

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TİP FAKÜLTESİ
Patoloji Anabilim Dalı

GÜNEYDOĞU ANADOLU'DAKİ HODGKİN HASTALIĞI'NIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

T.C. YÜ. KÜLTÜR VE TURİZM BAKANLIĞI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

UZMANLIK TEZİ

729995

129995

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Fahri YILMAZ

Dr. Nilgün SÖĞÜTÇÜ

DİYARBAKIR - 2003

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
I. TEŞEKKÜR	2
II. GİRİŞ VE AMAÇ	3
III. GENEL BİLGİLER	4
IV. GEREÇ VE YÖNTEM	35
V. BULGULAR	36
VI. TARTIŞMA VE SONUÇ	48
VII. ÖZET	54
VIII. KAYNAKLAR	56

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden ve bilgilerinden yararlandığım, hoşgörölü, eğitici ve öğretici kişiliğı ile tüm konularda her türlü desteğini esirgemeyen değerli tez hocam Doç. Dr. Fahri YILMAZ'a, ihtisas sürem boyunca, yakın ilgi, bilgi ve hoşgörölü yaklaşımlarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Adem ARSLAN'a, değerli hocam sayın Prof. Dr. Mehmet ÖZAYDIN'a ve Patoloji Anabilim Dalımızdaki diğer hocalarım Doç. Dr. Mehmet YALDIZ, Doç. Dr. Ali Kemal UZUNLAR, Doç. Dr. Hüsyin BÜYÜKBAYRAM ve Yrd. Doç. Dr. Nihal KILINÇ'a, eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve kendilerini tanımış olmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, özverili çalışmalarından dolayı tüm patoloji laboratuvarı çalışanlarına, ayrıca manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim eşime ve kızıma teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Nilgün SÖĞÜTÇÜ
DİYARBAKIR-2003

GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda, immünoloji ve moleküler genetik gibi dallarda büyük gelişmeler olmasına rağmen, histopalojide malign lenfomaların sınıflandırılması; hala tartışmal konular arasında yer almaktadır.

Lenfomalar klinik ve patolojik olarak çok heterojen olduklarından histopatolojik sınıflandırma; biyolojik davranışları, prognozları ve tedavi yaklaşımları için ipuçları sağlayabilir. Sınıflama yapılırken başlangıçta histoloji-sitoloji, daha sonraları ise bunlara ek olarak immünoloji, en son olarak da moleküler genetik çalışmalar dikkate alınmıştır.

Hodgkin Hastalığı'nın ayrı olarak sınıflandırıldığı Rye konferansından yıllar sonra geliştirilen REAL ve WHO sınıflandırması Hodgkin Hastalığı'nı da kapsamına almıştır. Bu son iki sınıflandırma Rye sınıflandırmasında kullanılan terminolojiyi de kullanarak olguları klinik, biyolojik ve prognostik olarak iyi tanımlanmış kategorilere ayırmışlardır. Bu iki sınıflandırma şeması yeni çalışmalara y n gösterebilir, hastalığın biyolojisini açıklamaya yardımcı olabilir ve klinikopatolojik korelasyonlara olanak sağlayabilir gibi görünmektedir.

Bu  alışmada; Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1987–2003 yılları arasında, Hodgkin Hastalığı tanısı alan olgular hem Rye, hem de lenfomaların son klasifikasyon şeması olan WHO'ya göre sınıflandırıldı. Hastalığın subtipleri ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki incelendi ve ilgili literatürler gözden geçirildi.

GENEL BİLGİLER

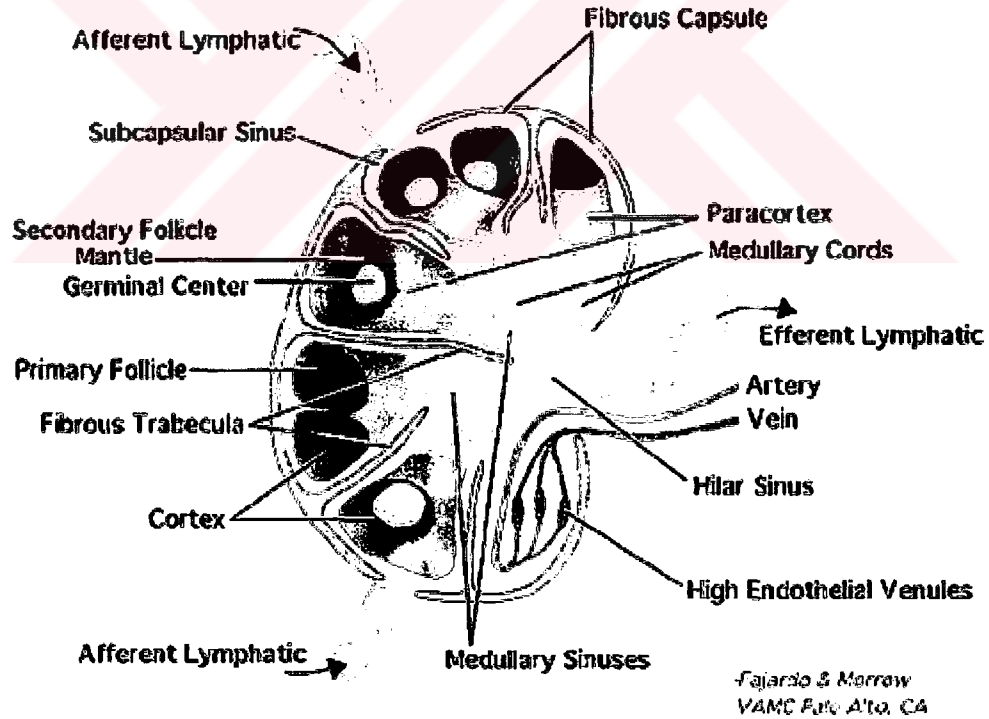
LENF NODU HİSTOLOJİSİ

Lenf nodlarının embriyonik dönemdeki gelişimi hakkındaki bilgilerimiz nispeten azdır. Lenf nodlarının başlangıçta lenfatik keselerden oluştuğu, daha sonra bu keselerin lenfatik ağı teşkil ettiği bilinmektedir. İlk trimesterde bu ağlar içinde küçük lenfoblast kümelenmeleri görülebilir. İkinci trimesterde korteks ve medulla farklılaşır ve lenf nodu parankiminin kompartman yapıları fark edilebilir. Bu dönemde beliren hematopoetik hücrelerin de buna etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu hematopoetik hücreler; makrofajlar, interdigitating hücreler (IDC) ile dentritik ve fibroblastik retikulum hücreleri gibi mezenkimden köken alan hücrelerdir. Kompartmanlaşma tamamlandıktan sonra belirgin bir değişiklik olmaz. Ancak antijenik uyarılara ve antijenin tipine bağlı olarak değişiklikler ortaya çıkabilir (1).

Tüm immun sistemde olduğu gibi lenf nodlarında da apoptozis önemli bir rol oynar. Apoptozis ile immun sistemin görevi bitmiş fazla hücreleri veya potansiyel olarak tehlikeli hücreler (otoreaktif immunokompetan hücreler) ortadan kaldırılır. Lenf nodlarında en etkin hücre klonlarının seçilmesinde apoptozis önemlidir (Örneğin; verilen bir antijene en uygun antikor oluşturan hücreler gibi). Antijen antikor uygunluğu istenilen düzeyde değilse başka bir deyişle antijene en uygun antikor üretilmemişse, bcl-2 ekspresyonu gerçekleşmez ve sonuçta apoptotik yol aktive olur ve bu da o hücrenin ölümüne yol açar. Böylece sadece antijene en uygun antikor üreten hücreler hayatta kalır ve antikor üretmeye devam ederler. Bu hücreler memory hücreler haline dönüşürler. Bcl-2 gen ürünü bu olayda oldukça önemli bir araçtır. Normal durumda bu proteinin ekspresyonu olayın gerçekleştiği bölgede (folikülde) düşük düzeydedir (2).

Işık mikroskopunda düşük büyütmede lenf nodunda 4 bölüm görülür (Şekil 1). En belirgin bölüm, yuvarlak görünümde olan ve çevreleri daha koyu boyanan **foliküller**dir. Germinal merkezin ise benekli bir yapısı vardır. Foliküller, korteks bölgesinde kapsülün altında yer alır, ancak daha iç kısımlarda da bulunabilirler. Foliküller ve daha alt tabakalar arasında çok belirgin olmayan bir bölge vardır. Bu bölge genelde koyu boyanır. Ancak bazan beneklenme gösterebilir. Bu beneklenme folikül merkezinde görülen beneklenmeden farklıdır. Bu alanın bir özelliği epiteloid postkapiller venüllerin varlığıdır. Bu postkapiller venüller, dolgun endotel hücreleri tarafından çevrelenmiştir. Bu alan **parakortikal bölge** olarak bilinmektedir. Üçüncü

alan, lenf nodunun **medüller bölgesidir**. Buradaki sinüslerin arası makrofajlarla doludur. Koyu boyanan hücre tabakaları mevcuttur ve bu tür hücrelerde beneklenme görülmez. Giemsa boyasında nadiren mast hücreleri görülür. Bu hücre tabakaları medüller kordları oluşturmaktadır. Dördüncü bölüm **sinüslerdir**. Sinüsler genelde medüller bölgede yer alır. Ancak kortekste de olabilir. Kapsülün hemen altında yer alan subkapsüler sinüs önemlidir. Çünkü afferent lenfatikler buraya boşalır ve metastazlar da ilk burda görülür. Bu dört bölge ışık mikroskopunda düşük büyütme ile fark edilebilir. Sürekli antijen uyarısına maruz kaldığından lenf nodları her zaman belli bir düzeyde uyarılmış haldedir. Antijenik uyarının derecesine bağlı olarak bir ya da daha fazla kompartman uyarılmıştır. Uyarılan kompartman hacminde artış veya o kompartmanın hücresel yapısında değişiklikler görülür. Genelde blast hücrelerinin sayısında artış görülür. Blastlar proliferatif faz reaksiyonu gösterdiğinden, blastların artışı o kompartmanın büyümesine neden olur. Antijen uyarısına adaptasyon yeteneği, normal lenf nodu histolojisindeki değişikliği açıklamaktadır (3).



Şekil 1: Lenf düğümünün şematik görünümü

FOLİKÜLLER

Primer ve sekonder foliküller arasındaki ayırım yapılmalıdır. Primer foliküller küçük koyu renkte boyanan lenfoid hücre topluluklarıdır. Primer follikül içinde

germinal merkez oluştuğunda primer follikül sekonder foliküle dönüşür. Ancak follikülün etrafındaki mantle bölgesinin primer folikül ve sekonder foliküldeki yapısı değişmez. Mantle bölgesinin dış tabakaları daha az yoğunluktadır. Bu dış tabaka marginal zon olarak bilinmektedir. Folikül merkezinde; dentritik retikulum hücreleri (DRC), lenfoid hücreler ve tingible body makrofajlar (TBM) işlev görmektedir (3).

Dentritik Retikulum Hücreleri: DRC'lerin hücre yüzeylerinde antijenler tutunur. DRC bu antijenleri modüle eder ve B hücrelerine sunar. DRC'ler antijenleri hücre yüzeylerinde tuttuklarından bu antijene karşı uzun süre reaksiyon oluşturabilirler. Böylece immun hafızada önemli rol alırlar. DRC'ini ışık mikroskopunda tanımak zordur. İlk kez elektron mikroskopunda tanımlanmıştır. Daha sonra enzim ve immunhistokimyasal olarakta tanımlanmıştır. Bu hücrelerin çekirdekleri orta-iri büyüklükte olup genelde uzamıştır. Çok ince kromatin yapılar içerir ve belli belirsiz bir çekirdekçiğe sahiptir. Çekirdek genelde bin kleerdir. Sitoplazma ışık mikroskopunda görülmez. Immunhistokimyasal boyalar ile çok sayıda silendir şeklinde sitoplazmik çıkıntılar görülebilir. Bu çıkıntılar diğer DRC'lerin çıkıntıları ile (hemi)desmozomlar aracılığı ile bağlıdır. Böylece foliküllerin tipik yapısını meydana getiren aę oluştururlar. DRC'in orgini halen tam olarak bilinmemektedir. Ancak (peri)vasküler dokudan veya mononükleer fagositik sisteme ait hücrelerden köken aldığı d ş n lmektedir (3)

Lenfoid Hücreler: Primer folikül ve mantle zonda yer alan lenfoid hücreler küçük, yuvarlak, hafif irregüler çekirdekli ve koyu boyanan, yoğun kromatinli hücrelerdir. Dar stoplazmaları vardır (marginal zon hücreleri daha iri olabilir). Bu hücreler B hücrelerdir. Monoklonal antikorlar ile reaksiyona girerler (CD20, CD22, CD24). Bu hücreler yüzeylerinde IgM ve IgD eksprese ederler ve çoğunlukla alkalin fosfataz pozitifdir. Germinal merkezde kendine özgü B hücreleri bulunabilir (3).

a-Büyük  entiksiz Folikül Merkez Hücreler (Sentroblastlar): Büyük yuvarlak hafif irregüler, veziküler çekirdekleri vardır. Bu çekirdeğin periferinde bir-   küçük ancak belirgin çekirdekçik yer alır. Dar bazofilik sitoplazmaları vardır. Bu hücreler foliküler merkezin proliferatif hücreleridir. Mitotik şekiller büyük çentiksiz foliküler merkez hücreler (FCC)'in yoğun olduğu bölgelerde sık görülmektedir (3).

b-Büyük ve Küçük  entikli FCC (Sentrositler): Hem morfolojik hem de deneysel çalışmalar bu hücrelerin muhtemelen büyük  entiksiz FCC'lerden köken aldığını göstermektedir. Büyük  entikli FCC'ler orta-büyük, dağınık ince kromatinli çekirdeklere sahiptir ve genelde belli belirsiz marginal çekirdekçik içerirler. Küçük

çentikli FCC'ler küçük, çentikli, irregüler çekirdeklere sahiptir ve dar stoplazmalıdırlar (3).

c-Küçük Çentiksiz FCC'ler veya Lenfoblastlar: Bu hücreler diğer hücre tiplerine göre daha nadir olup çekirdekleri orta büyüklüktedir, çekirdekçikleri belirsizdir ya da yoktur. Sitoplazmaları dardır ve koyu bazofilik boyanırlar (3).

d-Diğer Lenfoid Hücreler; plazma hücreleri, immunoblastlar, koyu boyanan irregüler çekirdekli lenfositler: Bu son hücreler muhtemelen T hücrelerdir. Bu farklı lenfoid hücrelerin sayısı oldukça değişkenlik göstermektedir. Bazen plazma hücreleri, çok fazla sayıda olmasına rağmen bazen de tersine T hücreler daha çok görülebilir (3).

Tingible Body Makrofaj: TBM'lar fagosit edilmiş debris ve apoptotik cisimcikler içeren, belirgin sitoplazması olan büyük hücrelerdir. Çekirdekleri genelde orta-iri büyüklükte ve belli belirsiz görünümündedir. Çekirdek boyutu genelde sabit olduğundan öncelikle lenfomalarda olduğu gibi diğer hücrelerin çekirdeklerini ölçmek için kullanılabilir. Sitoplazmaları histolojik boyamaların çoğunda boya tutmadığı için dokulardaki varlıkları noktalanma (benekli) şeklindedir. Bu yüzden yıldızlı gökyüzü terimi kullanılmaktadır.

Germinal merkezdeki hücrelerin gelişim evresine bağlı olarak lenf düğümünün histolojisi değişmektedir. Başlangıçta (örneğin antijen ile karşılaştıktan 4 gün sonra) sadece büyük çentiksiz FCC'ler vardır. Makrofajlar daha sonra ortaya çıkar ve follikülde benekli ya da yıldızlı gökyüzü görünümünü oluşturur. Daha sonra polimorfik bir tablo oluşturan sentrositler ve DRC'leri ortaya çıkar. Böylece folikül içinde iki ayrı bölge fark edilebilir: Koyu bölge (büyük çentiksiz FCC'ler içerir) ve açık bölge (küçük çentikli FCC'ler ve DRC'den oluşur). Açık bölge lenf düğümünün kapsülüne en yakın bölgesinde bulunur. Daha koyu bölge ise medüller bölgede yer alır. Bu zon oluşumu ve folikülün oryantasyonu her zaman görülmez. Sonunda foliküller hiyalinizasyona gidebilirler. Castleman hastalığı dışında reaktif lenf nodlarının çoğunda atrofik, hiyalinize foliküller görülmez. Foliküllerin bazen küçük lenfositler tarafından infiltrasyona uğradıkları görülebilir. Böylece folikül merkezinin progressif transformasyonu gerçekleşir. Bu olay folikül yapısını bozar ve histolojik açıdan tehlikeli bulgu arzeder. Farklı fazların hepsi tek bir spesmende görülebilir (3).

MEDÜLLER KORD

Medüller kordlar lenf düğümünün hiler bölgesinde, sinusların arasında yer alır. Medüller kordların hücresel yapısı çeşitli hücrelerden oluşur. Bunlar;

a.Lenfoid Hücreler: Küçük lenfositler medüller korddaki hücrelerin çoğunluğunu oluşturur. Bu lenfositlerin küçük, yuvarlak şekilli çekirdekleri ve dar stoplazmaları vardır. Bazı hücrelerde plazma hücre çekirdeklerine benzer şekilde, çekirdeğin periferinde kümelenen kromatin görünümü mevcuttur. Ancak tipik “araba tekerleği (spoke wheel)” kromatin görünümü yoktur. Bu çeşit çekirdeği olan hücrelerin sitoplazması daha fazladır ve perinükleer halo mevcuttur. Bu hücrelere, plazmasitoid lenfositler veya lenfoplazmasitoid hücreler denir. Daha az stoplazması ve düzensiz çekirdeği olan hücreler ise T lenfositlerdir. İmmunoblastlar nadir görülen hücrelerdir. Ancak farklı morfolojileri vardır. Büyük veziküler yuvarlak çekirdekleri, sentrik yerleşimli çekirdekçikleri ve bazofilik stoplazmaları vardır. Bazen buna benzer çekirdekleri ve biraz daha küçük, parasentral yerleşimli, 1 ile 3 çekirdekçığı olan ve sitoplazmasında perinükleer halo bulunduran hücreler vardır. Bu hücreler plazmoblastlardır. Bahsedilen her iki hücre de plazma hücre reaksiyonunun proliferatif fazında yer alan hücrelerdir. Plazma hücrelerin sayısı farklılık göstermektedir. Plazma hücrelerinin tipik “araba tekerleği (spoke wheel)” kromatin görünümü mevcuttur. Bu görünüm yuvarlak ve berrak bir çekirdeğin içinde nükleer membran üzerinde küçük kromatin kümelenmeleri ile karakterizedir. Plazma hücrelerinin stoplazmaları belirgindir ve Giemsa boyanmasında belirgin halo içerirler. PAS boyası ile bazen stoplazmada PAS (+) globüller görülür. Bunlara Russel Cisimciği de denir (3).

b.Makrofajlar: Medüller kordda nadir görülen hücrelerdir. Makrofajların orta-iri büyüklükte, hafif irregüler, veziküler çekirdekleri ve geniş sitoplazmaları vardır. Makrofajlar germinal merkezdeki TBM'lar kadar fagositik değildir. Çünkü bu makrofajların görevi fagositozdan ziyade antijen prezentasyonuna yöneliktir (3).

c.Diğer Hücre Tipleri (Mast hücreleri dahil): Lenf nodlarında yeralan mast hücreleri; genelde medüller bölgede yer alır. Orta büyüklükteki hücrelerdir ve Giemsa, toluidine mavisi gibi metakromatik boyalarla en iyi şekilde görülebilir. Bu boyalarla karakteristik menekşe renkli granülasyonlar görülebilir. Bazen eozinofilik ve nötrofilik granülositlerde mevcuttur (3).

PARAKORTEKS

Parakorteksi en iyi görüntülemek için Zenker veya B5 gibi güçlü asidik fiksatifler kullanılmalıdır. Foliküllerde görülen tipik şekil ve yapı parakorteks için tipik değildir. Ancak epiteloid venüller ve interdigitating hücreler (IDC) gibi tipik yapısal elementlerin varlığı ve yerleşim itibarıyla parakorteks kolaylıkla tanınabilir. Epiteloid

(postkapiller veya yüksek endotelyal) venüller sadece parakortekste bulunur. Bu damarların yapısında, küboidal veya silindirik endotel hücreleri vardır. Bu hücreler iri oval çekirdekli ve orta büyüklükte sitoplazmalıdır. Bazen bu damarların lümeni endotel tarafından oblitere edilmiş olabilir. Bunlar lenfositlerin periferik kandan lenf düğümü parankimine geçiş kapısı olarak görev görmektedir (3,4).

a. Interdigitating Hücreler: IDC'ler, derin katlantılı, büyük ve bizar çekirdekleri olan büyük hücrelerdir. Kromatin paterni oldukça ince, transparandır ve çekirdekçikler belli belirsizdir. Sitoplazma, bol berrak ve açık olup sınırları belirgin değildir. EM ile geniş stoplazmik çıkıntılar görülebilir. Bu hücrelerin tubuloveziküler sistemleri vardır. Sayı olarak fazla miktarda olduğunda parakortekste benekli bir görünüme neden olurlar. IDC'ler kemik iliği kökenlidir ve derinin Langerhans hücreleri ile hem morfolojik hem de yapısal olarak ilişkilidir. Bu hücreler, antijenleri lenfoid hücrelere prezente eden hücrelerdir. Böylece immun yanıtın oluşumunda rol almaktadırlar (5).

b. T Lenfositler: Parakortikal hücrelerin çoğu küçük T lenfositlerdir. Küçük, irregüler, yuvarlak, hiperkromatik çekirdekleri ve dar stoplazmaları vardır. Bazen santral yerleşimli tek çekirdekçikleri ile B immunoblastlara benzer bir görünüme sahip bazen de iki veya daha fazla marjinal çekirdekçiği olan, irregüler çekirdekli blastik hücreler görünümünde olabilir. Sitoplazma genellikle bol miktardadır. Bütün bu hücre tipleri T immunoblastlar olarak adlandırılmaktadır (6).

