hücreden hücreye farklılık göstermektedir (26,27).

RS hücrelerinin B hücre doğasını, B hücre spesifik aktivatör proteini (BSAP) ile boyanması kanıtlar. BSAP bir transkripsiyon faktörüdür ve Pax-5 geninin bir ürünüdür. Normal lenfoid dokuda mantle zon B hücrelerinde kuvvetli çekirdek boyanması, reaktif foliküler merkez B hücrelerinde daha az yoğunlukta boyanma mevcut iken T hücrelerinden zengin zonda hiç boyanma görülmemektedir. RS hücrelerinin ise BSAP ile boyanması reaktif B hücrelerinden daha zayıftır (1,4,28,29).

## **ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA (ABHL):**

ABHL ilk kez 1985' de Stein ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. CD30 antijenini eksprese eden bu lenfomalar genellikle geniş stoplazmalı, at nalı ya da böbrek şeklinde sıklıkla pleomorfik çekirdekli büyük hücreleri içeren T hücreli lenfomalardır. ABHL ların önceleri T fenotipi yanısıra B fenotipi taşıdıkları belirtilmekle birlikte bugün için B fenotipi taşıyanlar difuz büyük B hücreli lenfomalar içinde sınıflanmaktadır. İHK'sal olarak T antijenleri gösterilemeyen ve null fenotipte bildirilen vakaların da artık NK fenotipi taşıdıkları gösterilmiştir (1,30,31).

ABHL nın ayırd edici bir özelliği t(2;5) varlığıdır. Bu translokasyon sonunda 5q35 de bulunan nükleer fosfoprotein (NPM) geni 2p23 de yer alan anaplastik lenfoma kinaz (yeni bir tirozin kinaz)ALK geni üzerine taşımakta böylece ortaya NPM/ALK geni ve proteini ortaya çıkmaktadır .Translokasyon sonucu gelişen bu yeni bir dimerik genin klonlanmasıyla ilk olarak translokasyonu PCR ile gösterebilecek probe üretmiştir. Daha sonra dimerik proteinin ALK kısmına karşı p80 adını verilen bir monoklonal antikor geliştirilmiştir.ALK ekspresyonu İHK'sal olarak ALK1 veya P80 antikorları ile saptanabilir.ALK(+) ABHL vakaları farklı çalışmalarda %30-60 arasında bildirilmiştir.P80 ALK1'e göre daha sensitiftir. t(2;5)(p23;q35) varlığını sitogenetik ve PCR ile gösteren ve bunu p80 boyanması ile paralel götüren son çalışmalar öncekilerin aksine HH da t(2;5) in saptanmadığı ve p80 ile RS hücrelerinde boyanma olmadığı yönündedir (32,33,34).

ABHL de tümör hücreleri geniş stoplazmalı ,ekzantrik yerleşimli at nalı veya böbrek şeklinde çekirdeğe sahip,belirgin çekirdekçik içeren perinükleer halodan yoksun büyük hücrelerdir.Stoplazma eozinofilik, bazofilik ya da berrak olabilir. Kromatin ince kümelenmiş ya da dağınıktır.Bu hücreler RS hücrelerine morfolojik olarak benzemekle birlikte genellikle RS hücrelerinden daha küçüktür.Tümoral hücreler gruplar oluştururlar ve lenf düğümünde sıklıkla parakortikal bölgede sinüs içerisinde yerleşim gösterirler. Bu büyüme paterni KHL'da çok nadirdir (1,4,30,35). Primer sistemik ABHL' nın common, Hodgkin benzeri,dev hücreli,sarkamatooid,lenfhistiositik,küçük hücreli,nötrofilden zengin, taşlı yüzük hücreli alt grupları vardır. Bunlarda en sık görüleni common (klasik) tiptir(%70-80)(1,3,11,30,36).

### **Klasik tip ABHL;**

ABHL ın %70-80 i klasik tiptedir. Amfofilik ya da bazofilik geniş stoplazmalı, tek ya da çok , yuvarlak veya at nalı şeklinde çekirdekli ,iri çekirdekçikli pleomorfik tümör hücreleri içerir.Çekirdek etrafında sıklıkla soluk bir alan bulunur.Çok çekirdekli tümör

hücreleri çelenk benzeri görünümü ile RS hücrelerine benzer. Tümör hücreleri sinüzal ve parakortikal infiltrasyon göstermektedir. Diğer ABHL varyantlarının aksine klasik tip çoğu vakada IHK çalışılmaksızın morfolojik olarak ABHL düşündürür (1,3,36) .

#### **Monomorfik varyant:**

IHK çalışılmaksızın tanısı güç olan bu varyant uniform orta çaplı, sentroblastlara benzeyen tümör hücreleri ile karakterizedir. Çekirdekçik çok sayıda ve küçüktür, bazen virgül şeklindedir. RS benzeri hücrelerden yoksundur. Monomorfik tipte sıklıkla kemik iliği tutulumu bulunur (3,36) .

#### **Lenfohistiositik varyant:**

ABHL'ın %10 unu oluşturan bu varyant zeminde küçük lenfositler ve çok sayıda histiositler ile bunların arasına dağılmış orta çaplı tümöral hücrelerle karakterizedir. Bu hücreler kaba veya veziküler kromatinli, küçük fakat belirgin çekirdekçikli, bazofilik stoplazmalı olup immünoblastlara benzer. Tümöral hücreler sinüsler içinde gruplar halinde veya izole şekilde bulunabilirler. Arasında histiositlerde eritrofagositoz görülebilir. Histiositler bazen tümör hücrelerini maskeleyebilir ve rutin incelemede hatalı olarak reaktif lenfadenopati tanısı alırlar. Agresif kemoterapiye iyi yanıt veren bu varyantın granülomatoz hastalıklar ve viral veya bakterial hemofagositik sendromlardan ayırt edilmesi önemlidir. Tümöral hücreler CD30, T hücre antijenleri ve ALK ile boyanırken histiositler CD68, lizozim ve CD11b ile boyanırlar (1,3,36) .

#### **Küçük hücreli varyant:**

ABHL'ın %5-10'u oluşturan küçük hücreli varyant, çok sayıda CD30(-), düzensiz çekirdekli küçük T lenfositler ve bunların arasında CD30(+) büyük hücrelerle karakterizedir. Büyük hücreler kan damarları etrafında yoğunlaşmıştır. Her iki hücre popülasyonu da neoplastiktir. Fakat sadece büyük hücreler CD30 eksprese eder. ALK büyük hücreler tarafından eksprese edilirken küçük hücrelerde ekspresyon yoktur ya da zayıf olarak mevcuttur. Rutin incelemelerde bu varyant genellikle PTHL'lardan ayırdedilemez. CD30, ALK(+) liği ve t(2;5) varlığı ayırıcı tanıda yararlıdır (1,3,36) .

#### **Nötrofilden zengin varyant:**

Bazı ABHL vakalarında incelenen kesitin her bir büyük büyütme alanında %5-10 ile %50'nin üzerinde nötrofil infiltrasyonu görülür. Bu vakalarda ayrıca kas, deri, akciğer gibi lenf düğümü dışı bölgelerde de nötrofil infiltrasyonu vardır. CD30(+) ABHL2da nötrofilinin patogenezi bilinmemekle birlikte tümör hücrelerinden salınan GM-CSF, TGF  $\beta$ , IL8, TNF $\alpha$  gibi sitokinlerle ilgili olabilir.

Nötrofillerin yoğun , tümör hücrelerinin nispeten az olduğu vakalarda inflamatuvar süreçlerden ayırımı güçtür.Bu varyantın ayırıcı tanısının güç olduğu diğer durum derideki CD30(+) ABHL ile yoğun nötrofil infiltrasyonunun görüldüğü ve spontan regrese olan lenfomatoid papulozistir (3,36).

#### **Sarkamatoid varyant:**

Nadir görülen bu varyant iğsi hücrelerle karakterizedir. Storiform veya miksoid patern gösterir. ABHL deri ya da deri altı kitle oluşturabilir.Bu durumda sarkamatoid varyant yumuşak dokunun mezenkimal tümörleri ile karışabilir(3,36).

#### **Dev hücreli varyant:**

Çok nadir görülen bu varyant pleomorfik, büyük, bizar ve çok çekirdekli tümöral hücrelerle karakterizedir ve sadece vakaların 1/3 ünde ALK ekspresyonu görülür(3).

ABHL yetişkin çağı NHL'in yaklaşık %3'ünü , çocukluk çağı NHL'lerin % 10-30'unu oluşturur. ALK(+) ABHL'lar çok sıklıkla yaşamın ilk 30 yılında ve erkeklerde (E/K:6,5) görülürken ALK (-) vakalar daha yaşlı bireylerde görülür ve E/K oranı 0,9'a düşer.Hastaların çoğunda (%70) periferik ve abdominal LAP ile ileri evre (evre 3-4) hastalık görülür.İki ya da daha fazla ektranodal bölge tutulumu vakaların %40'ında görülür.Deri başta olmak üzere sıklık sırasına göre kemik,yumuşak doku, akciğer, karaciğer tutulumu görülebilmektedir. Kemik iliği HE kesitlerde %11 oranında saptanırken IHK kullanımı ile bu oran %30'a çıkmaktadır. Santral sinir sistemi ve barsak nadir tutulur. ALK(+) hastalarda ektranodal tutulum ALK(-)'lere oranla daha sıktır.Vakaların %75'inde B semptomları özellikle yüksek ateş vardır.ALK(+) ve (-) vakaların ayırd edilmesi klinik olarak önemlidir. Çünkü ALK (-) ABHL, ALK (+) vakalara göre daha kötü prognozlu olup ALK (+) ABHL'lar kemoterapiden daha çok yararlanırlar.Klinik olarak agresif bir tümör olmasına karşın özellikle çocuklarda tedaviye cevap iyidir (1,30,31).

Son yıllarda ABHL'nın tanımının saflaştırılmasına ve gri zonun daraltılmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar sonucu ALK+ ABHL özgün bir antitedir. Ancak ALK- olan vakalar gri zon içinde yer alan tümörler olup başta HL olmak üzere diğer büyük hücreli NHL'lerle örtüşmektedir (6,11,30).

Primer deri lenfoması olan ABHL morfolojik özellikleri aynı olmakla birlikte primer sistemik tipten gerek genotipi gerekse prognozu açısından tamamen farklı bir tümördür (1,30).

### **ABHL'nın İmmünofenotipi:**

ALK ile boyanma özelliği yukarıda bahsedilmiştir

CD30 tüm vakalarda (+)dir. CD15(-),CD45(+),CD20(-), T hücre antijenleri(+), BSAP (-)dir. Vakaların çoğunda sitotoksikiteyle ilişkili antijen TIA-1 ve granzyme B ile (+)lik görülür (1,5,6,9,30,31).

EMA çoğu sistemik ABHL'da (+) dir. EMA'nın boyanma paterni CD30'a benzese de bazı vakalarda tümör hücrelerinin sadece bir kısmında (+)dir. HL'da EMA ile boyanma daha az oranda görülürken primer deri ABHL'da EMA ile boyanma yoktur. Fakat ALK(-) CD30(+) vakaların ayırımında yararlı değildir (1,5,6,31,37).

ABHL, EBV-LMP1 ile (-) olarak bilinse de (1) son zamanlarda bazı genç hastalarda (+) olarak bulunmuştur (6,36).

BSAP, ABHL'da (-)dir (28,29). Bir ABHL (null tip) vakasında BSAP(+) liği bildirilmiştir (29).

TARC ise ABHL da (-)dir (26,27).

### **ABHL ve KHL arası gri zon:**

Hodgkin benzeri ABHL(HL-ABHL) ile KHL-NS grade 2, KHL-NS sınırsız varyant, nodüllerde lenfosit yoksunluğu gösteren KHL-NS ve HL-LY gibi alt tipler arasındaki sınır her zaman belirgin değildir. Ayırıcı tanıdaki bu problem yapısal ve sitolojik özelliklerin paylaşılmasının sonucudur. KHL ve ABHL arasındaki örtüşme biyolojik değil tamamen morfolojiktir. KHL B hücreli lenfoma iken ABHL T hücreli lenfomadır. Dolayısı ile ABHL ve KHL arasında gerçek bir gri zon yoktur. Ancak bazı olgularda bu hücre fenotiplerinin immunhistokimya bazen ise moleküler yollarla bile göstermenin mümkün olmaması gri zonu ortaya çıkmasına neden olmaktadır (6,9).

Ayırıcı tanıda IHC ve moleküler çalışmalar büyük oranda yardımcıdır. Bunun için CD15,CD30, CD20,CD45, pan T antijenleri, EMA,ALK ve gerekli ise genetik çalışmalar yapılmalıdır (4,5,6,9,30) (Tablo 3).

CD30(+) ALK (-) bir vakada ayırıcı tanıya HL ve ABHL alınmalıdır. CD15, CD20 ve EBV-LMP1 (+) ile klonal TCR gen yeniden düzenlenmesi olmaması HL yönünde düşündürür. EMA ekspresyonu KHL tanısını dışlanamaz çünkü %5'den az vakada görülebilmektedir. Oysa vakada CD30(+) ALK (-) ken CD15 ve CD20(-), T hücre antijenleri (+), klonal TCR gen yeniden düzenlenmesini varsa ABHL yönünde düşünülmalıdır. BSAP ve TARC (+)liği de KHL yönünde düşündürür. Hücre morfolojisi, IHC ve moleküler verilere rağmen karar verilemeyen vakalar sınıflandırılmayan gruba alınmalıdır. Bu durumda hastadan 2. bir biopsi istenebilir, ya da tedavinin sonucuna göre karar verilebilir (4,5,6,9,26,29,30,35).

**Tablo 3:**HL-ABHL ve KHL arasında ayırıcı tanı (4,9,30)

| Morfolojik ve moleküler özellikler  | HL-ALCL            | KHL               |
|-------------------------------------|--------------------|-------------------|
| Tümoral içerik                      | Genellikle koheziv | Genellikle yaygın |
| Reaktif hücreler                    | Sıklıkla az        | Sıklıkla yoğun    |
| RS hücreleri                        | Görülebilir        | Daima vardır      |
| İntra sinuzoidal yayılım            | Tipik              | Seyrek            |
| CD30                                | +                  | +                 |
| CD15                                | -/+                | +/-               |
| CD20                                | -                  | +/-               |
| CD45                                | +/-                | -                 |
| CD3                                 | -/+                | %10               |
| EMA                                 | +/-                | Seyrek            |
| ALK                                 | -                  | -                 |
| T hücre rozetleri                   | -                  | +/-               |
| Klonal TCR gen yeniden düzenlenmesi | +                  | %1-2              |
| Klonal Ig gen yeniden düzenlenmesi  | -                  | +                 |
| BSAP                                | -                  | +                 |
| TARC                                | Seyrek             | +                 |
| EBV-LMP1                            | -/+                | + veya +/-        |
| P53                                 | -/+                | +                 |

## **T HÜCRELERİNDEN ZENGİN BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA (THZBHL)**

THZBHL ilk kez 1992’de difüz büyük B hücreli lenfomanın yüksek gradeli morfolojik varyantı olarak tanımlanmıştır. Görülme yaşı DBHL’den daha gençtir (median 46 yaş). B semptomları, kemik iliği ve dalak tutulumu sıktır. Genellikle ileri evrede görülür. (evre III-IV) (38,39) .

Çoğunluğunu küçük T lenfositleri ve/veya histiyositlerin oluşturduğu reaktif zeminde az sayıda görülen zaman zaman maskelenebilen büyük hücrelerle ayırd edilen morfolojik yapı periferik T hücreli lenfoma, KHL-MH ve NLZHL ile kolaylıkla karışabilir(4,10). THZBHL’nın klasik tanımında lenfositlerin tümöral dokunun %90 dan fazlasını oluşturması gerektiği belirtilmekle birlikte bu oranı %75, %80 e düşüren yayınlar da mevcuttur (40,41,42). Son Yayınlanan WHO sınıflamasında ise büyük hücre oranı < %10 olarak belirlenmiştir (43).

Histolojik olarak lenf düğümünün normal yapısı çoğu vakada tamamen silinmiştir.Vakaların 1/3’ünde ise tutulmamış alanlar mevcuttur.Küçük büyütmede belli belirsiz noduler patern görülebilir.Tümöral hücreler bazen hafif çekirdek düzensizliği ve belirgin çekirdekçik varlığı ile NLZHL’da görülen L&H hücrelerine benzerler.Morfolojik benzerliği yanı sıra immünofenotipik özellikleri de tamamen örtüşmektedir. Her iki hastalıkta da büyük hücreler CD20, CD19, CD22, CD79a gibi B hücre antijenleri ile boyanmaktadır. Tümöral hücreler LCA(+), CD15(-), CD30(-), vimentin(-)ve EMA(-) dir.Zeminde bulunan reaktif lenfositler CD3,CD45RO(+) düzensiz sınırlı T hücreleridir (5,9,10,39).

### **THZBHL ile HL arası gri zon:**

Yukarda da belirtildiği üzere THZBHL ile NLZHL ve KHL arasında ayırıcı tanıda güçlük yaşanan bir gri zon vardır. Oysa ki bunların prognoz ve tedavileri farklıdır.Ayırıcı tanıda İHK gereklidir (4,5,10,44) (Tablo 4). KHL-LZ morfolojik olarak THZBHL ile örtüşse de büyük hücrelerin fenotipi farklıdır ve kolayca ayrılabilir. Ancak Nodüler ve/veya difüz LZHL ile THZBHL nin bazı vakalarda gerek morfolojik gerekse İHK’sal olarak ayırd edilmesi mümkün değildir. THZBHL agresif bir lenfoma olduğundan klinik özellikler ayırmada yardımcıdır. Ancak erken evre hastalıkların ayrılabilmesi önemlidir. Ayırıcı tanıdaki en önemli bulgu THZBHL da zeminde küçük B lenfositlerinin bulunmamasıdır. Oysa NLZHL da zemin küçük B lenfositlerinden oluşmaktadır (45).

**Tablo 4:**THZBHL ,NLZHL ve KHL arasında ayıcica tanı (4,5,10,44)

| Tanı kriterleri                            | KHL                 | NLZHL        | THZBHL     |
|--------------------------------------------|---------------------|--------------|------------|
| Tümöral hücrelerin dağılımı                | Yaygın              | Nodul içinde | Yaygın     |
| L&H/L&H benzeri hücreler                   | -                   | +/-          | -/+        |
| RS/RS varyantları                          | +                   | -/+          | -/+        |
| CD45                                       | -                   | +            | +          |
| CD30                                       | +                   | -            | -          |
| CD15                                       | +/-                 | -            | -          |
| CD20                                       | -/+                 | +            | +          |
| CD79a                                      | -/+                 | +/-          | -/+        |
| BOB1                                       | -                   | +            | +          |
| Oct 2                                      | Seyrek              | +            | +          |
| EMA                                        | Seyrek              | +/-          | +/-        |
| J zincir                                   | -                   | +/-          | +/-        |
| EBV                                        | +                   | -            | -          |
| BSAP                                       | +                   | -            | +          |
| TARC                                       | +                   | Seyrek       | Seyrek     |
| Ig gen yeniden düzenlenmesi(yd)            | +ve(%1-2TCR gen yd) | +            | +          |
| Reaktif zemindeki T hücreleri              | Değişken            | Orta         | Çok sayıda |
| T hücrelerinde çekirdek sınır düzensizliği | -/+                 | -            | +/-        |
| Bcl6/CD57 rozetler                         | -                   | Çok sayıda   | -          |
| TIA-1(+)hücreler                           | Yüksek              | Düşük        | Çok yüksek |
| CD20(+) küçük lenfositler                  | Düşük               | Yüksek       | Düşük      |
| CD21(+) foliküler dentritik hücreler       | -/+                 | +            | -          |
| Kinik evre                                 | 1/3                 | 1/2          | ¾          |
| Kemik iliği tutulumu                       | -                   | -            | +/-        |
| Düzenli yayılım                            | +                   | -            | -          |

## **MATERYAL VE METOD**

---

1985-2001 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında Hodgkin Hastalığı tanısı alan 855 vakanın 185'i pediatrik yaş gurubuna ait oldukları için (<16 yaş) çalışma içine alınmadı. Geri kalan 670 vakaya ait biopsi raporları, lam ve bloklar arşivden çıkartıldı. 60 vakada sadece konsültasyon için gönderilen hazır lamlar bulunduğu, 47 vakada da konsültasyon blokları iade edildiği için, 24 vakada arşivde bloklar, 87 sinde ise lam ve bloklar bulunamadığından immunhistokimya uygulaması yapılamayacağından çalışma dışı bırakıldı. Blokları olmadığı halde lamları olan vakalar değerlendirildiğinde morfolojik olarak 12 olguda HL ile NHL arasında karar verilemedi. Sonuç olarak İHK yapılması için elverişli blokları olan 429 HH tanısı almış olgu çalışmaya alındı.

1994-2002 yılları arasında Anabilim Dalımızda ABHL tanısı alan 50 vakanın dokuzu parafin blokları bulunamadığı, 3'ü materyal yetersizliği, biri kötü takip nedeniyle İHK sırasında döküldüğü için çalışma dışı bırakıldı. Blokları arşivimizde bulunamayan sadece lamları değerlendirilen 9 vakadan 1'i morfolojisi kötü olduğu, 3'ü morfolojisi ABHL yönünde düşündürmekle birlikte İHK ile desteklenemediği, 5 vakada önceki yıllarda çalışılan İHK'ları değerlendirilip ALCL yönünde düşünülmeyle birlikte ALK çalışılmadığı için çalışmaya dahil edilmemiştir.

