

Hodgkin Lenfoma: Histopatoloji ve Ayırıcı Tanı

Mine HEKİMGİL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Hodgkin lenfoma (HL), çoğunlukla genç erişkinlerde, servikal bölge daha sık olmak üzere genellikle lenf nodüllerinde tutulum; nonneoplastik, inflamatuvar zeminde dağılmış az sayıda büyük mononükleer ve multinükleer tümör hücreleri, yani Hodgkin ve Reed-Sternberg (HRS) hücreleri ve tümör hücrelerini genellikle rozet şeklinde çevreleyen T lenfositler ile karakterlidir (1, 2).

Sınıflandırma: Tablo 1'de HL için bugüne dek yapılan sınıflamaların kıyaslaması görülmektedir. Hodgkin lenfomanın bugün kullanılan WHO sınıflaması (1) temelini ilk kez 1963'de yapılan, daha sonra 1966'da Rye Konferansında basitleştirilerek modifiye edilen Lukes-Butler sınıflamasından almaktadır (Tablo 2) (3, 4). Son iki dekatta immüno-fenotiplemenin rutin uygulamaya girmesi üzerine, ilk kez "paragranulom" şeklinde tanımlanan, bugün için "lenfosit predominansı gösteren tip" şeklinde adlandırılan grubun klasik formlardan farklı bir klinikopatolojik antite oluşturduğu, klasik formların arasında da "lenfositten zengin alt tip" in yer aldığı netlik kazanmıştır (5, 6). 1994'de "International Lymphoma Study Group" yeni immünolojik ve moleküler verileri sınıflamaya entegre ederek

"Revised European-American Lymphoma" (REAL) sınıflamasını geliştirmiş (7), "Society for Hematopathology" ve "European Association of Hematopathologists" gruplarının ortak çalışması sonucunda ise **WHO sınıflaması** ortaya çıkmıştır (1, 8).

Sonuç olarak, son yirmi yılda yapılan ve bizi WHO sınıflamasına götüren biyolojik ve klinik çalışmalar, HL'nın **nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL)** ve **klasik HL** şeklinde sınıflandırılacak iki hastalık antitesini kapsadığını göstermiştir (7). Bu iki antite klinik özellikleri ve davranışları yanı sıra, morfoloji, immünofenotip, genetik özellikler ve neoplastik hücrelerin immüno-globulin (İg) transkripsiyonu ile zemin hücre içeriği gibi biyolojik özellikleri açısından da farklılıklar gösterirler. Klasik HL altında ise **nodüler sklerozan tip (NST)**, **lenfositten zengin tip (LZT)**, **mikst sellüler tip (MST)** ve **lenfositten fakir tip (LFT)** olarak adlandırılan, tümör hücrelerinin immünofenotipi açısından benzer özelliklere sahip alt tipler yer alır. Günümüz tedavi yöntemleri klasik HL alt tipleri arasındaki prognostik ve surviv farklılıklarını yok etmiştir. Ancak bu dört alt tip tutulum bölgeleri, kli-

Tablo 1. Hodgkin lenfomanın WHO, REAL, Rye, Lukes ve Butler ile Jackson ve Parker sınıflamalarının kıyaslaması

WHO	REAL	Rye	Lukes ve Butler	Jackson ve Parker
LP, nodüler Klasik HL	LP	LP	LH, nodüler	Paragranulom
LZT	LZT, klasik		LH, diffüz	
NST	NST	NST	NST	Granulom
MST	MST	MST	MST	
LFT	LFT	LFT	Diffüz fibrozis Retiküler	Sarkom
Sınıflandırmayan				

Kısaltmalar: LP: lenfosit predominant; LZT: lenfositten zengin tip; NST: nodüler sklerozan tip; MST: mikst sellüler tip; LFT: lenfositten fakir tip; LH: lenfositik ve histositik.

Tablo 2. Hodgkin lenfomanın WHO ve Rye sınıflamalarının kıyaslaması (17)w

WHO sınıflaması	Rye sınıflaması
Lenfosit predominant, nodüler Klasik Hodgkin lenfoma	Lenfosit predominant, nodüler (çoğu olgu)
Lenfositten zengin klasik Hodgkin lenfoma	Lenfosit predominant, diffüz (çoğu olgu)
Nodüler sklerozan tip	Lenfosit predominant, nodüler (bir kısım olgu)
Mikst sellüler tip	Nodüler sklerozan tip
Lenfositten fakir tip	Mikst sellüler tip (çoğu olgu)
Sınıflandırılmayan	Lenfositten fakir tip
	Mikst sellüler tip (bir kısım olgu)

nik özellikleri, büyüme paterni, fibrozisin varlığı, zemin hücre popülasyonunun içeriği, tümör hücrelerinin sayısı ve atipi derecesi ve Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu sıklığı açısından farklılık gösterirler.

REAL sınıflaması ve daha önceki HL sınıflamaları ile WHO sınıflaması arasındaki en önemli fark, HL'nın NLPHL ve klasik HL olmak üzere iki farklı hastalık antitesini kapsadığının fark edilmesidir. NLPHL biyolojik, patolojik ve klinik özellikleriyle klasik HL olgularından farklıdır ve zeminde lenfosit hakimiyetinin görülmesi bir olguya NLPHL tanısının verilmesi için yeterli değildir. Buradaki kavramlar benzeştiği için antitelerin farklılıkları iyi bilinmelidir. Klasik HL'dakine benzer morfoloji ve immünofenotipe sahip tipik RS hücrelerinin görülmesi durumunda, zeminde lenfositler hakim de olsa, olguya LZT klasik HL yönünde tanı verilmelidir. WHO sınıflaması lenfosit predominant tipin esas olarak nodüler olduğunu ve nodüler sklerozan tipin Avrupa verilerine dayanarak iki dereceye ayrılabilirliğini vurgulamıştır. Olguların bu şekilde sınıflandırılması, daha önce sıklıkla HL yönünde değerlendirilen, **anaplastik büyük hücreli lenfoma, hücre tipi (ABHL) ve T hücre/histositten zengin büyük B hücreli lenfoma (T/HZBBHL)** olarak tanımlanan iki agresif NHL tipinin ayırıcı tanısını kolaylaştırmaktadır. Lenfositten fakir tip REAL sınıflamasındaki gibi yerini korumuş, ancak REAL sınıflamasında önerilen antite olarak yer alan "Hodgkin benzeri anaplastik büyük hücreli lenfoma" olguları WHO sınıflamasında klasik HL, nodüler sklerozan veya lenfositten fakir tip altına alınmıştır. Son olarak da Lukes-Butler ve Rye sınıflamalarında heterojen bir kategori olan MST altına tipik olgular yanı sıra, diğer kategorilere sokulamayan olgular da alınmaktaydı. WHO sınıflandırmasında ise MST tanısının yalnızca tipik olgulara sınırlandırılması, sınıflandırılmayan olguların "klasik HL, sınıflandırılmayan" şeklinde değerlendirilmesi önerilmektedir.

Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (NLPHL)

NLPHL, nodüler veya nodüler ve diffüz, popkorn ya da **lenfositik ve/veya histiositik RS hücreleri (LH hücreleri)** ile karakterli polimorfik proliferasyonun oluşturduğu bir monoklonal B hücre tümörüdür (9).

Prekürsör lezyonlar: NLPHL ile aynı lenf nodülünde veya NLPHL tanısından daha önce ya da daha sonra alınan bir lenf nodülü biyopsisinde **germinal merkezlerin progressif transformasyonu (GMPT)** görülebilir (10). GMPT, küçük "mantle cell" B lenfositlerinin hakim olarak germinal merkezin ortadan kaldırılması ile karakterli büyük genişlemiş foliküllerdir. Nonspesifik reaktif foliküler hiperplazi zemininde bir ya da birkaç adet genişlemiş koyu boyanan folikül şeklinde izlenir. GMPT sıklıkla NLPHL ile ilişkili gibi görünse de bu lezyonların gerçek prekürsör lezyonlar olup olmadığı bilinmemektedir, çünkü *de novo* GMPT daha çok pediatrik hastalar ve genç erişkinlerde görülmekte ve bu olguların büyük çoğunluğunda HL gelişmemektedir (11, 12).

Mikroskobik özellikler: LPHL en azından kısmi nodüler paternle karakterlidir. Olguların az bir kısmında diffüz alanlar bulunabilir, ancak tamamıyla diffüz paternin bulunup bulunmadığı tartışmalı bir konudur (9). NLPHL'nın nodülleri aslında değişime uğramış foliküller ya da germinal merkezlerdir. Nodüller boyut olarak değişkendir, ancak çoğu reaktif lenfoid hiperplazi veya foliküler lenfoma nodüllerinden daha büyüktür. Makronodüller mozaik parçaları gibi birbirine yakın ya da sırt sırta vermiş, yavaş ve birleşme eğilimindedir. Nodüllerin sınırları belirsizdir, ancak retikülün boyanmasıyla keskinleşir. NLPHL nodüllerini oluşturan infiltrasyon zeminde küçük lenfositlerin hakim olduğu, histiositler ve epitelioid histiositlerin bazen çok sayıda bulunduğu ve arada LH hücrelerinin yer aldığı özgün bir morfolojiye sahiptir. LH hücreleri sıklıkla nodüllerin merkezinde yoğunlaşır, an-

çak kohezyon göstermezler. Klasik HL'nın plazma hücreleri ve eosinofillerle karakterli tipik zemin hücre popülasyonu kural olarak görülmez, bulduklarında da az sayıdadırlar. Nekroz nadirdir. Yine genelde çok nadir olarak izlenen skleroz, nodüller sklerozan morfolojiyi andırabilir, ancak fibröz bantlar bulunmaz. Epitelioid histiositler nodüllerin içinde tek tek dağılarak nodüllere güve yeniği izlenimi verebilir, granulom yapılarını andıran kümeler halinde topluluklar oluşturabilir ve bazen de nodüllerin periferinde çember oluşturacak tarzda dizilim gösterirler.

Klasik RS hücresinden ziyade büyük çentiksiz hücreyi andıran (santroblastik) LH hücreleri, makronodüller içerisinde bulunur. **LH hücreleri**, genellikle tek büyük nükleuslu, geniş soluk sitoplazmalı, iri hücrelerdir. Veziküler nükleusları sıklıkla katlanmalar, polipoid şekil ya da multilobasyon gösterir ve nükleer membran incedir, bu nedenle hücreler patlatılmış mısıra benzetilerek **"popkorn" hücre** olarak da adlandırılmıştır. Belirgin fakat küçük olan nükleoller, genellikle birden fazla, bazofilik, periferik yerleşimli ve klasik RS hücrelerininkinden daha küçüktür, perinükleer halo göstermez. Mitozlar nadirdir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte LH hücreleri çok sayıda olabilirler, ya da yığınlar oluşturup, makronodül dışına taşarak, transizyonel histoloji ve hatta kompozit DBBHL'yi andıran görünüme yol açabilirler (13, 14). NLPHL'da genelde klasik RS hücresi hiç görülmez, ancak bazı LH hücreleri belirgin nükleollere sahiptir ya da birden fazla nükleus içerirler, dolayısıyla klasik RS hücrelerini ya da laküner varyantlarını andırabilirler. Bu durumda immünofenotipleme ayırıcı tanıya yardımcıdır. Klasik RS hücreleri nadir olarak izlenebilse de, belirgin olmaları LZT veya MST klasik HL gibi farklı bir tanıya yönlendirilmesi gerektiğinin sinyalidir.

Olguların %20'sinde lezyona komşu bir odakta **GMPT**'un eşlik ettiği bir reaktif foliküler hiperplazi izlenir (5, 7).

Relaps gösteren olguların çoğunluğunda histolojik olarak NLPHL'nın devamı izlenir (15). Olguların %2-6.5'inde görülen **büyük B hücreli lenfomaya (BBHL) transformasyon** durumunda, büyük hücreler genelde LH hücrelerine benzer şekilde multilobe veya santroblastlar ya da immünoblastları andıran morfolojidedir (13, 16, 17). BBHL, NLPHL ile ilk tanı sırasında aynı lenf nodülünde, tutulum bölgesinden daha uzak bir odakta veya daha sonraki bir relapsta ortaya çıkabilir (18-20).

Hastalık ilerledikçe LH hücreleri nodül içerisinden interfoliküler alana yayılırlar ve diffüz alan-

lar genişler (16). Diffüz alanlar, küçük lenfositler, arada tek tek veya kümeler halinde saçılmış histiositler ve değişken sayıda LH hücrelerinden oluşur. Saf diffüz varyantın varlığı tartışmalıdır, patolojik incelemeye alınan örneklerde çok nadir olarak diffüz patern hakimdir (21). Diffüz alanlarda da zemin küçük lenfositlerden oluşur, fibröz bantlar, plazma hücreleri, nötrofiller ve eosinofiller yoktur.

İmmünofenotipik özellikler: NLPHL'nın immünofenotipik profili HL'dan ziyade NHL gibidir. Tablo 3'de de görüldüğü gibi, LH hücreleri hemen hemen olguların tümünde CD19, CD20, CD22, CD79a gibi B hücre antijenleri ve CD45 pozitif (22-25); çoğunda J-zinciri (26) ve CD75 pozitif, yaklaşık yarısında EMA (5) pozitifdir. Olguların hemen tamamında LH hücreleri CD15 ve CD30 negatiftir, nadiren CD30 pozitifliği görülebilir. Olguların çoğunda CD30 pozitif hücrelerin LH hücreleri ile ilgisi olmayan, LH hücrelerinden daha küçük, kıvrımsız nükleuslar ve çomak şeklinde nükleollere sahip olan, CD20 negatif ektrafoliküler reaktif lenfoid blastik hücreler olduğu öne sürülmüştür (5, 6). Seyrek olarak da LH hücreleri zayıf CD30 ekspresyonu gösterebilirler. LH hücreleri vimentin negatiftir.