Fibroblastik retiküler hücre (FRC)'ler lenf nodu parankimi içinde sitokin ve/veya antijenlerin transportunda yer alan retiküler fiberleri oluştururlar. FRC'ler sadece parakortikal alanda bulunmazlar fakat sıklıkla T hücre bölgelerinin kenarlarında yer alırlar (7).

SİNÜSLER

Sinüsler afferent lenfatiklerden gelen lenfi efferent lenfatiklere taşıyan yapılardır. Afferent lenfatikler subkapsüler sinüslere boşalır. Bu sinüsler kısmen endotelle çevrelenmiştir. Hilus bölgesinde yer alan sinüslerin (medüller sinüs olarak bilinir) endotelleri kaybolur ve makrofajlar tarafından çevrelenir. Bunlara ek olarak sinüslerin içerisinde küçük lenfositler de yer alır. Burada yer alan makrofajlar başka bölgedekilerle aynı yapıdadır. Bazı reaktif durumlarda monositoid görünümlü, orta büyüklükte çekirdekçiğe sahip ve bol stoplazmalı hücreler de görülebilir. Muhtemelen bu hücreler sinüslerde her zaman mevcuttur, ancak sayıları az olduğundan farkına varmak zordur. İmmunolojik çalışmalar bu hücrelerin B hücre yapısını gösterdiğini ortaya koymuştur (8).

HODGKİN HASTALIĞI

Hodgkin Hastalığı (HH), öncelikle lenf düğümlerini tutan, reaktif yangısal hücrelerden oluşan, yer yer nekroz ve fibrozisin eşlik ettiği bir zeminde, neoplastik Reed-Sternberg (RS) ve diğer Hodgkin hücreleri ile karakterli malign lenfomadır (9).

Hastalık ilk olarak; tutulan lenf düğümlerinde kronik inflamasyon, fibrozis ve multinükleer hücrelerin varlığı ile tanımlanmıştır. 1898'de Sternberg bu multinükleer hücrelerin iri boyutlarını ve multilobule nükleuslarını tanımlamıştır. 1902'de Dorathy Reed dev hücrelerin nükleoluslarının çok belirgin olduğunu bildirmiştir. Histopatolojik bulguların tanımlandığı bu dönemlerde hastalığın temel doğası da tartışma konusu olmuştur. Bazıları HH'nın tüberküloz gibi bir tür granülamatöz inflamasyon ya da bir tip kronik immunolojik hastalık olduğunu ileri sürerken, bir grup araştırmacı ise lenfoid doku dışı invazyon yapması ve solid tümörler oluşturma eğilimi nedeniyle malign bir süreç olduğunu ileri sürmüşlerdir (10). DNA sentezi ve mitoz gösteren RS hücrelerinde sitogenetik çalışmalar sonucu; neoplazinin en önemli iki özelliği olan anöploidi ve klonal yapı tanımlanmıştır (11). Patolojik kriterler ve sağaltım modellerinin daha net belirlenmesi yanısıra, kesin histogenezi ile moleküler ve biyolojik yönlerinin henüz tümü ile aydınlanamamış olması nedeniyle HH günümüzde halen araştırma konusudur.

EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS

HH, erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülür. Bu oran 1.3/1 olmakla birlikte III. dekatta kadın üstünlüğü ve noduler sklerozan tip, daha ileri dekatlarda ise erkek üstünlüğü ve mikst selüler tip dikkati çeker (12-14). Edinilmiş immun yetmezlik sendromlu (AIDS) hastalarda ve transplantasyon geçirmiş kişilerde HH sık görülmekle birlikte non-Hodgkin lenfomalar (NHL) ile kıyaslandığında, son yıllarda HH insidansında belirgin bir artış saptanmamıştır (10,13,14).

Geçmiş dönemlerde yapılan bir çok epidemiyolojik araştırma ile HH'nın görülme yaşının ve insidansının sosyoekonomik koşullarla yakın ilgisi olduğu ortaya konmuştur. HH gelişmiş ülkelerde bimodal yaş dağılımı göstermekte ve biri 20 yaş dolayında, diğeri 54 yaşından sonra olmak üzere iki pik yapmaktadır. Öte yandan az gelişmiş ülkelerde daha çok çocukları ve genç erişkinleri tutma eğiliminde olup bu ülkelerde ikinci pik görülmemektedir (12,15,16).

HH insidansı, değişik coğrafi alanlara ve ırklara göre de farklılıklar gösterir. Beyaz ırkta genç erişkinlerde yüksek oranda izlenirken siyah ırk ve İspanyol'larda daha çok çocukluk çağında görülmektedir. Batı ülkelerinde gençlerde sık görülen

kanserlerden biri olup tüm lenfoma olgularının %30-50'sini oluşturmaktadır. Doğuda ise bu oran sadece %6-18'dir. Gelişmiş ülkelerde nodüler sklerozan tip sık görülürken, gelişmekte olan ülkelerde mikst selüler tip daha sık görülmektedir (13,14,16).

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

HH'nın etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Virüsler, kimyasal maddeler, immün yetersizlik gibi birçok faktörler üzerinde durulmaktadır. Etiyolojide özellikle virüsler dikkat çekmektedir. HH'nın sitomegalovirüs (CMV) inklüzyon cisimciği hastalığı veya enfeksiyöz mononükleoz (EMN) ile birlikte görüldüğü vakalar gözlenmiştir. EMN enfeksiyonu geçiren hastalarda HH meydana gelme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Yapılan araştırmalarda da bu tip hastalarda Epstein-Barr virüsü (EBV)'nün etken olduğu doğrulanmıştır (17-19).

Günümüzde HH'nın etyolojisinde EBV, bcl-2 ekspresyonu, p53 supressör gen mutasyonu ve bozulmuş immün yanıt suçlanmakta ancak kesin bir neden gösterilememektedir. EBV'nin HH etyolojisindeki rolünü destekleyen en önemli bulgular; EMN geçiren kişilerde HH görülme riskinin 3 kat fazla olması, bu hastalarda anti-EBV antikor ile EBV nükleer antijene (EBNA) karşı gelişmiş antikor titresinin yüksek olması ve bu antikorların lenfoblastoid hücre kültüründe B lenfositlerin ömrünü uzatmasıdır. Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada da HH'da %40-90 oranında EBV varlığı gösterilmiştir (12,20).

EBV, herpes virüs ailesinden çift sarmallı zarfı olan bir DNA virüsüdür. A ve B tipi olarak 2 genotipi mevcut olup insan virüslerinin en uzunudur. Primer enfeksiyon orofaringeal yolla oluşur, aktif ve latent enfeksiyon gelişir ve ömür boyu immünite sağlar. EBV, lenfositlere ve epitel hücrelerine tropizm gösterir. EBV, latent enfeksiyon döneminde 9 adet protein eksprese eder. Bu proteinler 6 adet nükleer protein (EBNA I, II, IIIA, IIIB, IIIC ve LP2) ve 3 adet latent membran proteini (LMP)'dir (LMP I, IIA, IIB). Bu proteinlerin hepsi transformasyonla ilişkili proteinler adını alırlar, ancak transformasyon ile ilişkili en önemli 2 protein EBNA II ve LMP I'dir. EBNA I ise aktif olarak bölünen lenfositlerde viral DNA'nın sürekliliğinin sağlanması için gerekli bir proteindir (12,20).

Ayrıca latent enfeksiyon döneminde EBER I (Epstein-Barr encoded RNA) ve EBER II olarak adlandırılan iki adet RNA eksprese olur. EBER I nükleer DNA'ya bağlanır ve hücre bölünmesi sırasında EBV kopya sayısının sabit kalmasını sağlar. EBER I çok stabil olduğundan latent EBV enfeksiyonu olan hücrelerin belirlenmesinde

insitu hibridizasyon yönteminde en çok kullanılan proteindir. EBV'nin latent infeksiyon döneminde birbirinden farklı 3 gen ekspresyon paterni vardır. Tip I, II ve III olarak gösterilen bu 3 fenotip EBV ilişkili malignitelerin sınıflandırılmasında esas alınmaktadır. Tip I latent infeksiyonda sadece EBNA I eksprese olur ve Burkitt lenfomada bu patern izlenir. Tip II' de EBNA I ve LMP ekspresyonu vardır ve HH ile nazofarinks karsinomunda bu patern görülür. Tip III'te ise tüm transformasyon ile ilişkili proteinler eksprese olur ve immünokompramize konakçıda gelişen lenfomalarda bu patern mevcuttur. HH'da eksprese olan LMP'nin birçok hücre tipi üzerinde transforme edici, büyüme hızını etkileyici ve diferansiyasyonu önleyici etkisi vardır. Ayrıca bcl-2 genini indükleyerek apoptozisi önlediği gösterilmiştir (12,20).

Tümörlerden ekstrakte edilen viral genomun monoklonal olması ve EBV enfeksiyonunun tümörün klonal proliferasyonundan önce gelişmesi nedeniyle bu genomun patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda LMP-1 geninde 30 baz çiftlik bir delesyon olduğu gösterilmiş ve özellikle HH'da bu delesyon ile histopatolojik ve klinik özelliklerin daha agresif nitelik kazandığı bildirilmiştir (12).

HH'da etyolojik ajan olarak poliovirüs de suçlanmaktadır. İnsan immün yetersizlik virüsüne karşı seropozitif vakalarda HH geliştiği bildirilmiştir (21). Dekstroamfetamin ve amfetamin kullanımının HH riskini arttırdığı yayımlanmıştır. Orman ürünleri sanayi dalında çalışanlarda HH riskinin arttığı bildirilmektedir. Ayrıca öğretmenler, hemşireler, doktorlar, kimyacılar da yüksek risk grubuna dahil edilmektedir. Hodgkin dışı lenfomanın tedavisinden sonra HH geliştiği gözlenmiştir (22,23).

TUTULUM YERLERİ

Genel olarak HH en sık boyunda daha sonra sırasıyla aksiller, mediasten, abdominal ve inguinal lenf düğümleri (LD)'inde yerleşir. Olgularda %62-100 oranında intratorasik tutulma görüldüğü bildirilmektedir. Fakat intratorasik alana sınırlı HH oranı düşüktür. Ayrıca mediastinal veya hiler LD tutulumu olmaksızın multipl pulmoner nodüllü intratorasik HH vakaları da bildirilmiştir. Bunun dışında nadir lenfatik lokalizasyonlar olarak parotis glandındaki intraglandüler LD'nden doğan ve sternal meme LD'nde HH olguları yayınlanmıştır. Ekstralenfatik, retiküloendotelial sistemde dalağın primer HH da bildirilmektedir (24,25). Lenforetiküler sistem dışında meme ve göğüs duvarını tutan sternal HH, kemikte, intrakraniyal, midede, endometriumda hatta deride de HH bildirilmektedir (26,27).

HODGKİN HASTALIĞININ BAŞLAMASI VE YAYILMASI

HH, başlangıçta tek bir LD'nde veya bir bölgede birden çok LD'nde multifokal olarak gelişir. Lenf gangliyonu içinde kortekste ki foliküller arasından veya T zonundan başlar ve tüm LD'ne yayılır. Hastalık bir gangliyondan bitişik gangliyona sonra komşu gangliyon grubuna lenfatik kanallarla yayılır. Servikal ve supraklavikuler LD evre I ve II olgularda en sık tutulan alanlardır. Servikal veya mediastinal LD tutulumu olmamış vakalarda abdominal LD tutulumu genellikle olmaz. LD tutulumu olmadan lenfatik dışı lokalizasyon çok nadirdir (13). HH'nın histolojik tipleri ile anatomik lokalizasyonlar arasında korelasyon saptanmıştır. Mediastinal LD'de saptanmış evre I HH genelde nodüler sklerozan tiptir. Mikst sellüler ve lenfositten fakir tipler genellikle tek bir alan ve bölgeye sınırlı olma eğiliminde olup sıklıkla lenfatik dışı bir organ veya doku tutulumu ile birlikte dir (13).

HH'nın yayılımı bir LD zincirinden diğerine doğrudur. Sol supraklavikuler LD tutulumunu genelde abdominal paraaortik LD tutulumu izlerken, sağ supraklavikuler LD tutulumu mediastinal adenopatiyle birlikte dir. Paraaortik LD tutulumunu genelde dalak, daha sonra karaciğer ve/veya kemik iliği tutulumu izler. LD zinciri ile yayılım olmadan HH'nın kemik iliği, dalak ve karaciğerde görülmesi damar invazyonunu düşündürür (13).

HH'nda tümöral hücrelere karşı gelişen reaktif hücreler mikst sellüler hücrelerden oluşmaktadır. Tümöral hücreler; RS dev hücreleri ile Hodgkin hücreleri, reaktif olanlar; lenfositler, histiyositler, eozinofilleri de içeren polimorf nüveli lökositler ve plazmositlerdir. Tanı için tümör hücrelerini ve özellikle RS dev hücrelerini görmek koşuldur, fakat yeterli değildir. Tümör hücrelerinin reaktif olarak tanımlanan ve tümöral nitelikte olmayan bir ortamda yer alması gereklidir. Bu neoplastik hücrelerin kökeni hakkında tam bir fikir birliği yoktur (28). Tüm histolojik alt gruplardaki RS hücreleri, dinlenme fazındaki veya aktive olmuş lenfositlerde bulunan antijenleri taşırlar. Bunlar; CD30 (Ki-1), CD25 (interlökin-2 reseptörü), HLA-DR ve CD71 (transferin reseptörü)'dir. RS hücrelerinin immunfenotipi, HH'nın histolojik alt grubuna göre değişebilir. Nodüler sklerozan, mikst-sellüler ve lenfositten fakir tip HH'daki RS hücreleri, CD15 ve diğer miyeloid antijenleri taşırlarken, CD45 (LCA) antijenini taşımazlar. Lenfosit hakim tipte izlenen RS hücreleri ise CD15 (-), CD 45 (+) hücrelerden oluşur. Diğer histolojik alt gruplardaki RS hücreleri, CD2, CD3, CD4 gibi T hücre antijenlerini, CD19, CD20, CD22 gibi B hücre antijenlerini tek tek veya birlikte taşıyabildikleri gibi hiçbir T ve B hücre antijenlerini taşımayabilirler (29,30).

HODGKİN HASTALIĞI HİSTOPATOLOJİSİ

a.Hodgkin Hücreleri (Tümoral Mononükleer Hücreler): Hodgkin hücreleri; 20-40µ boyutunda olup hematoksilen eozin ile kaba hiperkromatik, yoğun asidofilik nükleoluslu ve kalın nükleer membranlı, çentikli veziküler nükleuslu, kısmen dar bazofilik sitoplazmalı, lobüler yapıda kelebek şeklinde büyük ovoid sınırları belirsiz hücrelerdir. Bu hücrelerin muhtemelen RS hücrelerinin öncüleri olduğu ileri sürülmektedir. Bu hücreler tanı yönünden patognomik değildir, ancak RS hücrelerinin aranması bakımından uyarıcı olur. RS hücrelerinden en büyük farkları nükleer lobulasyon göstermemeleridir. Tanısı konulmuş vakalarda lenf ganglionu dışındaki yayılmaların belirlenmesinde bu hücrelerin görülmesi yeterli sayılır (9,13).

b.Klasik Tip Reed-Sternberg Hücreleri: RS hücreleri 15-50µ boyutunda olup genellikle 4-5, en azından 2 nükleus, bazen de 10 veya daha fazla nükleuslu olabilmektedir. Nükleuslar genellikle üst üste çıkmıştır. Bu hücreler genellikle ovoiddir, fakat yuvarlak veya düzensiz şekilde olabilir. Nükleus santral yerleşim gösterir, sitoplazma geniş, zayıf asidofilik veya amfofiliktir. İki nükleus mevcut olduğu zaman, simetrik görünümde "ayna hayali" diye isimlendirilen dev hücreler oluşur. Nükleus bir veya daha fazla kısmen büyük, oval veya yuvarlak eozinofilik nükleolus ihtiva eder. Nükleus çevresi perinükleer halo ile çevrilidir. Nükleolus genellikle ince hematoksifilik iplikçiklerle nükleer membrana tutunur (9,13).

Bazen çok nükleuslu olarak tanımlanan RS hücreleri, elektron mikroskobu altında açıkça görüldüğü gibi genellikle multilobüler bir tek nükleus ihtiva eder (13). Nükleusu, ince nükleer köprülerle bağlı bir çok segmentlere ayıran nükleer yarılma ve çentiklenmelerin çeşitli dereceleriyle multipl nükleus izlenimi vermektedir. RS hücrelerinin nükleer ve nükleolar yapısı sıklıkla Hodgkin hücrelerinininkine benzer. Kromatin ya kenardadır ya da toplanarak konsantre alanlar meydana getirmiştir. Nükleoplazma lenf ganglionundaki diğer hücrelerden daha az elektron yoğundur. Nükleus içinde genellikle RNA materyali ihtiva eden kondanse yapılı iki veya üç nükleolus mevcuttur ve 3-4µ çapında (bir eritrosit boyutunda), sferik, keskin sınırlı bir inklüzyon cisminde benzer. Diagnostik RS hücresi için minimal gereklilik en azından bir lobunda belirgin asidofilik nükleolus içeren bilobe nükleustur. RS hücresi genellikle lenfositlerle çevrilidir. Bu sıkı bağlantı nedeniyle bu hücreler arasında immün reaksiyonlar olduğu düşünülmektedir (9,13).

RS hücresinin kökeni halen tartışmalıdır. Normal LD'nde bulunan hemen tüm hücreler ve bulunmayan bazı hücreler progenitör olarak ileri sürülmüştür. Bunların

başlıcaları; B ve T lenfositler, histiyositler ile interdigitating dendritik retikulum hücreleridir (11,13). RS hücrelerinin ultrastrüktürel özellikleri ve intrasitoplazmik immunglobulin pozitifliği nedeni ile B hücrelerinden kaynaklandığı öne sürülmüştür (13,31-33). Ancak ultrastrüktürel özellikleri nonspesifiktir. Bulunan immunglobulinlerin klonal yapısı ise yapımından çok, immunglobulinlerin fagositozunu ya da pasif absorpsiyonunu göstermektedir. Sitoplazmik immunglobulinlerin poliklonal yapısı, immunglobulin reseptörleri ve komplemanın RS hücrelerinin yüzeyinde bulunuşu, bu hücreler tarafından immunglobulinlerin ve immunkomplekslerin fagositozunun gösterilmesi, makrofaj dizisine ait oldukları yönünde birtakım düşüncelere yol açmıştır. RS hücrelerinin metalofil yöntemi ile boyanması sonucunda lenf foliküllerindeki normal dendritik retikulum hücrelerindeki benzer ince dendritik uzantıları gözlenmiştir. Normal dendritik retikulum hücreleri immunglobulinleri ve immunkompleksleri sitoplazmalarına alabildikleri için RS hücrelerinin bu hücrelerden köken almış olabileceği de öne sürülmüştür (11,33). HH olgularında yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda RS hücrelerinin aşağıda belirtilen antikoları taşıdığı belirlenmiştir (9,33).

1)Leu-M1 (CD15): Granulosit ilişkili X hapteni tanır. Normal granulositlerle de immun reaksiyon verir.

2)Ki-1 (CD30): Aynı zamanda aktive T hücreler, B hücreler, EBV taşıyan hücreler, immunoblastik lenfoma hücreleri (Ki-1 anaplastik büyük hücreli lenfoma) ve küçük mononükleer hücrelerde de pozitifdir.

3)Ia benzeri antijen (HLA-DR)

4)Peanut lektin reseptörleri (PNA bağlayıcı)

5)IL 2 reseptörleri (CD25 veya Tac): Normalde aktive T hücrelerde pozitifdir. RS hücrelerinin T hücre fenotipinde olduğunu düşündürür. Noduler sklerozan HH ve mikst sellüler HH olgularının %40'da tespit edilmiştir.

6)LN-2

7)Politipik immunglobulinler

Ancak bu reaksiyonların hiç birinin spesifik olmadığı da bilinmektedir (33).

RS hücrelerinde leukocyte common antijen (LCA), pan-B hücre belirleyicileri, S-100 proteini, keratin negatiftir. Lizozim, alfa-1-antitripsin, alfa-1-antikimotripsin bulunabilir, ancak monosit-histiosit serilerinin spesifik belirleyicilerine karşı geliştirilen monoklonal antikolar negatiftir (33). Durum lenfosit hakim tip HH'nin noduler formunda görülen RS hücrelerinin spesifik varyantı için daha farklıdır. Bu hücre LCA,

pan-B hücre antikoru (L26), yüzey ve/veya sitoplazmik immunglobulin ve J zinciri pozitifdir. Dolayısıyla bu hücrelerin B hücre orjinine yönelik güçlü, belki de yeterli kanıt vardır (33-35).

c.Lenfositik ve Histiositik Tip Reed-Sternberg Hücreleri (L&H Varyant, Popcorn Hücreleri): Tipik diagnostik RS hücrelerinin çok nadir olduğu lenfositten zengin tip HH (LZHH)'da sık olarak izlenir. Ancak klasik RS hücrelerine göre daha belirsiz olduklarından genellikle büyük büyütmede taramak gerekir (13). L&H tipi RS hücreleri farklı boyutlar gösteren polipoid şekilli hücrelerdir. İri, kıvrımlı, bilobe ya da multilobe nükleusludur. Bu bükümlü görünümünden dolayı popcorn hücreleri olarak da tanımlanmaktadır. Bu görünümü yaratan bir özellik de nükleer lobların üst üste dizilmesinden kaynaklanmaktadır. Nükleer membran ince, kromatin dantel gibi soluk olup nükleoluslar çok sayıda ve bazofiliktir. Bazen nükleoluslar çok iridir, ancak berrak halo içermedikleri için rahatlıkla seçilemez. Mitotik şekiller görülebilir. Soluk boyanan geniş sitoplazma içerirler. RS hücrelerinin L&H varyantları bazen geniş konfluent kitleler oluşturarak diffüz büyük hücreli lenfomayı andırır. Ancak L&H tipi hücrelerin oranının hiçbir prognostik önemi yoktur (13,36).

d.Laküner Tipte Reed-Sternberg Hücreleri: Laküner tip RS hücreleri, hafif asidofilik veya berrak sitoplazmalı, lobüler yapıda 2-5 nükleuslu, küçük eozinofilik nükleoluslu, nükleolus çevresinde daha açık nükleoplasma içeren klasik tip RS hücrelerinden genellikle daha küçük hücrelerdir. Bu hücreler ince sitoplazmik iplikçiklerle komşu hücrelere tutunurlar ve hücre sınırları girintili çıkıntılıdır (13). Nükleer/sitoplazmik oran klasik tip RS hücrelerinden daha küçüktür. Kromatin incedir ve nükleoller L&H hücrelerinden daha büyüktür. Laküner tip RS hücrelerinin en ayırıcı özelliği, formalinle fikse dokuda görülen yapay bir periselüler boşluk görülmesidir. Sitoplazma ince granülerdir ve oldukça asidofiliktir. Ultrastrüktürel çalışmalar için gluteraldehitte fikse edilen ve epoma gömülen materyalde laküner etki belirsizdir. Son ultrastrüktürel ve immünohistokimyasal çalışmalar bu hücrelerin aktif küçük lenfositlerden orijin aldığını göstermektedir (13). Laküner hücreler genellikle nodüler sklerozan tip Hodgkin hastalığı (NSHH)'nda gözükmemektedir, fakat mikst sellüler tipte de gözükabilir. Nodüler sklerozan tipin laküner hücreleri şişkin mitokondri, pek çok sitoplazmik vakuoller, bazen belirgin golgi aparatusu, orijini bilinmeyen küçük yoğun granüller içerdiği, elektronmikroskopik incelemelerle gösterilmiştir (9,13,36).