1996-2002 yılları arasında anabilim dalımızda THZBHL tanısı alan 34 vakanın biri materyal yetersizliği, 2'si ise kötü takip nedeniyle İHK sırasında döküldüğü için çalışmaya dahil edilmemiştir.

Arşivden çıkartılan lamların tümüne bakılarak İHK ve yeni H&E kesitleri için uygun bloklar seçildi. Bu bloklardan 4µ kesitler alınarak öncelikle Mayer Hematoksilen ile boyandı. Diğer kesitlere ilk aşamada CD30, CD15, CD20 ve CD45RO monoklonal antikoları için İHK'sal boyama yapıldı. İkinci aşamada yeni H&E kesitleri ile birlikte İHK'sal boyalar değerlendirilip EMA ve ALK uygulanacak vakalar belirlendi.

### **İmmünhistokimyasal çalışma prosedürü**

B5 ile fikse edilmiş parafin bloklara gömülü dokulardan 4µ kesitler poly-L-lysine ile kaplanmış lamlara alındı. Lamlar etüvde 56 °C de bir gece bekletildi. Daha sonra şalelere alınarak 2 kez 15 dakika ksilen, 1 kez 15 dakika absolu alkol, 1 kez 15 dakika %96'lık alkolde bekletilerek deparafinize edildi ve distile suya alınarak

rehidratasyon sağlandı. D d kl  tencerede PH'sı 6 , %10'luk 1 litre sitrat buffer solusyonuna alınan lamalar maksimum basınç altında 1,5 dakika tutularak antijenin geri kazanımı sağlandı. Bu işlemiden sonra kesitler oda ısısında 20 dakika soğumaya bırakıldı. Tekrar şalelere alınan lamalar distile sudan geçirildikten sonra kenarları kurulanıp doku sınırları pappen kalemle çizildikten sonra inkübasyon kabına dizildi. Her dokunun üzerine %3'l k hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) damlatılıp nemli ortamda 20 dakika beklenerek endojen peroksidaz blokajı sağlandı. Distile suda yıkandıktan sonra tamponlu fosfat buffer(PBS) solusyonunda 5 dakika bekletildi. Silkelenerek tekrar inkübasyon kabına alınan kesitlere CD15 (Ab-3 MMA, Neomarkers), CD30 (Ab-1 Clone Ber-H2, Neomarkers), EMA (Ab-3 Clone E29, Neomarkers), ALK (ALK/P80 Clone Alk01, Neomarkers), CD4 (Ab-8 Clone CD4B12, Neomarkers), CD8 (Clone C8/144B, Dako), CD7 (Ab-3 Clone 7 CO3, Neomarkers), CD43 (Clone 84-3C1, Neomarkers), CD45 (LCA Clone 2B11+PD7/26, Dako) ve vimentin primer antikorları damlatıldı ve 2 saat inkübe edildi. Daha sonra lamalar içinde PBS bulunan şalelere alındı. Silkelenerek inkübasyon kabına alınan kesitlere link-lable damlatılıp 20 dakika bekletildi. PBS' ye alındıktan sonra kesitlere straptavidin damlatılarak 20 dakika inkübasyon kabında bekletildi. Tekrar PBS ye alınıp 2,5 ml AEC substrat buffer içine, 1 damla AEC kromojeni damlatılarak hazırlanan solusyon kesitlere damlatıldı. Zemin boyanmasını önlemek amacıyla kızararak örnekler distile su şalelerine alındı. Diğerleri 20 dakika normal sürelerini tamamladıktan sonra distile suya alındı. Mayer hematoksilen ile 15 dakika tutularak karşıt boyaları yapıldı. Musluk suyunda morartma işlemi tamamlandıktan sonra gliserin jel ile kapatıldı.

CD20(Ab-1 Clone L26, Neomarkers) ve CD45RO (Ab-1 Clone UCHL-1, Neomarkers) primer antikorları için düdüklüde kaynatma işlemi uygulanmadı. Yukarıda anlatılan deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemlerinden sonra dokular %3'l k H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile muamele edilip önce distile su ve PBS'den geçirilip inkübasyon kabında her bir kesite Ultra-V blok damlatılıp 5 dakika bekletildi. Lamların  zerindeki Ultra-V silkelenip CD20 ve CD45RO primer antikorları damlatıldı. Bundan sonra diğer primer antikorlar için yapılan işlemlerin aynısı sırası ile uygulandı.

Tüm HL ve ABHL vakalarında tümöral hücrelerin tümü CD30 ile boyanmakla birlikte CD15 ve CD 20 için farklı boyanmalar olduğu için bunlar skorlandı. CD15 için boyanan RS hücrelerinin negatif, < %10, %10-%30 ve >%30 dan fazlasının CD20 için de boyanan RS hücrelerinin negatif, <%10, %10-%30, %30-%50 ve >%50 sinin boyanmaları derecelendirildi.

THZBHL vakalarında da tümöral büyük B hücrelerinin oranını belirlemek için  $<10\%$ ,  $10\%-20\%$  ve  $20\%-40\%$  şeklinde bir derecelendirme uygulandı.

HL tanısı için morfoloji yanında IHK'sal destek sağlandı. Burada temel alınan Klasik HL vakalarında RS hücrelerinin CD30 ve CD15 pozitif klasik fenotipi taşıması olmuştur. Ek olarak CD20 boyanması ve CD15 boyanmasındaki farklılıklarda belirtildiği şekilde kaydedildi. NS ve MH alt tipler için ayrıca grade'leme yapıldı. CD20+ Klasik LZ alt tip ve MH li tiplerde CD15+ liği  $<10\%$  olan az sayıda vakada LCA ve vimentin içinde boyama yapıldı.

## BULGULAR

### *Çalışma Gurubu:*

Çalışma gurubunu oluşturan 508 vakanın 429 unu (% 84) HH olguları oluşturmaktadır. Bu hastaların 289'u erkek, 140'ı kadın (Erkek/Kadın 2:1) olup median yaş 38,2, yaş sınırları 16-82 dir. 1997-2001 yılları arasında tanı alan 31 THZBHL ve 37 ABHL olgusu ile HH ile NHL arasında kesin bir sonuca varılamayan 11 vaka da çalışma gurubu içinde yer almaktadır. THZBHL vakalarında Erkek/Kadın= 1.8:1, median yaş 48 (19-80 yaş), ABHL vakalarında E/K= 2.4:1, median yaş 49.7 yaş sınırları 17-91 dir. Vakaların dağılımı Tablo 5'de verilmiştir.

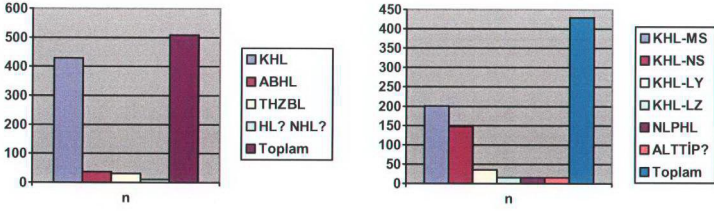
**Tablo 5:** İlk tanıya göre olguların dağılımı

|         | n   | Erkek | Kadın | E/K   | Median | Yaş sınırları |
|---------|-----|-------|-------|-------|--------|---------------|
| KHL     | 429 | 289   | 140   | 2/1   | 38,2   | 16-82         |
| ABHL    | 37  | 26    | 11    | 2,3/1 | 49,7   | 17-91         |
| THZBHL  | 31  | 20    | 11    | 1,8/1 | 48     | 19-80         |
| HL?NHL? | 11  | 9     | 2     | 4,5/1 | 38,5   | 18-69         |

### *İlk Tanıya göre vakaların dağılımı:*

1985-1997 yılları arasında HH tanısı alan 235 vakada (% 54,7) tanı IHK uygulamadan konulmuştu. Bu dönemde Mikst tip alt gurubu vakaların %46.9 unu oluşturmakta olup bunu Nodüler skleroz (%34.3) ve lenfositten yoksun (%8.2) alt tipler izlemekteydi. Lenfositten zengin alt tip ise nodüler %3.5 ve difuz %3.5 paternler şeklinde eşit dağılmıştı.

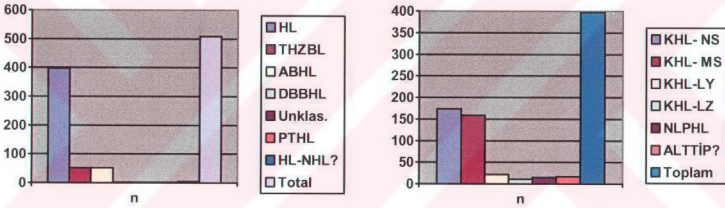
Onbir vakada (%2.2) HH ve NHL arasında kesin bir karara varılamamıştı. Anaplastik büyük hücreli lenfoma %7.3, T hücrelerinden zengin B hücreli lenfoma ise %6 oranındaydı. (Grafik 1a ve 1b).



**Grafik 1a.** İlk tanıya göre vakaların dağılımı ve **1b.** HL vakalarının dağılımı

#### *Son tanıya göre vakaların dağılımı:*

Tüm vakalarda İHK yapıp kesin bir tanıya varılamayan vakalar ve tekniğin iyi olmadığı olgularda tekrarlandıktan sonra 508 vaka yeniden değerlendirildiğinde THZBHL ve ABHL tanıları değişmeden kaldı. İlk tanıya göre HH (429 vaka) ve HH ile NHL arasında kalınan (11 vaka) nın yeniden değerlendirildiğindeki tanılar Grafik 2a ve 2b’de verilmiştir.



**Grafik 2a.** Son tanıya göre olguların dağılımı ve **2b.** HL vakalarının dağılımı

Grafikten izlendiği gibi, Hodgkin Lenfoma tanısı 397 vakada (%90.2) kesinlik kazanmıştır. Alt tiplere göre dağılım da en sık görülen tip NS (%43.5) olup bunu Mikst tip (%40) izlemektedir. Lenfositten zengin nodüler HL %3.8 oranında görülürken, Lenfositten zengin klasik HL nın nodüler ve difuz tipleri %2.8 oranındadır. Lenfositten yoksun alt tip oranı ise %5.6 ya inmiştir.

#### *İmmunhistokimya sonrası tanı değişiklikleri*

İlk tanıya göre HH tanısı alan 429 vakanın 397 inde (%92.5) İHK uygulamasından sonra da tanı HH olarak kalmış, 32 olguda (%7.5) ise tanı NHL yönünde değişmiştir. İlk

tanılarına göre gerek IHK uygulaması gerek yeni kesit ve boyalarla tekniğin düzeltilmesi sonucu HH alt tiplerinde gerçekleşen tip değişimleri Tablo 6’da özetlenmiştir.

**Tablo 6.** IHK ve morfolojik değişimler sonrası tanıda gerçekleşen değişiklikler

|             | HD alt tip? | NS  | MH  | KLZ | NLZ | LY | ABH | THZ | PTH | DBH | HD/NHL | Total |
|-------------|-------------|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|--------|-------|
| HD alt tip? | 4           | 9   | 2   |     |     | 1  |     |     |     |     |        | 16    |
| NS          | 4           | 133 | 7   |     |     |    | 1   | 1   |     |     |        | 147   |
| MH          | 6           | 20  | 141 | 5   | 1   | 11 |     | 12  |     |     | 2      | 198*  |
| LZ          |             | 1   | 5   | 3   | 1   |    |     | 4   | 1   |     |        | 15    |
| NLZ         | 1           |     |     | 3   | 11  |    |     |     |     |     |        |       |
| LY          | 2**         | 6   | 4   |     |     | 10 | 8   | 4   |     | 1   |        | 35    |
| HD/NHL      | 1           | 4   |     |     | 2   |    | 3   |     |     |     | 1      | 11    |
| Total       | 17          | 173 | 159 | 11  | 15  | 22 | 12  | 21  | 1   | 1   | 3      | 422*  |

NS: Nodüler skleroz, MH: Mikst Hücreli, LZ: Lenfositlen zengin, NLZ: Nodüler Lenfositlen zengin, LY: Lenfositlen Yoksun, THZ: T hücrelerinden zengin B hücreli lenfoma, ABH: Anaplastik büyük hücreli lenfoma, PTH: Periferik T hücreli lenfoma, DBH: Difüz Büyük hücreli lenfoma

- \*MH tip 201’dir burada MH alt tipe eşlik eden 2 kompozit lenfoma ve lösemik infiltrasyon verilmemiştir. Bunlar eklenince toplam sayı 425 tir
- \*\* Birisi Unklasifiye

İlk tanıya göre HH tanısı alan ancak alt tiplene verilmemiş olan 16 vakadan 12’sinde (%75) alt tiplene mümkün olduğu halde 4 vakada alt tiplene yapılamamıştır. Alt tiplene yapılabilen 12 olgudan dokuzu NS (%75), ikisi mikst tip (%17), biri ise LY olarak belirlendi.

İlk tanıları NS olan 147 vakadan sadece 3’ünde HH tanısı NHL olarak değişmiş olup (%2) bu değişim iki vakada ABHL, birinde ise THZBHL şeklindeydi. Vakaların %90 ında alt tip değişmeden NS olarak kalmıştır. Yedi olguda (%4.8) alt tip MH olarak değişirken 4 vakada (%2.7) materyal yetersizliğine bağlı nedenlerle alt tiplene yapılamamıştır.

İlk tanısı MH olan 201 vakadan 149’unda (%74) alt tip MH olarak kalmıştır. Bu alt tipte NHL olarak tanımlanan olgu sayısı 12 (%6) olup tümü THZBHL tanısı almıştır. MH alt tipindeki değişimler ise 20 vakada (%10) NS, 11 vakada (%5,6) LY, 5 vakada (%2.5) LZKHL bir vakada (%0.5) da NLZHL şeklindedir. İki vakada NLZHL ile THZBHL arasında kesin ayırım yapılamamış, altı vakada ise HH tanısı kesinleşmesine rağmen infiltrasyonun fokal oluşu veya biopsinin insizyonel ve küçük oluşu nedeniyle alt tiplene mümkün olmamıştır. İlk tanılarına göre, MH tip bir vakada düşük gradeli B hücreli NHL, bir vakada

büyük B hücreli NHL ve bir vakada lösemik infiltrasyon ile birlikteydi. Bunlardan büyük B hücreli lenfoma birlikteliği LY alt tip olarak değişti.

İlk tanısı LY olarak verilmiş 35 olgunun 21 inde (%60) HH tanısı değişmezken 13 ünde (%37) tanı NHL yönünde değişmiştir. NHL alt tipleri 8 vakada ABHL (Resim 1 ), 5 vakada ise Difuz büyük B hücreli lenfoma (Resim 2,3 ) şeklindedir. LY alt tip içindeki alt tip değişimleri ise NS (%17), MH (%11.4), sınıflandırılmayan (%5.7) şeklindedir. Onbir vakada ise (%31:4) alt tip değişmeden LY olarak kalmıştır.

İlk tanıları nodüler difuz ayırımı yapılmaksızın LZ-HH olarak verilen 15 vakadan beşinde (%33,3) tanı MH tip, 4 olguda THZBHL )(Resim 4), bir olguda ise PTHL (Resim 5,6 ) olarak değişmiştir. Olguların beşinde (%33.3) alt tip MH olarak değişirken bir vakada (%6.6) tanı NLZHL, 3 vakada (% 20) LKZHL (1 nodüler, 2 difuz), olarak belirlenmiştir.

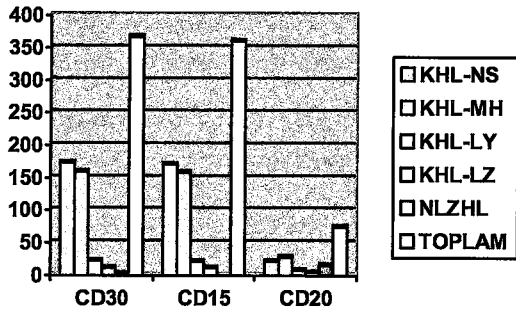
NLZHH tanısı almış olan 15 vakanın 11'inde (%73.3) alt tip aynı kalmış, üçünde (%20) LKZHL olarak değişirken bir vakada alt tiplene yapılamamıştır.

İlk tanılarında HH ile NHL arasında kesin bir sonuca varılamayan 11 vakadan üçünde (%27.3) tanı NHL , yedisinde (%63.6) ise HL olarak kesinleşmiştir. Bir vakada (%9) ise kesin ayırım yapılamamıştır.

İlk tanıları THZBHL olan 31 vakada tip değişimi olmadığı halde ABHL olan 37 vakada nın birinde HL ile kesin ayırım yapılamamış biri ise B hücreli ABHL olarak değişmiştir (Resim 7).

#### **RS hücrelerinin IHK sal özellikleri:**

RS hücrelerinin CD30, CD15 ve CD 20 ile boyanma oranları Grafik 3'de verilmiştir. Alt tiplere bakmaksızın tüm KHL tanısı alan vakalarda RS hücreleri CD30 (% 100), CD15(%97,4) ve CD20 (% 15.6) ile pozitif boyanma gösterdi (Resim 8,9,10).



**Grafik 3.**Alt tiplene yapılan HL olgularında CD30, CD15, CD20 boyanma özellikleri.

CD15 ile + boyanan RS hücrelerinin oranı vakadan vakaya değişiklik göstermekteydi. Vakaların %85.4 ünde RS hücrelerinin %50-100 ünde paranükleer ve membran tipi boyanma mevcuttu. Geri kalan HL vakalarında RS hücrelerinin CD15 boyanma oranları, vakaların % 7 sinde %10, %6.8'inde %20-50 arasında değişmekteydi.

CD15(-) olan vakaların dağılımları NS (%2.3), MH (%1.3), LY(%4.5) şeklinde olup LZKHL vakalarının tümünde RS hücreleri CD15+ bulundu. NLZHL vakalarının tümünde RS hücreleri CD15(-) idi.

**Tablo 7: CD15 boyanma paternlerinin alt tiplere dağılımı**

|             | CD15 (-) | <%10 | %10-%30 | >%31 | TOPLAM |
|-------------|----------|------|---------|------|--------|
| KHL-NS      | 1        | 4    | 8       | 160  | 173    |
| KHL-MH      | 2        | 12   | 13      | 132  | 160    |
| KHL-LY      | 1        | 3    | 3       | 16   | 22     |
| KHL-LZ      | -        | 1    | 1       | 8    | 11     |
| HD alt tip? | 1        | 3    | -       | 13   | 17     |
| ABHL        | -        | 1    | -       | -    | 1      |

RS hücrelerinde CD30 ve CD 15 yanı sıra CD20 ile membran boyanması 62 vakada (% 15.6) saptandı. RS hücrelerinin CD20 ile boyanma oranları ise vakaların % 24.2'sinde <%10, % 35.6'sında %10-%30, %19.4'ünde %30-%50, % 43.5'unda ise >%50 şeklindeydi. RS hücrelerinin %50-%100 ünde CD 20 boyanması NLZHL olguları dışında NS (9 vaka), LY (4 vaka), MH (4 vaka ) ve LZKHL (1 vaka) ve alt tip verilemeyen bir vakada gözlemlendi.

**Tablo 8: CD20 boyanma paternleri ve alt tiplere dağılımı**

|             | <%10 | %15-30 | %35-50 | >%50 | Toplam |
|-------------|------|--------|--------|------|--------|
| KHL-NS      | 4    | 6      | 3      | 8    | 21     |
| KHL-MH      | 9    | 12     | 3      | 3    | 27     |
| KHL-LY      | -    | 3      | 1      | 3    | 7      |
| KHL-LZ      | 1    | 2      | 1      | -    | 4      |
| NLZHL       | -    | -      | 1      | 14   | 15     |
| HD?NHL?     | -    | -      | -      | 3    | 3      |
| Unklasifiye | 1    | -      | -      | -    | 1      |
| ABHL        | -    | -      | -      | 2    | 2      |

### ***Klasik Hodgkin Lenfoma***

508 vakanın yeniden değerlendirilmesinde 397 vakada HL tanısı kesinleşti. Aşağıda KHL alt tiplerinin dağılımı kısaca özetlenecektir.

**Tablo 9:** KHL tanısı alan vakaların özellikleri.

|                    | KHL-NS  | KHL-MH  | KHL-LY  | KHL-LZ  | KHL-LZ N | NLZHL   |
|--------------------|---------|---------|---------|---------|----------|---------|
| <b>Vaka sayısı</b> | 173     | 159     | 22      | 7       | 4        | 15      |
| <b>Erkek</b>       | 100     | 121     | 20      | 5       | 2        | 11      |
| <b>Kadın</b>       | 73      | 38      | 2       | 2       | 2        | 4       |
| <b>Median</b>      | 31      | 40      | 42      | 41      | 53       | 32      |
| <b>Mean</b>        | 34,6    | 41,8    | 42,3    | 47,5    | 51,2     | 34,3    |
| <b>SD</b>          | 14,31   | 14,5    | 11,07   | 20,     | 16,8     | 11,4    |
| <b>Aralık</b>      | 16-77   | 16-80   | 26-68   | 20-77   | 29-70    | 16-60   |
| <b>CD30 &lt;10</b> |         |         |         |         |          | 2 %13,3 |
| <b>&gt;30</b>      | 173%100 | 159%100 | 22 %100 | 7 %100  | 4 %100   |         |
| <b>CD15 (-)</b>    | 4 %2,3  | 2 %1,3  | 1 %4,5  | -       | -        | -       |
| <b>&lt;10</b>      | 4 %2,3  | 12 %7,5 | 3 %13,6 | 1 %1,4  | -        | -       |
| <b>10-30</b>       | 8 %4,6  | 13 %8,2 | 3 %13,6 | -       | 1        | -       |
| <b>&gt;30</b>      | 157 %90 | 132 %83 | 15 %68  | 7 %85,7 | 3 %75    | -       |
| <b>CD20 &lt;10</b> | 4 %2,3  | 9 %5,6  | -       | 1       | -        | -       |
| <b>10-30</b>       | 6 %3,4  | 12 %7,5 | 3 %13,6 | 1       | 1        | -       |
| <b>30-50</b>       | 3 %1,7  | 3 %1,8  | 4 %18,2 | -       | 1        | -       |
| <b>&gt;50</b>      | 8 %4,6  | 3 %1,8  | -       | -       | -        | 15 %100 |

### ***Nodüler skleroz (NS)***

KHL-NS tanısı alan 173 olguda (%43.5) median yaş 31, ortalama  $34.6 \pm 14.3$ , Yaş sınırları 16-77 yaş, Erkek/Kadın oranı 1.4:1 dir.