NLPHL nodülleri germinal merkez kökenli olup, genellikle >%50 B lenfosit ve çok sayıda CD21 pozitif foliküler dendritik hücrelerin yaptığı büyük konsantrik sferik ağlardan oluşur (27). HE boyamasında tamamen diffüz görünen lezyonlarda da CD20 gibi bir B hücre belirleyicisi ya da CD21, CD35 ve CDA42 gibi foliküler dendritik hücre belirleyicileri ile yapılan immünohistokimyasal boyamada nodüler patern belirginleşir (17, 25). İnterfoliküler bölgede T hücreler hakimdir. Nodüllerdeki küçük lenfositler, "mantle" zon fenotipindeki (İgM ve İgD pozitif) poliklonal B hücreler ile çok sayıda T hücrelerin karışımından oluşur. Pan-T antijenleri (CD3, CD43, CD45RO) ve CD4, daha az oranda da CD57 pozitif T hücreleri genellikle LH hücreleri çevresinde halkalar, rozetler yaparlar. T lenfositler başlangıçta diffüz alanlarda yoğunken, zamanla nodüllerin içinde daha da artar, ancak nodüllerin içindeki T lenfositlerde CD57 pozitifliği ve küçük B lenfosit popülasyonu azalır (5). Reaktif T lenfositlerin nodüllerde artan infiltrasyonu nodülleri dağıtarak diffüz paterne gidişe yol açar. Diffüz alanlarda zemin lenfosit popülasyonunda T hücreler hakimdir, ancak CD57 pozitif hücreler ve foliküler dendritik hücre ağı kaybolur.

Genetik özellikler: LH hücrelerinin B hücre kökenini destekleyecek bir bulgu olarak hücrelerde monoklonal İg gen rearanjmanı gösterilmiştir

Tablo 3. Nodüler lenfosit predominant ve klasik Hodgkin lenfomanın non-Hodgkin lenfomalardan immünohistokimyasal ayırıcı tanısı (1)

Antikor	NLPHL	TH/HZBHL	Klasik HL	DBBHL	ABHL
CD30	-	-	+	-/+	+
CD15	-	-	+/-	-	-
CD45	+	+	-/+	+	+/-
CD20	+	+	-/+ (~%20)	+	-
CD79a	+	+	-/+	+	-
CD75	+	+	-	+	-
BSAP	+	+	+	+	-
J zinciri	+/-	+/-	-	-/+	-
İg	+/-	+/-	-	-/+	-
Oct2	+	+	-/+	+	?
BOB.1	+	+	-	+	?
Bcl-6	+	+/-	-/+	+	-
CD10	-	-	-	+	-
CD3	-	-	-	-	-/+
CD2	-	-	-	-	+/-
Perforin/Granzim B	-	-	-	-	+
CD43	-	-	-	-/+	+/-
EMA	+/-	+/-	-	-/+	+/-
ALK	-	-	-	-	+/-
Latent EBV	-	-/+ (~%20-50)	+ (~%50)	-/+	-

Kısaltmalar: NLPHL, nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma; TH/HZBHL, T hücreden zengin B hücre lenfoması; HL, Hodgkin lenfoma; DBBHL, diffüz büyük B hücre lenfoması; ABHL, anaplastik büyük hücreli lenfoma.

(28-31). Monoklonal İg gen rearanjmanları Southern blot ya da standart PCR teknikleriyle tüm DNA'sında genellikle ayırt edilemez, ancak LH hücre mikrodiseksiyonu ile yapılan PCR çalışmalarında tek hücre DNA'sında saptanabilir. İg ağır zincir genlerinin değişken (VH) bölgesi somatik hipermutasyonlar ve ayrıca süregelen mutasyonlara yönelik bulgular gösterir. Rearanjmanlar genellikle fonksiyoneldir ve çoğu olguda LH hücrelerinde İg mRNA transkriptleri saptanabilir (28-30). LPHL'da İg genlerinde somatik hipermutasyonların sürüyor olması, LH hücrelerinin mutasyon sürecindeki germinal merkez B hücrelerinden köken aldığı gösterir (31). Latent EBV enfeksiyonu LH hücrelerinde hemen hiç görülmez, fakat zemin popülasyonundaki lenfositlerde bulunabilir (5). BBHL'ya progresyon gösteren olguların yaklaşık %30-50'sinde monotipik İg ekspresyonu ve genelde kanıtlanması mümkün olmasa da, bazı olgularda NLPHL ile bağlantılı BBHL arasında klonal ilişki gösterilmiştir (13, 32). EBV'nin transformasyonda bir rolü yoktur.

Normal eşdeğer hücresi: Diferansiasyonun santroblastik dönemindeki germinal merkez B hücresidir (31).

Ayırıcı tanı:

- **Enfeksiyöz mononukleoz ve diğer viral lenfadenopatilerde** güve yeniği ya da yıldızlı gök görünümünde diffüz bir patern söz konusudur. Büyük atipik hücreler T hücre fenotipindedir. Akut klinik semptomlar, periferik kanda Downey hücreleri ve pozitif seroloji EBV enfeksiyonu yönünde bulgulardır.
- **Reaktif lenfoid hiperplazi, atipik lenfoid hiperplazi ve Castleman hastalığının hyalen vasküler tipi:** Nodüller daha küçük olup, santroblastlar ve "tingible-body" makrofajlar içeren germinal merkezler ve çevresinde de "mantle" zonla karakterli folikül yapısındadır.
- **GMPT:** NLPHL'nın ayırıcı tanısında en sık sorun yaratan antitelerden biridir. Ayırıcı tanı Tablo 4'de de özetlendiği gibi hem paterne hem de sitolojik özelliklere dayanır.
- **T hücre/histiositten zengin B hücre lenfoması (TH/HZBHL):** Bugün için LPHL'nın saf diffüz paterninin olup olmadığı tartışmalıdır. Ancak geçmişte diffüz LPHL olarak tanı alan olguların çoğu, lenfositten zengin klasik HL veya daha sıklıkla TH/HZBHL'dır (33, 34). Bugün için NLPHL ve TH/HZBHL arasında kalan, his-

Tablo 4. Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma ile germinal merkezin progressif transformasyonunun ayırıcı tanı kriterleri