Laküner hücreler lenfoid hücreler arasında dağınık olarak az veya çok sayıda olabilir ve topluluklar ile yuvalanmalar meydana getirebilir. Metastatik karsinomu veya histiositik lenfomu hatırlatan bazı nekrotik odaklarla birlikte bulunabilir (13).

e.Pleomorfik Tip (Anaplastik) Reed-Sternberg Hücreleri: Genellikle lenfositten yoksun tipte gözükken bu hücreler büyüktür ve oldukça pleomorfiktir. Hücreler hiperkromatik, bizar, poliploid nükleuslu, kaba kromatinli ve belirgin nükleolusludur (9,13).

f.Mumifiye ya da Nekrobiyotik Tip Reed-Sternberg Hücreleri: Klasik RS hücresinin bir varyantıdır. Koyu boyanan çentikli görünümde nükleus ve sitoplazma detayları seçilemeyen bir tiptir. İçerdikleri yoğun kromatin nedeniyle nükleolus görülmez ve koyu boyanan eosinofilik ya da pironinofilik sitoplazmalıdır (9,13).

REED-STERBERG HÜCRELERİNİN AYIRICI TANISI

LD'nde bulunabilen diğer multinükleer hücrelerden ayırıcı tanıları önemlidir (9,13). Bunlar:

a)Megakaryositler: Hematoksilen-Eosin kesitlerde benzeyebilirler, ancak sitoplazmalarında bulunan kuvvetli Periodic Acid Schiff (PAS) pozitiflik ile ayırt edilebilirler.

b)Pleomorfik İmmunoblastlar: EMN ve diğer viral enfeksiyonlarda görülen bu hücreler RS hücrelerine çok yakın benzerlik gösterirler. Ayırıcı özellikler Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1: İmmunoblastlar ile Reed Sternberg hücrelerinin karşılaştırılması

	İmmunoblast	Reed-Sternberg Hücresi
Nükleolus		
Boyanma paterni	Bazofilik	Asidofilik
Konturları	Düzensiz	Düzenli, inklüzyon benzeri berrak halo
Pozisyon	Nükleer membrana yakın	Daha santral yerleşimli
Sitoplazma		
Boyanma paterni	Genellikle amfofilik	Genellikle asidofilik
Pirininofili	Daima kuvvetli	Değişken
Paranükleer boşluk	Belirgin	Belirsiz
Çevreleyen hücreler	Mononükleer immünoblastlar ve plazmositoid hücreler	Lenfositler ve histiositler

c)Bazı epitelyal ve mezenşimal tümörlerin neoplastik hücreleri

d)Bazı NHL'larda RS benzeri hücreler: Bu hücreler HH'nın tanımı ve ayrı bir antite olarak varlığı konusunda sorular uyandırmaktadır. Ancak sayılan tüm bu lezyonlarda ve özellikle NHL'larda sadece RS hücrelerinin değil, aynı zamanda

zeminin de değeriendirilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır. Lenfoid populasyon ne kadar sitolojik atipi gösteriyorsa, HH tanısı da o kadar yersizdir (9,13).

e)Tümoral olmayan hücreler: Bu hücreler HH'nın tümoral komponentlerine karşı gelişen immün hücresele reaksiyonu gösterdiği düşünölmektedir. Bu hücrelerin morfolojik özellikleri normal şekillerinden ayırt edilemez (9,13).

HİSTOLOJİK SINIFLANDIRMA

HH'nın ilk histolojik sınıflandırılması Jackson ve Parker tarafından 1944'te önerilmiştir (37). 30 yılı aşkın bir süre öncesinde Lukes ve Butler HH'nın histopatolojik olarak yeni bir sınıflamasını yapmışlardır. Daha sonra bu sınıflama Rye konferansında modifiye edilmiş ve uzun yıllar kullanılmıştır (38,39). Lukes ve Butler'in histopatolojik kriterleri esas alan sınıflamasından sonra, tedavi öncesinde lenf nodu biyopsisinden HH'nın tanısını koymak ve histopatolojik kriterlere göre sınıflamak yerleşik bir yöntem halini almıştır. Yine bu yıllarda Rye konferansında HH yeniden sınıflandırıldı ve uzun yıllar bu sınıflandırma şeması kullanıldı (40).

Son yıllarda ise önce REAL sonrada onun bir modifikasyonu olan WHO sınıflamaları gündeme gelmiştir (34,41). REAL ve WHO sınıflamalarında Rye'e göre yapılan en önemli değışiklik, immunofenotipik ve genotipik olarak farklılıkları saptanan lenfosit predominant HH tipini, diğer subtiplerden ayırması ve lenfositte zengin klasik HH adlı bir subtipin tanımlanması olmuştur (41). Bu sınıflandırmalar Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II: Hodgkin hastalığındaki histolojik sınıflandırmalar

Jackson ve Parker sınıflaması	Lukes ve Butler sınıflaması	Rye sınıflaması	REAL	WHO
Paragranüloma -İyi prognoz	Lenfositte zengin -Nodüler tip -Diffüz tip	Lenfositte zengin	Lenfosit predominant	Nodüler lenfosit predominant
Granüloma -Orta prognoz	Nodüler skleroza	Nodüler skleroza	Lenfositte zengin Klasik Nodüler skleroza	Lenfositte zengin klasik
Sarkoma -Kötü prognoz	Mikst Sellüler Lenfositte fakir -Diffüz fibrozis gösteren tip -Retiküler tip	Mikst Sellüler Lenfositte fakir	Mikst Sellüler Lenfositte fakir	Nodüler skleroza (Grade I ve II) Mikst Sellüler Lenfositte fakir

NODÜLER LENFOSİT PREDOMİNANT HODGKİN HASTALIĞI (NLPHH)

Tüm HH olgularının %5'ini kapsar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular eşliğinde diğer HH olgularından morfolojik, klinik ve immunofenotipik

olarak farklı olduğu ortaya konulmuştur (Tablo III). Rye sınıflandırmasındaki lenfositten zengin olarak tanımlanan olguların REAL sınıflandırmasındaki NLPHH grubuna uyduğu düşünülmektedir (33,34). NLPHH, diffüz alanların bulunabileceği nodüler paterne sahiptir. Nadiren saf diffüz paternin bulunduğu olgular vardır. Nodüler patern en iyi retikulum boyası veya anti-B hücre ve anti-foliküler dendritik hücre antikorlarıyla immünohistokimyasal olarak gösterilebilir. Aynı LD'nde veya diğerlerinde germinal merkezlerin progresif transformasyonu eşlik edebilir. L&H hücresi olarak tanımlanan atipik hücrelere sahiptir. Bu hücreler değişik miktarlarda bulunabilmekle beraber genellikle diagnostik RS hücreleri bulunmaz. Zeminde lenfositler hakimdir. Epiteloid histiosit kümeleri bulunabilir. Plazma hücreleri nadir bulunurken eozinofil ve nötrofiller yok denecek düzeydedir. Nadiren nodüler skleroz tipini anımsatacak düzeyde skleroz bulunabilir (34).

Tablo III: NLPHH ile klasik HH'nın karşılaştırılması

	NLPHH	Klasik HH
Atipik Hücreler	L&H Hücreleri	Diagnostik mononükleer hücreler RS veya Hücresi, laküner
Diagnostik RS Hücreleri	Nadir veya yok	Var
CD 15	Negatif	Pozitif
CD 20	Daima pozitif	Daima negatif
CD 30	Sıklıkla pozitif	Daima pozitif
CD 45	Pozitif	Daima negatif
EMA	Sıklıkla pozitif	Negatif
EBV (Büyük hücrelerde)	Daima negatif	Sıklıkla pozitif

İmmunfenotip: Atipik hücreler CD45 (+), B hücre antijenleri (CD19,20,22,79a) (+), CDw75 (+), EMA (+/-), CD15 (-), CD30 (+/-) olup immunglobulin (Ig) J zincirini ve monoklonal hafif zincir yapımını bulundurduğu immünohistokimyasal ve moleküler tekniklerle gösterilmiştir (33,34). NLPHH'da zeminde bulunan reaktif lenfosit popülasyonu başlıca B lenfositlerden oluşmaktadır. B lenfosit fenotipindeki atipik L&H hücreleri çevresinde rozet oluşturacak şekilde CD3 (-) ve CD 57 (+) reaktif T hücrelerin bulunuşu tipiktir. Nodül yapılarının içerisinde belirgin FDC ağının varlığı da tipik bulgulardandır (34).

Klinik Bulgular: Her yaş grubunda görülebilmekle beraber çocuklara oranla erişkinlerde daha sıktır. Erkek üstünlüğü vardır. Lokalize, persistan LD büyümesi ile başvururlar. Genellikle klinik evre I-IIA'dır. Diğer tiplere kıyasla oldukça sakin gidiş

gösterir ve geç relapslara daha sık rastlanır. Bu olgularda B hücreli lenfomaya dönüşüm veya B hücreli lenfomayla birliktelik dikkat çekicidir (34).

Ayırıcı Tanı

1-Germinal Merkezlerin Progresif Transformasyonu (GMPT): NLPHH ve GMPT'da bulunan nodül yapılarında poliklonal küçük B lenfositleri yer almaktadır. Her iki patolojide de FDC ağı nodüller içerisinde bulunabilir. Ancak, GMPT'nda B hücre immunofenotipinde L&H hücreleri bulunmaz. B hücre antijenleri ile pozitif L&H hücrelerinin nodüller içerisinde bulunuşu ayırıcı en önemli bulgulardandır. Ancak GMPT rastlanabilecek B immünoblastlar ile L&H hücreleri karıştırılmamalıdır (13,36,42,43).

2-Foliküler Lenfoma (FL): NLPHH ve FL'da B lenfositlerinden oluşan nodül ya da folikül yapıları bulunmaktadır. FL'da zemini ve nodülleri oluşturan hücreler atipik germinal merkez hücreleridir. L&H hücreleri bulunmaz ancak büyük immunoblast şeklinde atipik B hücrelerine rastlanmaktadır. Burada ayırıcı CD57 (+) rozet yapan T lenfositlerinin atipik hücreler çevresinde bulunmayışı FL tanısını destekleyecek immunohistokimyasal bulgulardandır (13).

3-Büyük Hücreli Lenfoma (BHL): Bazı NLPHH olgularında L&H hücreleri gruplar oluşturacak şekilde bulunabilir. Bu durumda BHL ile karışabilir. NLPHH'nın zaman içinde BHL'ya transforme olması klasik HH olgularından daha yüksek oranda karşılaşılabilen bir durum olarak bildirilmektedir (13,36,44).

4-Histiyosit ve T Hücrelerinden Zengin Büyük B Hücreli Lenfoma (THZBHL): Morfolojik olarak THZBHL'da nodüleritenin bulunmayışı, genellikle nonepiteloid histiyositlerin bulunuşu gibi bulgular ayırıcı faydalıdır. NLPHH'da CD57 (+) T hücreleri ile çevrelenmiş L&H veya büyük hücrelerin bulunması ve foliküler retikulum hücre ağının gösterilmesi ayırıcı önemli olabilen immunohistokimyasal bulgulardandır (44,45,46).

5-Klasik Nodüler Sklerozan Tip HH (NSHH): Nodüler bir görüntünün bulunuşu bunların morfolojik ayırımında karışıklığa neden olabilir. Ancak Hodgkin hücrelerinin morfolojik ve immunfenotipik özellikleri ayırıcı yardımcıdır. Her iki HH'da zeminde bulunan reaktif hücre populasyonları da birbirinden farklıdır. NSHH'da reaktif hücrelerin büyük çoğunluğu CD3 (+) T lenfositleridir ve CD57 (+) rozet şeklinde dizelenen T hücreleri Hodgkin hücreleri çevresinde bulunmamaktadır (33).

LENFOSİTTEN ZENGİN DİFFÜZ TİP HODGKİN HASTALIĞI (LZHH-DT)

REAL sınıflandırmasında yeni tanımlanmış olup Lukeş ve arkadaşlarının lenfosit zengin tipinin karşılığıdır. LZHH-DT, nodüler sklerozun sellüler fazı ve mikst sellüler tipe ait bulguların bir arada bulunduğu vakaları içerir. NLPHH'nın aksine RS hücrelerinin morfolojik ve immünofenotip bulguları klasik RS hücrelerine benzer (34,43).

Reaktif komponent olarak lenfositler hakim olup histiyositler görülebilir, eozinofiller ve plazma hücreleri bulunsa bile az sayıdadır. LD kapsülü intakttır ve sıkışmış normal lenf nodu dokusu pek görülmez. Aslında bu subtip NLPHH, mikst sellüler HH (MSHH) ve nodüler sklerozan HH (NSHH) sellüler fazının bazı özelliklerini taşıyan bir geçiş tipi olarak da değerlendirilmektedir. Mononükleer ve laküner tip RS hücreleri daha çok bulunurlar. Klasik RS hücrelerinin ya olmaması ya da az sayıda olması beklenir; çoksa MSHH olasılığı akla getirilmelidir. İmmünofenotip, genetik ve klinik özellikler NSHH ve MSHH ile aynıdır. Bu nedenle NLPHH grubu içine alınmamıştır (34).

Ayrıcı Tanı

1)Anaplastik Büyük Hücreli Lenfomalar (ABHL): Bunlar genellikle morfolojik özellikleriyle klasik HH'dan ayrılır. Ancak karışıkları olgulara rastlanabilir. ABHL ve klasik HH'nın her ikisinde de atipik hücrelerde CD30 (+) bulunur. CD15 daha çok klasik HH'da (+) bulunur. Ancak seyrek olarak bazı posttimik T hücreli lenfomalarda da (+) bulunabilmektedir. ABHL'ların çoğunluğu T hücre fenotipindedir. ABHL ile HH ayırımında önemli olabilecek karakteristik kromozomal anomali t(2;5) (p23;q35) translokasyonudur (13,36,47).

b)Büyük B Hücreli Lenfoma: Özellikle T hücreden zengin olanları NLPHH ve klasik HH tipleriyle (LZHH-DT ve MSHH) karışabilirler. Özellikle mediastinal primer büyük B hücreli lenfomada bu karışıklık önemlidir. Burada ayırimda immünofenotipik bulgulardan CD15 pozitifliği faydalı olabilir. Büyük B hücreli lenfomalarda CD15 pozitifliğine ancak %5 oranında rastlanmaktadır. Pan B hücre antijenlerinin büyük B hücreli lenfomalarda daima (+) olması beklenmekle birlikte MSHH olgularının %20'sinde de buna rastlanması tanıyı güçleştirmektedir. Tanının bu şekilde zor olduğu durumlarda immünglobulin genlerinde rearanjman saptanması B hücreli lenfoma lehine değerlendirmeyi sağlar. Bütün bunların mümkün olmadığı durumlarda klinik özellikler ayırıcı tanıya yardımcı olabilmektedir (13,36).

c)Küçük Lenfositik Lenfoma: Seyrek bazı küçük lenfositik lenfomalarda RS hücrelerinin bulunabildiği bildirilmektedir. Bunlarda reaktif hücre popülasyonunun bulunmaması ayırimda faydalı olabilmektedir. Bu gibi durumlarda composite lenfoma kavramını düşünmek ve araştırmak gereklidir (13,36,45).

d)Histiyosit ve T Hücrelerinden Zengin Büyük B Hücreli Lenfoma (THZBHL): Burada MSHH ile karışıklık olabilir. CD15, CD30 ve CD20 bunların ayırımında her zaman yeterli değildir. Her ikisinde de çok az CD57 (+) lenfosit bulunuşu CD57'nin tanıdaki değerini ortadan kaldırmaktadır. THZBHL'larda büyük hücrelerde monoklonal hafif zincir yapımı bulunurken RS hücrelerinin poliklonal veya immunglobulin (-) olması ayırıcı tanıya yardımcı olabilmektedir (13,36,42).

e)Periferik T Hücreli Lenfomalar (PTHL): Burada izlenen RS benzeri hücrelerde CD45 ve pan-T hücre antijenlerinin bulunuşu ayırıcı tanıda önemli ipuçlarındandır. CD30 ve CD15 pozitifliği PTHL'da da bulunabilir. Tanının güç olduğu durumlarda moleküler tekniklerle TCR- β klonal rearanjmanının araştırılması ve bulunması PTHL tanısını destekleyen bulgulardandır (13,36,48).

NODÜLER SKLEROZAN HODGKİN HASTALIĞI (NSHH)

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen tiptir. NSHH tanısı üç karakteristik özellikten en az ikisinin bulunmasına bağlıdır. Bunlar laküner hücreler, diagnostik RS hücreleri ve fibroz bantlardır (13,36).

NSHH'da parsiyel ya da total tutulum gösteren LD, kalın birbiriyle birleşen bağ dokusu bantlarıyla selüler kompartmanlara ya da nodüllere ayrılırlar. NSHH'nın fibroz bantları kalınlaşmış kapsülden kaynaklanır. Bir uçta LD'nün neredeyse tümünün yerini alan, geride sadece küçük izole nodüller halinde selüler doku bırakan yoğun fibrozis yer alır. Diğer uçta ise; fibrozis nodül kapsülünün fokal kollojenöz kalınlaşmasıyla sınırlıdır. Belki bir ya da iki fibröz doku bandı kapsülden LD'nün içine doğru kısa bir mesafe uzanır, fakat nodül oluşturmaz. Olay daha çok sellülerdir ve kollojen bant oluşumu ile nodül yapılanması LD'nün bir kısmı ile sınırlıdır. "Küçük arterler çevresinde konsantrik, "soğan zarı" şeklinde halkalanmalar tarzında kollojen sık izlenen bir bulgudur ve fibrozisin diğer açılardan belirgin olmadığı olgularda iyi bir göstergedir. NSHH'da fibrozisin en belirgin özelliği bağ dokusu bantlarının paralel demetler halinde oluşu ve bu nedenle polarize ışıpta birefrejan görülmesidir. Fibrozisin bu özelliği, lenfositten fakir tipin diffüz fibrozisindeki düzensiz fibril birikiminden ayırt edilmesini sağlar (13,34,36).

Anormal lenfoid nodüller içindeki hücresel proliferasyon da oldukça değişkendir. Fakat laküner tip RS hücreleri NSHH için oldukça karakteristiktir. Genellikle nodüllerin merkezlerinde yoğunlaşma eğilimindedir. Bu da NSHH'nın selüler fazında her bir nodülün kolaylıkla ayırt edilmesini sağlar (36). Laküner RS hücrelerinin en ayırıcı özelliği, formalinle fikse dokuda gözüken yapay bir perisellüler boşluk (laküner yapı) görülmesidir. Bu laküner görünüm formalin tespitinde, nükleusun tesiriyle stoplazmanın büzülmesinden dolayıdır. Materyaller genellikle formalinde tespit edildiğinden NSHH'da laküner hücrelere hep rastlanmaktadır. Zenkerli fiksatifle (B5) bu tipte bir değişiklik gözlenmez. Laküner hücrelerin nükleusu ince kromatin dağılımı gösterir, değişik büyüklüktedir ve hiperlobülerdir. Nukleolusu belirgindir. Klasik tip RS hücrelerinin aksine laküner tip dev hücreler küçük veya orta boyuttadır (9,13,36).

NSHH'da laküner hücreler göze belirgin olarak çarparken, sıklıkla klasik RS hücreleri de bulunur. Bazen dev boyutlarda bizar multinükleer varyantlara da rastlanır. RS hücrelerinde sıklıkla dejenerasyon izlenir ve mumifiye yapıdadır (13). NSHH'nda nekroz sık olarak izlenir. Tek tek RS hücrelerinin nekrozundan tüm LD masif nekrozuna dek değişen miktarlarda nekroz izlenebilir. Sıklıkla olduğu gibi yoğun PNL infiltrasyonu laküner hücre kümelerine eşlik ettiğinde, laküner hücrelerin koheziv kümeleri özellikle nekroza gitme eğilimindedir. Bu nekrozların gerçek yapısının atlanarak abse olarak yorumlanmasına yol açabilir. Bazı olgularda nekroz alanlarında köpüklü makrofajlar bulunabilir ve HH tablosu maskelenerek lipid depo hastalığı ya da masif lenfadenopatili sinüs histiositozis şeklinde yanlış tanıya yönlendirir. NSHH tutulumu gösteren dokularda nekrozdan bağımsız olarak inflamatuvar yanıt oluşabilir. Bazen tutulan LD'lerinde eksudasyonla birlikte belirgin periadenit görülebilir (13,34).