Biopsi yerleri %57 servikal, %15 aksilla, % 8 mediasten, %8 yerleşim yeri bilinmeyen , % 12 diğer alanları kapsamaktadır.

NS alt tiplmesi yapılariken kapsülden inen sklerotik bantların ve laküner hücrelerin varlığı esas alınmıştır (Resim 11,12,13 ). RS hücreleri vakaların tümünde CD30+ olup CD15- liği sadece 4 vakada mevcuttur. Bunların hiçbirinde CD20+ liği yoktur. Bu vakalarda morfolojinin NS yönünde oluşu EMA ve ALK(-) liği tanıyı kesinleştirmiştir. 12 (%6.9)vakada RS hücreleri CD15+ olmakla birlikte pozitif hücrelerin oranı düşük bulunmuştur. Bunların 4'ünde ise oldukça seyrek olup <%10 şeklindedir. Grade I vakalarının 9'unda, Grade II vakaların 12'sinde CD20 ile RS hücrelerinde boyanma gözlenmiştir (Resim 10)

NS vakalarının 93'ü (%53.8) Grade I, 80'i (%46.2) Grade II olarak değerlendirilmiştir. Grade II içinde yer alan sinsisyal varyant vakaların % 4'ünü oluşturmaktadır (Resim 14 ). Grade ler ilk ve son tanıya göre karşılaştırıldığında ilk tanıda Grade I olarak belirlenen 60 vakanın 51'inde (%85) grade aynı kalmıştır. Dokuz vakanın 6'sı Grade II olarak değişirken 1 vaka THZBHL, bir vaka MH olarak değişmiş bir vakada ise alt tiplene yetersiz materyal nedeniyle yapılamamıştır.

### ***Mikst Hücreli Tip***

KHL-MH tip tanısı alan 159 vakada (%40), median yaş 40, ortalama 41.8±14.5, yaş sınırları 16-80 yaş olup Erkek/Kadın oranı 3.2:1 dir.

Biopsi yerleri % 61 si servikal,, % 13 aksillar, % 6 abdominal, % 11i inguinal , % 9 diğer bölgeleri kapsamaktadır.

MH alt tip tanısı verilirken Klasik RS hücrelerinin varlığı, bağ dokusu artışı varsa bunun non-kollogen fibrosis şeklinde olması esas alınmıştır (Resim 15 ).Vakaların tümünde RS hücreleri CD30+ olup sadece 2 vakada (%1.3) CD15- bulunmuştur. Bu vakalarda RS hücrelerinde CD20, CD45RO, EMA ve ALK negatif olup morfoloji HL-MH ile uyumlu olduğundan HL tanısına gidilmiştir. Yirmibeş vakada (%15.7) CD 15 için pozitif boyanan RS hücrelerinin oranı az olup bunlardan 12 sinde ise bu oran<%10 gibi oldukça düşüktür.

İlk tanıya göre Grade'lendirme yapılan vakalardan RS hücrelerinin sayısının az olup lenfosit ve histiyositlerin fazla olduğu 13 Grade I olgusunun sadece 3'ü (%23) Grade I olarak kalırken 3 olgu KHL-LZ, birer vaka NLZHL ve THZBHL olarak değişmiştir. Beş vaka KHL-MH olarak kalmış ancak Grade II olarak sınıflandırılmıştır. İlk tanıya göre Grade II olarak gruplanan 77 vakadan 70 (%91)'inde grade aynı kalmıştır. Geri kalan 7 vakanın 3'ünde tanı THZBHL, diğerlerinde LZKHL, KHL-LY ve KHL-MH Grade III olarak değişmiştir. RS hücrelerinin sayısının bol olduğu lenfositlerin azaldığı, LY tipin klasik özelliklerini de taşımadığı için GIII olarak gruplanmış olan (Resim 16 ) 38 vakadan 10 (%26.3)' unda grade aynı kalırken, 10 vakada Grade II, 9 vaka KHL-LY, 4 vaka KHL-NS olarak sınıflandırılmıştır. Geri kalan 5 vakada tanı NHL olarak (ABHL 3 olgu, THZBHL 2 olgu) değişmiştir.

Son tanıya göre MH tip Grade II vakalarının 25 ve GIII vakalarının 3 ünde RS hücrelerinde CD20 pozitifliği saptanmıştır.

### ***Lenfositten Yoksun alt tip***

Bu grupta yer alan 22 vakada median yaş 42, ortalama  $42.3 \pm 11$  yaş sınırları 26-68 , Erkek/Kadın oranı:6:1 dir. Bu tipin morfolojik özellikleri oldukça değişken olup (Resim 17 ), İHK desteği olmadan HL tanısına varmak mümkün değildi. İHK'sal olarak CD15(-) olan sadece 1 vaka mevcuttu. Bu vakada pleomorfik dev hücreler CD30+ (Resim 18), EMA-, LCA-, ALK- olup CD20 büyük hücrelerin %20'sinde pozitif idi .Vakaların %68'inde ise pleomorfik hücrelerde değişik oranlarda CD15+ liği saptandı (Resim 19).

RS hücrelerinde CD20 pozitifliği %31.8 oranıyla en sık bu tipte gözlemlendi. CD 20+ liği saptanan 7 vakanın tümünde CD15+ olmakla birlikte 3 ünde CD15+ liği %10-%20 arasında olup pleomorfik büyük hücrelerin >%50 sinde CD20 pozitifliği (Resim 20). Bu bulgu, bu vakaların difuz büyük B hücreli NHL olabileceğini düşündürdü.İlk tanıda HH+difuz büyük B hücreli NHL (kompozit lenfoma) tanısı alan olguda (Resim 21), büyük pleomorfik hücrelerin tümü CD30(+) (Resim 22 ),% 20-30'u CD15+ (Resim 23) %20'si ise CD20+ (Resim 24 ) idi. Bu vakada morfoloji KHL'ya benzemekle birlikte CD15 +' liği nedeniyle LY-KHL tanısına gidildi.

### ***Lenfositten zengin Alt tip***

İlk tanıları LZHH ve Nodüler LZHH olarak geçen 30 vaka yeniden değerlendirildiğinde 15 vakada tanı NLZHL olarak kesinleşti. 4 vaka LZKHL (3'ü nodüler paternde) 5 vaka KHL-MH tip (Resim 15) olarak sınıflandı. Bir vakada HL tanısı kesinleşmekle birlikte biopsi yetersiz olduğundan alt tiplene yapılamadı. Patolojik tanı, geri kalan 5 vakanın 4'ünde THZBHL, birinde ise periferik T hücreli lenfoma olarak değişmiştir.

### ***Lenfositten zengin KHL***

LZKHL olarak sınıflanan 11 vakanın difuz paterninde (7 olgu) ortalama yaş  $47.5 \pm 20$  olup yaş sınırları 20-77, Erkek/Kadın oranı 2.5:1, nodüler patern gösteren 4 olguda ise yaş ortalaması  $51 \pm 16.8$ , yaş sınırları 29-70, erkek/kadın oranı 1:1 dir.

LZKHL vakalarının 7'si difuz 4'ü ise nodüler patern gösteriyordu (Resim 25 ) . Her iki paternde de RS hücreleri vakaların %29-%50'sinde değişik oranlarda CD20+'liği göstermekteydi (Resim 26). Ancak vakaların tümünde RS hücreleri CD30 ve CD15 pozitifliği (Resim 27,28). Nodüllerin zemini T hücrelerinden zengin olup CD45RO+ T hücrelerinin RS hücrelerini kuşatarak rozetler oluşturdıkları gözlemlendi (Resim 29 ).

### ***Nodüler lenfositten zengin HL***

Bu grupta sınıflandırılan 15 olguda median yaş 32, yaş ortalaması  $34.3 \pm 11.4$ , yaş sınırları 16-60, Erkek/Kadın oranı 2.7:1 dir. Vakaların hepsinde reaktif foliküllerin 3-4 katı büyüklükte B lenfositlerinden yapıli nodüler yapılar mevcuttu (Resim 30) Bu nodüller içinde çoğu patlamış mısır görünümünde tipik CD 20+ dev hücreler yer alıyordu (Resim 31 ) Dev hücreler sadece 4 olguda (%26.6) CD30 ile boyanma gösterdi. NLZHL olarak kesin şeklini alan bu 15 vakanın birinde tanı MH tip Grade I idi. İkisinde ise önceki değerlendirmede NLZHL ile THZBHL arasında kesin bir sonuca varılamamıştı. Bu değerlendirmede ev hücrelerin patlamış mısır görünümü, zeminin küçük B lenfositlerinden zengin oluşu NLZHL tanısını güçlendirdi.

### ***Anaplastik Büyük hücreli lenfoma***

Değerlendirmeler sonrası ABHL olarak sınıflandırılan 50 olguda median yaş 56, yaş ortalaması  $51.3 \pm 18.8$ , yaş sınırları 17-91 olup Erkek/Kadın oranı 2.3:1 dir. Histopatolojik olarak vakaların %80'i olağan (common) histolojiyi taşıyan, büyük anaplastik hücrelerden oluşmaktaydı. (Resim 32) Diğer histolojik tipler sırasıyla, dev hücreli tip (4 olgu) , sarkamatoz varyant (3 olgu) , küçük hücreli tip (2 olgu), taşlı yüzük hücreli tip (1 olgu) şeklindeydi. İlk tanıları ABHL olan 37 vaka yeniden değerlendirildiğinde ikisinde ABHL ile HL arasında kesin bir ayırıma gidilemedi. IHK desteği ile yeniden değerlendirme sırasında 13 olguda daha ABHL düşünüldü. Bunlarda ilk tanıları sırasıyla KHL-LY(5 olgu), KHL-MH tip Grade III (3 olgu), KHL-NS (2 olgu) ve LY tipe dönüşen MH tip (3 olgu) şeklindeydi.

ABHL vakalarına ait özellikler Tablo 10'da özetlenmiştir.

**Tablo 10:** ABHL olgularının özellikleri

|                      | ALK(+)ABHL | ALK(-)ABHL | B-ABHL | HL-ABHL? |
|----------------------|------------|------------|--------|----------|
| Vaka sayısı          | 20         | 28         | 2      | 3        |
| Erkek                | 14         | 20         | 1      | 3        |
| Kadın                | 6          | 8          | 1      | -        |
| Median yaş           | 49,7       | 49,8       |        | 50,2     |
| Yaş aralığı          | 17-91      | 18-80      |        | 34-76    |
| CD30(+)              | 20         | 28         | 2      | 3        |
| CD15 <10(+)<br>10-20 | -          | 1          | -      | 3        |
| CD45RO               | 8          | 14         | -      | -        |
| ALK                  | 20         | -          | 1      | -        |
| EMA                  | 5          | 3          | -      | 1        |
| CD20                 | -          | -          | 2      | -        |

ABHL vakalarının %54'ü ALK (-), %40'ı ALK(+) (Resim 33) olup, 2 vakada B hücreli ABHL saptandı bunlardan biri ALK+ (Resim 34,35,36 ) idi. Üç vakada ise ABHL ile HL arasında kesin ayırım yapılamadı.

Yirmisekiz ALK(-) ABHL olgusunda median yaş 49,8 yaş sınırları 18-80 olup, Erkek/Kadın oranı 2,5:1 idi. %48 inde T hücre fenotipi gösterildi. %11 de EMA(+) bulundu. Bir olguda (%3.7) anaplastik hücrelerin <%10 da CD15 pozitifli.

Yirmi ALK(+) ABHL olgusu için median yaş 49,7 yaş sınırları 17-91 Erkek/Kadın oranı 2,3:1 idi. EMA vakaların %25'de pozitif bulundu (Resim 37). CD15 bir olguda (% 4.8 hücrelerin <%10 da pozitifli. Vakaların %40'ında T hücre fenotipi saptandı (Resim 38).

ABHL ile HL arasında kalınan 3 olguda tüm hücreler CD30 için kuvvetli pozitif boyanmaktaydı. Büyük hücrelerde CD15 için %10-%20 arasında boyanma saptandı. %33'de EMA(+) bulundu. ALK (-) olup T fenotipi gösterilemedi.

### ***T hücrelerinden zengin B hücreli Lenfoma***

T hücrelerinden zengin B hücreli lenfoma tanısı kesinlesin 51 vakada median yaş 44.5, yaş ortalaması 45.1±18.8 yaş sınırları 17-80, Erkek/Kadın oranı 1.7:1 dir.

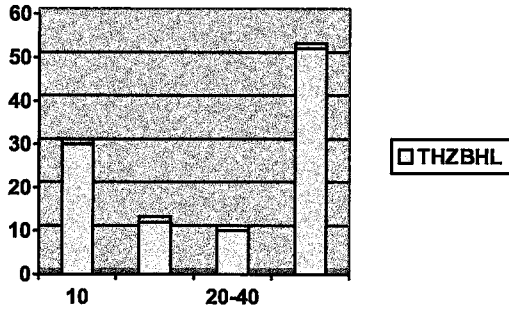
THZBHL tanısında önceki yıllarda büyük B hücrelerinin oranı %10-40 arasında alınmıştır. 2001 yılında yayınlanan WHO sınıflamasında ise THZBHL tanısı için büyük B hücrelerinin oranı < %10 olarak kabul edilmiş ve tanı sınırları daraltılmıştır. Histolojik olarak küçük lenfositlerden oluşan difuz infiltrasyon içinde seyrek ve dağınık olarak büyük lobüle çekirdekli bazen patlamış mısır görünümünde ya da RS hücrelerini anımsatabilen multinükleer dev hücrelerin varlığı tanı için ayırd ettiricidir (Resim 39 ).

IHK uygulaması yapılmadan tanı alan HH vakaları içinde THZBHL ile en fazla karışan HH alt tipi mikst hücreli tip (12 vaka) olup bunu lenfositten zengin (4 vaka) ve lenfositten yoksun (4 vaka) izlemiştir. Nodüler skleroz alt tipinde sadece bir vaka THZBHL tanısı almıştır.

Altı vakada (%11.8) büyük hücrelerin yaklaşık %10 da CD30 pozitifliği, 13 vakada (25.5) ise EMA pozitifliği saptanmıştır.

THZBHL vakaları içerdikleri büyük B hücre oranlarına göre yeniden gruplandırıldığında (Grafik 4) <%10 büyük hücre (Resim 40) içeren guruba 30 vaka (%58.8), %10-20 büyük hücre içeren guruba 12 vaka (%23.5) ve %20-40 büyük hücre içeren guruba ise 9 vaka (%17.6) düşmekteydi. <%10 ve %10-20 büyük hücre içeren guruplarda

Erkek/Kadın oranı 2:1 oranını korurken >%20 olan grupta erkek ve kadın vakalar eşitlenmekteydi. Benzer şekilde median yaş <%10 grupta 37 iken, %10-20 gurubunda 45 yaş, >%20 olan grupta ise 55 yaş olarak yükselmekteydi.



**Grafik 4.** THZBHL olgularının CD20 + liğine göre dağılımı.

#### ***IHK sonrasında kesin tanıya varılamayan olgular***

Bu grup içinde 6 vaka yer almaktaydı. Vakaların üçünde ABHL ile HL arasında kesin bir ayırım yapılamadı her üç vakada da morfoloji , ABHL nın olağan (common ) tipi ile örtüşüyordu. Büyük hücreler CD30 ile kuvvetli pozitif boyanmasına karşın CD15 ile mononükleer ve büyük hücrelerin <%10-20'sinde boyanma saptandı. EMA sadece bir vakada pozitif idi. Her üçünde de ALK (-) bulundu. İki vakada CD20+ MH KHL ile THZBHL arasında kesin ayırım yapılamadı. Her ikisinde de büyük hücrelerde CD30 kuvvetli(+) olup morfoloji daha çok HL ya benzemekteydi. CD15 ile boyanma saptanmadı. Bir vakada ise NLZHL ve THZBHL arasında kesin ayırım yapılamadı.

## TARTIŞMA

---

Son yıllardaki çalışmalar HH'nin germinal merkez B hücreleri ve/veya bunların öncülerinden kaynaklandığı yönünde kesin bulgular ortaya koymuştur (46,47). HH'nin bir B hücre tümörü olduğu hakkında yeterli veri biriktiğinden REAL ve WHO sınıflamaları 'hastalık' terimini 'lenfoma' ile değiştirmişlerdir (48). Bu gelişmeler ışığında HL ile B hücreli NHL arasında kesisen bir ortak alan olması beklenen bir bulgudur. HL ile NHL'ler arasında ortaya çıkan **gri zon** ortak patogenezin doğurduğu **biyolojik gri zon** olabileceği gibi, tamamen morfolojik benzerliğin yarattığı **morfolojik gri zon** da olabilir.

Bu çalışmada, İHK kullanılmadan tanı alan ve alt tipler yapılan HL vakaları İHK uygulamasından sonra yeniden değerlendirilerek HL ile NHL arasında ortak yönleri ile kesişen vakalar izole edilmiş ve bunlar HL ile morfolojik ve/veya biyolojik gri zon içinde karışabilen ancak İHK uygulaması ile tanı almış ABKL ve THZBHL vakaları da eklenerek değerlendirilmiştir.

### ***HL da immunfenotiplemenin rolü varmıdır?***

Bundan 5-6 yıl öncesine kadar dünyada HL tanısı tamamen morfolojik bulgulara dayanılarak yapılmaktaydı (5,49,50). İHK'nin uygulanmaya başlamasıyla en belirgin fark NLZHL ile NS,MH, ve LY alt tipler arasında gözlemlendi. Nodüler LZ alt tipte RS hücrelerinin morfolojik farklılıkları yanı sıra değişmeksizin CD20+ liği taşıdığı CD30 ve CD15 ile boyanmadıkları belirlendi. Buna karşın, diğer HL alt tiplerinde RS hücreleri klasik fenotipi CD30 ve CD15 + liği şeklindeydi (5,51,52). İHK uygulamadan önce zeminin lenfositlerden zengin oluşu temel bir özellikti. Ancak zemin morfolojik olarak lenfositlerden zengin olsa bile RS hücrelerinin klasik fenotipi taşıdıkları yani CD15 ve CD30+ olduklarının anlaşılması REAL ve WHO sınıflamalarına lenfositten zengin klasik HL'nin eklenmesini sağladı(48).

Çalışmamızda morfoloji baz alınarak yapılan sınıflamaya göre LZHH tanısı almış olan 30 vakada İHK uygulaması sonrası doğru tanıya vakaların %50'sinde ulaşılabilmiş, vakaların %20'sinin ise LZKHL olduğu belirlenmiştir. Bu grupta 4 vakada (% 13) biyolojik gri zon olarak THZBHL, bir vakada (%3) morfolojik gri zon olarak PTHL ile karışma olmuştur. Benzer şekilde ETFL (European Task Force on Lymphoma) ilk tanısı LZHH olan 426 vakayı yeniden sınıfladıklarında sadece %50'sinin LZHL olduğunu bildirmiştir(53), Alman Hodgkin çalışma grubunun sonuçları da benzer şekilde olup İHK uygulama sonrası 208 vakanın sadece %44'de tanı LZHL olarak kalmıştır (54).

İHK uygulamasıyla birlikte morfolojik olarak farklı bir büyük B hücreli lenfoma olan THZBHL'nın morfolojik olarak LZHL ve MH-KHL ile karışabildiği anlaşılmıştır. HL ve THZBHL'nın köken aldığı hücre germinal merkez B hücreleri olduğundan aralarında biyolojik bir örtüşme vardır (45,55). THZBHL'ların yeniden değerlendirildiği çeşitli araştırmalarda ilk tanıların KHL-MH veya PTHL olduğu belirtilmektedir (40,56,57,58,59).