	NLPHL	GMPT
Normal yapı	bozulmuş	korunmuş
Nodüller		
Yerleşim	sırsıra	aynı
Şekil	açık, düzensiz sınırlı	yuvarlak, düzgün sınırlı
Reaktif foliküller	yok	var
Histositler	nodüllerde	nodül çevresinde
Santrositler	az sayıda	sıklıkla var
Santroblastlar	az sayıda	sıklıkla var
LH hücreleri	var	yok
İmmünofenotip		
Nodüller	çok sayıda B hücre, T hücre kümeleri	çoğu B hücre, tek tek dağılmış T hücre
Folikül dendritik hücre ağı	genelde düzensiz	düzgün sınırlı
T hücreler	çok sayıda CD57+, rozet yapılan yapar	çok sayıda CD57+, rozet yapılan yok
Büyük hücreler	CD20+, belirgin	CD20+, belirsiz

Kısaltmalar: NLPHL, nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma; GMPT, germinal merkezin progressif transformasyonu

topatolojik ve immünofenotipik kriterlerle kesin ayırıcı tanısı mümkün olmayan ya da tekrarlayan biyopsilerle her iki tanıyı da almış olan olgular vardır, dolayısıyla iki antite arasında biyolojik bir gri zonun var olduğu düşünülmektedir (33-36). Önceleri diffüz bir patern içerisinde NLPHL için tipik özelliklere sahip tek bir nodülün bulunması primer TH/HZBHL tanısını ekarte ettirecek bir histopatolojik kriter olarak kabul edilirdi, ancak bugün için LPHL'nin diffüz varyantı gibi TH/HZBHL'nın da nodüler

varyantının varlığı tartışmalı olan bir konudur ve Rüdiger ve ark TH/HZBHL'nın nodüler patern gösterebildiğini, iki antite arasında ayırıcı tanıda en anlamlı kriterin zemin lenfositlerinin immünofenotipi olduğunu öne sürmektedirler (34). Tablo 3 ve 5'de iki antite arasındaki immünohistokimyasal ayırıcı tanı paneli yanı sıra, yapısal, sitomorfolojik ve klinik farklılıklar görülmektedir.

- **Diffüz büyük B hücre lenfoması (DBBHL):** LH hücrelerinden zengin LPHL olarak tanımlanan

Tablo 5. Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma ve T hücre/histositten zengin B hücre lenfoması arasında Tablo 3'e ek yapısal, sitomorfolojik ve klinik farklılıklar

	NLPHL	TH/HZBHL
Yapısal Özellikler		
Nodüler	+++	?
Diffüz	-/+	++
Sitomorfolojik Özellikler		
Zemin hücreler		
T hücreler	++ (CD3+ CD57+)	+++ (CD3+ CD57-)
Küçük B hücreler	++	-
Histositler	++	++/-
Neoplastik hücreler		
Büyük hücreler	popkorn	sıklıkla popkorn
RS benzeri hücreler	nadir	çok nadir
Klinik Özellikler		
İleri evre	nadir	sık
Kemik iliği tutulumu	nadir	sık
Agresif seyir	nadir	sık

Kısaltmalar: NLPHL, nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma; TH/HZBHL, T hücre/histositten zengin B hücre lenfoması

Tablo 6. Nodüler lenfosit predominant ve klasik Hodgkin lenfomanın morfolojik ve Tablo 3'e ek immünofenotipik ayırıcı tanısı (17)

	NLPHL	Klasik HL
Patern	nodüler, en azından kısmen	diffüz, interfoliküler, nodüler
Tümör hücreleri	LH veya "popcorn" hücreleri	diagnostik HRS hücreleri veya laküner hücreler
Zemin	lenfositler, histiositler	lenfositler, histiositler, eosinofiller, plazma hücreleri
Fibrozis	nadir	sık
Zemin lenfositler	B hücreler > T hücreler	T hücreler > B hücreler
T hücre rozetleri	+	+
CD57+ T hücreler	+	-/+
İg genleri (tek hücre PCR)	rearranman var, klonal, mutasyonlu, devam ediyor	rearranman var, klonal, mutasyonlu, devam etmiyor "crippled"

Kısaltmalar: NLPHL, nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma; HL, Hodgkin lenfoma; LH, lenfositler histiositler; HRS, Hodgkin ve Reed-Sternberg

olgularda LH hücreleri kümeler oluşturularak DBBHL'yi andırabilir. Ancak LPHL'da B lenfositlerin poliklonal oluşu, tutulum alanlarında CD10 pozitif germinal merkez hücrelerinin genellikle bulunmaması DBBHL ve foliküler lenfoma ayırıcı tanısında önemlidir.

- **Klasik HL:** NLPHL en sık olarak LZT klasik HL ile ayırıcı tanı sorunu yaratabilir. LZT klasik HL'de nodüler patern NLPHL'ya kıyasla daha geniş bir interfoliküler mesafe içerir ve bazı nodüllerin içinde regrese germinal merkezler ayırt edilebilir. Bazı alanlarda rezidüel reaktif foliküller bulunabilir ve RS hücreleri interfoliküler bölgede görülebilir. Tablo 3'de klasik RS hücreleri ile LH hücrelerinin immünofenotipik ayırıcı tanı özellikleri, Tablo 6'da ise NLPHL ile klasik HL arasındaki diğer farklar özetlenmiştir.
- **Foliküler lenfoma:** NLPHL'da nodüllerdeki T lenfositler düzensiz nükleer kontürleri nedeniyle foliküler lenfomanın çentikli B hücreleriyle karıştırılabilir. Foliküler lenfomada nodüller çentikli nukleuslu, membranöz monoklonal İg ekspres eden B hücre fenotipinde, bcl-2 ve CD10 pozitif, atipik hücrelerden oluşur.

Klasik Hodgkin Lenfoma

Klasik HL, reaktif küçük lenfositler, eosinofiller, nötrofiller, histiositler, plazma hücreleri, fibroblastlar ve kollajen fibrillerinden oluşan mikst bir zeminde mononükleer Hodgkin hücreleri ile multinükleer Reed Sternberg (HRS) hücrelerini içeren bir monoklonal lenfoid neoplazidir.

Etiyoloji: EBV pozitif RS hücreleri EBER probuyla yapılan *in situ* hibridizasyon ile klasik HL olgularının yaklaşık %40-50'sinde bulunmuş (37) ve EBV pozitif hücrelerin monoklonal olduğu, dolayısıyla EBV enfeksiyonunun klonal hücre proliferasyonundan önce gerçekleştiği tesbit edilmiştir. Bu

nedenle klasik HL'nın patogenezinde EBV sorumlu tutulmaktadır. Gelişmekte olan bölgelerde ve HIV ile enfekte bireylerde EBV enfeksiyonunun prevalansı %100'e ulaşmaktadır (38-40).

Makroskobik özellikler: Lenf nodülleri büyümüş, kapsüllü, lastik sertliğinde ve kesit yüzü balık eti görünümündedir. NST'de belirgin nodülerite, yoğun fibrotik bantlar ve kalınlaşmış kapsül izlenir. Dalak tutulumu genellikle beyaz pulpada dağılım gösteren nodüllerle karakterlidir. Bazen iri kitleler görülür ve NST'de fibröz bantlar ayırt edilebilir.