Plazma hücreleri sıklıkla çok sayıdadır. Özellikle nodüllerin kenarında ve tutulum göstermeyen LD'lerinde izlenir. Eozinofiller de görülür, bazen çok sayıdadırlar. LD'lerinde yaygın nekroz olsa da olmasa da ağır doku eozinofilisi bulunabilir ya da santral nekroz alanları ile birlikte eozinofilik abseler görülebilir. Fibröz bantlar olmadan laküner hücrelerin ve nodüllerin bulunduğu vakalar NSHH'nın sellüler fazı olarak tanımlanır. NSHH'nın fibroblastik varyantındaki bazı olgular malign fibröz histiositomu andıran içsi ve storiform patern gösterebilir. NSHH'nın sinsisyal varyantı oldukça nadir görülmektedir. Bu varyantta reaktif komponentin az, mononükleer RS ve laküner hücrelerin çok sayıda olduğu izlenir. RS hücreleri ve

diğer varyantları ile mononükleer hücreler metastatik karsinom, timoma, seminom, BHL, lenfosit fakir tip HH veya melonoma'yı anımsatır tarzda koheziv şekilde bulunur. Atipik nükleuslara ve belirgin nükleollere sahip büyük hücre toplulukları lenf nodülünün trabeküler sinüslerini, nadiren de kapsül altı sinüsleri doldurur (13,35,43).

Son WHO klâsifikasyonunda yeniden gündeme gelmiş olmasına rağmen NSHH'da "grade"leme tartışmalı bir konudur. Olguların çoğunluğu grade I olarak sınıflandırılır ve bunların prognozlarının daha iyi olduğu bilinmektedir. Grade II olgular 3 kritere göre derecelendirilmektedir. Bunlar; 1-Pleomorfik veya retiküler subtipten oluşan selüler komponente sahip nodüllerin %25'ten daha fazla olması, 2-Nodüllerin %80'den fazlasının fibrotik veya fibrohistiyositik komponent içermesi, 3-Nodüllerin %25'ten fazlasının reaktif küçük lenfoid komponentin olmadığı, çok sayıda büyük bizar veya anaplastik hücrelerden oluşmasıdır (9,13,49).

İmmunfenotip: Tümör hücreleri CD15 (+/-), CD30 (+), CD45 (-)'tir. B ve T hücre antijenleri daima negatif, EMA negatiftir. NSHH'nın sinsisyal varyantında ayırıcı tanı için mutlaka sitokeratin, S-100, CD15 yapılmalıdır (34,36,43).

Klinik bulgular: NSHH, genç kadınlarda en sık olarak izlenen histolojik tip olup HH tipleri içinde kadınlarda en sık görülen tek histolojik tiptir. Çoğunlukla mediastinal, aşağı servikal ve supraklavikuler LD'leri ve çevre yumuşak doku tutulumu izlenir. Zincirleme yayılım eğilimindedir. Hastaların %60'ı tanı anında evre I veya II'dir (34,43).

MİKST SELÜLER HODGKİN HASTALIĞI

Jackson ve Parker sınıflamasındaki "granüloma" tipine en çok uyan histolojik tiptir (13,36,37). Lenfosit zengin tipten lenfosit fakir tipe değin uzanan HH spektrumunun ortasında yer alan olguları kapsar. Görülme sıklığı açısından NSHH'nı izler ve tüm olguların %30'unu oluşturur (43).

Reaktif folikül kalıntıları görülebilse de, özellikle genç hastalarda tipik olarak LD'nün tamamı ya da büyük bir kısmı tutulmuştur. Nadir olarak fokal ya da interfolliküler tutulum olabilir. Değişken sayılarda küçük lenfositler, plazma hücreleri, nötrofiller ve eozinofillerden oluşan heterojen bir hücre popülasyonu ile karakterlidir. Lenfositlerde nükleer membran düzensizlikleri minimal ya da hiç yoktur. Lenfosit popülasyonu belirgin olarak azalmıştır. Bununla bağlantılı olarak RS hücreleri ve mononükleer varyantlarında artma söz konusudur. Hemen her küçük büyütme alanında klasik RS hücreleri izlenir. Bu hücreler büyük boyutlu, binükleer, kalın

nükleer membranı olan, inklüzyon benzeri eozinofilik nükleolusları bulunan ve geniş amfofilik sitoplazmalı hücrelerdir (9,13,43).

Diyagnostik Hodgkin hücreleri de çok sayıdadır ve kolaylıkla ayırt edilebilir. RS ve Hodgkin hücreleri diğer hücresel elemanlar arasında dağılmıştır ve kümelenmeler oluşturmaz. RS hücreleri arasında mitoz ve atipi gösteren formlar bulunabilir. MSHH'nda genellikle değişik sayılarda reaktif histiyositler bulunabilir ve bazen gruplaşmalar yapabilir (36,43). Zeminde eozinofiller ve plazma hücreleri bulunur. Eozinofiller neoplastik hücrelerle iç içe izlenirken, plazma hücreleri lezyonların periferinde yoğunlaşır. Doku eozinofilisinin derecesi tutulan lenf nodüllerindeki T lenfositlerinin immunfenotipi ile bağlantılıdır. Nekroz odakları sıklıkla izlenir, ancak küçük ve belirsizdir. Nötrofiller genellikle nekroz odakları ile ilişkilidir. Fibrozis minimaldir ya da yoktur (43).

İmmunfenotip: Tümör hücreleri CD15 (+/-), CD30 (+), CD45 (-)'dir. B ve T hücre antijenleri daima negatif, EMA negatif bulunur (34,43).

Klinik Bulgular: Hastaların çoğu yetişkindir. Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha sık görülür. Erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır. İlk tanı anında olguların çoğu evre III veya IV'tür. Subdiafragmatik tutulum sıktır. MSHH'nda eğer histopatolojik tabloda değişim meydana gelirse lenfositten yoksun tipin retiküler alt tipine dönüşür. HH'nın mikst sellüler tipinde 5 yıllık sağ kalım %64'dür (34,43).

LENFOSİTTEN FAKİR HODGKİN HASTALIĞI (LFHH)

Makroskobik olarak lenf ganglionları büyüktür, paketler yapar, kesit yüzeyleri beyaz veya sarımtırak alanlar içerir. Bu tip Jackson ve Parker'in sarkoma grubuna uymaktadır. Lukes ve Butler sınıflamasında ayrı olarak tiplendirilen Hodgkin hastalığının diffüz fibrozis ve retiküler tipi, Rye modifikasyonunda lenfositten yoksun tip başlığı altında toplanmıştır. Hodgkin hastalığının lenfositten yoksun tipi başlığı altında toplanan vakalarda iki farklı histopatolojik tablo gözlenir (9,13,36).

A.Diffüz Fibrozis Gösteren LFHH: LFHH olgularının çoğunluğunu oluşturmaktadır. İlk kez Lukes ve Butler (39) tarafından tanımlanan bu alt grup spontan ya da kemoterapi veya radyoterapi sonucu ortaya çıkar. Bu grup sıklıkla otopsilerde izlenir. Hastalarda immun yetmezlik bulguları sıktır, periferik kanda lenfopeni vardır (13,39,43).

Biyopsi kesitlerinde orijinal LD yapısından hiçbir iz rastlanmaz. Foliküller ortadan kalkmış, sinüsler oblitere. Histolojik görünüme dayanarak izlenen yapının bir LD olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Normal lenfoid doku, birefrenjan özelliğinden

yoksun diffüz kollagenöz fibrozisle yer değiştirir. Fibroz doku, NSHH'ndaki gibi sellüler odakları saran iplikçikler şeklinde görünmez, tüm nodüle uniform bir şekilde yayılır. Hodgkin hücreleri ve RS dev hücreleri, fibröz dokunun dar yarıkları içinde görülür. Fakat bunların bulunması uzun araştırmayı gerektirebilir. Bir veya daha fazla büyük hiperkromatik nükleuslu pleomorfik tümör hücreleri (Hodgkin hücreleri ve RS dev hücreleri) az diferansiye fibrosarkoma veya rabdomyosarkoma benzeyebilir. Retikülin lifleri bu hücrelerle ilişki gösterebilir. Epiteloid histiositler yoktur. Fibroblastlar çok olabilir. Lenfositler çok az veya hiç yoktur. PAS (+) fibrinoid madde birikimi bulunabilir. Değişik büyüklükte nekroz genellikle mevcuttur. Bazen nekrotik kısımlar çevresinde eozinofil, nötrofil polimorf nüveli lökositler bulunabilir (9,13,36,43).

B.Retiküler Tipte LFHH: Çok daha az düzensiz fibrozis mevcuttur. Bir öncekinden daha sellülerdir. Hodgkin hücreleri ve RS dev hücreleri çoktur. Lenfositler çok azdır. Hodgkin hücreleri arasında bir kısmı atipik olan mitotik figürlere sık rastlanır. Hiperkromatik çok nükleuslu pleomorfik RS dev hücreleri bazen tabloya hakimdir. Fibroblastlar da bulunabilir. Belirgin retikülin artışı gözlenir. Demetler oluşturan retikülin iplikçiklerden başka kollagen lifler de bulunabilir. Diffüz fibrozisdeki gibi değişik büyüklükte nekroz alanları genellikle gözlenebilir. Kapsül ve perinodal doku invazyonu genellikle vardır. Tek bir LD'nün bir bölümünde, lenfositten yoksun diffüz fibrozis gösteren alt tip ve diğer bölümünde lenfositten yoksun retiküler alt tip gözlenebilir. Bu sebepten bu iki alt tipin yakın ilişkili olduğu fikri öne sürülmektedir (9,13,36,43).

LFHH periferik lenfadenopati olmaksızın, ateş, pansitopeni, lenfositopeni ile birlikte hızlı gidişli ve öldürücü bir hastalıktır. Lezyonların lokalizasyonu sıklıkla subdiafragmatik olup karaciğer, dalak, retroperitoneal lenf ganglionları ile yaygın kemik iliği tutulması gözlenir (9,36).

EKSTRANODAL HODGKİN HASTALIĞI

a)Kemik İliği (Kİ) Tutulumu: Hastalığın yaygın olduğunu göstermekle birlikte nadir vakalarda yayılım olmaksızın LD'den sonra direkt Kİ tutulumu görülür. Hastaların çoğunluğunu MSHH ve NSHH oluşturur. LZHH'nda Kİ tutulumu beklenmez. Aslında Kİ tutulumu en sık LFHH'da izlenir. Ama bu grubun HH içinde görülme sıklığı düşüktür. Periferik lenfadenopatisi olmayan bazı LFHH olgularında ilk tanı Kİ'den konabilir (10,50). Kİ tutulumuna göre HH histopatolojik sınıflandırması yapılmamalıdır. HH'nın Kİ tutulumunda fibrozis en sık rastlanılan bulgudur ve NSHH ile LFHH'na spesifik değildir. Kİ tutulumu var diyebilmek için sellüler zemin üzerinde

yerleşmiş tipik RS hücrelerini veya mononükleer varyantlarını görmek gerekir. LD'nde HH tanısı almış kişilerde Kl'nde fibrozisi görmek tutulum var demek için yeterli değildir, bu biyopsiler şüphe ile değerlendirilmelidir. HH, Kl'ni diffüz veya fokâl tutar, küçük tek bir odaktan, biyopsi boyunca çok sayıda alan tutulmuş olabilir. Tedavi görmüş olgularda nekroz alanları ve hiposelülerite tedavi görmemişlere oranla daha fazladır. Kl'de dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta da RS hücrelerinin Kl'nin yerel elemanları olan megakaryositlerle karıştırılmamasıdır. Ayrıca PTHL, ABHL ve foliküler merkez hücreli lenfomada da RS benzeri hücrelerin bulunabileceği unutulmamalı, klinik ve immunofenotipik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir. Tutulum göstermeyen Kl alanlarında stromal ödem, hiposelülerite, myeloid metaplazi ve benign lenfoid nodüller gibi bir takım nonspesifik reaksiyonlar izlenebilir (50).

b)Dalak Tutumu: Eskiden 400 gr ya da üzerindeki dalaklar pratik açıdan daima histolojik olarak pozitif kabul edilirdi. Ancak günümüzde dalak ağırlığının tutulumu belirlemede anlamlı olmadığı kabul edilmektedir (9). Fokal yayılım olabileceği için tüm dalak çok ince dilimlenip (0.2-0.3 cm) şüpheli her alandan örnekleme yapılmalıdır. Afferent dalak lenfatikleri olmadığı için dalak tutulumu, kan damarı yoluyla yayılımın erken bir bulgusu olarak kabul edilir ve HH yayılımında kritik bir evreyi yansıttığı düşünülür (10,36,50). Dalakta bulunan tümöral nodüllerin sayısının yaklaşık olarak bildirilmesi, prognozla ilişkisi açısından önemlidir. Özellikle beş ya da daha fazla olduğunda bildirilmesi önem kazanır, çünkü bu durumda HH'nin prognozu da kötüleşmektedir (9,36).

c)Karaciğer Tutulumu: Dalak infiltrasyonu olmaksızın hemen hiç görülmez, daima dalak ve retroperitoneal LD tutulumu ile birlikte izlenir. Karaciğer tutulumu fokal olup hemen her zaman portal alandan başlar (9,13,36).

Hodgkin Hastalığında Karşılaşılan İmmün Sisteme Ait Bozukluklar

Tanı anında, tedavi sırasında hatta remisyonunda olsa bile HH olan kişilerin immün sistemlerinde, bazıları kalıcı olabilen bozukluklarla karşılaşmaktadır. Anormal hücrel immüniteye neden olan, T süpressör hücrelerine artmış duyarlılık ve anormal interlökin yapımı gibi T lenfosit bozukluğu vardır. Tedavi edilmemiş hastalarda "natural killer" sitotoksitesi azalmıştır. Ayrıca tedaviyi takiben hümoral immün fonksiyonlar geçici olarak azalmış olabilir. Bütün bunların sonucunda HH olan bireyin, virüs, mantar, tüberküloz gibi fırsatçı patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlara yatkınlığı ortaya çıkar. Evrelendirme laparatomisi yapılan hastalara splenektomi de yapıldığı için bu hastalar kapsüllü mikroorganizma enfeksiyonlarına

duyarlı hale gelirler. Bunların üzerine tedavi amaçlı, immünsüpressif etkili kemoterapi ve radyoterapi de eklenince immün yetmezlikler daha belirgin hale gelmektedir (51).

Tedavinin Histopatolojik Tablo Üzerine Etkileri

Lenfositlerin sayısında belirgin azalma meydana gelir. Özellikle hastaların tedavi edildiğini patolog bilmezse tüm tipler yanırlıkla kötü prognozlu tip olan diffüz fibrozis gösteren LFHH tanısı alabilir. Hodgkin hücreleri ve RS hücrelerinde lizis ve sıklıkla karyoreksis nedeni ile hem sitoplazmanın hem de nükleusun şişkinliğı meydana gelebilir. Bazı durumlarda nükleer artıklar içeren makrofajlar görülebilir. Bazı vakalarda da makrofajların aktiviteleri tedaviyle inhibe edilebilir. Bazen de nötrofil toplulukları meydana gelebilir. Radyasyon sonucu nadiren küçük kan damarlarında ve çevrelerinde fibrinoid değışiklik, trombozis ve bunun sonucu olarak nekroz meydana gelebilir. Tedavinin geç etkileri olarak fibrozis ve hiyalinizasyon görülebilir (9,13,36,43).

KLİNİK

Genellikle ilk klinik bulgu, ağrısız, lastik kıvamında, asemptomatik servikal veya supraklavikuler lenfadenopatidir. Tanı anında hastaların en azından 2/3'ünde bir dereceye kadar mediastinal tutulum vardır. Bu nedenle HH düşünölen hastada akciğer grafisinin önemi büyüktür. Hastalığın subdiafragmatik olarak başlaması % 3 oranında olmasına rağmen, aksiller veya inguinal lenfadenopati ilk bulgu olabilir. HH'daki lenf nodu dağılımı, NHL ile karşılaştırıldığında, sentripedal ve aksiyal yerleşimlidir. Akciğer parankimi, plevra ve perikard en sık tutulan ektranodal bölgelerdir. Splenomegali, hepatomegali veya her ikisinin bir arada olması ileri evre hastalığı gösterebilir (52,53).

HH olanların yaklaşık 1/3'ünde halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı gibi nonspesifik sistemik semptomlar vardır. Ardışık en az 3 gün süren ve sebebi bilinmeyen 38° C'nin üzerinde seyreden ateş, son 6 ayda vücut ağırlığının % 10'undan daha fazlasının açıklanamayan bir nedenle kaybedilmesi ve aşırı terleme, prognostik değeri taşıyan "B semptomları"nı oluşturur. Bu semptomlardan birinin olması B grubu hastalık için yeterlidir. Bazı hastalarda olan kaşıntı ve alkol alımıyla daha da artış gösteren ağrı B semptomları içinde yer almamaktadır (9,13,36,52).

Anormal kan sayımı bulguları ileri evre hastalığı gösterebilir. HH'nda görölen anemi, hemolize veya demir depolarının bozulmuş mobilizasyonuna ikincil olarak gelişir. HH'na nedeni açıklanamayan Coombs testi pozitifliğı eşlik edebilir. Çok nadir olarak, HH ile birlikte, HH dışındakilere göre daha ciddi seyirli ve tedaviye daha

dirençli olan, idiopatik trombositopenik purpura görülebilir (54,55). HH'nda anemi, lökositoz, eozinofili, lenfopeni bulunabilir. HH'nın aktif olduğu devrede sedimantasyon hızı yüksektir. Kan proteinlerinden serum albumin seviyesinde hafif azalma, globülin seviyesinde artma görülür. Gamma globülin % 40 oranında yükselir. İlerlemiş vakalarda hipogammaglobülinemi görülür. HH'nın seyrinde hipergammaglobülinemiye bağlı olarak amiloidoz ve buna bağlı olarak nefrotik sendrom gelişebilir (55).

Hastalarda hiperkalsemi mevcuttur. Serum bakır düzeyi hastalığın aktif devrinde yüksek, inaktif devrinde normaldir. Serum çinko düzeyi hastalığın aktif devrinde düşüktür. Hiperürisemi görülebilir. Alkalen fosfataz seviyesi hastalığın yayılma derecesine paralel olarak yüksek bulunur. Serum 5-nükleotidaz enzimi karaciğerin tutulmuş olduğu durumlarda yükselir (53-55). Hastalarda supressör T-hücre aktivitesinde azalma mevcuttur, bu da geç tip hipersensibilitede azalmayla ilişkilidir. HH'nda diffüz timus büyümesi tanımlanmıştır ve hastalığın kontrolünde uygun bulgu olduğu belirtilmiştir. Hümorale immünite genellikle hastalık çok ilerleyene kadar normaldir (56,57).

HH'nın, özellikle mikobakteri enfeksiyonları ve toksoplazmozis gibi yavaş seyirli, diğer inflamatuvar lenfadenopatilerden ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Bazı NHL tipleri, özellikle PTHL klinik ve histopatolojik olarak ayırıcı tanıda sorun yaratabilir. NHL'ya bağlı lenfadenopatiler daha hızlı olarak büyür. Asemptomatik bir hastada, mediastinal kitlelerin normal timustan ayırımı sorun yaratabilir. Bilgisayarlı tomografide (BT) timus çapı en büyük boyutuna 10 yaş civarında ulaşır. Deneyimli bir radyolog normal timusu tümörden ayırabilir. Gerekğinde biyopsiden kaçınılmamalıdır. Bir başka sorunda, tedavi sonrası mediastinal kitlelerin radyolojik yorumunda olmaktadır. Ya mediasten, hasta tam tedavi olmasına rağmen normal boyutlarına dönmemektedir ya da tedavi kesiminden sonra rebound olarak büyüyen timus relaps kitlelerini taklit etmektedir (58,59).

HODGKİN HASTALIĞININ TANISI

Klinik özellikler HH'nı düşündürür, ancak kesin tanı lenf ganglionu biopsisinin histopatolojik incelenmesiyle konur. HH'nı değerlendirmede ince iğne aspirasyon biyopsisi de tanı metotları arasına girmiş bulunmaktadır. Bu yöntemle elde edilen materyal tecrübeli hematopatologlar tarafından incelendiğinde, multinükleer ve mononükleer RS hücreleri, polipoidal hücreler, granüloamatöz elementler, metakromatik materyal, nekroz, eozinofiller, nötrofiller ve plazma hücreleri HH'nın

doğru tanısında değerli elementlerdir. Hodgkin hastalığını ilk teşhiste lenf ganglionundan elde edilen materyalde bu elementlerin görülmesine rağmen, biyopsiyle bu bulguların doğrulanması gerekir (60). Ancak, evrelemede, nüks tayininde ince iğne aspirasyon biyopsisiyle elde edilen materyalin incelenmesinde sitolojik bulgular yeterlidir. Lenf ganglionu ince iğne aspirasyon biopsisiyle, HH'da tecrübeli hematopatologlar tarafından %83-98 oranında diagnostik kesinlik sağlanmaktadır. Özellikle bu yöntem pulmoner HH'nın tanısında çok yararlıdır. Vücut sıvılarında HH'nı, NHL'dan ayırmada Wright-Giemsa boyaması Papanikolaou boyamasından daha değerlidir (60-63).

HH düşünülen bir hastada yapılması gerekenler Tablo IV'te gösterilmiştir. Evrelendirmede akciğer grafilerinin yanısıra toraks BT'sinin de çekilmesi önerilmektedir. Tanı sırasında çekilen akciğer grafileri normal olan hastalara toraks BT çekildiğinde, vakaların yaklaşık %50'sinde perikart, göğüs duvarı, akciğer parankim tutulumları olduğu gösterilmiştir. Ayrıca üst servikal lenf nodu tutulumlarında Waldeyer halkası tutulumunu araştırmak için boyun BT'si önerilmektedir (52,64).