Bu yanlış tanıları içinde PTHL ve KHL-MH tip ile olan karışmalar morfolojik benzerlikten kaynaklanmaktadır. Bizim vakalarımız içinde de İHK uygulaması öncesinde PTHL ile karışmış olan bir LZKHL olgusu ve KHL-MH tip tanısı almış olan 12 THZBHL olgusu mevcuttur. İHK uygulaması ile bu tip yanlış tanıların önün geçmek mümkündür. Zira, THZBHL'da T lenfositlerden zengin inflamatuvar zeminde bazen patlamış mısır görünümünde ve/veya RS hücrelerin anımsatan büyük hücrelerin CD20+ (B fenotipi) taşıdıkların klasik RS fenotipine özgü CD15 ve CD30 eksprese etmedikleri kolayca gösterilebilir. PTHL'da ise gerek zemindeki küçük lenfositler gerekse büyük hücreler CD3, CD45RO, CD2, CD5 gibi T antijenlerini eksprese ederler. Ancak NLZHL ile THZBHL arasında biyolojik bir örtüşme mevcuttur. THZBHL da yapılan tek hücre çalışmaları ile büyük B hücreleri izole edilip hücreSEL DNA PCR yöntemi ile çoğaltılıp hibridizasyon çalışmaları yapıldığında THZBHL'nın tümöral hücrelerinin V<sub>H</sub> bölgelerinde süregiden mutasyonlar gösterilmiş ve bu hücrelerin foliküler lenfoma ve NLZHL hücreleri ile yakın ilişkili oldukları kanıtlanmıştır (60). Bu moleküler benzerlik immun fenotipe de yansımaktadır. Gerek NLZHL gerekse THZBHL da büyük hücrelerin fenotipi aynıdır (CD20+, CD30-/+, EMA-/+, CD15-). Ayırıcı tanıda zeminin immunfenotipik bulguları yardımcı olabilir. Klasik vakalarda NLZHL da zemin B hücreleri ve CD57+ T hücrelerinden zengin olup Foliküler Dendritik Hücre (FDH) kalıntıları bulunduğu halde THZBHL'da CD57 hücreler az ve FDH kalıntıları yoktur(5,22). Neoplastik B hücrelerinin mutasyonlarını sürdüren germinal merkez hücreleri olmaları ve zemin fenotipi birlikte değerlendirildiğinde NLZHL da tümöral B hücrelerinin FDH ve CD57+ T hücreleri gibi germinal merkez- benzeri mikro çevreye bağımlı oldukları, THZBHL'da ise germinal merkez-benzeri bir zemin yapısının bulunmadığı yönünde yorumlar yapılmıştır (22,61,62). Ancak moleküler düzeyde mutasyon paternleri arasında her iki hastalık arasında farklılık bulunamamıştır (60).

THZBHL'ları retrospektif olarak toplayıp DBHL ile karşılaştırdığımız bir çalışmamızda iki vakada ilk tanı NLZHL idi. Her iki vakada da kısmi nodüler patern mevcut olup morfolojik ve İHK'sal örtüşme mevcuttu. Bu hastalardan birinde evre IV hastalık oluşu diğerinde ise evre I hastalığa rağmen tedavi sonrası DBHL şeklinde relaps ile kaybedilmesi ilk tanını THZBHL olduğunu kanıtlamıştı (63). Şimdiki çalışmada dört vaka İHK uygulaması

öncesinde LZHL tanısı almıştı. THZBHL tanısına giderken difuz patern, büyük B hücrelerinin <%10 oluşu ve zeminde küçük B hücrelerinin olmayışı esas alındı. Bir vakada ise kısmi nodüler patern mevcut olup B hücreleri <%10 olup zeminde B ve T hücreler aynı oranda mevcuttu. Bu vakada kesin bir ayırım yapılamadı. İki vakada ise KHL-MH tipler ayırım yapılamadı. Hernekadar KHL RS fenotipi vakaların büyük bir bölümünde CD15 ve CD20+ şeklinde ise de bu vakalarda RS hücreleri CD20 ve CD30 (+), LCA+ CD15- EMA- idi. Fenotip daha çok THZBHL benzetmekle birlikte morfoloji KHL-MH için tipikti ve CD30 tüm hücrelerde + idi. CD15 KHL vakalarının %10-20 sinde negatif olabileceğinden kesin ayırma gidilemedi.

İHK uygulaması ile KHL ile morfolojik olarak karışabilen diğer bir lenfoma olan ABHL'nin ayırd edilmesi mümkün olmuştur. Bu vakalar daha önceleri NS grade II, NS-sinsiyal varyant, KHL-LY alt tipler içinde yer almıştır (3,4). Bu örtüşme morfolojik olsa bile ALK-, Null fenotip ABHL ile HL arasında immunfenotipik ayırım her zaman kolay değildir. Bu nedenle REAL sınıflamasına ABHL-Hodgkin benzeri şeklinde bir kategori eklenmiştir (64). Bu hastalar, genellikle evre II mediastinal hastalığı olan histolojik olarak skleroz alanları ve nodüler büyüme paternine sahip vakalar olup KHL-NS ile benzerlik gösterirler (65,66,67). HL-benzeri ABHL'nin İHK'sal özelliklerinin mutlak (common) tip ABHL ile benzerlik taşıdığı ancak bazı vakalarda CD15 ekspresyonu ve EBV enfeksiyonu saptandığı bildirilmiştir. Bu hastalar HL tedavisine yanıtızsız oldukları halde agresif NHL tedavisine yanıt vermektedir (4,5,68). Ancak diğer çalışmalar HL-benzeri ABHL'nin HL'nin mi yoksa ABHL'nin bir alt tipi mi olduğuna çok açıklık getirmemiştir (5). Öte yandan gerek ALK ekspresyonu gerekse t(2;5) analizleri içeren çalışmalar HL ile ABHL arasında bir örtüşme göstermemektedir. Bu tip analizlerde HL-benzeri ABHL vakalarının sadece küçük bir bölümünde ALK ve/veya t(2;5) gösterilmiştir (5,69,70,71). Bu bilgiler ışığında REAL sınıflaması üzerine kurulan WHO sınıflamasında HL-benzeri ABHL sınıflamadan çıkartılmıştır. WHO sınıflamasında, CD15+ olan tüm vakalar CD20 eksprese olsun ya da olmasın HL, CD15- olanlar ALK veya T hücre antijenleri eksprese ediyorsa ABHL olarak sınıflanması İHK'sal ya da moleküler yöntemlerle ayırma gidilemeyen vakalarınsa *sınıflandırılmayan* olarak bırakılması önerilmiştir (43).

#### ***İHK uygulaması ile KHL alt tiplerindeki değişimler***

Çalışmamızda, İHK uygulanmadan önce HH tanısı almış olan vakalarda İHK ile birlikte ince kesit ve optimal H&E boyası uygulanıp teknik daha iyi hale getirildikten sonra yeniden değerlendirildiğinde 429 vakanın 398'inde tanı (%92.7) değişmeden kalmıştır. Bu bulgu histolojik ve klinik olarak tipik olan vakalarda immunfenotiplemenin gerekmebileceği görüşünü (5) desteklemektedir. Morfolojinin tipik bulguları içermediği sınır vakalarda ve

morfoloji çok tipik olsa bile ektranodal yerleşimler gibi klinik olarak atipik bulunan vakalarda mutlaka immunfenotipleme yapılması önerilmektedir (5).

Bu çalışmada HL tanısında morfoloji ve dev hücrelerin CD15 pozitifliği esas alınmıştır. Literatür verilerine göre RS hücrelerinin tümü CD30+ olmakla birlikte CD15+ liği KHL vakalarında %80-85 arasındadır. CD15+ liği KHL RS hücreleri için klasik fakat karakteristik değildir. Nadir de olsa NHL ve diğer tümörlerde de görülebilir. (72,73,74)

Çalışmamızda CD15- olduğu halde HL olarak sınıflandırılan vakalar içinde NS olarak sınıflandırılan bir olguda morfoloji NSI için tipik olmakla birlikte RS hücreleri CD30+ CD15- idi. Ancak RS hücrelerinin >%75 den fazlasını CD20+ oluşu bu vakanın morfoloji benzemese de büyük B hücreli NHL olabileceğini düşündürmektedir. Yine sınıflandırılmayan olarak bırakılan bir vakada RS ve/veya benzeri hücreler bol olup CD30+ CD15- idi CD20+ liği ise büyük hücrelerin %20'sinde mevcuttu.

KHL'nın RS hücrelerinde CD 20 + liği %20-80 gibi geniş bir aralıkta bildirilmektedir (75,76). Boyanan RS hücrelerini oranı ise %10-%90 arasında bildirilmektedir (45). Çalışmamızda RS hücrelerinin CD20+ liği HL vakalarının %15.6'sında görüldü ve bu vakaların yaklaşık yarısında >%50 RS hücresi CD20 ile membran boyanması gösteriyordu. Çalışmamızdaki oran literatür verilerinden düşük gözükmektedir. Literatürdeki yüksek oranın iltihabi infiltrasyon içinde bol olarak bulunan mononükleer büyük B immunoblastların (Resim 41) sayılmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Vakaların %92.7'sinde HH tanısı değişmediği halde alt tiplerde değişme olmuştur. Alt tip değişimleri en az (%10) NS alt tipte görülmüştür. Vakaların %90'ında alt tipin değişmeden kalması tipik skleroz ve laküner hücreler görüldüğünde kolay tanındığını düşündürmekle birlikte diğer alt tiplerden en fazla NS yönüne doğru tip değişiklikleri oluşu laküner hücrelerin tanınabilmesi için iyi bir morfoloji gereğininde vurgulamaktadır. NS grade II veya sinsisyal varyant alt tiplerinin LY (%17) alt tipte, NS-selüler alt tipin (%10) MH alt tipte karışması bu görüşü desteklemektedir. NS alt tipinde nodüllerin içerdiği RS hücre sayısı ve morfolojik atiplerin dayalı gradelendirme İngiliz Lenfoma Araştırma gurubunca yapılmıştır (77). NS gradelendirmesinde ilk tanı ile son değerlendirme arasında vakaların sadece %85 inde Grade değişmeden kalmıştır. WHO sınıflamasında ise NS da gradelendirmenin klinik kullanım açısından bir fayda sağlamadığı kesin kriterlerin belirlenerek yapılacak çalışmaların sonuçları elde edilene kadar gradelendirmeden vazgeçildiği belirtilmektedir. NS alt tipinde tanısı NHL olarak değişen 3 vaka (%2) mevcuttur bunların 2'si NSII ile karışmış olan ABHL, biri ise ince skleroz alanları ve nodülerite gösteren bir THZBHL vakasıdır

MH alt tip tanısı ikinci değerlendirme sonrasında vakaların %70 inde değişmemiştir. Ancak diğer alt tiplere geçiş olmuştur. Bunlar içinde ilk sırayı yukarıda değinildiği şekilde NS (%10) almaktadır. Vakaların %5.5 inde alt tip LY olarak değişmiştir. Bu oranın yüksek oluşu, MH alt tip vakalarını RS hücre sayısı ve atipi derecesine göre grade'lendirdiğimizde (24) LY alt tipe yakın olan grade III vakalarının daha çok LY olarak kabul edilmesinden kaynaklanmaktadır. MH alt tip içinde NHL yönünde tanı değişimi vakaların %6'sında olmuştur ve tümü de beklendiği şekilde THZBHL şeklindedir.

Bekleneceği gibi en fazla tanı değişikliği LY alt tipte gerçekleşmiştir. Yeniden değerlendirme sonrasında LY alt tip tanısına vakaların sadece %28.5'inde erişilmiştir. Bu alt tipte NHL yönünde tanı değişimi de yüksek olup vakaların % 37sinde tanı NHL yönünde değişmiştir. İHK yapılmadan önceki LY olarak sınıflanan vakaların ABHL (78,79), THZBHL (80), PTHL (81) gibi NHL vakaları oldukları anlaşılmıştır. Çalışmamızda da bu tip ile en fazla karışan NHL nin ABHL olduğu, bunu THZBHL'nin izlediği görülmüştür. HL alt tipinde değişim olarakta en sık NS ile karıştığı saptanmıştır. Bu bulgu literatür ile uyumludur (4,5,6). Bu grupta son tanıya göre KHL-LY olarak sınıfladığımız 22 vakanın birinde CD15 negatif, diğer ikisinde CD15 %10-%20 arasında + olup büyük hücrelerin >%50 si CD20+ idi bu vakaların büyük B hücreli NHL olabilecekleri yönünde hala kuşku mevcuttur. CD15+ olanlarda morfoloji daha çok NHL yönünde olmakla birlikte WHO kriterlerine göre CD15+ oluşları nedeniyle KHL-LY olarak sınıflanan bu vakaların NHL olmadıklarını kanıtlamak için ek moleküler çalışmalarada gereksinim olduğu görüşündeyiz. CD15- olan vaka yukarıda tartışılmıştır.

İlk tanılara göre HH alt tiplerinin dağılımı patern 1 (82)'de olduğu gibi MH tip üstünlüğü göstermekle birlikte yeniden değerlendirmede Patern 2'de (83) olduğu şekilde NS (%43,5), MH (%40) olarak birbirine yakın oranlarda saptanmıştır. Benzer şekilde, Latin Amerikada zaman içinde yapılan değerlendirmelerde patern 1'den patern 2'ye geçiş gözlemlenmiştir. Bunun yaşam standartlarının artması ve endüstrileşmedeki gelişmeye bağlı olabileceği üzerinde durulmuştur (84). Bu çalışmada ise Patern 1'den patern 3'e değişimin yaşam standartlarının değişiminden çok tekniğin düzeltilmesine ve gözlemci deneyimine bağlı olduğu düşünülektedir.

#### ***T hücrelerinden zengin B hücreli lenfoma***

Hodgkin lenfoma vakalarının yeniden değerlendirilmesi ve önceden THZBHL tanısı alan vakalarında eklenmesi ile 51 vakada THZBHL tanısı kesinleşti. 2 vakada ise KHL-MH ile kesin bir ayırımı gidilemedi.

DBHL'nın özel bir alt tipi olan bu lenfoma orta yaşlı daha çok erkeklerde görülen kemik iliği, dalak tutulumu ve B semptomlarının ön planda olduğu agresif bir lenfomadır (40,56,58,59). Önceki yıllarda tanı kriteri olarak zemini oluşturan inflamatuvar T hücrelerinin >%50 oranında olması verildiğinden (40,41,42) THZBKL tanı kriteri oldukça genişti bizim vakalarımız içinde de büyük hücre oranı >50 ye ulaşan vakalar mevcuttu. Ancak WHO sınıflaması(43) THZBHL tanı kriterlerini iyice daraltarak tümör içindeki büyük B hücrelerinin oranının <%10 olması gereğini vurgulamıştır. WHO kriterleri uygulayarak tümördeki B hücre oranları yeniden değerlendirildiğinde 51 vakanın 29'unun (%56.9) THZBHL tanısı için tanımlanan kritere uyduğu ,7 vakada (%13.7) büyük hücreler >%20 olup DBHL kabul edilmesi gerektiği anlaşılmıştır. 13 vaka (%25.5) ise sınırda olup büyük hücreler <%20 dir. Literatürde THZBHL için verilen median yaş 46-48 arasında olup DBHL dan bir dekat daha düşüktür (40,58,59,63). İlginç olarak <%10 büyük hücre içeren grupta median yaş 37 iken, %10-20 olan grupta 48.5, >%20 olan grupta ise 55'e yükselmektedir. Yaş dağılımına göre > %20 büyük hücre içeren vakaların DBHL oldukları aşıkardır. Literatürde en sık bildirilen median yaş 48 olduğundan bu vakalar içine %10-%20 büyük hücre içeren vakalarında katıldığı düşünülebilir.

Önceden de tartışıldığı şekilde KHL vakaları içinde THZBHL ile en fazla karışan alt tip MH olup bunu LZ ve LY tipler izlemekteydi.

#### ***Anaplastik Büyük hücreli lenfoma***

Bu grup içinde yer alan 53 vaka yeniden değerlendirildiğinde 2'sinde B fenotipi saptandı birinde ALK+ idi. Üç vakada ALK- olup CD15 %10-%20 hücrede + idi. B ve/veya T hücre antijen ekspresyonu görülmedi. Bu vakaların WHO kriterlerine göre HL olarak sınıflanması gerektiği halde morfoloji ABHL'nın common tipi ile uyumlu olduğundan moleküler çalışmalar yapılmadan her iki gruptan biri içine sokulamadı. 48 T/null fenotipli ABHL vakamızda ALK+ liği %41.6 dır. Bu pozitiflik literatüre göre azdır ancak bunun büyük ölçüde yalancı negatiflik olduğunu düşünüyoruz zira 1980 li yıllara ait vakalarda CD30 ve ALK boyanmasında antijenin maskelenmesi sorunu ile karşılaşıldı.

ABHL ile HL arasındaki örtüşme morfolojik bazda olmakla birlikte aralarındaki sınır her zaman net değildir. SWOG çalışmasında (5) KHL-NS vakalarının %6'sının beklenenden daha agresif seyir gösterdikleri bunların ABHL olabilecekleri vurgulanmıştır. Bugünkü bilgiler, HL nın B hücre tümörü, ALCL'nınsa T /NK ücrelerinden kaynaklandığı dolayısıyla aralarında biyolojik bir gri zon olmadığı yönündedir (4,5,9). Sınır vakalarda büyük hücreler CD30 yanısıra CD15+ ve veya CD20 + iseler HL ve/veya DBHL tanısının ALK+ T hücre

antijenleri+ ve EMA+ iseler ABHL yönünde davranılması bunlarda yetmiyorsa moleküler tanı yöntemlerine başvurulması gereği vurgulanmaktadır(L8,L2,L1,L10)(4,5,6,9)

Sonuç olarak RS hücrelerinin biyolojisi ve kökenlerinin anlaşılması ile Hodgkin hastalığını karışabilen agresif lenfomalar olan THZBHL ve ABHL'dan ayırd edebilmek bir ölçüde mümkün olabilmektedir. Ancak CD15- olan ve yüksek CD20 pozitifliği gösteren vakalarda hala tanı güçlükleri mevcuttur. Günümüzde hala yanıtlanması gereken pek çok soru mevcuttur. Bunlar içinde NLZHL ile germinal merkezlerin progresif transformasyonunun ilişkisi, CD30+ anaplastik morfolojideki B hücreli lenfomaların LY alt tiple ilişkisi, THZBHL ile NLZHL'nın aynı hücre kökenine sahip olduklarına göre farklı biyolojik davranışlar olan bu iki tümörün aynı hastalık mı olduğu veya birbirlerinden kesin olarak nasıl ayırd edilecekleri, ALK- ABHL vakalarının gerçek ABHL olup olmadıkları sayılabilir.



## ÖZET ve SONUÇLAR

---

- Bu çalışmada, İHK kullanılmadan tanı alan ve alt tiplerini yapılan HL vakaları İHK uygulamasından sonra yeniden değerlendirilerek HL ile NHL arasında ortak yönleri ile kesişen vakalar izole edilmiş ve bunlar HL ile morfolojik ve/veya biyolojik gri zon içinde karışabilen ancak İHK uygulaması ile tanı almış ABHL ve THZBHL vakaları da eklenerek değerlendirilmiştir.
- HL tanısı alan 397 olguda median yaş 31, yaş ortalaması  $33,76 \pm 17,74$  ,yaş sınırları 16-75 dir. Vakaların %67,8'i erkek, %32,2'si kadın olup E/K oranı 2,8:1 dir.
- 508 vaka yeniden değerlendirildiğinde 429 vakadan 397'sinde (%92.5) Hodgkin Lenfoma tanısı kesinlik kazanmıştır. Alt tiplere göre dağılımda en sık görülen tip NS (%43.5) olup bunu Mikst tip (%40) izlemektedir. Lenfosit zengin nodüler HL %3.8 oranında görülürken, Lenfosit zengin klasik HL nın nodüler ve difuz tipleri %2.8 oranındadır. Lenfosit yoksun alt tip oranı ise %5.6 dır. 32 olguda (%7.5) ise tam NHL yönünde değişmiştir.
- İlk tanıları NS olan 147 vakadan sadece 3'ünde HH tanısı NHL olarak değişmiş olup (%2) bu değişim iki vakada ABHL, birinde ise THZBHL şeklindedir.. Vakaların %90'ında alt tip değişmeden NS olarak kalmıştır. Yedi olguda (%4.8) alt tip MH olarak değişirken 4 vakada (%2.7) materyal yetersizliğine bağlı nedenlerle alt tipten yapılamamıştır.
- NS gradelendirilmesinde ilk tanı ile son değerlendirme arasında vakaların sadece %85'inde Grade değişmeden kalmıştır. Grade II içinde yer alan sinsisyal varyant vakaların % 4'ünü oluşturmaktadır
- İlk tanısı MH olan 201 vakadan 149'unda (%74) alt tip MH olarak kalmıştır. Bu alt tipte NHL olarak tanımlanan olgu sayısı 12 (%6) olup tümü THZBHL tanısı almıştır. MH alt tipindeki değişimler ise 20 vakada (%10) NS, 11 vakada (%5,6) LY, 5 vakada (%2.5) LZKHL bir vakada (%0.5) da NLZHL şeklindedir. İki vakada NLZHL ile THZBHL arasında kesin ayırım yapılamamış, altı vakada ise HH tanısı kesinleşmesine rağmen infiltrasyonun fokal oluşu veya biopsinin insizyonel ve küçük oluşu nedeniyle alt tipten mümkün olmamıştır. İlk tanılara göre, MH tip bir vakada düşük gradeli B hücreli NHL birlikteliği LY alt tip olarak değişmiştir.