Mikroskobik özellikler: Yoğun inflamatuvar bir zeminde değişken sayılarda HRS hücreleri ile lenf nodülünün normal yapısı ortadan kalkar. Ancak RS benzeri hücreler geniş bir hastalık spektrumunda da karşımıza çıkabildiği için yalnızca RS hücrelerinin ayırt edilmesi yeterli değildir, RS hücrelerinin klasik alt tipler için tanımlanan zemin hücre popülasyonunda yer alması ve gerek HRS hücrelerinin, gerekse zemin popülasyonunun uygun immünofenotipik özellikler göstermeleri tartışmasız tanı kriterleridir.

NST ve MST'de lenf nodülünün fokal tutulumu görülebilir ve bu durum **interfoliküler Hodgkin lenfoma** olarak da adlandırılabilir (41). Reaktif foliküler hiperplazi bulguları gösteren lenf nodülünün normal yapısı korunmuştur. Küçük lenfositler, plazma hücreleri, eosinofiller, epitelioid histiositler ve genellikle güçlkle ayırt edilebilen HRS hücrelerinin oluşturduğu heterojen bir infiltrasyon sonucu interfoliküler bölgede genişleme görülür. Lenf nodülünün fokal tutulumu sınırlı olduğu için alt tip tanımı yapılamaz (41).

Nonneoplastik hücreler

HL'da nonneoplastik hücrelerin neoplastik hücre komponentine hücresele immün yanıt olarak

ortaya çıktığı düşünülmektedir. Reaktif hücresele infiltrasyonun içeriği histolojik alt tipe göre değişkenlik gösterir. Lenfositlerin çoğu yuvarlak düzgün nükleer kontürlere sahiptir. Ayrıca değişken sayılarda immünoblastlar, plazma hücreleri, nötrofiller ve özellikle eosinofiller, fibroblastlar, histiositler, foliküler dendritik hücreler ve iri transforme hücreler izlenir. Bu hücreler NST ve MST için karakteristiktir. Eosinofiller bazen eosinofilik mikroabseler oluşturacak kadar yoğundur. Nekroz bulunabilir ve nötrofiller sıklıkla nekroz odaklarını çevreler. Histiositler ve fibroblastlar sıklıkla izlenir. HL olgularının tutulum gösteren ya da göstermeyen lenf nodüllerinde bazen parankimde rastgele dağılım gösteren epitelioid hücre granulomaları izlenebilir ve epitelioid histiositleri yüksek oranda olan HL olguları MST olarak tanımlanır (42). Bunun dışında fibrozis, Castleman hastalığı benzeri değişiklikler ve florid reaktif foliküler hiperplazi görülebilir. Klasik HL'da interfoliküler ve perifoliküler tutulum siktir.

Neoplastik hücreler

RS hücreleri HL'nın patognomonik özelliği olarak kabul edilir. **Klasik diagnostik RS hücreleri** büyük, geniş ve hafif bazofilik sitoplazmalı, en az iki nükleer lob ya da nükleus içeren hücrelerdir. Nükleuslar iri, genellikle yuvarlak kontürlü olup, nükleer membran kalın, kromatin soluktur. Genellikle tek, belirgin, nükleer inklüzyonu andıran, nükleusun yaklaşık dörtte biri boyutlara ulaşan (eritrositten daha büyük), sıklıkla halo ile çevrili asidofilik nükleolus içerirler. Tanım olarak diagnostik RS hücrelerinin iki aynı nükleus lobunda en az iki nükleolus içermesi gerekir. Aynı morfolojik özelliklere sahip mononükleer RS hücre varyantları **Hodgkin hücreleri** olarak adlandırılır.

NST'in karakteristik hücresi **laküner varyant**tır. Geniş, soluk asidofilik veya şeffaf sitoplazmalı, lobule nükleuslu ve küçük nükleollü hücrelerdir. Nükleer sitoplazmik oran tipik RS hücrelerinden daha düşüktür. NPLHL hücrelerine kıyasla kromatin daha kaba, nükleoller daha iridir. Laküner görünüm formalin tesbitinin neden olduğu sitoplazma retraksiyonuna bağlı olarak nükleusun bir boşlukta asılı duruyor izlenimi vermesi sonucudur.

Anaplastik veya pleomorfik varyant sıklıkla LFT'de izlenir. Bu hücreler kaba kromatinli, hiperkromatik, bizar, polipoid nükleuslu, belirgin nükleuslu iri, oldukça pleomorfik ve anaplastik morfolojide hücrelerdir.

Bazı HRS hücrelerinin sitoplazmaları kondan-

se, koyu eosinofilik, nükleus detayları kaybolmuş ve piknotik olabilir ve bu dejenere, nekrobiyotik ya da apoptotik varyantlar **mumifiye hücreler** olarak adlandırılmıştır.

İmmünofenotipik özellikler: Tablo 3'de de görüldüğü gibi, klasik HRS hücreleri olguların yaklaşık %89-100'ünde CD30 (Ki-1/Ber-H2) (43), %65-90'ında CD15 (Leu-M1) (43-48) pozitifdir. CD15 ve CD30 boyanma paterni hücre membranı ve paranükleer globül tarzında bir Golgi zon boyanması şeklindedir. CD15 ve CD30 ile boyanan kesitler dikkatle taranmalıdır, çünkü çoğu olguda CD15 pozitifliği neoplastik hücrelerin az sayıda bir kısmına sınırlıdır. CD15 bir myelomonositik belirleyici olduğu için polimorf nüveli lökositlerin granüllerini boyar ve iç kontrol olarak değerlendirmeyi sağlar. German Hodgkin's Disease Study Group çalışmasında mikrodalgada antijen açığa çıkarma ve CD15 boyanmasında anti-İgM sekonder antikor kullanımıyla klasik HL olgularının %83'ünde CD15 ve CD30 pozitif, CD20 negatif bulunmuş, CD15 negatifliğinin tedaviye yanıt, relapslar ve surviv açısından önemli bir negatif prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (49).