Tablo IV: Hodgkin hastalığı düşünülen hastada evrelendirme için yapılması gerekenler

Öykü ve fizik muayene
B semptomlarının belirlenmesi
Radyolojik girişimler
Posteroanterior ve lateral akciğer grafisi
Abdominopelvik ultrasonografi
Toraks bilgisayarlı tomografisi
Abdominopelvik bilgisayarlı tomografi
Bipedal lenfanjiografi
Hematolojik girişimler
Periferik yayma ile birlikte tam kan sayımı
Eritrosit sedimentasyon hızı
Bilateral kemik iliği biyopsisi
Biyokimyasal girişimler
Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri
Serum laktat dehidrogenaz düzeyi
Serum bakır düzeyi
Özel durumlarda yapılması gerekli tetkikler
Laparotomi
Manyetik rezonans görüntüleme
Galyum sintigrafisi
Kemik sintigrafisi
Karaciğer-dalak sintigrafisi

Abdominal BT ile, çöliyak, splenik, portal ve mezenterik lenf nodları iyi gösterilebilmesine karşın, retroperitoneal lenf nodlarının değerlendirilmesinde sensitivitesi düşüktür. Retroperitoneal lenf nodları en iyi lenfanjiografi ile değerlendirilir. Fakat bu yöntemin çöliyak, splenik, portal ve mezenterik lenf nodlarını değerlendirmedeki sensitivitesi oldukça düşüktür. Fakat, çok küçük lenf nodlarındaki yapısal değişiklikleri gösterebilmesi ve büyük lenf nodlarında reaktif büyüme ile tümör infiltrasyonunun ayrımını yapabilmesi açısından, uygulanabildiğinde oldukça yararlı bir yöntemdir (65).

Hodgkin Hastalığında Kemik İliği Biyopsisinin Önemi

Watts ve arkadaşları B semptomlu, evre III ve IV'teki hastalarda kemik iliği biyopsisi yapılmasını ve kemik iliğinde HH infiltrasyonu görülürse kemoterapi yapılması gerektiğini belirtmişlerdir. Hodgkin hastalıklı hastalarda basit ve gerekli işlem olan ince iğne ile kemik iliği biyopsisinin alınıp incelenmesiyle evreleme laparatomisine daha az başvurulmaktadır. HH tanısı almış olan vakalarda kemik iliğinde klasik tip RS dev hücreleri bulunmamasına rağmen Hodgkin hücrelerine benzer büyük mononükleer hücrelerin bulunmasıyla birlikte lenfosit toplulukları görülmesi HH yayılımının olduğunu gösterir (66).

EVRELENDİRME

HH büyük bir çoğunlukla lenf nodlarından başlayarak basamak basamak diğer komşu lenf nodlarına yayılım gösterir. Ann-Arbor evrelelendirmesi, hastalığın diafragma göre yayılımı ve erişkin hastalar da göz önüne alındığında sistemik kemoterapi yapılmaksızın megavoltaj radyoterapi ile tedavi edilebilecek hasta grubunu belirlemek amacı ile 20 yıldan daha uzun bir süre kullanılagelen bir sınıflamadır (67). BT'nin yaygın olarak kullanıma girmesi ve HH'nın prognozuna etkili faktörlerden tümör volümünün daha popüler hale gelmesi üzerine modifiye Cotswolds sınıflaması geliştirilmiştir (Tablo V) (68). Daha önce yapılan Cotswolds sınıflamasında evre IIIA; IIIA₁ ve IIIA₂ olarak iki gruba ayrılmaktaydı. Evre IIIA₁ lokalizasyonundaki hastalığın evre IIIA₂'ye göre daha iyi prognoza sahip olduğu belirtilmiştir. Bu durum bu grup hastaların sadece radyoterapiyle mi yoksa kombine tedaviyle mi tedavi edilmesi gerektiği konusunda karışıklıklar yaratmıştır (69).

Günümüzde radyolojik görüntüleme tekniklerindeki ilerlemeye paralel olarak klinik evrelelendirmeye ilgi artmaktadır. Klinik evrelendirme sonrasında düşük doz radyoterapi ile sistemik kemoterapinin birlikte kullanımının etkili olabileceği ve bu tedavi yöntemi kullanılan çocuklarda büyüme bozukluğunun daha az olduğu

gösterilmiştir. BT ile saptanan pulmoner hiler ± abdominal lenfadenopatilerin tutulum açısından yol gösterici olduğu, bu hastalara yapılan laparotomi sonrasında sadece % 8 hastada radyolojik tetkiklerle saptanan pulmoner hiler ya da abdominal tutulumla rastlanılmadığı vurgulanmaktadır (70,71). Önemli olan klinik evrelendirme kullanıldığında kombine tedavi yönteminin seçilmesi gerekliliğinin unutulmamasıdır. Evrelendirme laparatomisinde splenektomi, karaciğere kama şeklinde biyopsi, çeşitli lenf nodlarından örnekleme ve ooforopeksi yapılır. Evrelendirme laparatomisi, seçilecek tedavi yönteminin abdominal tutulumun olup olmamasına bağlı olan durumlarda klinik evrelendirme ile abdominal tutulumdan emin olunamayan hastalarda yapılmalıdır. Evrelendirme laparatomisi yapılan hastaların %1-3'ünde postsplenektomi sepsisi ve ince barsak obstrüksiyonu başta olmak üzere, retroperitoneal abse, pankreatit, atelektazi ve pnömoni gibi pulmoner komplikasyonlar görülebilir (72,73).

Tablo V: Hodgkin hastalığı için modifiye Cotswolds evrelemesi

Evre I: Tek bir lenf nodu bölgesi tutulumu (I) veya tek ekstralenfatik organ veya yer tutulumu (Ie)
Evre II: Diyafragmanın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgeleri tutulumu (II) veya lokalize bir ekstralenfatik organ veya yer tutulumu (IIe)
Evre III: Diyafragmanın her iki tarafında lenf nodu bölgelerinin tutulumu (III) veya bir ekstralenfatik organ veya yerin lokalize tutulumu (IIIs) veya dalak (IIIs) veya herikisi (IIIs)
Evre IV: Lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın bir veya daha fazla ekstralenfatik organların diffüz veya dissemine tutulumu. Tutulan organlar bir sembole belirlenmeli*

*A, Asemptomatik; B, birkaç aydır devam eden 38C'den fazla ateş, gece terlemesi, son altı ayda vucut ağırlığının %10'dan fazla kaybı

Klinik evre ile histolojik tip arasında karşılaştırma yapıldığında LZHH, genellikle klinik evre I ve II; NSHH evre II; MSHH tüm klinik evrede I-IV, LFHH klinik evre III, IV'tür. LFHH genellikle teşhiste belirgin derecede gecikmiş olduğu tespit edilmektedir (13).

HODGKİN HASTALIĞINDA PROGNOZ

HH olgularında tedavisiz 10 yıllık yaşam süresi %1 iken, son yıllarda modern radyoterapi ve kombine kemoterapi tedavileri sayesinde bu değer %70'i aşmıştır. Hastalığın erken evrelerinde radyoterapi ile alınan şifa oranı %75-90 olarak

bildirilmiştir. İleri evrelerde kombine kemoterapi ile şifa oranı %50 dolaylarındadır (74). HH tanısı konulduğunda prognozu belirleyen başlıca faktörler şunlardır (75-77):

1-Hastalığın yayılma derecesi (evre): Erken evrede prognoz daha iyidir.

2-Histopatolojik tip: LZHH iyi, LFHH kötüdür.

3-Cinsiyet: kadınlarda prognoz daha iyi.

4-Sistemik bulgular (sebebi bilinmeyen ateş, gece terlemesi, kilo kaybı): bulunması kötü prognoz belirtisidir.

5-Yaş: Çocuklarda ve 30 yaşın altında prognoz daha iyidir.

6-Kan tablosu: Lenfopeni, sedimantasyon hızlanması kötü prognozun göstergesidir.

7-Hastalığın lokalizasyonu: Yüzeyel lenf ganglionu ve mediastinal tutulum iyi prognostik eğilimi gösterir. Abdominal tutulum kötü prognostik gidiş gösterir.

TEDAVİYE BAĞLI KOMPLİKASYONLAR

Tedavi sonrası tamamen kür olan hasta sayısının artmasıyla günümüzde doktorlar, aktif hastalığı bulunan hastadan ziyade, HH'dan kür olup geç sekeller nedeniyle başvuruda bulunan hastalarla karşılaşmaktadır. Bu geç komplikasyonlar, kemoterapiye, radyoterapiye, evreleme laparatomisine ya da hastalığın veya tedavisinin neden olduğu inatçı immün yetmezliklere bağlıdır. Pnömonokokkal sepsis, evreleme laparatomisi sırasında yapılan splenektominin en ciddi komplikasyonudur. Fatalitesi %33 olup, genellikle 20 yaş altı hasta grubunda sık görülür. Fakat 10 yılda postsplenektomiye bağlı pnömonokokkal sepsisin kümülatif riski %7'dir (78).

Hem kemoterapi hem de radyoterapi infertiliteye neden olabilir. Erkek gonadlar tedaviye daha duyarlı olup, özellikle alkilleyici ajan içeren kemoterapi sonrasında, libido kaybı ve impotans gelişmeksizin, erkek hastalarda %100'e varan oranlarda kalıcı azospermi gelişebilir. Radyoterapi de doz bağımlı olarak spermatogenezi etkileyebilir. Fakat bu durum testiküler koruyucular kullanılarak önlenabilir (79,80).

Radyoterapi sonrası hastaların %31-53'ünde TSH düzeylerinde tedricen bir yükselme olur. Fakat klinik hipotiroidi insidansı %6-25 arasındadır. Yine bu tip radyoterapiye bağlı akut radyasyon pnömonisi ve kronik restriktif pulmoner fibrozis gelişebilir. Her iki durum da total doz, doz hızı ve radyasyona giren akciğer alanı ile ilişkilidir (81).

Antrasiklin grubu ilaçlar kardiyotoksiktir. Bunlara bağlı kardiomyopatiler fatal seyirlidir. Geniş mediastinal kitlelerin tedavisi sırasında kardiyak sisteme de radyoterapi uygulanırsa bu toksisite daha da artar. Fakat günümüzde dozimetri ve

tedavi planı çalışmalarında büyük gelişmelerin olması sonucunda bu tür yan etkiler minimuma indirilmiştir. Radyoterapinin koroner arter hastalığı riskini arttırdığı tartışmalıdır. Radyoterapi görmüş hastalarda fatal miyokardiyal infarktüs riskinin 3.2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Uzun süre prednizolon içeren kemoterapi alanlarda radyoterapi de eklendiğinde avasküler kemik nekrozu riskinin % 10'lara kadar çıktığı bildirilmektedir (52,82).

HH'nın tedavi sekellerinin en önemlisi, ikinci kanserlerin gelişmesidir. Bunlar akut nonlenfoblastik lösemi (ANLL), bununla ilişkili myelodisplastik sendrom, NHL ve solid tümörlerdir. ANLL gelişme riski ilk 10 yılda her yıl için %0.5-2.0 olup, kümülatif insidans %3.3-10'dur. Alkileyici ajanlar lösemiden sorumlu tutulmaktadır. Tedaviye ikincil gelişen bir başka hastalıkta diffuz agresif lenfomalardır. Bunun on yıllık kümülatif riski %4-5'tir. Büyük bir bölümü gastrointestinal sistemde ve retroperitoneal bölgede meydana gelir. Kombine kemoterapiye iyi cevap verebilir (83,84).

İzlem süresi arttıkça ikinci kanser türü olarak lösemilerden çok radyoterapi kullanımına bağlı solid tümörler ortaya çıkar. Radyoterapiden 15 yıl sonra hastaların %13'ünde solid tümör gelişebilir. Bu risk zamanla artış gösterir. Solid tümörlerin çoğu radyoterapi sahasında meydana gelirken, tedaviye kemoterapinin eklenmiş olması solid tümör geliştirme riskini arttırmaktadır (29,84).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 1987-2003 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen tüm vakalar tarandı ve HH tanısı alan 160 olgu çalışmaya alındı.

Bu olgulara ait, formalin veya alkolle tespit edilmiş lenf düğümü materyallerinden alınan ve rutin takip işlemlerinden geçirilen, parafinde bloklanan dokulardan hazırlanmış 4 mikron kalınlığındaki Hematoksilen&Eosin (H&E) ile boyalı kesitler arşivden çıkarıldı. Gerekli durumlarda kimi olgulara ait bloklar çıkarılarak yeni kesitler yapıldı ve hazırlanan kesitler H&E ile boyandı. 32 olguya immunhistokimyasal çalışma yapılmıştı. Bu olgulara immunohistokimyasal olarak CD45RB (leukocyte common antigen) (mouse monoclonal, 1:200); CD15 (Leu M1) (mouse monoclonal, 1:100); CD20 (L26) (mouse monoclonal, 1:200); CD30 (Ber H2) (mouse monoclonal, 1:100); EMA (epithelial membrane antigen) (mouse monoclonal, 1:100) ve CD3 (rabbit polyclonal, 1:500) antikorları uygulanmıştı. Immunohistokimyasal boyama standart avidin-biotin-kompleks yöntemine göre yapıldı.

Olgulara ait H&E ve immunohistokimyasal boyama yapılmış tüm preperatlar yeniden incelendi. Histopatolojik sınıflandırma Rye Konferansı'nda belirtilen klasifikasyon şemasına ve WHO tarafından belirlenen modifiye REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms) sınıflamasına göre yapıldı (34,40,41). Rye sınıflamasına göre olgular; LZHH, NSHH, MSHH, LFHH olarak dört alttipe, LFHH olgularıda diffüz fibrozis ve retiküler olmak üzere 2 alttipe ayrıldı.

Modifiye REAL (WHO) sınıflamasında ise olgular önce NLPHH ve klasik tip HH olmak üzere iki gruba, klasik tip HH ise kendi arasında dört alttipe ayrıldı. Bu tipler; LZHH-DT, NSHH, MSHH, LFHH olarak belirlendi. Ayrıca her klasik tipe ait mikroskopik paternler saptandı.

Histopatolojik tipler tek tek incelendi ve bu tipler ile olguların yaş, cinsiyet, tutulum yerleri, B semptomları ve evre gibi klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişkiler araştırıldı. Bulgular benzer yayınlarla karşılaştırıldı ve ilgili literatürler gözden geçirildi.

BULGULAR

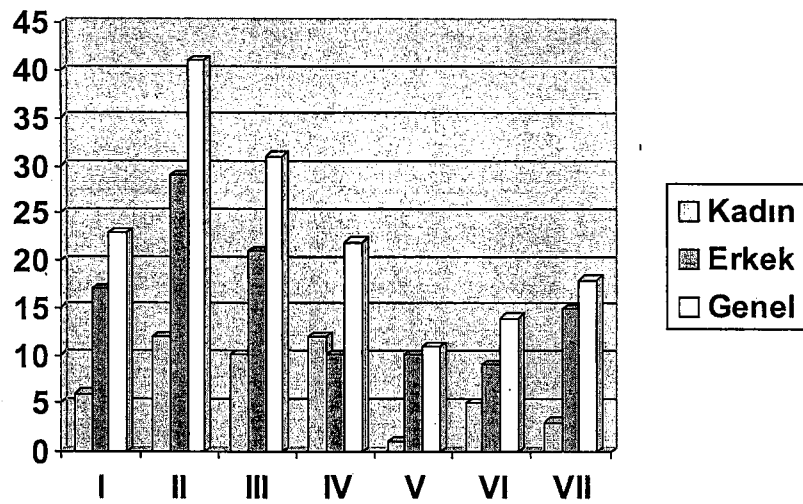
Anabilim Dalı'mızda 1987-2003 yılları arasında lenfoma tanısı alan 645 olgunun 160'ına (%24.8) HH tanısı konulmuştur. Olguların 111'i (%69.4) erkek, 49'u (%30.6) kadın olup, erkek/kadın oranı 2.3/1 olarak bulundu.

HH tanısı alan en küçük olgumuz, hem erkek hem de kadınlarda 4 yaşında olup, en büyük yaştaki olgumuz ise 80 yaşında erkek (kadınlarda en büyük yaş 73) hastadır. Erkeklerde yaş ortalaması 30.3, kadınlarda 28.0 olup kadınlarda ve erkeklerde benzer yaşlarda görülmektedir. Cinsiyete göre olguların dağılımı ve yaş ortalamaları Tablo VI'da verilmektedir.

Tablo: VI: Cinsiyete göre olguların dağılımı ve yaş ortalamaları

Cinsiyet	Olgu Sayısı	Yaş Ortalaması	Yaş aralığı
Erkek	111 (%69.4)	30.3	4-80
Kadın	49 (%30.6)	28.0	4-73
Toplam	160	29.9	4-80

Olgularımızın en sık izlendiği dekad 41 (%25.6) olgu ile 2. dekattır. Olgularımızın 95 (%59.4)'i ilk üç dekatta izlenmiştir. Erkeklerde 2. dekad, kadınlarda ise 2 ve 4.dekatlar en sık görülen dekatları oluşturuyordu. Olgularımızın cinsiyet ve dekatlara göre dağılımı Grafik I'dedir.



Grafik I. Kadın ve erkek olgularımızın dekatlara göre dağılımı

Olgularımızın 109 (%68.1)'unda servikal, 14 (%8.8)'ünde aksiller, 13 (%8.1)'ünde abdominal, 9 (%5.6)'unda supraklavikuler, 9 (%5.6)'unda inguinal ve 6 (%3.7)'sında mediastinal lenf düğümleri tutulmuştu. Olgularımızın tutulum yerlerine göre dağılımı Tablo VII'de verilmiştir.

Tablo VII: Olgularımızın lokalizasyonlarına göre dağılımları

Lokalizasyon	Servikal	Aksiller	Abdominal	Supraklavikuler	Inguinal	Mediastinal
Sıklık	109	14	13	9	9	6
%	68.1	8.8	8.1	5.6	5.6	3.8

Rye sınıflamasına göre; 160 olgumuzun 39 (%24.4)'u LZHH, 33 (%20.6)'ü NSHH, 62 (%38.8)'si MSHH ve 26 (%16.2)'si LFHH idi. MSHH en sık, LFHH ise en az görülen histolojik alttipleri oluşturuyordu. WHO sınıflamasına göre olgularımızın 3 (%1.9)'ü NLPHH, 157 (%98.1)'si klasik tip HH olarak sınıflandırıldı. Bütün alttiplerin erkeklerde daha sık görüldüğü ve erkek/kadın oranının LFHH'nda en yüksek iken, NSHH'nda diğer tiplere göre daha düşük olduğu saptandı. Klasik tip HH tanısı alan olguların 36 (%22.5)'si LZHH-DT olup diğer alttiplerin histolojik dağılımı Rye klasifikasyonundaki oranlarla aynıydı. Olguların Rye sınıflamasına göre histopatolojik tiplere ve cinsiyete göre dağılımı Tablo VIII'de verilmiştir.

Tablo VIII: Olguların histopatolojik tiplere ve cinsiyete göre dağılımı

Histopatolojik tip	Erkek		Kadın		Toplam		E/K oranı
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
LZHH	25	64.1	14	35.9	39	24.4	1.8
NSHH	19	57.6	14	42.4	33	20.6	1.4
MSHH	46	74.2	16	25.8	62	38.8	2.9
LFHH	21	80.8	5	19.2	26	16.2	4.2

39 olgumuz LZHH tanısı aldı. Bu olguların 25 (%64.1)'i erkek, 14 (%35.9)'ü kadın olup genel yaş ortalaması 32.7 ve erkek/kadın oranı 1.8'dir. Bu tip 11 (%28.2) olgu ile en sık 2., 3. (%7.7)'er olguyla en az 1. ve 4. dekatlarda izlenmiştir. Bu olguların biri 2. ve 3. dekatlarda, diğeri 5. ve 6. dekatlarda olmak üzere iki pik yaptığı, ayrıca bu olguların %53.9'unun ilk üç, %46.1'nin ise daha sonraki dekatlarda görüldüğü dikkati çekmektedir. Histolojik olarak lenfositten zengin bir zeminde tek tük

çoğunluğu laküner veya mononükleer görünümde olan RS hücreleri izlendi. Olguların 6'sı L&H (popcorn) hücrelerinden zengindi. Bu grup içinde 3 (%7.7) olguda nodüler yapı dikkati çekti ve bu olgular son WHO sınıflamasına göre NLPHH olarak sınıflandırıldı. Diğer olgularda diffüz bir patern vardı.

33 olgumuz NSHH tanısı aldı. Bu olguların 19 (%57.6)'u erkek, 14 (%42.4)'ü kadın olup genel yaş ortalaması 27.7 ve erkek/kadın oranı 1.4'tür. Klasik bilgilerimizin aksine NSHH tanısı alan olgularımızın erkeklerde daha sık görüldüğü dikkati çekti. Bu tip 14 (%42.4) olguyla en sık 3. dekatta izlendi, 5. dekatta hiçbir olguya rastlanmadı. Olguların %72.8'inin ilk üç, %27.2'sinin ileri dekatlarda görüldüğü izlenmiş olup olguların 2. ve 3. dekatlarda pik yaptığı dikkati çekti. Histolojik olarak bu tipte; lenf düğümünün kalın kollogen bantlarla nodüllere ayrıldığı izlendi. Nodüller içinde çoğunluğu lenfosit olan mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu yanısıra; çok sayıda laküner hücreler dikkati çekti. 3 olguda reaktif komponentin azaldığı yerini mononükleer RS hücreleri ve laküner hücrelerin aldığı izlendi. Bu olgular NSHH sınıfı varyant olarak değerlendirildi. Bu olguların yanısıra 6 olguda selüler komponentin azaldığı ve %25'ten daha fazla lenfositten yoksun veya fibrotik alanlar ile çok sayıda pleomorfik RS hücrelerinin varlığı izlendi. Dolayısıyla bu 9 (%27.3) olgu son WHO sınıflamasına göre grade II, geri kalan 24 (%72.7) olgu grade I olarak değerlendirildi.

62 olgumuz MSHH tanısı aldı. Bu olguların 46 (%74.2)'sı erkek, 16 (%25.8)'sı kadın olup genel yaş ortalaması 25.4 ve erkek/kadın oranı 2.9'dur. Bu tip 20 (%32.3) olguyla en sık 2., 4 (%6.5) olguyla en az 6. dekatta izlendi. Olguların %69.4'ünün ilk üç dekatta, %30.6'sının daha ileri dekatlarda görüldüğü, 2. ve 1. dekatlarda pik yaptığı dikkati çekti. Bölgemizde, başta EBV olmak üzere virütik enfeksiyonların sık görülmesi, erken yaşlarda MSHH insidansının artmasına yol açmış olabilir. Histolojik olarak bu tip olgular çok sayıda tipik ve atipik RS hücreleri yanısıra mikst selüler iltihabi hücre infiltrasyonundan oluşmaktaydı. Bazı olgularda yer yer nekroz alanları dikkati çekti.