- En fazla tanı değişikliği LY alt tipte gerçekleşmiştir. İlk tanısı LY olarak verilmiş 35 olgunun 21'inde (%60) HH tanısı değişmezken 13'ünde (%37) tanı NHL yönünde değişmiştir. NHL alt tipleri 8 vakada ABHL, 5 vakada ise difuz büyük B hücreli lenfoma şeklindedir. LY alt tip içindeki alt tip değişimleri ise NS (%17), MH (%11.4), sınıflandırılmayan (%5.7) şeklindedir. Onbir vakada ise (%31.4) alt tip değişmeden LY olarak kalmıştır. Çalışmamızda bu tip ile en fazla karışan NHL nin ABHL olduğu bunu THZBHL nın izlediği görülmüştür. HL alt tipinde değişim olarak da en sık NS ile karıştığı saptanmıştır
- İlk tanıları nodüler difuz ayırımı yapılmaksızın LZ-HH olarak verilen 15 vakadan beşinde (%33,3) tanı MH tip, 4 olguda (%13) biyolojik gri zon olan THZBHL, bir olguda ise (%3) morfolojik gri zon olan PTHL olarak değişmiştir. Bir vakada (%6.6) tanı NLZHL, 3 vakada (% 20) LZKHL (1 nodüler, 2 difuz), olarak belirlenmiştir.
- NLZHH tanısı almış olan 15 vakanın 11'inde (%73.3) alt tip aynı kalmış, üçünde (%20) LZKHL olarak değişirken bir vakada alt tiplene yapılamamıştır.
- İlk tanıya göre HH tanısı alan ancak alt tiplene verilmemiş olan 16 vakadan 12'sinde (%75) alt tiplene mümkün olduğu halde 4 vakada alt tiplene yapılamamıştır.
- KHL tanısı alan vakalarda RS hücreleri CD30 (% 100) , CD15(%97,4) ile pozitif olup CD15 ile + boyanan RS hücrelerinin oranı vakadan vakaya değişiklik göstermekteydi. Vakaların %85.4'ünde RS hücrelerinin %50-100'ünde paranükleer ve membran tipi boyanma mevcuttu. Geri kalan HL vakalarında RS hücrelerinin CD15 boyanma oranları, vakaların % 7'sinde %10, %6.8'inde %20-50 arasında değişmekteydi. CD15(-) olan vakaların dağılımları NS (%2.3), MH (%1.3), LY(%4.5) şeklinde olup NLZHL vakalarının tümünde RS hücreleri CD15(-) idi.
- RS hücrelerinde CD20 ile membran boyanması % 15.6'da saptandı. RS hücrelerinin CD20 ile boyanma oranları ise vakaların % 24.2'sinde <%10, % 35.6 sında %10-%30, %19.4'ünde %30-%50, % 43.5'unda ise >%50 şeklindeydi.
- ABHL olarak sınıflandırılan 50 olguda median yaş 56, yaş ortalaması 51.3±18.8, yaş sınırları 17-91dir. Vakaların %70 i erkek, %30 u kadın olup E/K oranı 2.3:1 dir.
- İlk tanıları ABHL olan 37 vaka yeniden değerlendirildiğinde ikisinde ABHL ile HL arasında kesin bir ayırma gidilemedi, birinin tanısı ise B hücreli ABHL olarak değişmiştir.

- ABHL vakalarının %54'ü ALK (-), %40 ı ALK(+) olup, 2 vakada B hücreli ABHL saptandı bunlardan biri ALK+ idi. Üç vakada ise ABHL ile HL arasında kesin ayırım yapılamadı. CD30 tüm olgularda kuvvetli pozitif boyanmaktaydı. EMA vakaların %25'de pozitif bulundu. CD15 olguların % 4.8'de hücrelerin <%10'da pozitif. Vakaların %40'ında T hücre fenotipi saptandı.
- Üç vakada ABHL ile HL arasında kesin ayırım yapılamadı. Bu olgularda tüm hücreler CD30 için kuvvetli pozitif boyanmaktaydı. Büyük hücrelerde CD15 için %10-%20 arasında boyanma saptandı. %33'de EMA(+) bulundu. ALK (-) olup T fenotipi gösterilemedi.
- THZBHL tanısı alan 51 olguda median yaş 44.5, yaş ortalaması  $45.1 \pm 18.8$  yaş sınırları 17-80dir. Vakaların %62,7 si erkek, %32,2 si Kadın olup E/K oranı 1.7:1 dir.
- İlk tanıları THZBHL olan 31 vakada tip değişimi olmadı. Hodgkin lenfoma vakalarının yeniden değerlendirilmesi ve önceden THZBHL tanısı alan vakalarında eklenmesi ile 51 vakada THZBHL tanısı kesinleşti. 2 vakada CD20+ MH KHL ile THZBHL arasında kesin ayırım yapılamadı. 1 vakada ise NLZHL ve THZBHL arasında kesin ayırım yapılamadı.
- İHK uygulaması yapılmadan tanı alan HH vakaları içinde THZBHL ile en fazla karışan HH alt tipi mikst hücreli tip (12 vaka) olup bunu lenfositten zengin (4 vaka) ve lenfositten yoksun (4 vaka) izlemiştir. Nodüler skleroz alt tipinde sadece bir vaka THZBHL tanısı almıştır.
- THZBHL vakaları içerdikleri büyük B hücre oranlarına göre yeniden guruplandırıldığında <%10 büyük hücre içeren guruba 30 vaka (%58.8), %10-20 büyük hücre içeren guruba 12 vaka (%23.5) ve %20-40 büyük hücre içeren guruba ise 9 vaka (%17.6) düşmekteydi.
- İlk tanılarında HH ile NHL arasında kesin bir sonuca varılamayan 11 vakadan üçünde (%27.3) tanı NHL , yedisinde (%63.6) ise HL olarak kesinleşmiştir. Bir vakada (%9) ise kesin ayırım yapılamamıştır.
- İHK sonrası kesin tanıya varılamayan 6 vaka yer almaktaydı. Vakaların üçünde ABHL ile HL arasında kesin bir ayırım yapılamadı her üç vakada da morfoloji , ABHL nın olağan (common ) tipi ile örtüşüyordu. Büyük hücreler CD30 ile kuvvetli pozitif boyanmasına karşın CD15 ile mononükleer ve büyük hücrelerin <%10-20'sinde boyanma saptandı. EMA sadece bir vakada pozitif idi. Her üçünde de ALK (-) bulundu. İki vakada CD20+ MH KHL ile THZBHL arasında kesin ayırım yapılamadı.

Her ikisinde de büyük hücrelerde CD30 kuvvetli(+) olup morfoloji daha çok HL'ya benzemektedir. CD15 ile boyanma saptanmadı. Bir vakada ise NLZHL ve THZBHL arasında kesin ayırım yapılamadı.

- HL ile NHL lar arasında ortaya çıkan **gri zon** ortak patogenezin doğurduğu biyolojik gri zon olabileceği gibi, tamamen morfolojik benzerliğin yarattığı morfolojik gri zon da olabilir. İHK uygulaması ile bu tip yanlış tanıların önüne geçmek mümkündür.
- Sonuç olarak RS hücrelerinin biyolojisi ve kökenlerinin anlaşılması ile Hodgkin hastalığını karışabilen agresif lenfomalar olan THZBHL ve ABHL dan ayırd edebilmek bir ölçüde mümkün olabilmektedir. Ancak CD15- olan ve yüksek CD20 pozitifliği gösteren vakalarda hala tanı güçlükleri mevcuttur.



## **SUMMARY and CONCLUSION**

---

- In this study, the cases of Hodgkin's lymphoma (HL), diagnosed and subtyped without using immunohistochemistry (IHC) were reinterpreted after the performance of IHC and the cases that share common features with Non Hodgkin Lymphoma (NHL) were isolated. In addition the cases that can be confused with HL in the morphological and/or biological grey zone but diagnosed after IHC as Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and T-cell-rich B-cell lymphoma (TCRBCL) were taken in the study group and together with HL, and all were reevaluated.
- The median age of 397 HL cases was 31 with an average of  $33,76 \pm 17,74$ , ranging between 16-75. Among the cases , 67,8 % were male and 32,2 % were female, having a male/female ratio of 2,8:1.
- After the reinterpretation of 508 cases, the diagnosis of HL was reestablished in 397 cases out of 429 (92,5 %). When the subtypes were considered, the most common one was nodular sclerosis (NS) (43,5 %), and the mixed type (MC) followed (40 %). Lymphocyte rich (LR) nodular HL was seen at a ratio of 3,8 % while lymphocyte rich classic HL (LR-CHL) nodular and diffuse types had a ratio of 2,8 %. Lymphocyte depletion type (LD) HL was seen in 5,6 % of the cases. In 32 cases (7,5 %) the diagnosis was changed to NHL.
- Out of 147 cases with the initial diagnosis of NS, only in 3 cases, the diagnosis was changed to NHL (2 %), 2 rediagnosed as ALCL and 1 as TCRBCL. In 90 % of the cases the diagnosis remained as NS without any change in the subtype, whereas, 7 cases were reinterpreted as MC (4,8 %). In 4 cases subtyping could not be achieved due to the insufficiency of the biopsy material.
- In grading NS, only 85 % of the cases remained in the same grade as in the initial diagnosis. The sinusoidal variant considered in Grade II, was seen in 4 % of the cases.
- Out of 201 cases with the initial diagnosis of MC ,the subtype remained the same in 149 cases (74 %). In this subtype, the number of the cases reinterpreted as NHL was 12 (6 %) and all were rediagnosed as TCRBCL. The changes in subtype were to NS in 20 cases (10 %), LD-HL in 11 cases (5,6 %), LR-CHL in 5 (2,5 %) and nodular lymphocyte predominant HL(NLPHL) in 1 case (0,5 %). In 2 cases the differentiation between NLPHL and TCRBCL couldn't be made properly. Although the diagnosis of HL was confirmed, in 6 cases subtyping couldn't be made since the infiltration was

focal or the biopsy was either an insititional biopsy or too small. One case with an initial diagnoses of both MC, together with a low grade B cell NHL was rediagnosed as LD subtype.

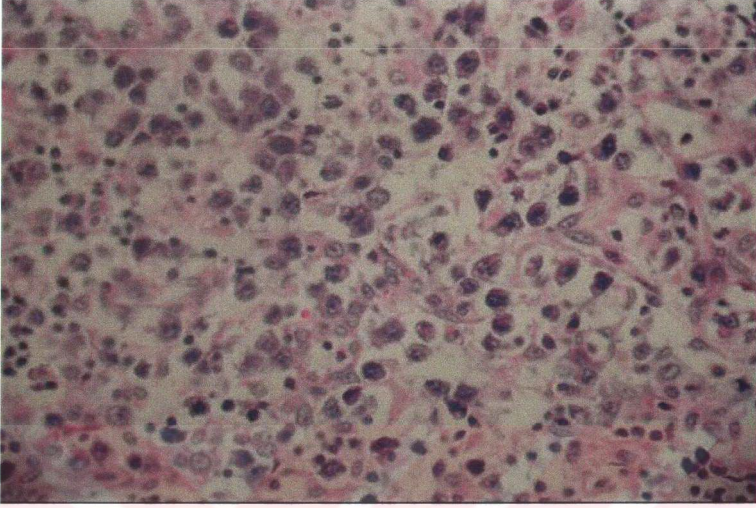
- The subtype of HL, in which the diagnosis altered most often after the reevaluation, was LD subtype. Out of 35 cases with the initial diagnosis of LD, the diagnosis remained the same in 21 cases (60 %), whereas, in 13 (37 %) cases, it was changed to NHL. NHL subtypes were ALCL in 8 cases, DLBCL in 5 cases. Changes in subtyping were to NS (17 %) and to MC (11,4 %) while 5,7 % were unclassifiable . In 11 cases (31,4 %) the subtype remained as LD without any change. In our study the most common NHL confused with this subtype was ALCL and the following was TCRBCL. In subtyping of HL, this subtype was most commonly confused with NS.
- Among the 15 cases diagnosed initially as LR-CHL without pointing out as nodular or diffuse type, 5 cases were reinterpreted as MC (33,3 %), 4 cases (13 %) as TCRBCL which is considered in biological grey zone, and 1 case as PTCL (3 %) which is considered in morphological grey zone. In one case the final diagnosis was designated as NLPHL (6,6 %) and in 3 cases as LR-CHL (20 %) (1 nodular,2 diffuse).
- Out of 15 cases, initially dignosed as NLPHL, 11 cases (73,3 %) remained in the same subtype, while 3 cases (20 %) were rediagnosed as LR-CHL and 1 case couldn't be further classified.
- Out of the 16 cases diagnosed initially as HL without any subtyping, 12 cases (75 %) could be subtyped during reevaluation. On the other hand, 4 cases still couldn't be subtyped.
- In CHL, Reed-Sternberg (RS) cells were CD30+ (100 %) and CD15+ (97,4 %). The ratio of CD15+ RS cells varied from case to case. In 85,4 % of the cases, a paranuclear and membranous stanning was seen in 50-100 % of RS cells. In the remaining HL cases, the expression of CD15 was detected in 10 % of RS cells in 7 % of cases and in 20-50 % of RS cells in 6,8 % of cases. CD15(-) RS cells were seen in some NS (2,3 %), MC (1,3 %), LD (4,5 %) subtypes and in all NLPHL.
- The membranous stanning with CD20 in RS cells was seen in 15,6 % of the cases. The ratio of the CD20+ RS cells were less than 10 % in 24,2 % of cases, between 10-30 % in 35,6 % of cases, 30-50 % in 19,4 % of cases and greather than 50 % in 43,5 % of the cases.

- In 50 cases classified as ALCL median age was 56, with an average of  $51,3 \pm 18,8$ , ranging between 17-91. Seventy percent of cases were male and 30 % were female with a male/female ratio of 2,3:1.
- Out of 37 cases initially diagnosed as ALCL the differentiation between ALCL and HL couldn't be achieved in 2 cases , and the diagnosis was reestablished as B cell ALCL in one case.
- Among ALCL, 54 % of cases were ALK(-), whereas, 40 % were ALK+. Two cases were B cell ALCL and one case was ALK+. In 3 cases distinction between ALCL and HL couldn't be done. All cases displayed strong CD30 expression. EMA positivity was detected in 25 %, while CD15 positivity was seen in less than 10 % of cells in 4,8 % of cases. In 40 % of the cases T cell phenotype was seen.
- In 3 cases, the differentiation between ALCL and HL couldn't be made with certainty. In these cases, all cells displayed strong positivity with CD30. In the large cells CD15 expression varied between 10 and 20 % and EMA positivity was detected in 33 %. ALK negativity wasn't seen in T phenotype.
- The median age of 51 cases of TCRBCL was 44,5, with an average of  $45,1 \pm 18,8$ , ranging between 17 and 80. Among them, 62,7 % were male and 32,2 % were female, with a male/female ratio of 1,2:1.
- In 31 cases of TCRBCL, the initial diagnosis wasn't changed. Together with the HL cases reinterpreted as TCRBCL, the diagnosis of TCRBCL was established in 51 cases. In 2 cases the differentiation between CD20+ MC-CHL and TCRBCL and in another case the differentiation between NLPHL and TCRBCL couldn't be achieved.
- In the cases diagnosed as HL without IHC, the most common subtype causing difficulty in the differentiation of TCRBCL was mixed type (12 case) and the followings were lymphocyte rich (4 cases) and lymphocyte depletion types (4 cases). In NS only 1 cases was reinterpreted as TCRBCL.
- When TCRBCL cases were classified according to their B cell content, large cells with a ratio of less than 10% was seen in 30 cases (58,8 %), 10-20 % in 12 cases (23,5 %) and 20-40 % in 9 cases (17,6 %).
- Out of 11 cases in which the differential diagnosis between HL and NHL couldn't be achieved initially, the diagnosis was established as NHL in 3 cases (27,3 %) and as HL in 7 cases (63,6%) after the reevaluation of the cases.

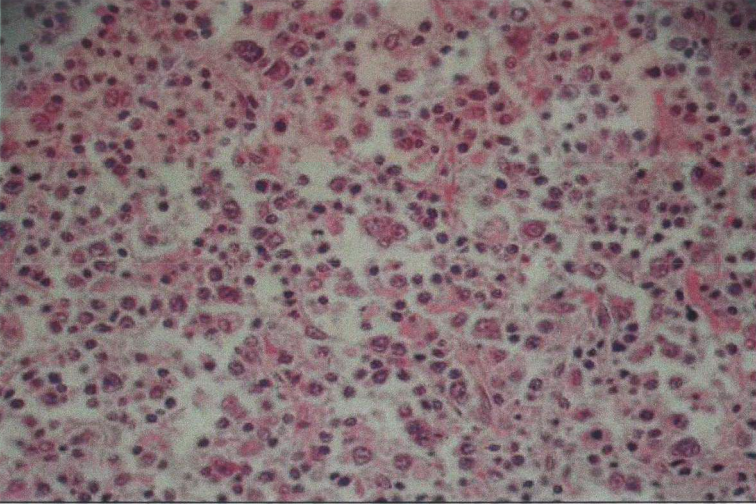
- Even after the performance of IHC, there were 6 cases in which the exact diagnosis couldn't be made. In 3 cases the differentiation between ALCL and HL wasn't possible. In all these 3 cases, the morphology was like the common type of ALCL. The large cells were strongly CD30+ while 10-20 % of mononuclear and large cell were CD15+. EMA was positive in only 1 case. All of them were ALK(-). In 2 cases, the differentiation between CD20+ MC-CHL and TCRBCL couldn't be achieved. In both of these cases large cells strongly expressed CD30 and the morphology was more alike to HL. CD15 was negative. Moreover, in 1 case the differentiation between NLPHL and TCRBCL couldn't be made.
- The grey zone between HL and NHL can either be a biological grey zone as a result of common pathogenesis or it may be a morphological grey zone due to the morphological similarities. With the help of IHC, this type of false diagnosis could be avoided.
- In conclusion, as the biology and the origin of RS cells were cleared out, the differentiation of HL from other aggressive lymphomas such as TCRBCL or ALCL became possible at least to an extent. However, in cases displaying CD 15 negativity and high ratios of CD20 positivity, the differential diagnosis was still troublesome.



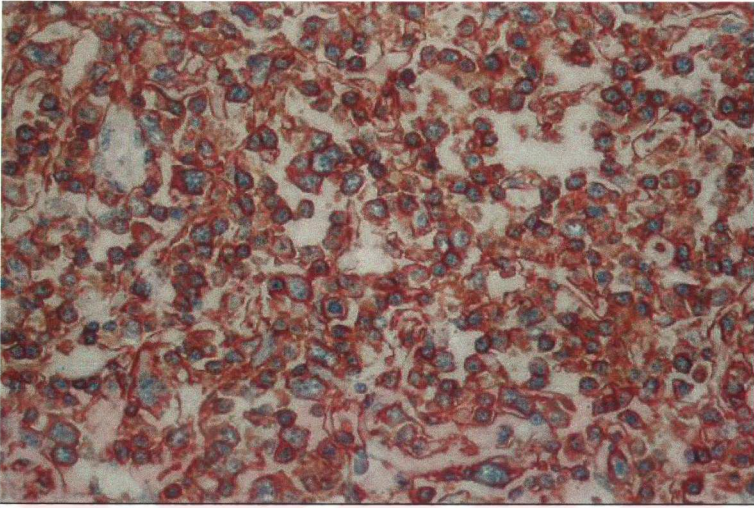
## **RESİMLER**



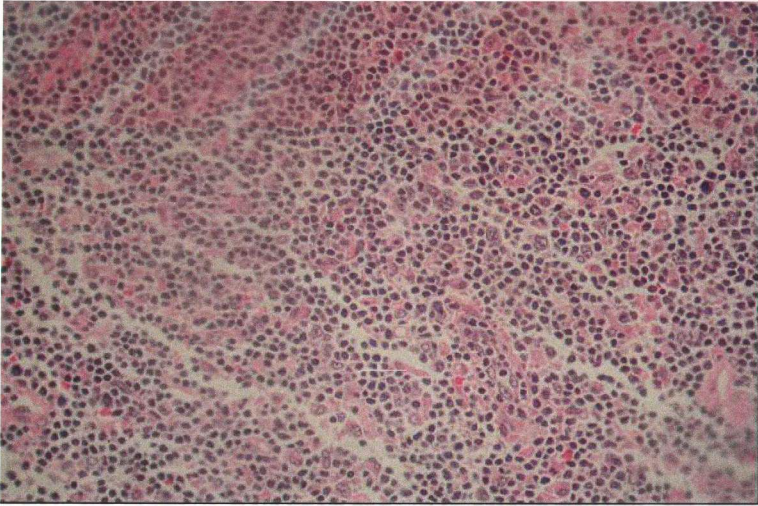
**Resim 1.** Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL) olgusu



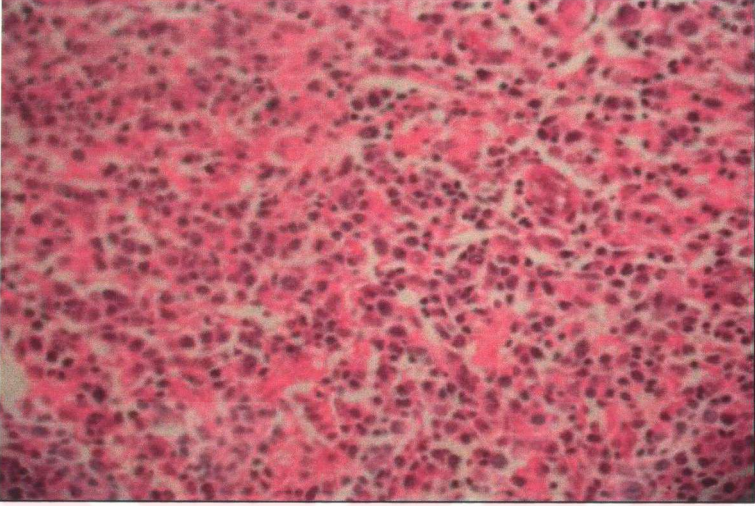
**Resim 2.** Difüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) olgusu