Olguların yaklaşık %10-40'ında CD20 pozitif bulunabilir, ancak çoğunlukla boyanma yoğunluğu değişken olmak kaydıyla neoplastik hücrelerin yalnızca bir kısmında görülür (34, 50). CD20 pozitifliği, inflamatuvar zemindeki küçük B lenfositlerin boyanmasından daha zayıftır ve boyanma yoğunluğu açısından tümör hücreleri arasında farklılık vardır (14). Klasik HL olgularının nadir bir grubunda CD15 ya da CD30 negatifliği ile birlikte CD20 pozitifliği görülebilir. CD15-, CD30-, CD20+ olan olgularda, klasik CD15+ ve/veya CD30+ olgulara kıyasla daha kötü prognoz bildirilmiştir ve özellikle bu olgularda ayırıcı tanı sorun olmaktadır (14, 49). B hücre ilişkili antijenlerden CD79a ise çok daha seyrek olarak, yaklaşık olguların %20'ye yakın oranında pozitif bulunmaktadır (51). Yine bir lenfosit aktivasyon antijeni olan EMA ekspresyonu olguların %5-10'undan azına sınırlı ve çoğunlukla soluktur, ancak ayırıcı tanıda yardımcı olmasına karşı klasik HL tanısını ekarte ettirmez (48, 52). Tümör hücreleri genellikle vimentin pozitifdir (14).

Klasik HL'da zemin lenfosit popülasyonu genellikle CD4 pozitif yardımcı T hücre fenotipindedir (48, 53). TIA1 pozitif sitolitik hücreler, CD57 pozitif NK hücrelerden daha fazla sayıdadır (14). LZT klasik HL'da bazı neoplastik RS hücrelerinin çevresinde CD3 pozitif T hücrelerden oluşan küçük lenfosit rozetleri bulunabilir, ancak bu hücreler

NLPHL'da görülenin aksine CD57 negatiftir (6).

EBV pozitif olgular latent membran proteini (LMP1) eksprese ederler, ancak EBNA2 negatiftir. Histolojik alt tiplere ve epidemiyolojik faktörlere bağlı olarak EBV değişken pozitiflik gösterir. EBV, mikst sellüler HL'da %75 ile en yüksek, nodüler sklerozan HL'da ise %10-40 ile en düşük insidansı gösterir ve bazı antitelerden ayırıcı tanıda EBV pozitifliği değerli olabilir (1, 37).

Genetik özellikler:

HRS hücreleri olguların %98'inden fazlasında monoklonal İg gen rearanjmanları ve yaklaşık %2'sinde monoklonal T hücre reseptör gen rearanjmanları gösterirler (31, 54, 55). Monoklonal rearanjmanlar genellikle tam doku DNA'sında saptanamaz, izole edilmiş tek HRS hücrelerinin DNA'sında inceleme yapılması gerekir. Tümör hücrelerinin mikrodiseksiyonu yoluyla yapılan PCR analizinde rearanjman gösteren İg genleri ve İg ağır zincir genlerinin değişken bölgesinde (VH) genelde devam eden mutasyon bulgusu olmaksızın, somatik hipermutasyonlar saptanır. Somatik VH gen mutasyonları B hücrelerin germinal merkez reaksiyonuna katılımıyla gerçekleştiği için, bu bulgular HRS hücrelerinin germinal merkez B hücreleri veya öncülerinden köken aldığını düşündürmektedir. Klasik HL'ler üzerinde yapılan ilk tek hücre çalışmalarında HRS hücrelerinin, stop kodonları yaratan veya antijen bağlanmasını ya da ağır ve hafif zincir eşleşmesini engelleyen replasman mutasyonları kazanması sonucu fonksiyonel İg molekülleri yapmadığı bildirilmiştir (55-57). İg genlerinin non-fonksiyonel oluşu sonucu İg mRNA transkriptleri ve İg proteinleri yapılamaz.

Normal eşdeğer hücresi: Klasik HL olgularının %98'inden fazlasında neoplastik hücreler diferansiyasyonun germinal merkez dönemindeki matür B hücrelerinden (31, 54, 55), nadir olguda ise periferik (posttimik) T hücrelerden köken alır.

Nodüler Sklerozan Tipte (NST) Klasik Hodgkin Lenfoma

NST, nodüler patern, kollagen bantlar ve laküner tip RS hücreleriyle karakterli, tanım olarak kollajen bantların en azından bir nodülü sardığı bir klasik HL alt tipidir.

Mikroskobik özellikler: NST, nodüler patern, kollagen bantlar ve laküner tip RS hücreleriyle karakterli olup, patologların tanıda en çok uzlaştığı histolojik tiptir. Hücresel içerik ile kollagen bantların miktarı olgudan olguya, alandan alana değişkendir. Tanım olarak fibroblastlardan fakir kalın

kollagen bantlar en az bir nodülü sarmalıdır ve lenf nodülü kapsülü de genellikle kalınlaşmıştır. NST'deki kollagen bantlar polarize ışıkta birefrans veren paralel demetler tarzında uzanır. Diffüz alanların bulunması ve tipik NST histolojisinin lenf nodülünün bir alanına sınırlı olması tanıyı değiştirmemelidir. Retikülün boyaması fibrozisle ayrılan sellüler nodülleri belirginleştirir. Nadiren tüm lenf nodülü spontan sklerozise gider.

Bu alt tipin HRS hücreleri, diğer klasik HL'lerdeki kıyasla daha çok sayıda (hiperlobe) ve daha küçük nükleer loblar içeren multilobe nükleus ve daha belirsiz küçük nükleoluslar ve sitoplazmik retraksiyon gösteren **laküner hücreler**dir. Genellikle tipik diagnostik RS hücreleri de bulunur, ancak sayıları olgudan olguya, alandan alana değişir.

Zemin nonneoplastik hücre popülasyonu lenfositler, histiositler, plazma hücreleri, eosinofiller ve nötrofilleri içerir. Nekroz sık olarak izlenir ve nekrotik odaklar sıklıkla palizatlanma yapan histiositlerle sarıdır. Bu görünüm granulom yapısını andırabilir. Neoplastik hücreler genellikle nekroz alanları çevresinde yoğunlaşma ve koheziv kümeler yapma eğilimindedir. Eosinofilik abse oluşumu görülebilir.

Nadir kollagen bant içeren, laküner hücrelerin yoğun olduğu durumda **NST'in sellüler fazı**, sklerozun aşırı, sellülaritenin düşük olduğu durumda da **NST'in fibrotik fazı** ya da **fibroblastik varyant** tanımı yapılabilir (58). NST'in %10'unu oluşturan sellüler fazın agresif hastalık göstergesi olduğu düşünülmektedir ve bazı yazarlar bu olguların survivalerinin benzerliği nedeniyle MST altına alınması gerektiğini bildirmektedir (58, 59). Minimal tanımlama kriteri olarak laküner hücreleri içeren uygun hücresel zeminde, kalınlaşmış kapsülden uzanan en az bir kollagen bantın görümesi gerektiği belirtilmektedir. Fibroblastların çok sayıda olduğu fibroblastik varyantta ise relapsız survivalin daha kısa olduğu öne sürülmüştür (58).