26 olgu LFHH tanısı aldı. Bu olguların 21 (%80.8)'i erkek, 5 (%19.2)'i kadın olup genel yaş ortalaması 39.0 ve erkek/kadın oranı 4.2'dir. Buna göre LFHH erkeklerde en sık görülen tipi oluşturmaktadır. Bu tip 9 (%34.6) olguyla en sık 4., 1 (%3.8)'er olguyla en az 3. ve 5. dekatlarda izlenmiştir. Olguların %33.3'ünün ilk 3, %66.7'sinin daha ileri dekatlarda görüldüğü, 4. ve 7. dekatlarda pik yaptığı dikkati çekti. Burdan LFHH'nın diğer tiplere göre daha ileri yaşlarda görüldüğü söylenebilir.

Histolojik olarak bu olgularda nekroz alanları yanısıra nodal yapının tamamen oblitere olduğu izlendi. Bu olguların 17'sinde az miktarda reaktif hücre ve RS dev hücreleri içeren geniş diffüz konnektif doku artışı vardı. Bu olgular LFHH'nın diffüz fibrozis altgrubu olarak değerlendirildi. Geri kalan 9 olgu ise retiküler alttıpe dahil edildi. Bu olgularda ise minimal oranda reaktif hücre yanısıra düzensiz fibrozis gösteren bir zeminde çok sayıda ve belirgin pleomorfizm gösteren RS hücreleri saptandı. Histolojik tiplerin yaş, cins ve dakatlara göre dağılımı Tablo IX'de gösterilmiştir.

Tablo IX: Histopatolojik tiplerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı

		0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-	Toplam
LZHH	Erkek	1	6	3	1	5	5	4	25
	Kız	2	5	4	2	0	1	0	14
NSHH	Erkek	1	5	9	2	0	0	2	19
	Kız	1	3	5	3	0	1	1	14
MSHH	Erkek	11	16	8	1	4	3	3	46
	Kız	3	4	1	4	1	1	2	16
LFHH	Erkek	4	2	1	6	1	1	6	21
	Kız	0	0	0	3	0	2	0	5
Toplam	Erkek	17	29	21	10	10	9	15	111
	Kız	6	12	10	12	1	5	3	49
Gen. Toplam		23	41	31	22	11	14	18	160

Olgularımızdan 32'sine immunohistokimyasal çalışma yapıldı ve bu olgular CD15, CD30, CD45RB, CD20, EMA ve CD3 ile boyandı. Bu olguların 13'ü MSHH, 9'u LZHH, 5'i NSHH ve 5'i LFHH idi. MSHH, NSHH ve LFHH'nda neoplastik hücreler CD30 ve CD15 pozitif olup T hücre markırları negatifdi. MSHH ve NSHH'nda RS hücreleri ve varyantları 18 olgunun 14'ünde CD15 (+), 15'inde CD30, 1'inde CD20 (+) idi. Olguların hepsinde CD3 (-) idi. LZHH tanısı alan 9 olgunun hepsinde CD45RB (+), 6'sında CD20 (+) ve 2 olguda L&H hücrelerinde EMA (+) idi. LFHH olgularının 5'inden 2'si hem CD15 hem de CD45RB ile 3'ü CD30 ile (+) boyandı. Olguların immunohistokimyasal sonuçları Tablo X'da verilmiştir.

Table X: Olgularımızın immunohistokimyasal profili

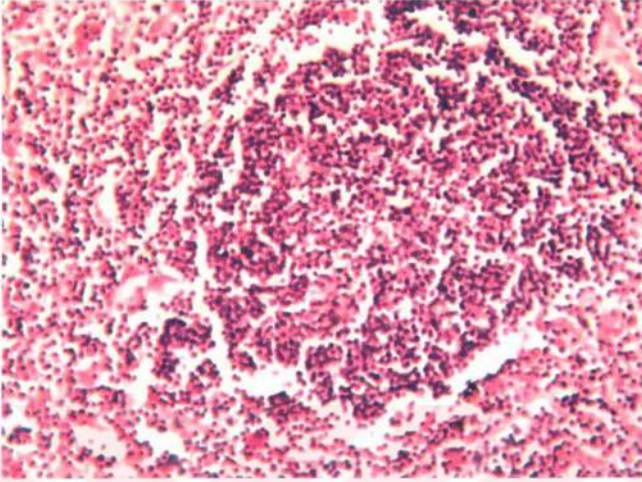
Subtypes	CD15	CD30	CD45RB	CD20	EMA	CD3
LZHH	0/9	0/9	9/9	6/9	2/9	0/9
NSHH	4/5	4/5	0/5	0/5	0/5	0/5
MSHH	10/13	11/13	1/13	1/13	0/13	0/13
LFHH	2/5	3/5	2/5	0/5	0/5	0/5

Olgularımızın klinik evrelemesi hakkında bilgi edinebilmek için arşivden dosyaları çıkarıldı. Ancak 160 olgumuzdan 90'nının dosyasına ulaşılabildi. Bu dosyalar tek tek incelendi ve yalnızca 30 olgunun evrelemesi hakkında bilgi edinilebildi. Bu olguların 5'i evre I, 7'si evre II, 13'ü evre III ve 5'i evre IV idi. Dosyasına ulaşabildiğimiz 90 olgunun 47'sinde B semptomları (ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı) vardı. Bu olguların büyük kısmını MSHH ve LFHH olguları oluşturmaktaydı. LFHH tanılı bir olgumuzda dalak tutulumu vardı. Klinik evrelemesi yapılan ve B semptomları olan olguların histopatolojik tiplere göre dağılımı Tablo XI'da gösterilmiştir. Tablodan NSHH, MSHH ve LFHH'nin daha ileri evrelerde görüldüğünü söyleyebiliriz.

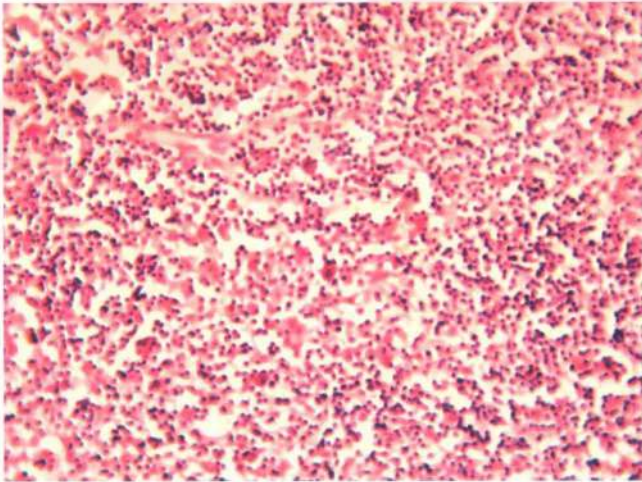
Table XI: Olguların evre ve sistemik semptomlara göre dağılımı

	Evre				Sistemik Semptomlar
Alt tipler	I	II	III	IV	B
LZHH	3	1	-	-	3
NSHH	-	2	4	2	12
MSHH	2	4	7	3	21
LFHH	-	-	2	-	11
Toplam	5	7	13	5	47

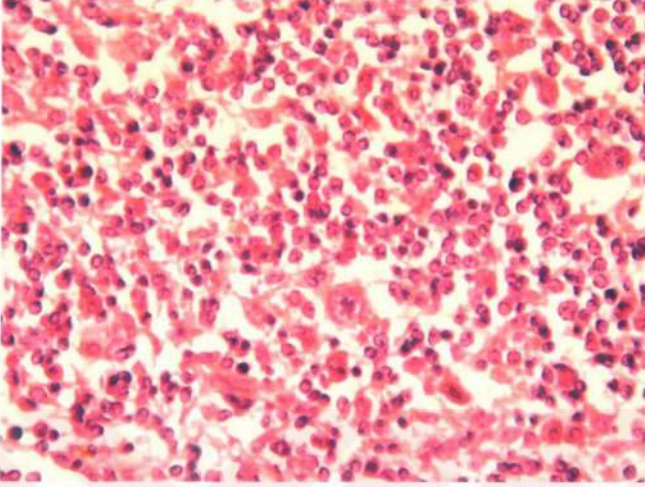
Olgularımıza ait histolojik ve immunohistokimyasal resimler sayfa 41-47'de verilmiştir.



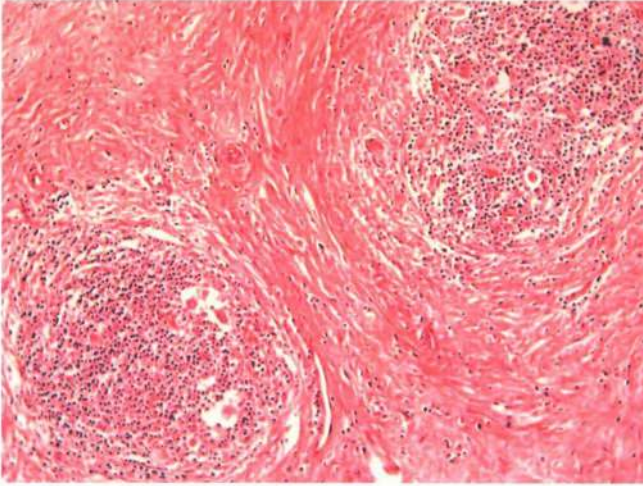
Resim 1. NLPHH: Küçük lenfositlerden oluşan nodüler yapı ve çevrede lenfositler ile histiyositlerden oluşan reaktif inflamatuvar hücreler



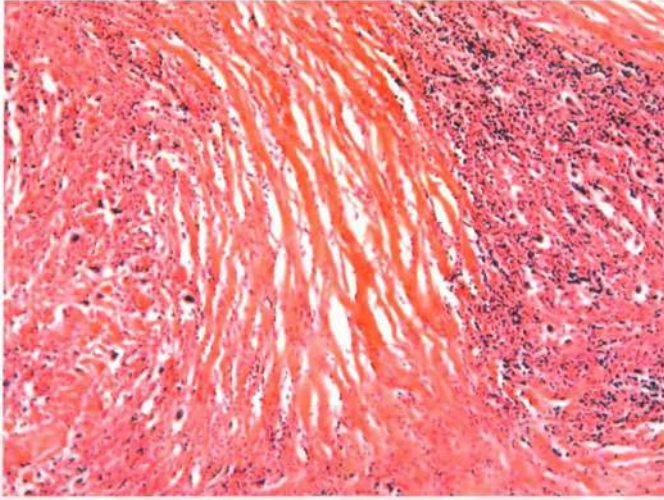
Resim 2. LZHH: Lenfositten zengin bir zeminde yer yer histiyosit ve mononükleer RS hücreleri



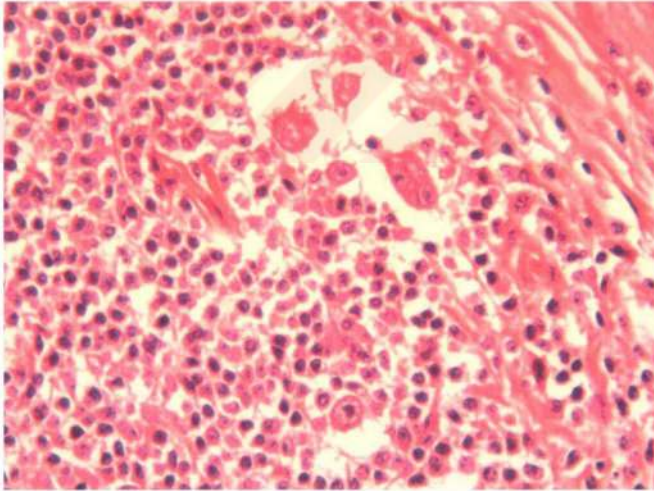
Resim 3. LZHH (DT): Lenfositlerin yoğun olduğu bir zeminde histiyosit, plazma hücresi ile mononükleer RS hücreleri



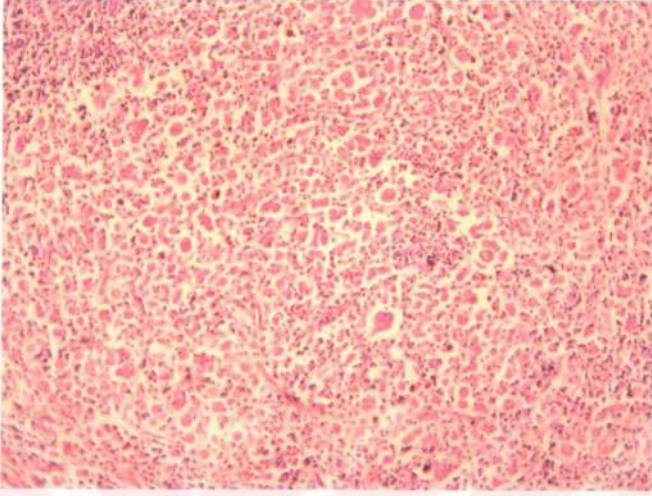
Resim 4. NSHH (Grade 1): Kalın kollagen bantlarla selüler kompartmanlara ayrılan nodüler yapılar ve nodüller içinde laküner hücreler



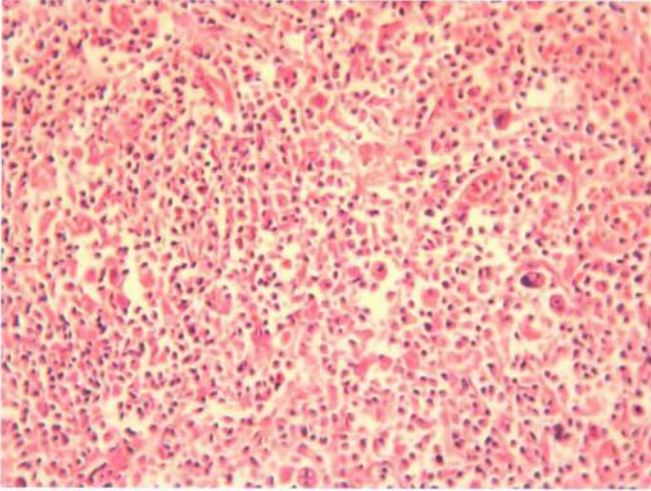
Resim 5. NSHH (grade 2): Selüler komponentin azaldığı, yerini fibrozisin aldığı ve çok sayıda atipik RS hücreleri içeren nodüler yapılar



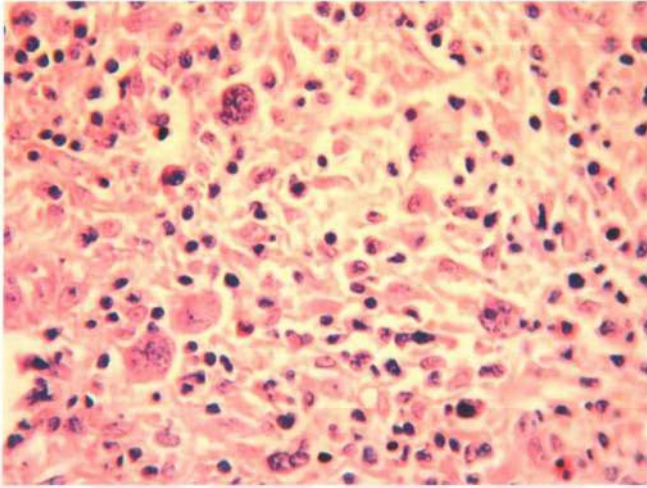
Resim 6. NSHH (Laküner hücreler): Lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin zeminde stoplazmik retraksiyon artefaktı gösteren mononükleer ve multinükleer laküner RS hücreleri



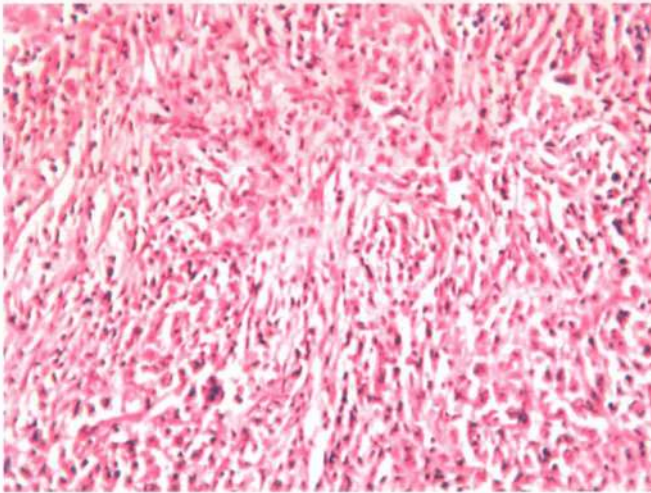
Resim 7. NSHH (Sinsityal varyant): Reaktif komponentin azaldığı yerini laküner RS hücreleri ve varyantlarının aldığı görülmekte



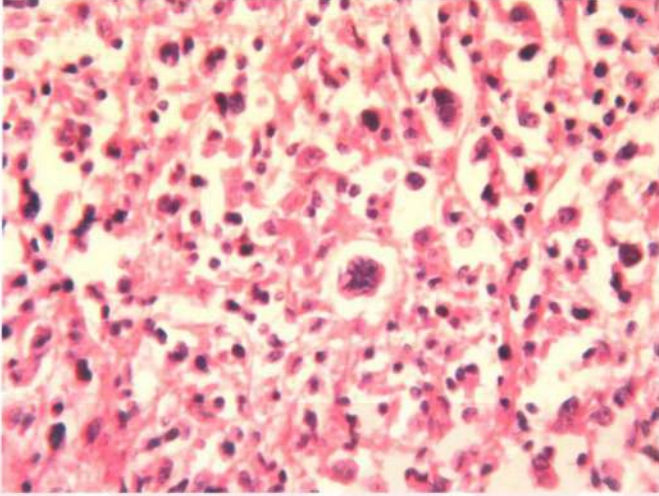
Resim 8. MSHH: Lenfositler yanısıra plazma hücresi ve eozinofil içeren reaktif inflamatuvar zeminde çok sayıda klasik tip RS hücreleri



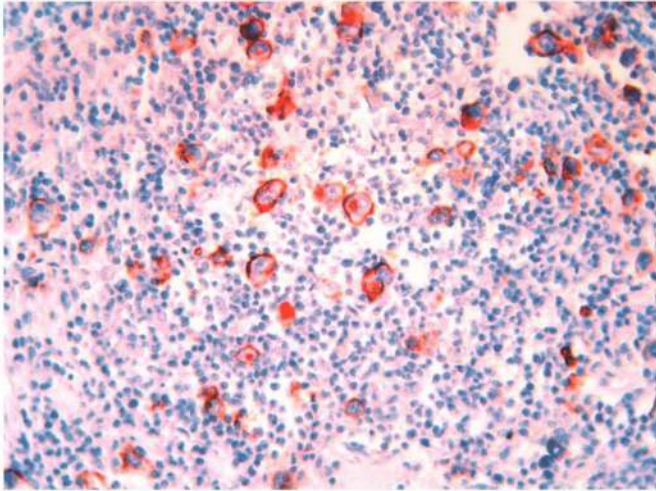
Resim 9. MSHH: Kısmen fibrotik bir zeminde mikst tipte reaktif inflamatuvar hücreler ve çok sayıda RS hücreleri



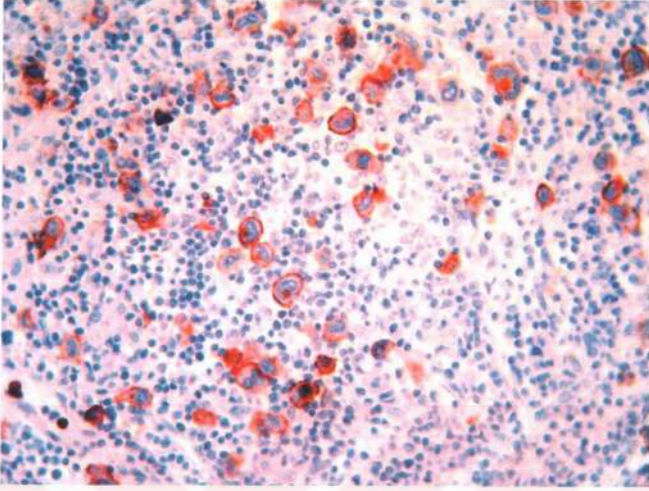
Resim 10. LFHH (Diffüz Fibrozis): Reaktif komponentin azaldığı yerini düzensiz dağılım gösteren konnektif dokunun aldığı ve az sayıda atipik RS hücrelerinin varlığı izlenmekte



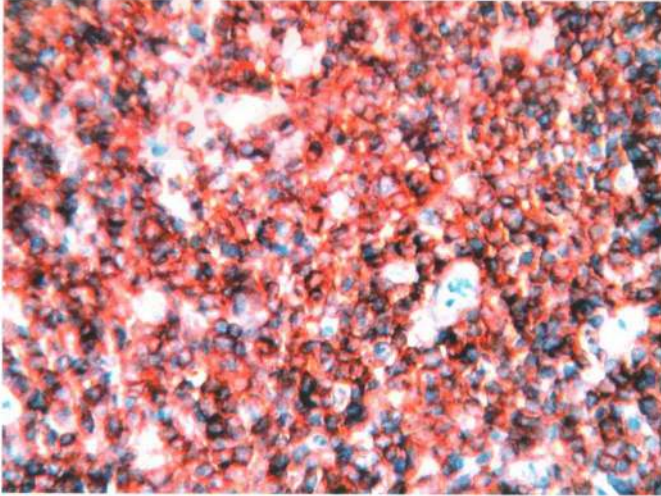
Resim 11. LFHH (Retiküler): Fibrotik bir zeminde azalmış reaktif komponent ve atipik lenfositler yanısıra pleomorfik RS hücreleri



Resim 12. MSHH, CD30 ile pozitif RS hücreleri



Resim 13. MSHH, CD15 ile pozitif boyanan RS hücreleri



Resim 14. MSHH, CD45RB (LCA) ile boyanma göstermeyen RS hücreleri yanısıra, pozitif boyanan lenfositler

TARTIŞMA

HH, öncelikle lenf düğümlerini tutan, reaktif yangısal hücrelerden oluşan yer yer nekroz ve fibrozisin eşlik ettiği bir zeminde neoplastik RS hücreleri ve diğer Hodgkin hücreleri ile karakterize malign lenfomadır (9,13).