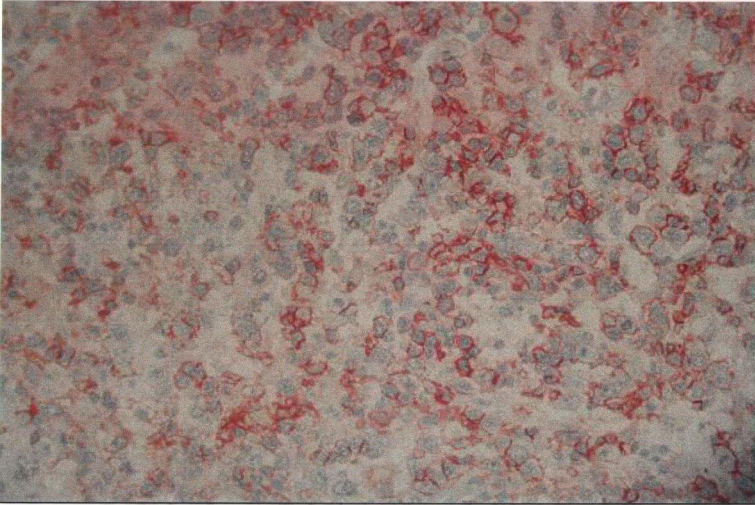
**Resim 3.** DBBHL olgusunda CD20 pozitifliği



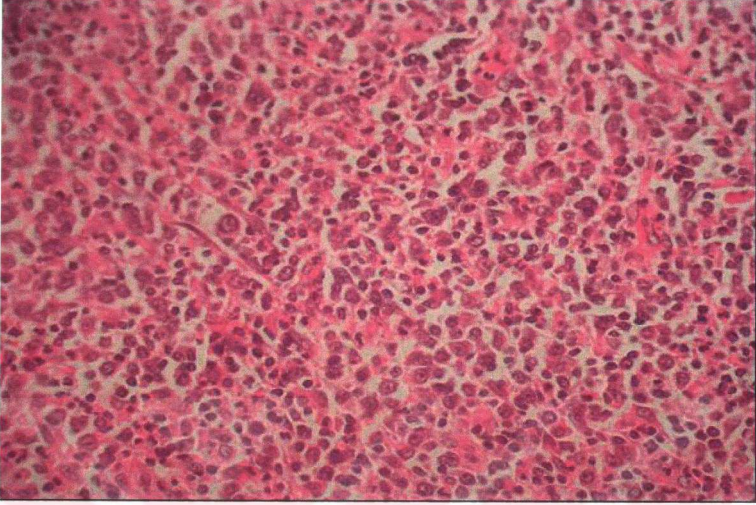
**Resim 4.** T hücrelerinden zengin B hücreli lenfoma (THZBHL) olgusu



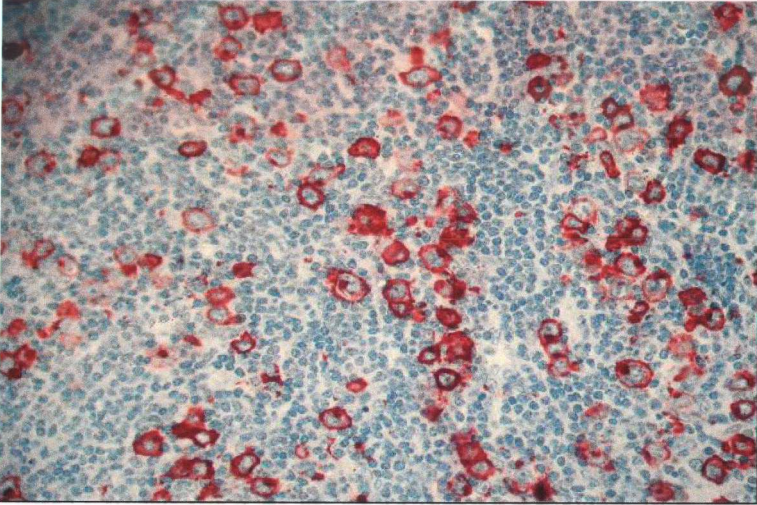
**Resim 5.** Periferik T hücreli lenfoma (PTHL) olgusu



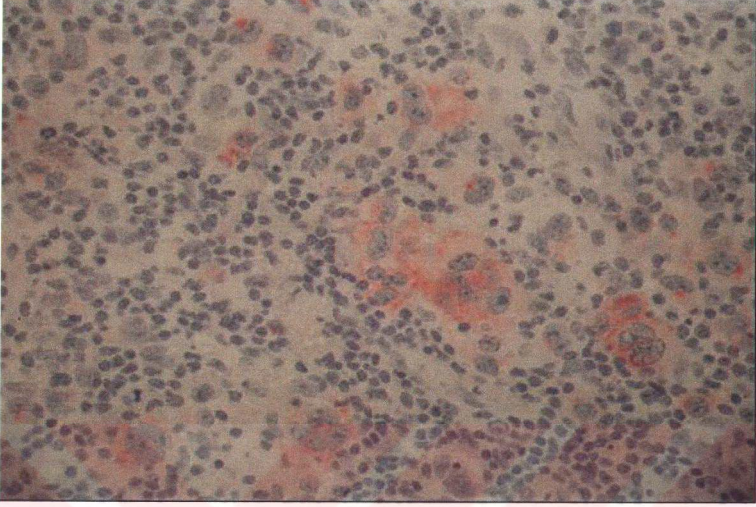
**Resim 6.** PTHL olgusunda CD45RO pozitifliği



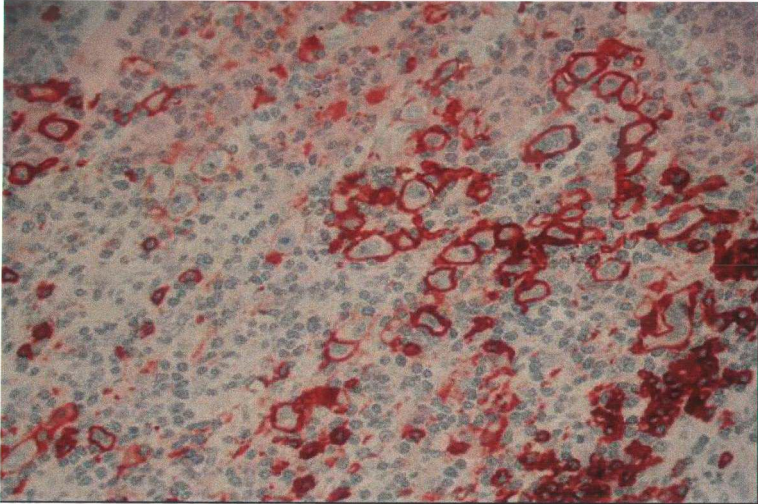
**Resim 7.** B hücreli ABHL olgusu



**Resim 8.** KHL-NS grade II olgusunda CD15 pozitifliği



**Resim 9.** KHL-NS grade II olgusunda CD30 pozitifliği



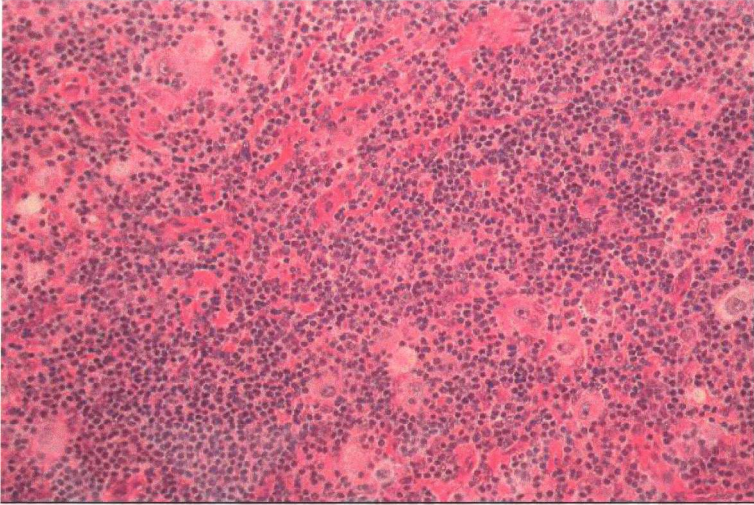
**Resim 10.** KHL-NS grade II olgusunda CD20 pozitifliği



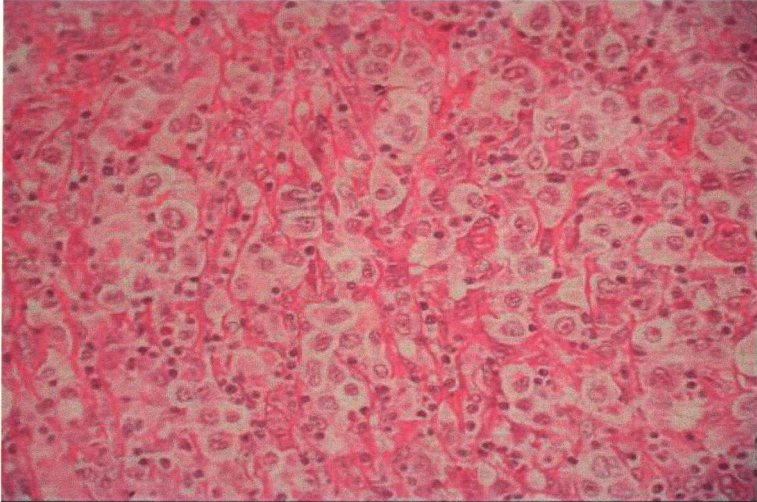
**Resim 11.**Klasik Hodgkin Lenfoma –Noduler Skleroz (KHL-NS) grade 1 olgusunda sklerotik bantlar



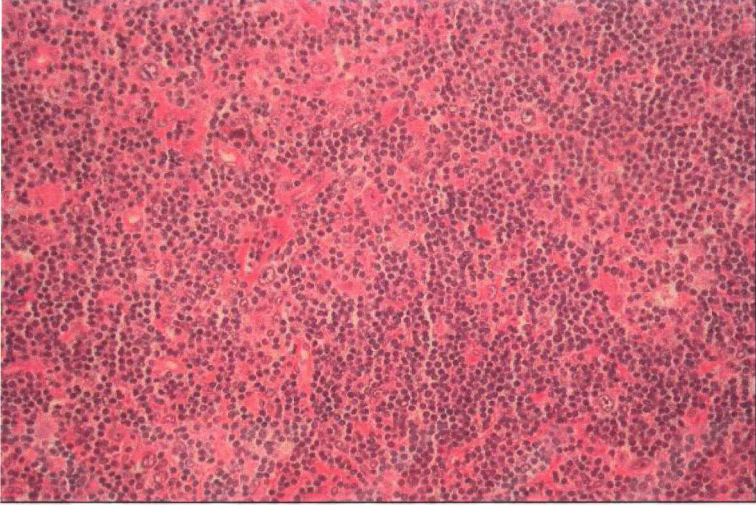
**Resim 12.** KHL-NS olgusunda lakuner hücreler



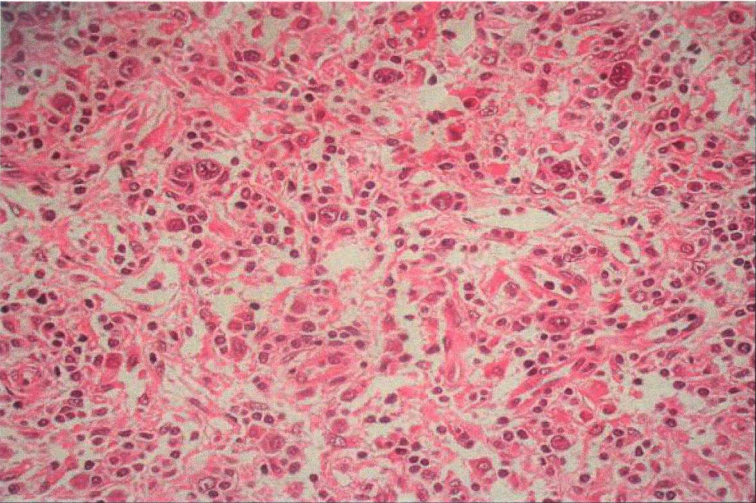
**Resim 13.** KHL-NS olgusunda lakuner hücreler



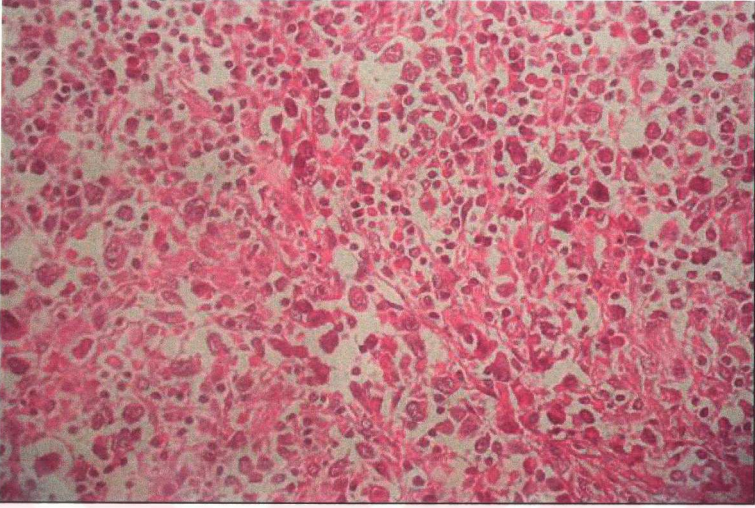
**Resim 14.** KHL-NS grade II Sinsisyal varyant olgusu



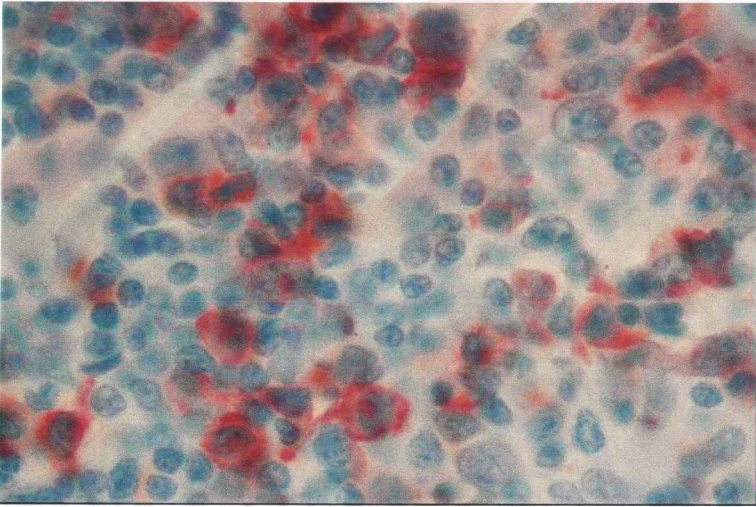
**Resim 15.** Mikst Hücreli KHL olgusu



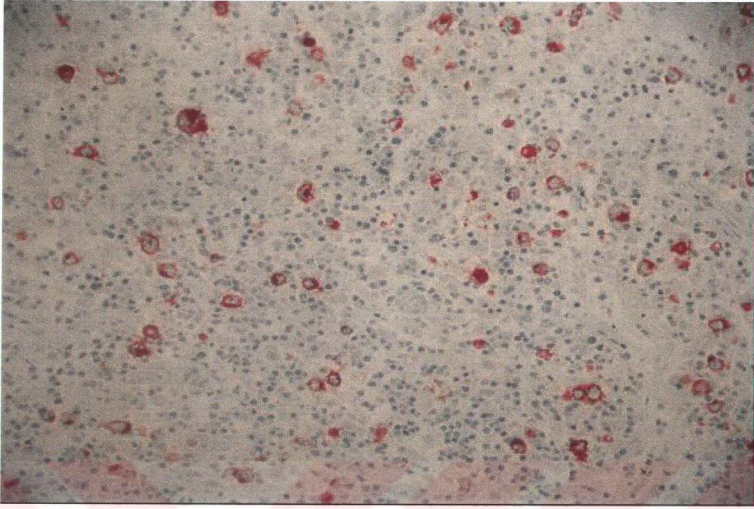
**Resim 16.** KHL-MC grade III olgusu



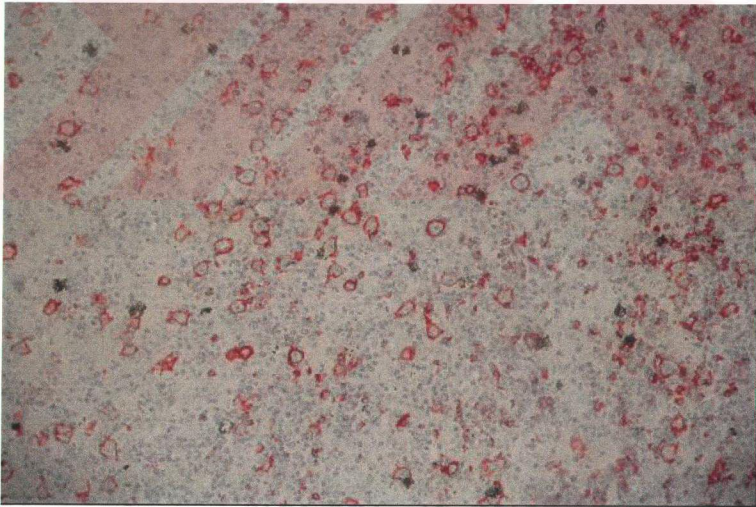
**Resim 17.** Lenfositten yoksun Hodgkin lenfoma (HL-LY) olgusu



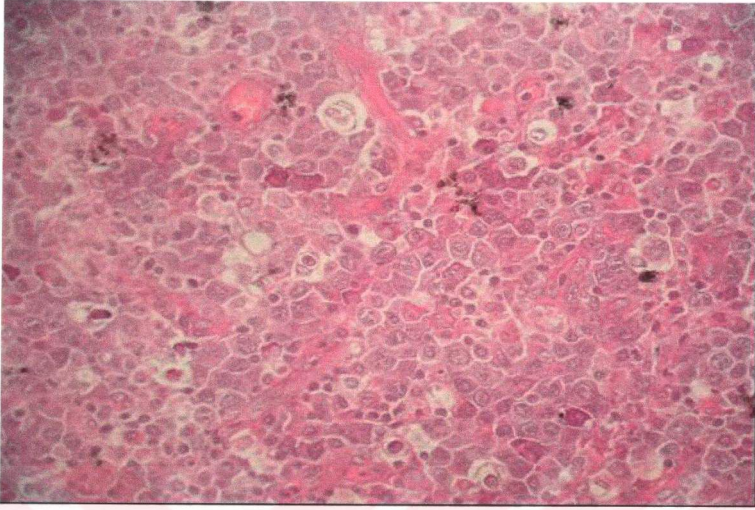
**Resim 18.** HL-LY olgusunda CD 30 pozitifliği



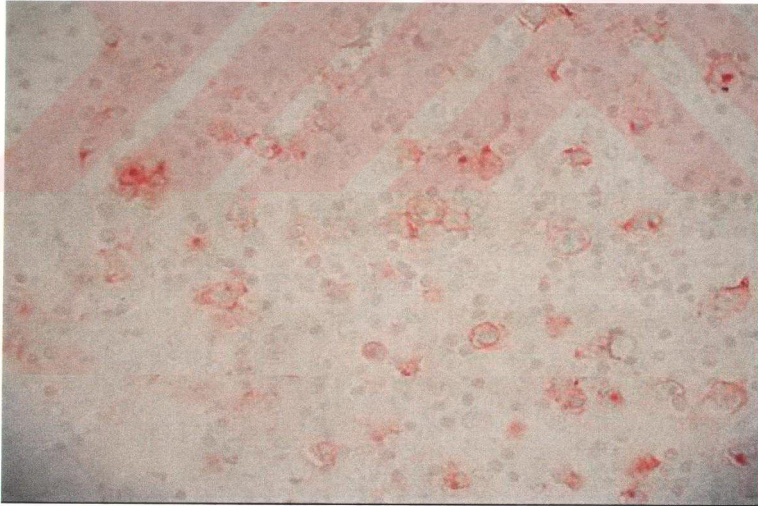
**Resim 19.** HL-LY olgusunda CD15 pozitifliği



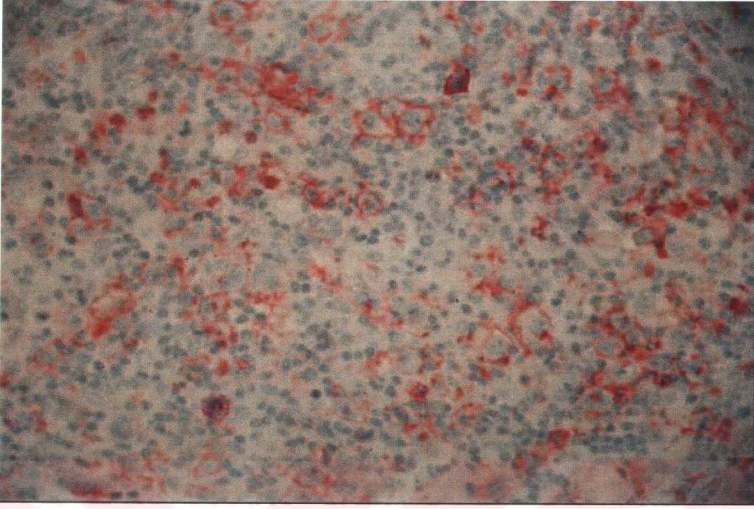
**Resim 20.** HL-LY olgusunda CD20 pozitifliği