Laküner hücreler ve HRS hücreleri lenfoid nodüllerde tek tek dağılım gösterebildikleri gibi, sellüler kümelenmeler yaparak nodüllerdeki nekrotik odakları çevreleyebilirler. Bu kümeler çok belirgin olduğunda **sinsisyal varyant** tanımı kullanılabilir. Olguların %5'inden azını kapsayan bu olgularda çok sayıda eosinofiller, daha az oranda da nötrofiller görülebilir (60). Sinsisyal varyant, klasik ve varyant formlarda çok sayıda HRS hücrelerinin koheziv kümeler ve yığınlar oluşturarak metastatik karsinom ya da melanom izlenimi veren, sellüler faz NST HL'nin ekstrem bir ucudur. Merkezinde nekroz içerebilen bu hücre yığınları birefrans kollagen

bantlarıyla sarıdır. Neoplastik hücreler laküner hücrelerden ziyade büyük hücreli lenfomanın santroblastlarını andırabilir (60).

Derecelendirme: NST olguları neoplastik ve zemin hücrelerinin içeriğine göre lenfositten zengin, mikst sellüler veya lenfositten fakir morfoloji gösterir. British National Lymphomas Investigation (BNLI) tarafından NST HL için geliştirilen derecelendirme sistemine göre, nodüllerdeki RS hücrelerinin sayı ve atipisine dayanarak olgular derece 1 ve 2 olarak ikiye ayrılmaktadır (61-63). Derece 1'de nodüllerin %75 ve daha fazlası lenfositten zengin, mikst sellüler ya da fibrohistiositik zeminde dağılmış RS hücreleri içerir. Derece 2'de sellüler nodüllerin %25'inden fazlasında neoplastik hücrelerin üniform ya da anaplastik oluşundan bağımsız olarak lenfositten fakir morfoloji izlenir veya lenfositten fakir morfoloji olmaksızın çok sayıda bizar ve ileri derecede anaplastik görünümlü laküner hücreler ve RS hücreleri sayıca belirgin olarak artmış x40'luk büyütmeyle dolduran hücre tabakaları oluşturmuşlardır ya da sellüler nodüllerin %80 veya daha fazlası LFT'in fibrohistiositik varyantı şeklinde tanımlanan bir görünüme (çok sayıda histiositler ve fibroblastlar, az sayıda laküner ya da RS hücreleri) sahiptir (61-63). Sinsisyal varyant derece 2'ye denk gelmektedir. Bu sisteme göre olguların %75-85'i derece 1, %15-25'i derece 2'dir. NST HL'da rutin klinik amaçlarla derecelendirme gerekmemektedir, ancak araştırma amacıyla protokol çalışmalarında kullanılmaktadır ve olguların verilerinin çoğaltılabilmesi için WHO sınıflaması derecelendirmeyi önermektedir. Amerika ve Avrupa'daki farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar alınmış, bir kısmında prognozla bir korelasyon gösterilemezken (64, 65), diğerlerinde derece 2 tümörlerde derece 1 tümörlere kıyasla prognoz daha kötü, ilk tedaviye yanıt daha zayıf, relaps oranı daha yüksek ve surviv daha kısa bulunmuştur (61, 62, 66-68).

Ayırıcı tanı:

- **NLPHL:** Fibröz bantların bulunmadığı sellüler faz olguları ile NLPHL ayırıcı tanısı sorunlu olabilir. Ancak LH hücreleri CD20 ve CD45 pozitif, CD15 ve CD30 negatiftir. RS hücreleri nadirdir. Fibrozis bulunmaz. Ayrıca Tablo 3 ve 6'da tanımlanan ayırıcı tanı kriterlerinden yararlanılabilir.
- **LZT klasik HL:** Çok sayıda lenfosit bulunur. Eosinofiller, RS varyantları ve fibrozis bulunmaz.
- **Nekrotizan lenfadenit ve kedi tırmalaması hastalığı:** Bazı NST HL olgularında ileri derecede koagülasyon ya da süpüratif nekroz mevcuttur ve bu nekrotik zeminde neoplastik hücrelerin ayırt edilmesi güç olduğu için yanlış tanıya gidilebilir. Nekroz alanları çevresinde neoplastik hücreler dikkatle taranmalı ve immünohistokimyasal inceleme ile CD15 ve CD30 ile tarama yapılmalıdır.
- **Sklerozan inflamasyon ya da sklerozan mediastenit:** Özellikle küçük biyopsilerde seri kesitler ile laküner veya RS hücreleri aranmalı, klinik olarak kuşku duyulan olgularda biyopsi tekrarına gidilmelidir.
- **Enfeksiyöz mononükleoz lenfadeniti ve diğer viral lenfadenitler:** Enfeksiyöz nedenli lenfadenopatiler sıklıkla fibröz kapsül kalınlaşması ve intranodal fibrozis gösterirler. Histolojik olarak lenf nodülünün normal yapısı korunmuş, sinüsler açıktır. Çok sayıda immünoblastlar, yoğun apoptozis ve "tingible-body" makrofajlar bulunur. İmmünoblastlar Hodgkin hücrelerini andırabilir ve RS benzeri hücreler bulunabilir, ancak T hücre belirleyicileri pozitif, CD15 ve CD30 negatiftir. Eosinofiller ve sklerotik bantlar izlenmez. Ayrıca, klinik semptomları farklıdır, serolojik testler pozitifdir ve periferik kanda Downey hücreleri bulunur.
- **Diffüz büyük B hücre lenfoması:** Pleomorfik nükleol ve nükleuslara sahip immünoblastik morfolojideki büyük hücreler RS hücrelerini andırır da, genellikle skleroz bulunmaz. Atipik hücreler CD20 ve CD45 pozitif, CD15 ve CD30 negatiftir. Ancak büyük hücrelerde İg varlığı HL tanısını ekarte ettirmez. Özellikle en sık görülen kompozit lenfoma tipi olan NST HL ile DBBHL birlikteliği ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Genç kadınlarda daha sık görülen **mediastinal büyük B hücre lenfoması (MBBHL)**, üst mediasten tutulumu, laküner ve HRS benzeri hücreleri ve ince skleroz ya da fibröz doku bantlarıyla karakterli olup, tüm bu özellikleri nedeniyle NST'ten ayırıcı tanı güçlüğü yaratabilir (69). Özellikle küçük iğne biyopsilerde daha ciddi sorun yaşanabilir. MBBHL'da santroblast veya immünoblast morfolojisindeki büyük hücreler sıklıkla şeffaf sitoplazmaya sahiptir ve laküner hücreleri andırırlar. Ayrıca belirgin nükleer pleomorfizm de gösterebildikleri için klasik HRS hücrelerine de benzeyebilirler. Ancak MBBHL'da skleroz lenfoma hücrelerini

geniş adalar halinde sarmaz ve küçük gruplar halinde çevirme eğiliminde olan ince bir sklerozdur. İmmünohistokimyasal olarak HL hücreleri CD20 pozitif olabildiği gibi, MBBHL hücreleri de sıklıkla CD30 pozitif olabilir (70). Ayırıcı tanıda CD15 boyamasında çok dikkatli değerlendirme yapılmalıdır.