HH'nın ortalama yıllık insidansı 100.000'de 3 olup çoğu toplumlarda bütün tümörlerin %1'den azını oluşturmaktadır (85). Günümüzde kansere bağlı ölümler kalp hastalıklarından sonra ikinci sıraya yükselmiştir. Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Daire Başkanlığı'nın verilerine göre; Türkiye genelinde kanser olguları arasında HH'nın da içinde bulunduğu lenfoid ve hematopoetik dokunun malign tümörleri %5.6 ile altıncı sırada yer almaktadır (86,87). Aydemir ve ark. (88)'nin yaptıkları, İzmir kanser insidansı ve veri toplama projesi kapsamında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi kayıt verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, HH ve NHL grubu olgular %2.4 ile onuncu sırada bildirilmiştir. Şeker ve ark (89) Trakya Bölgesinde 13 yıllık kanser verilerini değerlendirdikleri bir çalışmalarında, lenfoid ve hematopoietik sistem malignitelerinin tüm malignitelerin %3'ünü oluşturduğunu ve lenfomaların %42,4'ünün HH olduğunu belirtmişlerdir. Bölgemizde ise lenf düğümü maligniteleri (NHL+HH) %11.4 oranında izlenmiş olup tüm maligniteler içindeki sıklığı deri kanserlerinden sonra ikinci sıradadır (90). Çalışmamızı kapsayan süre içinde (1987-2003) lenfoma tanısı alan 645 olgumuzun 160 (%24.8)'i HH idi.

HH'nda yaş dağılımına yönelik yapılan çalışmalarda ilki 20 yaş dolaylarında, ikincisi ise 50 yaşından sonra beliren iki pik ile karakterize bimodal bir yaş dağılımı tanımlanmıştır. Ancak daha sonra yapılan araştırmalarda, az gelişmiş ülkelerde ikinci pikin gözlenmediği ve bu ülkelerdeki olguların çoğunluğunun genç yaş grubunda yer aldığı bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelerde klasik bimodal yaş dağılımı görülmesine rağmen, NCI verilerine göre, yaşlılıkta HH insidansında bir azalma gözlemlendiği ve genç erişkinlerin primer risk grubunu oluşturduğu saptanmıştır (15,91,92). SEER (Surveillance Epidemiology, and End Results) kriterlerine göre HH'nın %40'ı 20-40 yaşları arasında tanı almaktadır (85,93). Olgularımızın %59.4'ü ilk üç dekatta izlenmiş olup ileri dekatlarda görülme sıklığında azalma dikkati çekmiştir. Ancak 6. ve 7. dekatlarda küçük bir pik yaptığı gözlemlenmiştir. Olgularımızın erken yaşlarda gözlenmesi; bölgemizin sosyoekonomik düzeyinin düşük olması, yüksek doğum oranına bağlı genç nüfusun çok olması ve EBV başta olmak üzere virütik enfeksiyonların yaygın olması ile açıklanabilir.

Literatürlerde NSHH'nın kadınlarda, diğer tiplerin ise erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Ancak ülkemizde yapılan çalışmalarda nodüler sklerozan tipin de erkeklerde sık görüldüğü bildirilmektedir (9,15,89,94). Literatürde HH olarak rapor edilen en genç hasta timik alenfoplazili 5 aylık bir erkek çocuğu (95). Çalışmamızda; en küçük yaştaki olgumuz 4, en büyük olgumuz 80 yaşındadır. Literatürde erkek/kadın oranı 1.5/1 ile 5/1 arasında değişmektedir (15,96,97). Bizim erkek/kadın oranımız 2.3/1'dir.

HH'da ağrısız lenf nodu büyümesi en sık semptomdur. Genellikle servikal lenf düğümlerinde saptanır. Bunu axiller ve inguinal lenf düğümleri izler (9,13). Kore'de yapılan 87 olguluk bir seride olguların 57 (%65.5)'sinde servikal, 6 (%6.9)'sında supraklavikuler, 4 (%4.6)'ünde mediastinal, 4 (%4.6)'ünde aksiller, 8 (%9.2)'inde inguinal, 1 (%1.1)'inde retroperitoneal, 1 (%1.1)'inde faringeal, 2 (%2.3)'sinde mide, 1 (%1.1)'inde kolon ve 3 (%3.4) primeri bilinmeyen yerlerde lokalize oldukları bildirilmiştir (98). Başka bir çalışmada servikal %51, supraklavikuler %7, aksiller %8, inguinal %7 ve diğer yerler % 26 olarak rapor edilmiştir (99). Bizim çalışmamızda servikal lenf düğümü tutulum oranı %68.1 olup bunu sırasıyla aksiller, abdominal, supraklavikuler, inguinal ve mediastinal lenf düğümleri takip ediyordu. Bu bulgular benzer literatürler ile uyumludur (98,99).

HH klasik olarak farklı klinik seyirli 4 histolojik tipe ayrılır. Batıda bu tiplerin oranı NSHH için %50-60, LZHH için %5.6-7, MSHH için %23-25 ve LFHH için %2.7-6.2'dir. LZHH ve NSHH genç adultlarda en sık görülen tipler olup LFHH ve MSHH daha ileri yaşlarda görülür (85,93). HH'nın en sık görülen histopatolojik tipinin, sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde, klinikte kötü gidiş gösteren MSHH ile LFHH, gelişmekte olan ülkelerde, klinikte orta derecede prognostik gidiş gösteren patern olan, MSHH ve NSHH, gelişmiş ülkelerde ise iyi prognostik gidişli patern olan, NSHH olduğu belirtilmektedir (3,9,13,15). Bu nedenle değişik yayınlarda HH'nın histopatolojik tiplerinin dağılımı farklılıklar göstermektedir. Bölgemizdeki HH'nın alttıplerinin insidansı batı ülkelerinin aksine Kore, Çin ve Japonya verilerine benzemektedir (98,100,101). Bölgemizde bütün yaş gruplarında en sık görülen tip MSHH (olguların %38.8'i) olup bunu sıklık sırasına göre LZHH, NSHH ve LFHH takip etmektedir. Yunanistan'da yapılan 78 olguluk bir çalışmada; MSHH en sık, NSHH ikinci sıklıkta, LZHH ve LFHH en az sıklıkta izlenmiş, NSHH hariç diğer tüm tipler erkeklerde daha sık görülmüştür (102). Almanya'da yapılan 112 olguluk bir çalışmada en sık izlenen tip %43.8 ile MSHH, ikinci sıklıkta NSHH (%40.2) izlenmiş

olup, olguların 71'inin erkek, 41'inin kadın olduğu ve erkeklerde en sık izlenen tipin MSHH (%50.7), kadınlarda NSHH (%61.0) olduğu belirtilmiştir (103). Çin'de 1096 HH olgusu retrospektif olarak incelenmiş ve bu çalışmada erkek/kadın oranı 2.6/1 ve yaş ortalaması 31 olarak saptanmış, histolojik tiplerin dağılımı; MSHH %47.1, LZHH %25.3, NSHH %13.3 ve LFHH %12.4 olarak bulunmuştur (100). İtalya'da 184 olguyu kapsayan bir çalışmada MSHH'nın en sık, NSHH'nın orta sıklıkta, LZHH ve LFHH'nın düşük oranda olduğu izlenmiştir. Tüm yaş gruplarında erkek üstünlüğü olup erkek/kadın oranı 1.5/1 olarak saptanmıştır. En sık tutulma alanları servikal, supraklaviküler ve axiller lenf nodları olarak rapor edilmiştir (104). Meksika'da yapılan 27 olguluk çalışmada en sık saptanan tip NSHH'dır (105). Çocukluk çağı HH olgularını içeren çalışmalarda da MSHH'nın en sık görülen histolojik tip olduğu saptanmıştır (106). İran'da yapılan 120 olguluk çalışmada en sık görülen histolojik tip %66.7 oranıyla MSHH'dır (107). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada en sık görülen histolojik tip %40.0 oranıyla NSHH olarak rapor edilmiştir (108). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada HH'nın en sık görülen alttipi NSHH olarak rapor edilmiştir (109). Öte yandan, Arslan ve ark. (110) Erzurum'da yaptıkları 191 olguluk çalışmalarında, NSHH oranını diğer tiplerden daha sık görmüşler ve tüm olguların %78'inin erişkin dönemde görüldüğünü saptamışlardır. Çandar ve ark. 15 yaş altı HH'lı çocuklarla ilgili 40 olguluk çalışmalarında, en sık görülen histopatolojik tipin MSHH olduğunu saptamıştır (111). Tablo XII'de farklı coğrafik bölgelere ve ülkelere ait histolojik tipler karşılaştırılmaktadır. Tabloya göre bulgularımız Yunanistan, Nijerya, Çin, Zimbabve ve İran'ın bulguları ile benzerlik göstermektedir (96,97,100,102,107). Bununla birlikte; İzmir, Edirne, Erzurum, Malatya gibi ülkemizin farklı bölgelerinin verileri ve Finlandiya, Kenya, Meksika gibi farklı ülkelerin verileri ile çelişmektedir (15,89,91,105,108-110,). Görüldüğü gibi, bizim oranlarımızla benzeşen yayınlar olduğu gibi çelişen yayınlar da vardır. Ancak genel olarak aynı sosyoekonomik düzeye sahip ve benzer coğrafi bölgedeki yayınlardaki oranların birbirine benzer olduğunu söyleyebiliriz. Özellikle yurdumuzdaki farklı bölgelerde yapılan çalışmalarla, çalışmamız arasındaki çelişkiyi bölgemizde muhtemelen EBV başta olmak üzere virütik enfeksiyonların sık görülmesi ve çocuk nüfusun fazla olması ile açıklayabiliriz. Ancak bölgemizde çocuklarda EBV sıklığını ortaya koyan bir çalışma mevcut değildir.

Tablo XII: Farklı serilerdeki tiplerin oranları ile serimizin karşılaştırılması

Çalışma yeri	n	E/K	LZHH (%)	NSHH (%)	MSHH (%)	LFHH (%)
Serimiz	160	2.3/1	24.4	20.6	38.8	16.2
İzmir (15)	168	2.6/1	12.5	43.5	40.5	3.5
Edirne (89)	44	1.7/1	15.9	40.9	36.4	6.8
Yunanistan (102)	78	1.7/1	14.0	30.3	47.0	9.0
Finlandiya (109)	207	0.6/1	12.9	64.0	15.6	7.5
Kenya (91)	136	2.6/1	17.6	9.6	4.9	19.1
Nijerya (97)	95	5/1	19.0	18.0	45.0	18.0
Çin (100)	1096	2.6/1	25.3	13.3	47.1	12.4
Zimbabve (96)	38	1.5/1	5.3	15.8	57.9	21.0
Meksika (105)	27	1.1/1	1	59	25	12
İran (107)	120	2.8/1	8.3	23.3	66.7	1.7
Malatya (108)	40	4.7/1	22.5	40.0	25.0	12.5
Erzurum (110)	191	2/1	17.8	39.3	32.9	10.0

HH, ilk tanımlandığı yıllardan beri çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. Ancak 1966 yılında yapılan Rye sınıflamasına göre dört histopatolojik tipe ayrılmış ve bu sınıflama uzun yıllar kullanılmıştır. Bu sınıflamaların özelliği HH'nı NHL'lardan tamamen ayrı tutmalarıdır. Daha sonraları yapılan güncel sınıflandırmalar olan REAL ve WHO sınıflandırması hem NHL hem de HH olgularını kapsamına almıştır (34,40,41). Bu sınıflamaların ortak özelliği Rye sınıflandırmasındaki terminolojiyi kullanmalarıdır. REAL sınıflaması LZHH'nı selüler komponentlerine göre lenfosit predominant ve lenfositten zengin klasik olarak 2 tipe ayırmıştır. WHO sınıflandırması ise LZHH'nı morfoloji ve immunofenotipine göre NLPHH ve klasik LZHH olmak üzere yine 2 tipe ayırmıştır. Buna göre NLPHH tanısı önem arz etmektedir. Çünkü bu tipin prognozu diğer tiplerden farklı olarak oldukça iyi seyir gösterir ve nodüler yapı oluşturan foliküler merkez hücreli lenfomalarla karıştırılabilir. Bu iki antiteyi ayırmada immunohistokimyasal inceleme değerlidir (33,34). Çalışmamızda Rye sınıflandırmasına göre LZHH tanısı alan 39 olgunun 3 (%7.7)'ünde nodüler yapı gözledik ve bu olguları WHO sınıflandırmasına göre NLPHH olarak sınıflandırdık. Ha ve ark (112) LZHH olgularını inceledikleri 70 olguluk çalışmalarında olguların %83'ünün NLPHH, %17'sinin ise LZHH-DT olarak rapor etmişlerdir. Bizim NLPHH oranımızın düşük olmasını, olguların muhtemelen geç dönemde kliniğe başvurmaları

ve noduler başlayan HH'nın diffüz tipe dönüşmesi ile açıklayabiliriz. Bu arada NLPHH olgularının -özellikle immunohistokimyasal çalışma imkanı yoksa- yanlışlıkla foliküler NHL tanısı alması da olasıdır. Bununla birlikte, Yılmaz ve ark. (113) bölgemizde NHL ile ilgili yaptıkları 185 olguluk bir çalışmada foliküler lenfoma oranının 23 (%12.4) olarak belirtmişlerdir. Kaldı ki batı toplumlarında bu oran çok daha yüksektir (34,41).

Son WHO sınıflandırmasının getirdiği diğer bir yenilik de NSHH'nı iki dereceye ayırmasıdır. HH'nın diğer tipleri birbirlerine dönüşüm gösterebilmektedir. Örneğin; LZHH, prognozu daha kötü tipler olan MSHH ve LFHH'na dönüşebilir. Oysa NSHH'nda böyle bir dönüşüm söz konusu değildir. Ancak nodul içindeki hücre sel yapılarında değişme söz konusu olabilir (9,13). Bu nedenle NSHH'nın derecelendirilmesi zorunlu gibi görünmektedir. Derecelendirmede 3 kriter üzerinde durulmaktadır (114). Bunlar; 1-Pleomorfik veya retiküler subtipten oluşan selüler komponente sahip nodüllerin %25'ten daha fazla olması, 2-Nodüllerin %80'den fazlasının fibrotik veya fibrohistiositik komponent içermesi, 3-Nodüllerin %25'ten fazlasının reaktif küçük lenfoid komponentin olmadığı, çok sayıda büyük, bizar veya anaplastik hücrelerden oluşmasıdır. Baur ve ark. (115) 57 NSHH olgusunu incelemişler ve bu olguların 41 (%69.5)'ini grade I, 18 (%30.5)'ini grade II olarak rapor etmişlerdir. Bizim NSHH tanısı alan olgularımızın 24 (%72.7)'ü grade I, 9 (%27.3)'u grade II idi. Bulgularımız Baur'un bulguları ile uyumludur.

HH, başta servikal olmak üzere lenf düğümlerinden başlar ve zamanla komşu lenf düğümlerine ve ektranodal bölgelere yayılım gösterir. Hastalığın prognozunda histolojik atip ile klinik evre en önemli parametrelerdir (9,13). LZHH, genellikle asemptomatik ve lokalizedir. Hastaların %80'i evre I veya II'de nadiren de evre IV'te tanı alır ve prognozu da iyidir. NSHH olgularının %60'ı tanı esnasında evre I veya II'de olup yaklaşık %35'i evre III'tedir. MSHH olgularının %50'den fazlası ilk tanı aldıklarında evre III veya IV'tedir ve prognozu da LZHH ve NSHH'ndan daha kötüdür. LFHH olgularının çoğu B semptomlarını gösterir. Bu olguların %90'ında organomegali veya subdiyafragmatik hastalık bulguları vardır. Retiküler alttipinde periferik adenopati daha siktir. Diffüz fibrozis tipteki hastalarda kemik iliği tutulumu retiküler tipe göre çok daha yaygındır (3,116,117). Çalışmamızda MSHH, NSHH ve LFHH olgularının daha ileri evrelerde olduğunu tespit ettik. Ancak yalnızca 30 olguya ait evreleme sonuçlarına erişebildiğimizden bu konuda sağlıklı değerlendirme yapmak doğru olmasa da bulgularımız literatürle uyumluluk göstermektedir. Ayrıca hastaların muhtemelen ileri evrelerde kliniğe başvurmaları, B semptomlarının da

daha sık görülmesine yol açmıştır. Dosyalarına ulaşabildiğimiz 90 olgumuzun 47 (%52.2)'sinde B semptomları vardı.

HH'nın etyolojisinde EBV suçlanmaktadır. Nitekim hastaların büyük bir kısmında EBV serolojik olarak pozitifdir ve hastalıklı dokuların yaklaşık yarısında EBV genomu bulunmuştur. Bu da özellikle genç pediatrik hastalarda EBV ile HH arasında güçlü korelasyon olduğunu doğrulamaktadır (19,118,119).

Sonuç olarak; bu çalışmada 17 yıllık bir periyot içinde HH tanısı alan toplam 160 olgu retrospektif olarak incelendi. Olgularımızın 95 (%59.4)'i ilk üç dekatta izlenmiş olup en sık görülen histolojik alttip MSHH idi. Bu alttip ülkemiz ve bölgemiz gibi sosyoekonomik yönden geri kalmış ülke ve bölgelerde daha sık görülmektedir (9,13,15). Bu bulgu benzer literatürlerle de uyumluluk göstermiştir. Başta MSHH olmak üzere HH'nın EBV ile ilişkisi de olduğu doğrulanmıştır (19,118,119). Bu nedenle bölgemizdeki HH'nın histolojik alttipleri ile EBV'nün ilişkisini gösterecek yayınlara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Hodgkin hastalığı (HH), reaktif yangısal hücrelerden oluşan, fibrozisin eşlik ettiği bir zeminde neoplastik RS hücreleri ve diğer Hodgkin hücreleri ile karakterize malign lenfomadır. HH için geliştirilen Rye sınıflandırması uzun yıllar kullanılmıştır. Lenfomalar için önerilen son REAL ve WHO sınıflandırmaları HH'nı da kapsamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız bölgemizdeki HH'nın klinikopatolojik özelliklerini incelemektir.

Bu çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1987-2003 tarihleri arasında, HH tanısı alan 160 olgu, Rye ve WHO sınıflandırmasına göre yeniden incelenerek subtiplerine ayrıldı. Bu tiplerin yaş, cins, lokalizasyon, evre ve B semptomları gibi parametreler arasındaki ilişki araştırıldı.

Olgularımızın 111'i (%69.4) erkek, 49'u (%30.6) kadın olup, erkek/kadın oranı 2.3/1 idi. En çok olgu (%25.6) 2. dekatta izlendi ve olgularımızın 95 (%59.4)'i ilk üç dekattaydı. Olgularımızın 109 (%68.1)'unda servikal, 14 (%8.8)'ünde aksiller, 13 (%8.1)'ünde abdominal, 9 (%5.6)'unda supraklavikuler, 9 (%5.6)'unda inguinal ve 6 (%3.7)'sında mediastinal lenf düğümleri tutulmuştu. Rye sınıflamasına göre; 160 olgumuzun 39 (%24.4)'u LZHH, 33 (%20.6)'ü NSHH, 62 (%38.8)'si MSHH ve 26 (%16.2)'si LFHH idi. MSHH en sık, LFHH ise en az görülen histolojik alttiplerdi. WHO sınıflandırmasına göre olgularımızın 3 (%1.9)'ü NLP HH, 157 (%98.1)'si klasik tip HH idi. 32 olguya immunohistokimyasal boyama yapıldı. Dosyalarına ulaşılan 90 olgunun 47'sinde B semptomları vardı ve NSHH, MSHH ile LFHH olguları daha ileri evrelerde saptandı.

Sonuç olarak; gelişmiş batı ülkelerinin aksine, bulgularımız ülkemiz gibi sosyoekonomik yönden benzer ülkelerin bulguları ile uyumludur. Bununla birlikte, bölgemizde özellikle MSHH başta olmak üzere olgularımızın daha erken yaşlarda görüldüğü izlenmektedir.

Anahtar kelimeler: Hodgkin hastalığı, klasifikasyon, histolojik alttipler

SUMMARY

Hodgkin's disease (HD) is a malign lymphoma, including characteristic Reed-Sternberg cells and other Hodgkin cells in reactive inflammatory and fibrotic background. Rye classification was developed for HD and used for a long time. Recently REAL and WHO classifications proposed for lymphomas have included HD, also. The purpose of this study is to investigate the clinicopathologic features of the HD in our region.

In this study, 160 cases diagnosed as HD were re-classified according to Rye and recent WHO classifications between 1987 to 2003 at Dicle University, Medical Faculty, Department of Pathology. The relationship between the histopathological subtypes and some parameters such as age, sex, localization, stages and B symptoms was investigated.

Of our all cases, 111 (69.4%) men and 49 (30.6%) women, the male to female ratio was 2.3/1. The most of cases (25.6%) were in the second decade and 95 cases (59.4%) were in the first three decades. The 109 cases (68.1%) in cervical, 14 cases (8.8%) in axillar, 13 cases (8.1%) in abdominal, 9 cases (5.6%) in inguinal, 9 cases (5.6%) in supraclavicular and 6 cases (3.7%) in mediastinal lymph nodes were localized. According to Rye classification, of 160 cases, 39 cases (24.4%) LPHD, 33 cases (20.6%) NSHD, 62 cases (38.8%) MSHD and 26 cases (16.2%) were LDHD. MCHD were the most common histological subtype and LDHD were the least common histological subtype. According to WHO classifications, 3 (1.9%) of all our cases were NLPHD and 157 cases (98.1%) were classic type of the HD. Immunohistochemical staining applied to only 32 cases. The 47 cases of the 90, reached archive files, had B symptoms and also, NSHD, MCHD and LDHD cases had more advance stages.

As a results, in contrast to developed Western countries, our results consistent with developing countries' results, having same socioeconomic condition like our country. However, in our region, HD has been encountered earlier age than the other developing countries, especially MCHD.