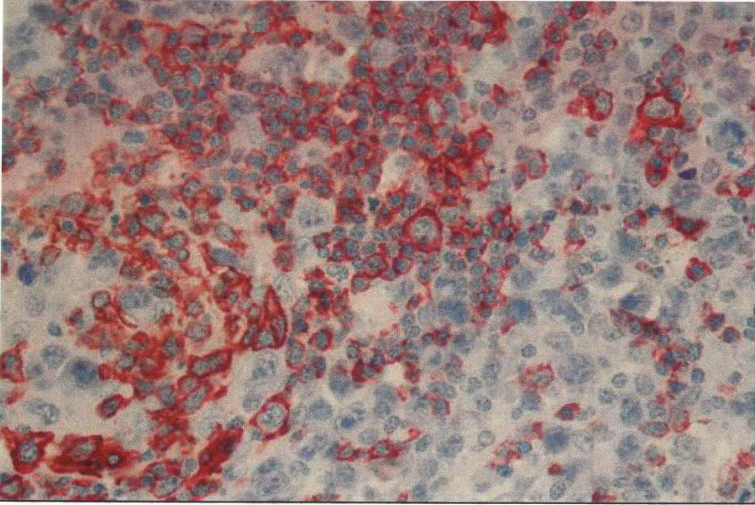
**Resim 21.** İlk tanısı kompozit lenfoma (HH+DBBHL) olan değerlendirme sonrası KHL-LY grubuna alınan olgu



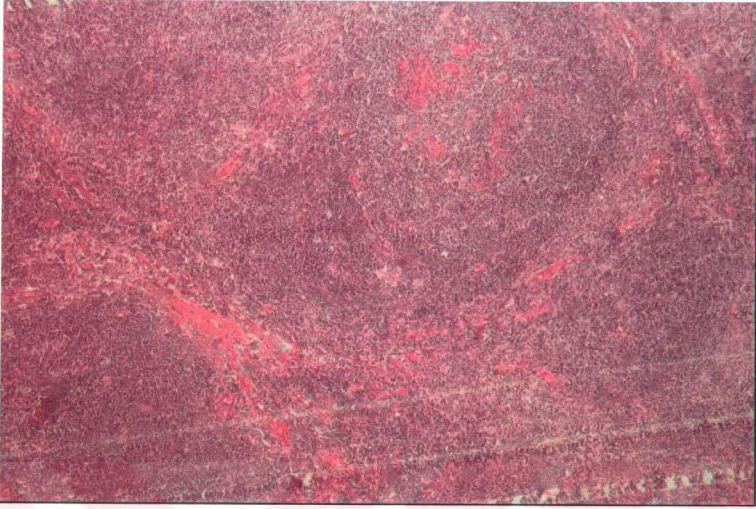
**Resim 22.** Aynı olguda CD30 pozitifliği



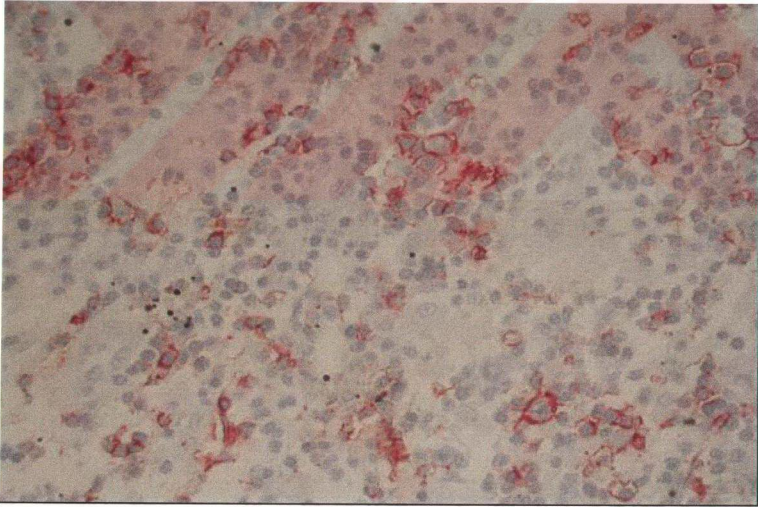
**Resim 23.** Aynı olguda CD15 pozitifliği



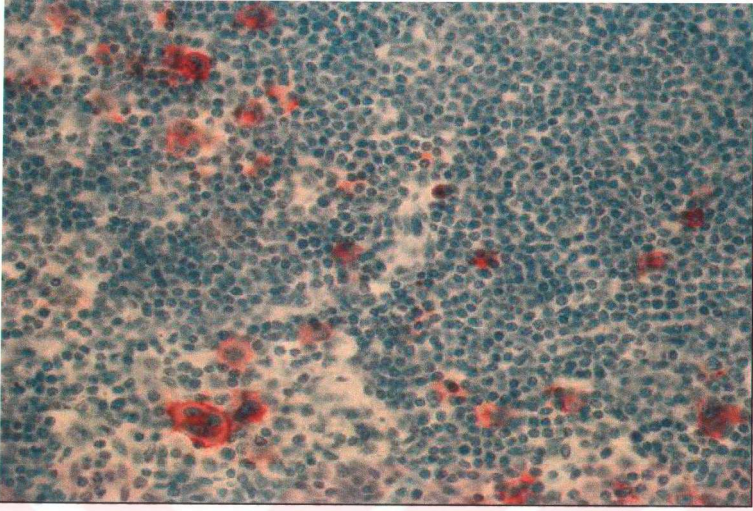
**Resim 24.** Aynı olguda CD20 pozitifliği



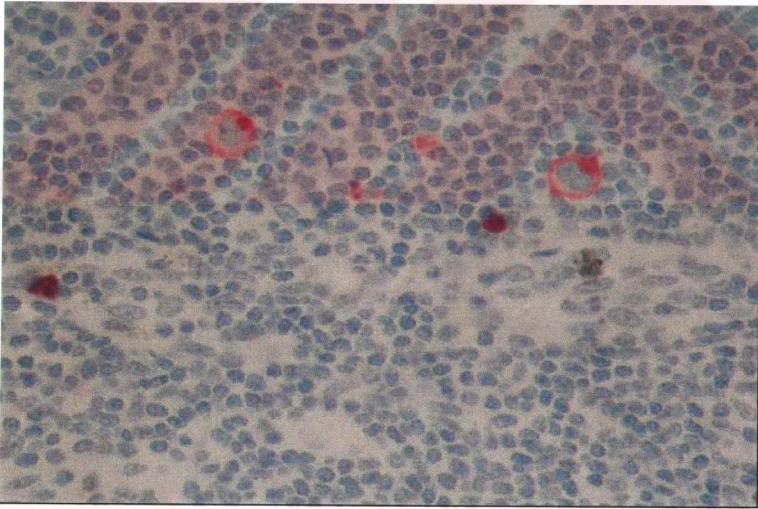
**Resim 25.** Lenfositler zengin – KHL nodüler patern



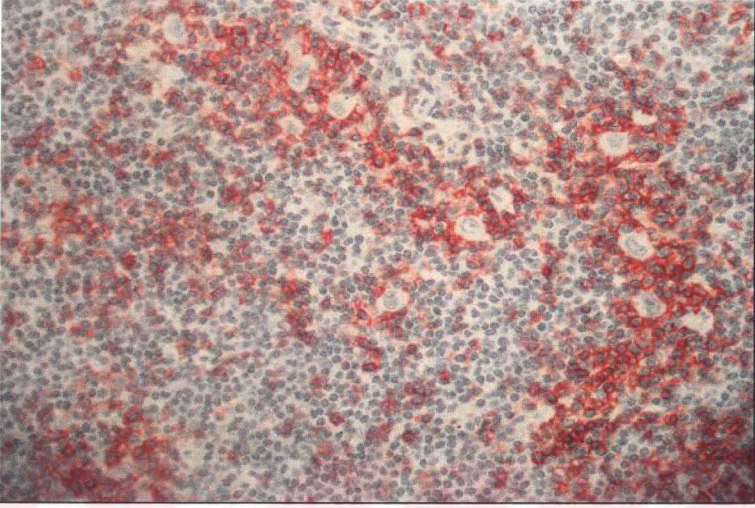
**Resim 26.** Lenfositler zengin – KHL olgusunda CD20 pozitifliği



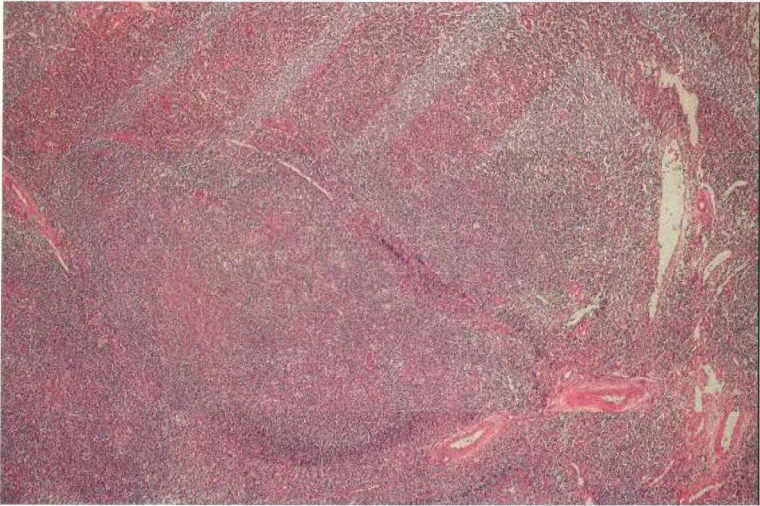
**Resim 27.** Lenfositler zengin – KHL olgusunda CD30 pozitifliği



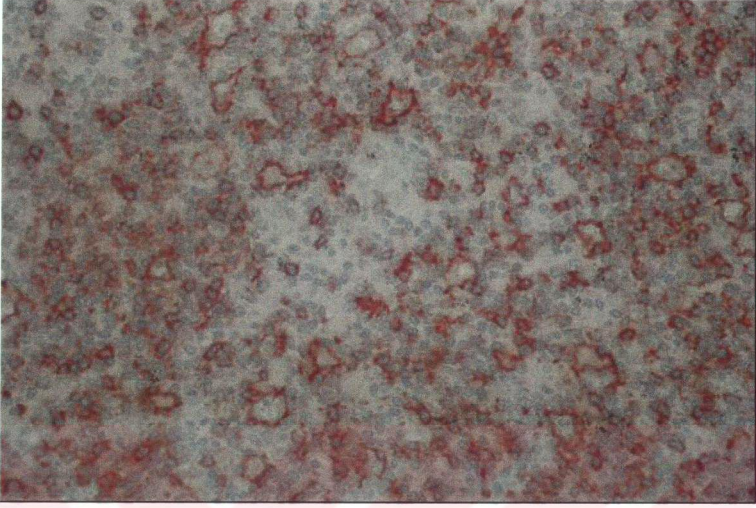
**Resim 28.** Lenfositler zengin – KHL olgusunda CD15 pozitifliği



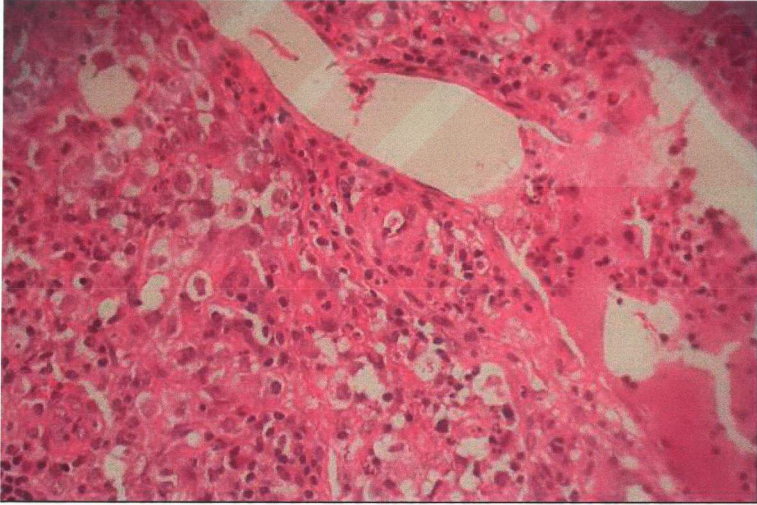
**Resim 29.** Lenfositten zengin – KHL olgusunda CD45RO+ T hücreleri ve RS etrafında rozet oluşumu



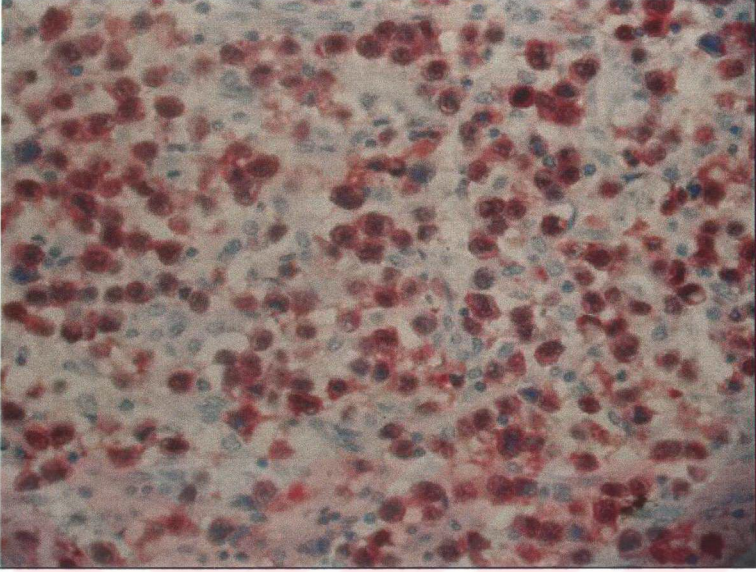
**Resim 30.** Noduler lenfositten zengin HL (NLZHL) olgusu



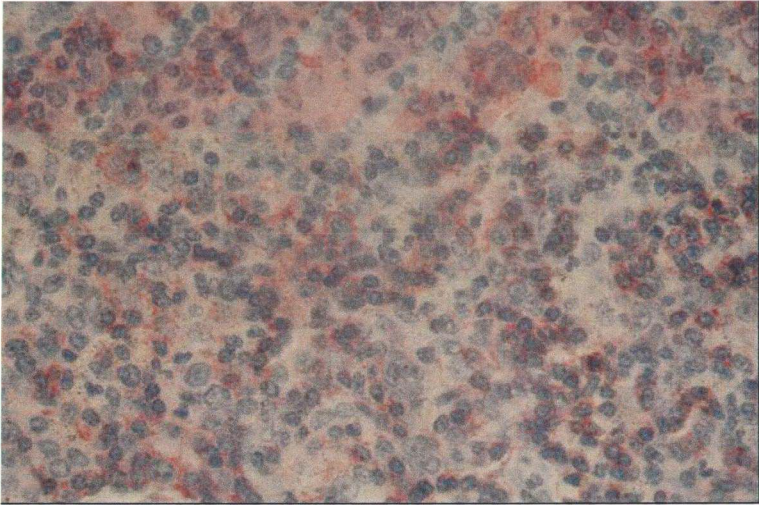
**Resim 31.** NLZHL olgusunda CD20 pozitifliği



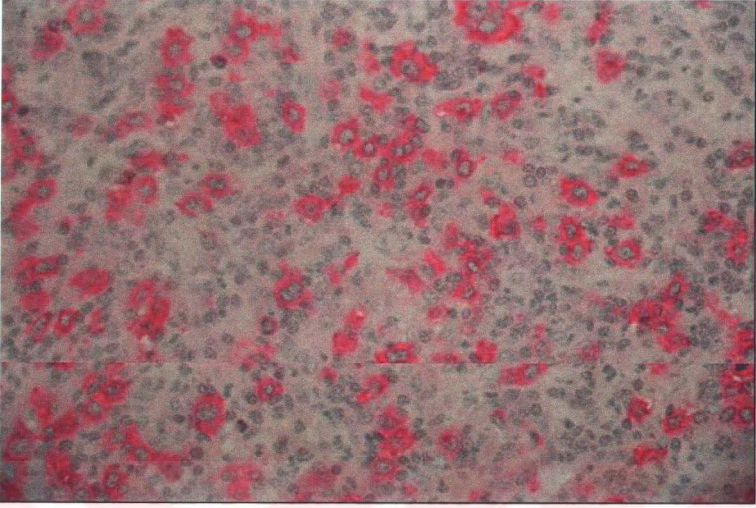
**Resim 32.** Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL)olgusu



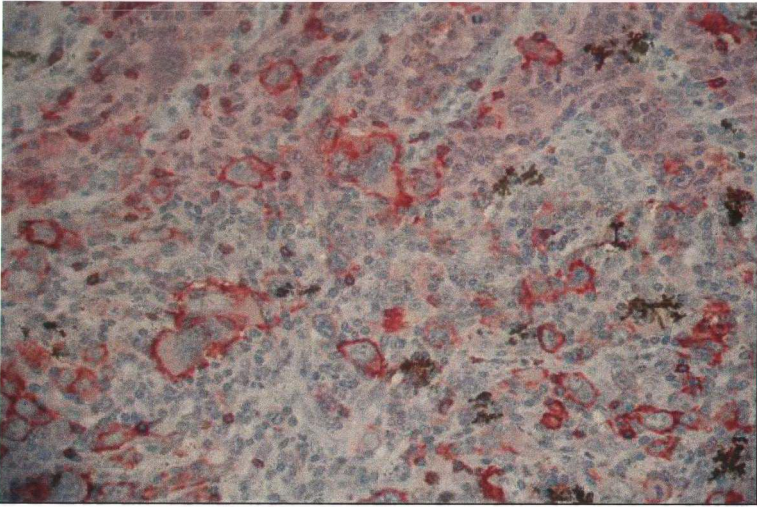
**Resim 33.** ABHL olgusunda ALK pozitifliği



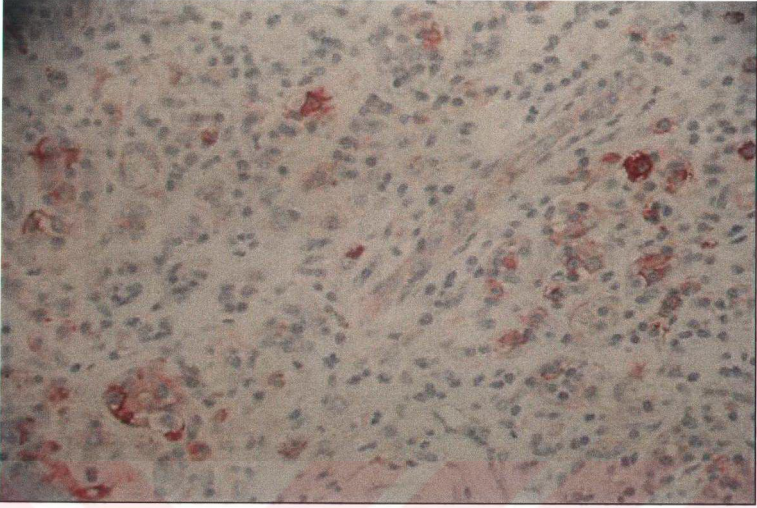
**Resim 34.** B hücreli ABHL olgusunda ALK pozitifliği



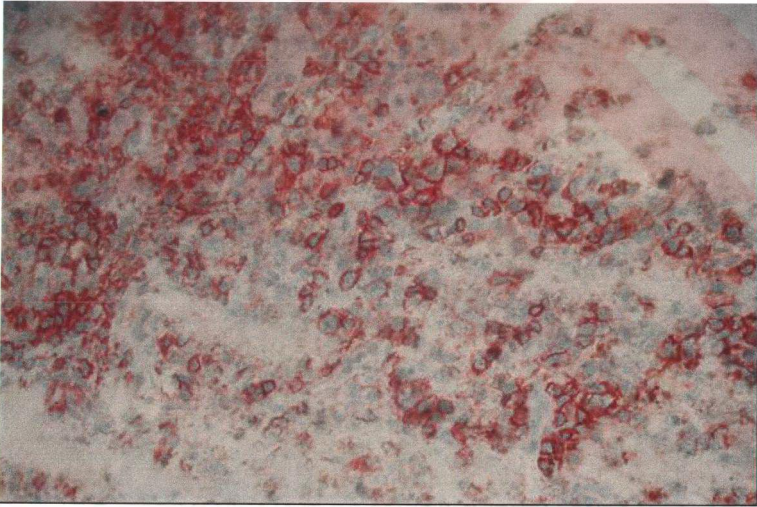
**Resim 35.** Aynı olguda CD30 pozitifliği



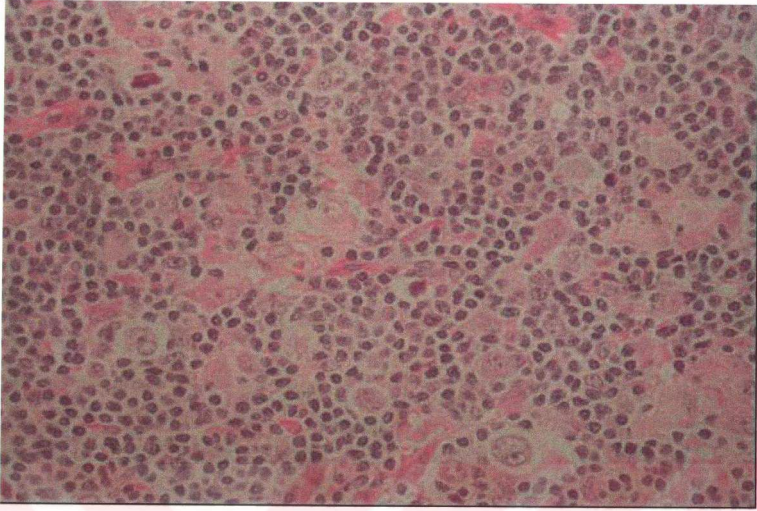
**Resim 36.** Aynı olguda CD20 pozitifliği



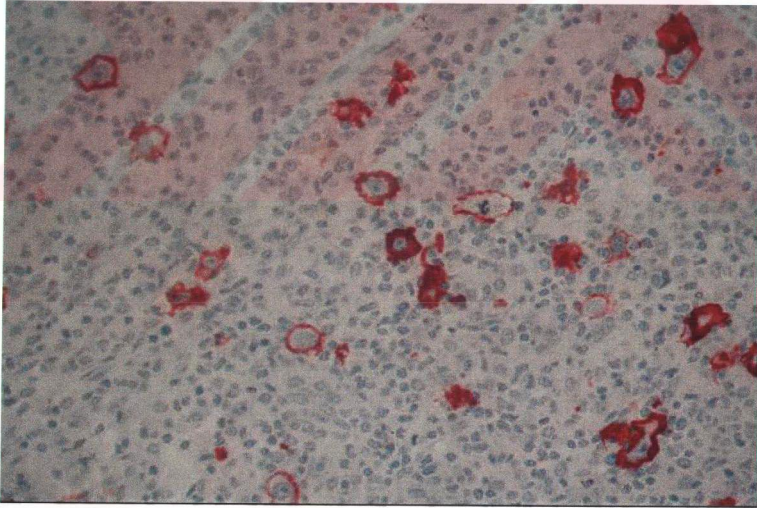
**Resim 37.** ABHL olgusunda EMA pozitifliği



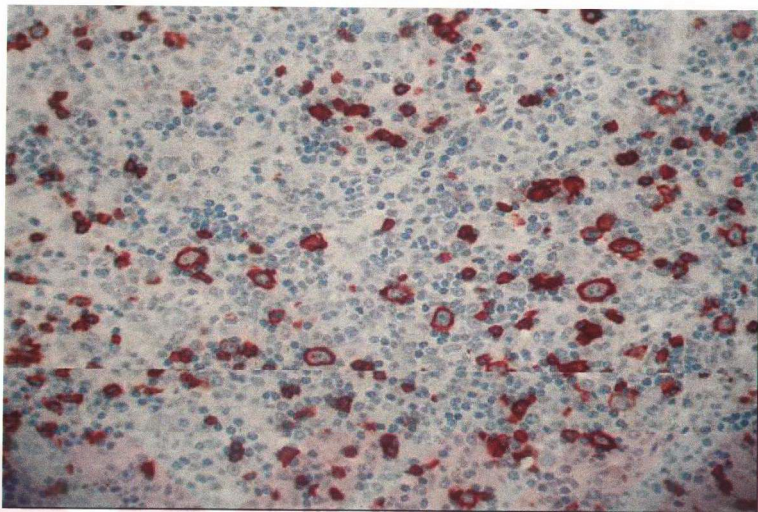
**Resim 38.** ABHL olgusunda CD45RO pozitifliği



**Resim 39.** THZBHL olgusu



**Resim 40.** THZBHL olgusunda büyük hücrelerde < %10 CD20 pozitifliği



**Resim 41.** İmmunoblastlarda CD20 pozitifliği

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of tumors. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic Lymphoid Tissues . Lyon 2001; 172; 230-235; 237-253.
2. Knowles DM. Neoplastic Hematopathology 2<sup>th</sup> ed. Philadelphia 2001;623-90;742-44.
3. Fletcher CD. Diagnostik histopathology of tumors. 2<sup>th</sup>ed. London 2000. Chapter 21.1112-1128, 1183-1188.
4. Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, Sabbatini E, Zinzani PL, Piccaluga PP, Pileri A Jr, Giunti M, Falini B, Bolis GB, Stein H. Hodgkin's lymphoma :the pathologist's viewpoint .J Clin Pathol. 2002;55:162-76.
5. Harris NL. The many faces of Hodgkin's disease around the world: what have we learned from its pathology? Ann Oncol. 1998;9 Suppl 5:S45-46
6. Harris NL. Hodgkin's lymphomas:classification, diagnosis, and grading. Semin Hematol. 1999;36:220-32.
7. Watanabe K, Yamashita Y, Nakayama A, Hasegawa Y, Kojima H, Nagasawa T, Mori N.Varied B-cell immunophenotypes of Hodgkin/Reed-Sternberg cells in classic Hodgkin's disease.Histopathology. 2000;36:353-61.
8. Fung HC, Nademanee AP, Approach to Hodgkin's lymphoma in the new millennium. Hematol Oncol. 2002;20:1-15.
9. Rudiger T,Jaffe ES, Delsol G, deWolf-Peeters C, Gascoyne RD,Georgii A, Harris NL, Kadin ME, MacLennan KA, Poppema S, Stein H,Weis LE, Muller-Hermelink HK.Workshop report on Hodgkin's disease and related disease (grey zone lymphoma).Ann Oncol. 1998;9 Suppl 5:S31-8.L1
10. Rudiger T, Ott G, Ott MM, Muller-Deubert SM, Muller-Hermelink HK. Differential diagnosis between classic Hodgkin's lymphoma, T-cell-rich B-cell lymphoma, and paraganuloma by paraffin immunohistochemistry. Am J Surg Pathol. 1998;22:1184-91.
11. Chittal SM, Delsol G. The interface of Hodgkin's disease and anaplastic large cell lymphoma.Cacer Surv. 1997;30:87-105.
12. Kornacker M, Georgii A, Sextro M, Diehl V: Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: the gray zone. Clinical aspects. Education session of the EHA, 1996;73-78.
13. Lukes RJ, Buttlar JJ,Hicks EB. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic feature. Cancer.1966;19:317-344.

14. Lukes RJ, Craver LF, Hall TC, Rappaport H, Ruben P. Report of the nomenclature committee. *Cancer Res.* 1966;26:1311.
15. Foss HD, Anagnostopoulos I, Araujo I, Assaf C, Demel G, Kummer JA, Hummel M, Stein H. Frequent expression of the B-cell specific activator protein in Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's disease provides further evidence for its B-cell origin. *Blood.* 1999;94:3108-3113.
16. Orazi A, Jiang B, Lee CH, et al. Correlation between presence of clonal rearrangement of immunoglobulin heavy chain genes and B cell antigen in Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol.* 1995;104:413-418.
17. Marafioti T, Hummel M, Foss HD, Laumen H, Korbjuhn P, Anagnostopoulos I, Lammert H, Demel G, Theil J, Wirth T, Stein H. Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. *Blood.* 2000;95:1443-1450.
18. Lones MA, Pincus GS, Shintaku P, and Sait JW. Bcl-2 oncogene protein is preferentially expressed in Hodgkin's disease of the nodular sclerosis subtype. *Am J Clin Pathol.* 1994;102:464-467.
19. Hsu SM, Waldron JW Jr, Hsu PL, Hough AJ Jr. Cytokines in malignant lymphomas: review and prospective evaluation. *Human Pathol.* 1993;24:1040-105.
20. Teruya-Feldstein J, Tosato G, Jaffe ES. The role of chemokines in Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma.* 2000;38:363-71
21. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, Han J, van Krieken JM, Poppema S, Marafioti T, Franklin J, Sextro M, Diehl V, Stein H. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin's disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types Hodgkin's disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood.* 2001;96:1889-99.
22. Kamel OW, Gelb AB, Shibuya RB, Warnke RA. Leu 7 (CD57) reactivity distinguishes nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease from nodular sclerosing Hodgkin's disease, T-cell-rich B-cell lymphoma and follicular lymphoma. *Am J Pathol.* 1993;142:541-6.
23. Laumen H, Nielsen PJ, Wirth T. The BOB.1 / OBF.1 co-activator is essential for octamer-dependent transcription in B cells. *Eur J Immunol.* 2000;30:458-469.
24. Tüzüner N, Maya M, Şenocak M: Hodgkin hastalığında epidemiyoloji, yaşa özgü insidens ve histolojik alt gruplar. *Türk Onkol Derg.* 1987;2:455-461.

25. Talvalkar GV, Sampat MB, Gangadharan P. Hodgkin's disease in Western India. Review of 1082 cases. *Cancer*. 1982;50:353-359.
26. Peh SC, Kim LH, Poppema S. TARC, a CC Chemokine, is frequently expressed in classic Hodgkin's lymphoma but not in NLP Hodgkin's lymphoma, T-cell rich B-cell lymphoma, and most cases of anaplastic large cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:925-9
27. van den Berg A, Visser L, Poppema S. High expression of the CC chemokine TARC in Reed-Sternberg cells. A possible explanation for the characteristic T-cell infiltrate in Hodgkin's lymphoma. *Am J Pathol*. 1999;154:1685-91.
28. Krenacs L, Himmelmann AW, Quintanilla-Martinez L, Fest T, Riva A, Wellmann A, Bagdi E, Kehrl JH, Jaffe ES, Raffeld M. Transcription factor B-cell-specific activator protein (BSAP) is differentially expressed in B cells and in subset of B-cell lymphomas. *Blood*. 1998;15:92:1308-16.
29. Foss HD, Reusch R, Demel G, Lenz G, Anagnostopoulos I, Hummel M, Stein H. Frequent expression of the B-cell-specific activator protein in Reed-Sternberg cells of classic Hodgkin's disease provides further evidence for its B-cell origin. *Blood*. 1999;1;94:3108-13.
30. Stein H, Foss HD, Durkop H, Marafioti T, Delsol G, Pulford K, Pileri S, Falini B. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood*. 2000;1;96:3681-95.
31. Weisenburger DD, Anderson JR, Diebold J, Gascoye RD, MacLennan KA, Muller-Hermelink HK, Nathwani BN, Ullrich F, Armitage JO. Systemic anaplastic large-cell lymphoma: result from the non-Hodgkin's lymphoma classification project. *Am J Hematol*. 2000;67:172-8
32. Shiota M, Nakamura S, Ichinohasama R, et al. Anaplastic large cell lymphoma expressing the novel chimeric protein p80/NPM/ALK: A distinct clinicopathologic entity. *Blood*. 1995;86:1954-1960.
33. Lamant L, Meggetto F, Al Saati T et al: High incidence of the t(2;5) (p23;q35) translocation in anaplastic large cell lymphoma and its lack of detection in Hodgkin's disease. Comparison of cytogenetic analysis, RT-PCR and p80 immunostaining. *Blood*. 1996;87:284-291
34. Simonitsch I, Panzer-Grumayer ER, Ghali FW, et al. NPM/ALK gene fusion transcripts identify a distinct subgroup of null type Ki-1(+) anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol*. 1996;92:866-871.
35. Moccia F, Tognoni E, Boccaccio P. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma and Hodgkin's disease of nodular sclerosing type in 2 sibling. *Acta Haematol*. 2000;103:214-9.
36. Kadin ME. Anaplastic large cell lymphoma and its morphological variants. *Cancer Surv*. 1997;30:77-86.

37. ten Berge RL, Snijdwint FG, von Mensdorff-Pouilly S, Poort-Keesom RJ, Oudejans JJ, Meijer JW, Willemze R, Hilgers J, Meijer CJ. MUC1 (EMA) is preferentially expressed by ALK positive anaplastic large cell lymphoma, in the normally glycosylated or only partly hypoglycosylated form. *J Clin Pathol.* 2001;54:933-9.
38. Maes B, Anastasopoulou A, Kluin-Nelemans JC, Teodorovic I, Achten R, Carbone A, De Wolf-Peeters C. Among diffuse large B-cell lymphomas, T-cell-rich/histiocyte-rich BCL and CD30+ anaplastic B-cell subtypes exhibit distinct clinical features. *Ann Oncol.* 2001;12:853-8.
39. Achten R, Verhoef G, Vanuytsel L, De Wolf-Peeters C. Histiocyte-rich, T-cell-rich B-cell lymphoma: a distinct diffuse large B-cell lymphoma subtype showing characteristic morphologic and immunophenotypic features. *Histopathology.* 2002;40:31-45.
40. Ramsay AD, Smith WJ, and Isaacson PG. T-cell-rich B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 1992;12:433-43.
41. Macon W, Williams M, Greer J, et al. T-cell-rich B-cell lymphomas. A clinicopathologic study of 19 cases. *Am J Surg Pathol.* 1992;16:351-363.
42. Osborne B, Buttler J, Pugh W. The value of immunophenotyping on paraffin section in the identification of T-cell-rich B-cell large cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 1990;14:933-938.
43. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. The World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. *Annals Oncology.* 1999;10:1419-1432.
44. Schmidt U, Metz KA, Leder LD. T-cell-rich B-cell lymphoma and lymphocyte predominant Hodgkin's disease: two closely related entities? *Br J Haematology.* 1995;90:398-403.
45. Rudiger T, Gascoyne RD, Jaffe ES, de Jong D, Delabie J, De Wolf-Peeters C, Poppema S, Xerry L, Gisselbrecht C, Wiedenmann S, Muller-Hermelink HK. Workshop on the relationship between nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma and T cell/histiocyte-rich B cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2002;13 Suppl 1:44-51
46. Küppers R, Kanzler H, Hansmann ML et al. Single-cell analysis of Hodgkin/Reed-Sternberg cells. *Ann Oncol.* 1996;Suppl 4:27-30.
47. Marafioti T, Hummel M, Anagnostopoulos I et al. Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B cells. *N Engl J Med.* 1997;337(7):453-8.

48. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Health Organization classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. *Am J Clin Pathol*. 1999; 111(suppl. 1):S8-S12.
49. Lukes R, Butler J, Hicks E. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathological picture. *Cancer* 1966; 19:317-44.
50. Lukes R, Craver L, Hall T et al. Report of the nomenclature committee. *Cancer Res*. 1966; 26:1311.
51. Coles F, Cartun R, Pastuszak W. Hodgkin's disease, lymphocyte-predominant type: Immunoreactivity with B-cell antibodies. *Mod Pathol*. 1988; 1:274-85.
52. Pinkus G, Sid J. Hodgkin's disease, lymphocyte-predominant type, nodular—a distinct entity? Unique staining profile of L&H variant of Reed-Sternberg cells defined by monoclonal antibodies to leukocyte common antigen, granulocyte specific antigen, and B-cell membrane antigen. *Am J Pathol*. 1985; 116:1-6.
53. Diehl V, Stein H, Sextro M, et al. Lymphocyte predominant Hodgkin's disease: A European Task Force on Lymphoma project. *Blood*. 1996; 88(suppl 1):294a.
54. von Wasielewski R, Werner M, Fisher R, et al. Lymphocyte predominant Hodgkin's disease: An immunohistochemical analysis of 208 reviewed Hodgkin's disease cases from the German Hodgkin Study Group. *Am J Pathol*. 1997; 150:793-803.
55. Jaffe ES, Longe DL, Cossman J, et al. Diffuse B cell lymphoma with T cell predominance in patient with follicular lymphoma or pseudo T cell lymphoma. *Lab Invest*. 1984; 50:27A-28A.
56. Rodrigues J, Pugh WC, and Cabanillas F. T-cell-rich B-cell lymphoma. *Blood*. 1993; 82:1586-89.
57. Boddura FK, Chan WC, Masih AS, et al. T-cell-rich B-cell lymphoma: a clinicopathological study of eight cases. *Am J Clin Pathol*. 1995; 103:65-75.
58. Krishnan J, Walberg K, and Fizzara G. T-cell-rich B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 1994; 18(5):455-65.
59. Greer JP, Macon WR, Lamar RE, et al. T-cell-rich B-cell lymphomas: Diagnosis and Response to therapy of 44 patients. *J Clin Oncol*. 1995; 13(7):1742-1750.
60. Brauner A, Küppers R, Spiekermann T, Siebert R, Schlegelberger B, Rajewsky K, Hansmann ML. Molecular analysis of single B cell from T-cell-rich B-cell lymphoma shows the derivation of the tumor cells from mutating germinal center B cell and exemplifies means by which immunoglobulin genes are modified in germinal center B cells. *Blood*. 1999; 93:2679-2687.

61. De Jong D, Van Gorp J, Sie-Go D, Van Heerde P. T-cell-rich B-cell non-Hodgkin's lymphoma and lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Histopathology*.1996;15:15
62. Braeuninger A, Küppers R, Strickler JG, Wacker HH, Rajewsky K, Hansmann ML. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in lymphocyte predominant Hodgkin's disease represent clonal populations of germinal center-derived tumor B cells (published erratum appeared in *Proc Natl Acad Sci USA* 94:14211,1997). *Proc Natl Acad Sci USA* 94:9337,1997.
63. Akı H. T-cell-rich B-cell lymphoma: A clinicopathologic study of 21 cases and comparison with 43 cases of diffuse large B cell lymphoma. *Leuk. Resarch Yayına kabul edildi*.2003 *Yayına kabuledildi*.
64. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC. A revised European Amerikan Clasification of lymphoid neoplasm a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84(5):1361-92.
65. Falini B, Pileri S, Stein H, et al. Variable expression of leucocyte common antigen (CD45) in CD30 (Ki-1) positive anaplastic large cell (ALC) lymphoma. Implication for the differantial diagnosis between lymphoid and non-lymphoid malignanciies. *Hum Pathol*. 1990; 21:624-9.
66. Pileri S. Controversies on Hodgkin's disease and anaplastic large cell lymphoma. *Hematopathology study group of the societa Italiana di anatomia patologica. Haematologia* .1994;79:299-310.
67. Pileri SA, Poggi S, Sabattini E, et al. Anaplastic large cell lymphoma Hodgkin's like. *Current Diagnostic Pathology*. 1995;2:57-8
68. Zinzani P, Bendandi M, Martelli M, et al. Anaplastic large cell lymphoma (Ki-1/CD30+): Clinical and prognostic evaluation of 90 adult patient. *J Clin Oncol*. 1996;14:955-62.
69. Wellman A, Otsuki T, Vogelbruch M et al. Analysis of the t(2;5)(p23;q35) translocation by reverse transcription-polymerase chain reaction in CD30+ anaplastic large cell lymphomas, in other non- Hodgkin's lymphomas of T-cell phenotype, and in Hodgkin's disease. *Blood*.1995;86:2321-78.
70. Elmberger P, Lozano M, Weisenburger D et al. Transkripts of the npm-alk fusion gene in anaplastic large cell lymphoma, Hodgkin's disease, and reactive lymphoid lesions. *Blood*. 1995;86:3517-21.
71. Sarris AH, Luthra R, Papadimitracopoulou V, et al. Long-range amplification of genomic DNA detect the t(2;5)(p23;q35) in anaplastic large cell lymphoma, but not in other non- Hodgkin's lymphomas, Hodgkin's disease, or lymphomatoid papulosis. *Ann Oncol*.1997;8 Supl2:59-63.

72. Stein H, Sabattini E, Tazzari PL,et al. Hodgkin's disease: update of findings. *Haematology*. 1991;76:175-82.
73. Pileri SA, Sabattini E,et al. Is Hodgkin's disease a unique entity? *Leuk Lymphoma*. 1995;15:3-6.
74. Ascani S, Zinzani PL, Gherlinzoni F,et al. Peripheral T-cell lymphomas.Clinicopathologic study of 168 cases diagnosed according to the REAL classification. *Ann Oncol*.1997;8:583-92.
75. Maartense E, Hermans J, Kluin-Nelemans JC,et al. Elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma: population-based results in The Netherlands. *Ann Oncol*.1998;9:1219-1227.
76. Torlakovic E,Tierens A, Dang HD, Delabie J. The transcription factor PU.1,necessary for B-cell development is expressed in lymphocyte predominance , but not classical Hodgkin's disease. *Am J Pathol*.2001;159:1807-1814.
77. Haybittle J, Easterling M, Bennett M,et al. Review of British National Lymphoma Investigation studies of Hodgkin's disease and development of prognostic index. *Lancet*.1985;1:967-972.
78. Pelstring R, Zellmer R,Sulak L, et al. Hodgkin's disease in association with human immunodeficiency virus infection. *Cancer*. 1991;67:1865-73.
79. Greer JP, Kinney CM, Collins RD,et al. Clinical features of 31 patients with Ki-1 anaplastic large cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 1991;9:539-47.
80. Suster S, Moran CA. Pleomorphic large cell lymphomas of mediastinum. *Am J Surg Pathol*.1996;20:224-32.
81. Kant JA, Hubbard SM, Longo DL, et al. The pathologic and clinical heterogeneity of lymphocyte-depleted Hodgkin's disease . *J Clin Oncol*.1986;4:284-94.
82. Correa P. Hodgkin's disease in Latin America. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1973;36:9-14.
83. Correa P, O'Connor G. Epidemiologic pattern of Hodgkin's disease.*Int J Cancer*.1971;8:192-201.
84. Macfarlane GJ, Evstifeeva T, Boyle P, Grufferman S. International patterns in the occurrence of Hodgkin's disease in children and young adult males. *Int J Cancer* 1995;61(2): 165-9.