Key words: Hodgkin disease, classification, histologic subtypes

KAYNAKLAR

1. O'Rahilly R, Müller F. Human embryology and teratology. New York: Wiley-Liss, 1992.
2. Janeway CA Jr, Travers P. The humoral immune response. In: Immunobiology. The immune system in health and disease. Oxford: Blackwell scientific, 1994.
3. Sternberg SS. Histology for pathologists. Second edition, Lippincott-Raven, New York, 1997, p: 651-73.
4. Chin YH, Carey GD, Woodruff JJ. Lymphocyte recognition of lymph node high endothelium. IV. Cell surface structures mediating entry into lymph nodes. *J Immunol* 1982; 129: 1911-15.
5. Goscurth P. Non-lymphatic cells in the lymph node cortex of the mouse. I. Morphology and distribution of the interdigitating cells and the dendritic reticular cells in the mesenteric lymph node of adult ICR mouse. *Pathol Res Pract* 1980; 169: 212-34.
6. van der Valk P, Willemze R, Meijer CJLM. Peripheral T-cell lymphomas: a clinicopathological and immunological study of 10 cases. *Histopathology* 1986; 10: 235-49.
7. Anderson AO, Shaw S. T-cell adhesion to endothelium: the FRC conduit system and other anatomic and molecular features which facilitate the adhesion cascade in lymph nodes. *Semin Immunol* 1993; 5: 271-82.
8. Forkert PG, Thliveris JA, Bertalanfy FD. Structure of sinuses in the human lymph node. *Cell Tissue Res* 1977; 183: 115-30.
9. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology, Eighth edition. The C.V. Mosby Company. 1996; p: 1661-1773.
10. MacLennan KA: Morphology and classification of Hodgkin's disease. In Whittaker JA and Holmes JA (eds). Leukemia and related disorders. 3th ed. UK: Blackwell Science Ltd Editorial Offices, 1998: ch 15, p:293-301.
11. Cossman J, Annunziata CM, Barash S, Staudt L, Dillon P, He WW, et al. Reed-Sternberg cell genome expression supports a B-cell lineage. *Blood* 1999; 94: 411-6.
12. Jarrett RF, MacKenzie J. Epstein-Barr Virus and other candidate viruses in the pathogenesis of Hodgkin's disease. *Semin Hematol* 1999; 36: 260-9.
13. Ioachim HL. Hodgkin Lymphoma. In Ioachim HL (eds). Lymph node pathology, Second Edition. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994: ch. 46, p: 311-36.
14. Liu SM, Chow KC, Chiu CF, Tzeng CH. Expression of Epstein-Barr virus in patients with Hodgkin's disease in Taiwan. *Cancer* 1998; 83: 367-71.
15. Ayhan S, Hekimgil M, İşısağ A, Soydan S. Hodgkin hastalığında bölgesel özellikler. *Turkish Journal of Neoplasia* 1997; 5: 19-21.
16. Armstrong AA, Alexander FE, Cartwright R, Angus B, Krajewski AS, Wright DH, et al. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease: further evidence for the three disease hypothesis. *Leukemia* 1998; 12: 1272-76.
17. Casazza AR, Duvall CP, Carbone PP. Summary of infections occurring in patients with Hodgkin's disease. *Cancer* 1966; 26: 1290-6.
18. Colby TV, Hoppe RT, Warnke RA. Hodgkin's disease at autopsy: 1972-1977. *Cancer* 1981; 47: 1852-62.

19. Poorenbos CJ, Van Der Meer JW, Zanen D. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1986; 104: 890.
20. Anagnostopoulos I, Hummel M. Epstein-Barr virus in tumours. *Histopathology* 1996; 29: 297-315.
21. Lopez-Herce Cid J A, Lopez-Herce Cid J, Sanudo EF, Menarguez J, Cosin OJ. AIDS and Hodgkin's disease. *Lancet* 1986; 2: 1104-5.
22. Fonte R, Grigis P, Franco G. Chemicals and Hodgkin's disease. *Lancet* 1982; 3: 50.
23. Carrato A, Filippa D, Koziner B. Hodgkin's disease after treatment non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1987; 60: 887-96.
24. Hacıhanıfioğlu U. İntratorasik Hodgkin hastalığı. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 1963.
25. Niv Y, Abu-Avid S, Oren M. Primary Hodgkin's disease of the spleen. *Am J Med* 1986; 81: 1120-1
26. Meis JM, Butler JJ, Osborne BM. Hodgkin's disease involving the breast and chest wall. *Cancer* 1986; 57: 1859-65.
27. Heyd J, Weissberg N, Gottschalk S. Hodgkin's disease of the skin. A case report. *Cancer* 1989; 63: 924-9.
28. Hsu SM. The never-ending controversies in Hodgkin's disease. *Blood* 1990; 75: 1742-4.
29. Urba WJ, Longo DL. Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 1992; 326: 678-87.
30. Stein H, Herbst H, Anagnostopoulos I, Niedobitek G, Dallenback H, Kratzsch HC. The nature of Hodgkin and Reed Sternberg cells, their association with EBV, and their relationship to anaplastic large cell lymphoma. *Ann Oncol* 1991; 2: 33-8.
31. Popema S, Kaiserling E, Lennert K. Hodgkin's disease with lymphocytic predominance, nodular type (nodular paraganuloma) and progressively transformed germinal centres-a cytohistological study. *Histopathology* 1979; 3: 295-308.
32. Stetler-Stevenson M, Crush-Stanton S, Cossman J. Involvement of the bcl-2 gene in Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 855-8.
33. Said JW. The Immunohistochemistry of Hodgkin's disease. *Semin Diag Pathol* 1992; 9: 265-71.
34. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
35. Said JW, Sassoan AF, Shintaku IP, Kurtin PJ, Pinkus GS. Absence of bcl-2 major breakpoint region and JH gene rearrangement in lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Am J pathol* 1991; 138: 262-4.
36. Grogan TM. Hodgkin's disease. In Jaffe ES (eds). *Surgical pathology of the lymph nodes and related organs*, Second Edition, USA: W. B. Saunders Company, 1995: ch 5, p: 133-92.
37. Jackson J, Parker F. Hodgkin's disease. I. General considerations. *N Eng J Med* 1944; 230: 1-8.
38. Lukes RJ. Relationship of histologic features to clinical stages in Hodgkin's disease. *Am J Roentgenol* 1963; 90: 944-55.
39. Lukes RJ, Butler JJ, Hicks EB. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. *Cancer* 1966; 19: 317-44.
40. Lukes RJ, Craver LF, Hall TC, Rappaport H, Ruben P. Report of nomenclature committee. *Cancer* 1966; 16: 1311.

41. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathology* 2000; 36: 69-86.
42. Butler JJ. The histologic diagnosis of Hodgkin's disease. *Semin Diag Pathol* 1992; 9: 252-6.
43. Cousar JB, Cosey TT, Macon WR, McCurley TL, Swerdlow SH. Lymph Nodes. In Sternberg SS (eds). *Diagnostic surgical pathology*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999: Vol 1, ch 17, p: 709-77.
44. Agnarsson BA, Kadin ME. Ki-1 positive large cell lymphoma. *Am Surg Pathol* 1998; 12: 264-74.
45. McBride JA, Rodriguez J, Luthra R, Ordonez NG, Cabanillas F, Pugh WC. T-cell-rich B large-cell lymphoma simulating lymphocyte-rich Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 193-201.
46. Jong DD, Gorp JV, Sie-go J, Heerde PV. T cell rich B cell non-Hodgkin's lymphoma: a progressed form of follicle centre cell lymphoma and lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Histopathol* 1996; 28: 15-24.
47. Falini B, Pileri S, Stein H, Dieneman D, Dallenbach F, Delsol G. Variabl expression of leucocyte-common (CD45) antigen in CD30 (Ki 1) positive anaplastic large cell lymphoma: implications for the differential diagnosis between lymphoid and non-lymphoid malignancies. *Hum Pathol* 1990; 21: 624-9.
48. Martinez LQ, Fend F, Moguel LR, Spilove L, Beaty MW, Kingma D, et al. Peripheral T cell lymphoma with RS-like cells phenotype and genotype associated with Epstein-Barr virus infection. *Am J Surg Pathol* 1991; 23: 1233-40.
49. Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, Sabattini E, Zinzani PL, Piccaluga PP, et al. Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol* 2002; 55: 162-76.
50. Schoen FJ. Disease of White Cells, Lymph Nodes, and Spleen. In Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. (eds). *Robbins pathologic basis of disease*. 5th ed. USA: WB Saunders company, 1994: ch 7, p: 629-72.
51. Weinshel EL, Peterson BA. Hodgkin's disease and Epstein Bar virus: altered antibody pattern before diagnosis. *N Eng J Med* 1989; 320: 689-95.
52. Leventhal BG, Donaldson SS. Hodgkin's Disease. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds): "Principles and Practice of Pediatric Oncology" second edition, Philadelphia: JB Lippincott Company, 1993, p: 577-94
53. Krikorian JG, Portlock CS, Mauch P. Hodgkin's disease presenting below the diaphragm. A review. *J Clin Oncol* 1985; 4: 1551-62.
54. Levine AM, Thornton P, Forman SJ, Van Hale P, Holdorf D, Rouault CL, et al. Positive Coombs test in Hodgkin's disease: significance and implications. *Blood* 1980; 55: 607-11.
55. Berkman AW, Woog JJ, Kickler TS, Ettinger TS. Serial determinations of antiplatelet antibodies in a patient with Hodgkin's disease and autoimmune thrombocytopenia. *Cancer* 1983; 51: 2057-60.
56. Martin JME, Warnke RA. A quantitative comparison of T-cell subsets in Hodgkin's disease and reactive hyperplasia. Frozen section immunohistochemistry. *Cancer* 1984; 53: 2450-5.

57. Tartas NE, Korin J, Dengra CS, Barazzutti LM, Blasetti A, Sanchez Avalos LC. Diffuse thymic enlargement in Hodgkin's disease. *JAMA* 1985; 254: 406..
58. Heiberg E, Wolverson MK, Sundaram N, Nouri S.: Normal thymus characteristics in subjects under age 20. *Am J Rontgenol* 1982; 138: 491-4.
59. Luker GD, Siegel MJ. Mediastinal Hodgkin's disease in children: response to therapy. *Radiology* 1993; 189: 737-40.
60. Kardos TF, Vinson JH, Behm FG, Frable WJ, O'Dowd GJ. Hodgkin's disease. Diagnosis by fine-needle aspiration biopsy. Analysis of cytologic criteria from a selected series. *Am J Clin Pathol* 1986; 86: 286-91.
61. Hacıhanıfioğlu U, Eroğlu S. Sitolojik meteryalde Hodgkin hastalığı tanısı. *Tıp Fak Mec* (İstanbul) 1984; 47: 281.
62. Morales MFM, Matthews CJJ. Diagnosis of parenchymal Hodgkin's disease using bronchoalveolar lavage. *Chest* 1987; 91: 785.
63. Wilson MS, Theil KS, Goodwin RA, Brandt JT. Comparison of Papanicolaou and Wright-Giemsa stains in the examination of body fluids for Hodgkin's disease. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 612-5.
64. Rostock RA, Siegelman SS, Lenhard RE, Wharam MD, Order SE. Thoracic CT scanning for mediastinal Hodgkin's disease: results and therapeutic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 1451-7.
65. Baker LL, Parker BR, Donaldson SS, Castellino RA. Staging of Hodgkin's disease in children: Comparison and CT and lymphography with laparotomy. *Am J Roentgenol* 1990; 154: 1251-5.
66. Watts EJ, Mead GM, Whitehouse JMA. Clinical aspects of Hodgkin's disease. *Brit Med J* 1989; 298: 460-4.
67. Carbone PP, Kaplan HS, Husshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1.
68. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1630-6.
69. Desser RK, Golomb HP, Ultmann JE, Ferguson DJ, Moran EM, Griem ML, et al. Prognostic classification of Hodgkin's disease in pathologic stage III, based on anatomic considerations. *Blood* 1977; 49: 883-93.
70. Donaldson SS, Link MP. Combined modality treatment with low-dose radiation and MOPP chemotherapy for children with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1987; 5: 742-9.
71. Donaldson SS, Whitaker SJ, Plowman PN, Link MP, Malpas JS. Stage I-II pediatric Hodgkin's disease. Long-term follow-up demonstrates equivalent survival rates following different managements schemes. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1128-37.
72. Breuer CK, Tarbell NJ, Mauch PM, Weinstein HJ, Morrissey M, Neuberg D, et al. The importance of staging laparotomy in pediatric Hodgkin's diseases. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 1085-9.
73. Donaldson SS, Kaplan HS. Complications of treatment of Hodgkin's disease in children. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 977-89.

74. Rosenberg SA. Hodgkin's disease: challenges for the future. *Cancer Res* 1989; 49: 767-9.
75. Bosi A, Messori A, Casini C, Bellesi G, Longo G, Rossi Ferrini P. Prognostic factors in Hodgkin's disease. *Lancet* 1988; 1: 1117.
76. Gobbi PG, Cavalli C, Federico M, Bertoloni D, Di Prisco UA, Rossi A, et al. Hodgkin's disease prognosis: a directly predictive equation. *Lancet* 1988; 1: 675-9.
77. Specht L, Nordentoft AM, Cold S, Clausen NT, Nissen NI. Tumor burden as the most important prognostic factor in early stage Hodgkin's disease. Relations to other prognostic factors and implications for choice of treatment. *Cancer* 1988; 61: 1719-27.
78. Chou MY, Brown AE, Blevins A, Armstrong D. Severe pneumococcal infection in patients with neoplastic disease. *Cancer* 1983; 51: 1546-50.
79. Charak BS, Gupta R, Mandrekar P, Sheth NA, Banavali SD, Saikia TK, et al. Testicular dysfunction after cyclophosphamide-vincristine-procarbazine-prednisolone chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. A long-term follow-up study. *Cancer* 1990; 65: 1903-6.
80. Kinsella TJ, Trivette G, Rowland J, Sorace R, Miller R, Fraass B, et al. Long-term follow-up of testicular function following radiation therapy for early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989; 7: 718-24.
81. Morgan GW, Freeman AP, McLean RG, Jarvie BH, Giles RW. Late cardiac, thyroid, and pulmonary sequelae of mantle radiotherapy for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1925-31.
82. Hancock SL, Hoppe RT, Horning SJ, Rosenberg SA. Intercurrent death after Hodgkin's disease therapy in radiotherapy and adjuvant MOPP trials. *Ann Intern Med* 1988; 109: 183-9.
83. Devereux S, Selassie TG, Vaughan Hudson G, Vaughan Hudson B, Linch DC. Leukemia complicating treatment for Hodgkin's disease: The experience of the British National Lymphoma Investigation. *BMJ* 1990; 301: 1077-80.
84. Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, Varghese A, Rosenberg SA. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 76-81.
85. Rapezzi D, Ugolini D, Ferraris AM, Racchi O, Gaetani GF. Histological subtypes of Hodgkin's disease in the setting of HIV infection. *Ann Hematol* 2001; 80: 340-4.
86. Thun MJ, Wingo PA. Cancer epidemiology. *Cancer Medicine* 2000; 2: 283-97.
87. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1991-1992. T.C. Sağlık Bakanlığı, Kanseri Savaş Daire Başkanlığı, Ankara, 1994.
88. Aydemir G, Arıcan A, Kaya Ş, İşler N, Haydaroğlu A. İzmir kanser insidansı ve veri toplama projesi kapsamında toplanan EÜTF Hastanesi kanser kayıt verilerinin değerlendirilmesi. Kanseri epidemiyolojisi ve kanser kayıtlarının standardizasyonu sempozyumu. İzmir, 1996.
89. Şeker V, Özyılmaz F, Candan L, Kutlu K. 13 yıllık kanser verilerimiz (Patoloji kayıtlarına göre). Kanseri epidemiyolojisi ve kanser kayıtlarının standardizasyonu sempozyumu. İzmir, 1996.
90. Özekinci S. Patoloji arşivindeki 10 yıllık kanser (1991-2000) olgularının genel değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Diyarbakır, 2003.
91. Riyat MS. Hodgkin's disease in Kenya. *Cancer* 1992; 69: 1047-51.
92. Glaser SL, Swartz WG. Time trends in Hodgkin's disease incidence. *Cancer* 1990; 66: 2196-204.

93. Davis S, Dahlberg S, Myers MH, Chen A, Steinhorn SC. Hodgkin's disease in the United States: a comparison of patient characteristics and survival in the Centralized Cancer Patient Data System and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78:471-8.
94. Özçil MD. Hodgkin hastalığı (126 Hodgkin hastalığı vakasında histopatolojik sınıflama ve histopatolojik parametrelerin incelenmesi. Uzmanlık tezi. İstanbul, 1990.
95. von Bernuth G, Minielly JA, Logan GB, Gleich GJ. Hodgkin's disease and thymic alymphoplasia in a 5-month-old infant. *Pediatrics* 1970; 45: 792-9.
96. Levy LM. Hodgkin's disease in black Zimbabweans. A study of epidemiologic, histologic, and clinical features. *Cancer* 1988; 61: 189-94.
97. Okpala IE, Akang EE, Okpala UJ. Lymphomas in University College Hospital, Ibadan, Nigeria. *Cancer* 1991; 68: 1356-60.
98. Huh J, Park C, Juhng S, Kim CE, Poppema S, Kim C. A pathologic study of Hodgkin's disease in Korea and its association with Epstein-Barr virus infection. *Cancer* 1996; 77: 949-55.
99. Elgui de Oliveira D, Bacchi MM, Abreu ES, Niero-Melo L, Bacchi CE. Hodgkin disease in adult and juvenile groups from two different geographic regions in Brazil: characterization of clinicopathologic aspects and relationship with Epstein-Barr virus infection. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 25-30.
100. Histopathological study of 1096 cases of Hodgkin's disease. All China Hodgkin's Disease Investigation Group]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 1991; 20: 263-7.
101. Ohshima K, Sugihara M, Suzumiya J, Haraoka S, Kanda M, Shimazaki K, Katoh K, Kumagawa M, Kikuchi M. Basic fibroblast growth factor and fibrosis in Hodgkin's disease. *Pathol Res Pract* 1999; 195: 149-55.
102. Floros D, Papakyriazis N, Boutis L, Symeonidis A. Hodgkin's disease in Greece: a retrospective clinicopathologic study of 78 cases. *J Surg Oncol* 1982; 20: 119-23.
103. Wockel W, Rudiger KD. [Hodgkin's lymphoma in the biopsy material. A retrospective analysis (author's transl)]. *Zentralbl Allg Pathol* 1982; 126: 123-32.
104. Baroni CD, Malchiodi F. Histology, age and sex distribution, and pathologic correlations of Hodgkin's disease: a study of 184 cases observed in Rome, Italy. *Cancer* 1980; 45: 1549-55.
105. Zarate-Orsorno A, Roman LN, Kingma DW, Meneses-Garcia A, Jaffe ES. Hodgkin's disease in Mexico. Prevalence of Epstein-Barr virus sequences and correlations with histologic subtype. *Cancer* 1995; 75: 1360-6.
106. Buyukpamukcu M, Atahan L, Caglar M, Kutluk T, Akyuz C, Hazar V. Hodgkin's disease in Turkish children: clinical characteristics and treatment results of 210 patients. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16: 119-29.
107. Karimi M, Yarmohammadi H, Ghavanini AA, Kumar PV. Epidemiological surveillance of pediatric Hodgkin's disease in southern Iran. *Med Sci Monit* 2002; 8: CR572-5.
108. Durmaz R, Aydin A, Koroglu M, Aker H, Ozercan IH, Atik E, et al. Detection and genotyping of Epstein-Barr virus by polymerase chain reaction in tissues obtained from cases with Hodgkin's disease in Turkey. *Acta Virol* 1998; 42: 375-81.

109. Franssila KO, Heiskala MK, Heiskala HJ. Epidemiology and histopathology of Hodgkin's disease in Finland. *Cancer* 1977; 39: 1280-8.
110. Arslan A, Keleş M: Hodgkin hastalığı. *Atatürk Üniv Tıp Fak Tıp Bülteni* 1986; 18: 43-52.
111. Cavdar AO, Tacoy A, Babacan E, Gozdasoglu S, Arcasoy A, Topuz U, et al. Hodgkin's disease in Turkish children: a clinical and histopathologic analysis. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58: 479-81.
112. Ha CS, Kavadi V, Dimopoulos MA, Hagemester FB, Osborne BM, Fuller LM, et al. Hodgkin's disease with lymphocyte predominance: long-term results based on current histopathologic criteria. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 329-34.
113. Yılmaz F, Arslan A, Uzunlar AK, Yıldız M, Büyükbayram H, Özyayın M. Non-Hodgkin's lymphomas in Southeastern Anatolia. *Erciyes Medical Journal* 1999; 21: 95-103.
114. Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, Sabattini E, Zinzani PL, Piccaluga PP, et al. Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol*. 2002; 55: 162-76.
115. Baur AS, Meuge-Moraw C, Michel G, Delacretaz F. Prognostic value of follicular dendritic cells in nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Histopathology* 1998; 32: 512-20.
116. Keller AR, Kaplan HS, Lukes RJ, Rappaport H. Correlation of histopathology with other prognostic indicators in Hodgkin's disease. *Cancer* 1968; 22: 487-99.
117. Greer JP, Kinney MC, Cousar JB, Flexner JM, Dupont WD, Graber SE, et al. Lymphocyte-depleted Hodgkin's disease. Clinicopathologic review of 25 patients. *Am J Med* 1986; 81: 208-14.
118. Shibata D, Hansmann ML, Weiss LM, Nathwani BN. Epstein-Barr virus infections and Hodgkin's disease: a study of fixed tissues using the polymerase chain reaction. *Hum Pathol* 1991; 22: 1262-7.
119. Andriko JA, Aguilera NS, Nandedkar MA, Abbondanzo SL. Childhood Hodgkin's disease in the United States: an analysis of histologic subtypes and association with Epstein-Barr virus. *Mod Pathol* 1997; 10: 366-71.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
DÜŞÜNCE VE İNCELEME BÜYÜKLERİ