- **Periferik T hücre lenfoması:** Reaktif küçük lenfosit ve eosinofillerden oluşan bir zeminde büyük pleomorfik nükleuslara sahip çok sayıda atipik hücre izlenir. HL'da da zemin lenfoid hücre popülasyonu T hücre fenotipinde olduğu için ayırıcı tanı güç olabilir ve detaylı bir immünohistokimyasal analiz ile atipik hücrelerde CD3 ve CD45 pozitifliğinin CD15 negatifliğinin gösterilmesi ayırıcı tanıya yardımcıdır. Ayrıca birefrejan skleroz bulunmaması da değerlidir.
- **Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL):** Bazı olgular sitolojik özellikleri ABHL'ya benzeyen koheziv hücreler solid kordonlar ve demetler yapar ve özellikle tümör hücrelerinin nodüller büyüme paterni ve arada fibröz bantların bulunması nedeniyle NST HL'nın sinsisyal varyantını andırır. Histolojik ayırıcı tanı güç olabilir ve hatta bazen olanaksızdır. Bu olguların "Hodgkin-ilişkili" ABHL (71-73), daha sonra REAL sınıflamasında da "Hodgkin benzeri" ABHL (7) olarak adlandırılması önerilmiş, WHO sınıflamasında ya HL ya da ABHL kategorisine alınmaları uygun görülmüştür (8). Bir kısmı NST HL'nın sinsisyal varyantını andıran bu olgular sıklıkla mediastinal kitle ve agresif nodal hastalık gösteren, genç erişkin yaşlarda, HL tedavisine zayıf, ancak yüksek dereceli NHL tedavisine iyi yanıt veren olgulardır ve survivleri klasik ABHL'ya göre daha iyidir. Tedavi şemalarındaki farklılık nedeniyle bu olguların ayırıcı tanısı önemlidir. ABHL'da tümör hücrelerinin sinüsler içerisinde bulunabilmesi, fibrozisin yokluğu, inflamatuvar reaksiyonun minimal olması ya da hiç bulunmaması ayırıcı tanıda değerlidir. Ayrıca immünohistokimyasal incelemede ABHL'da neoplastik hücrelerde CD30, CD3 gibi pan-T hücre antijenleri, CD45, EMA ve ALK1 pozitif, CD15, CD20 ve EBV LMP-1 negatif olup, klasik HL'da CD30 dışında tersi bir panel beklenir.
- **Metastatik anaplastik karsinom, seminom, embryonel karsinom ve nazofarinks karsinomu** NST'in sinsisyal varyantını taklit edebilir ve sitokeratin pozitifliği ile ayırt edilebilirler. An-

cak bazı karsinomların CD15 pozitif olabildiği akıldaki tutulmalıdır (47).

- **Metastatik melanom** belirgin nükleollü iri nükleuslu hücreleri ile RS hücrelerini andırabilir ve özellikle sinsisyal varyant ile ayırıcı tanı sorunu yaratabilir. Ancak sitoplazmalarının daha eosinofilik oluşu ve psödonükleer inklüzyonlarının varlığı, immünohistokimyasal incelemede S100 proteini, HMB45 ve melan A pozitifliği ayırıcı tanıda yardımcıdır.
- **Malign fibröz histiositom:** NST'in fibrohistiositik-fibroblastik varyantında görülebilen iğsi ve storiform patern ayırıcı tanı sorunu doğurabilir, ancak iğsi hücrelerde atipi yoktur ve dikkatli bakıda laküner ve RS hücreleri bulunabilir.

Mikst Sellüler Tipte (MST) Klasik Hodgkin Lenfoma

MST, diffüz ya da bantlar oluşturan sklerozan fibrozis olmaksızın hafif nodüler, mikst inflamatuvar zeminde dağılmış klasik HRS hücreleriyle karakterli bir klasik HL alt tipidir. İnce bir interstisyel fibrozis bulunabilir.

Mikroskopik özellikler: Bazen fokal ya da interfoliküler büyüme paterni görülebilse de, lenf nodülünün normal yapısı genellikle tamamıyla ortadan kaldıran diffüz bir infiltrasyon söz konusudur. Orta derecede düzensiz interstisyel fibrozis bulunabilir, ancak kollagen bant ve nodül oluşumu görülmez. HRS hücreleri hemen her küçük büyütme alanında ayırt edilecek kadar belirgin ve tipik görünümündedir. Zemin hücreleri değişken oranlarda lenfositler, eosinofiller, nötrofiller, histiositler ve plazma hücrelerini içeren mikst inflamatuvar yapıdadır. Histiositler belirgin epitelioid diferansiyasyon gösterebilirler ve granülom benzeri kümeler oluşturabilirler. Nadiren fokal nekroz odakları ve sekonder fibrozis görülebilir.

Ayırıcı tanı:

- MST HL'da klasik RS hücreleri homojen olmayan, immünohistokimyasal incelemede de monoklonalite göstermeyen bir mikst nonneoplastik hücre zemininde yer alırlar ve bu tipin hücresel içeriğinin özellikleri nedeniyle nadiren ayırıcı tanı sorunu yaşanmaktadır. Zemin hücreler arasında lenfositler hakim olduğunda **LPHL** ayırıcı tanısını gündeme getirir. Ancak RS hücreleri klasik tipteyse LPHL tanısına gidilmemelidir. Sorunlu olgularda Tablo 3 ve 6'daki kriterlere dikkat edilmelidir.

- **Sınıflandırılmayan klasik HL** olgularına MST klasik HL yönünde zorlanan bir tanı verilmemesine özen gösterilmelidir.
- **Enfeksiyöz mononukleoz ve diğer viral lenfadenitler:** Sıklıkla aktive lenfoid hücre ve immünoblast proliferasyonuna neden olurlar ve özellikle binükleer formları RS hücrelerini andırabilir.
- **Castleman hastalığı, plazma hücreli tip**
- **T hücre/histiositten zengin B hücreli lenfoma**
- **Periferik T hücre lenfomaları (PTHL):** Özellikle immünoblastik hücreler içerdiği için **anjioimmünoblastik T hücre lenfoması** ve epitelioid histositlerden zengin morfolojideki **lenfoepitelioid (Lennert) lenfoması** ayırıcı tanı güçlüğü yaratabilir. PTHL'da zemin T lenfositlerin atipik ve düzensiz nükleer kıvrımlara sahip olması, HL'da ise matür morfoloji ve immünotipte olması histopatolojik ayırıcı tanıda önemlidir. Ancak HL'da zemin lenfositler için klasik olarak "küçük yuvarlak lenfosit" tanımı kullanılsa da, görece daha büyük ve düzensiz nükleuslara sahiptirler. Ayrıca zemin hücreler T lenfosit fenotipinde olduğu için geniş panel uygulanmadığı takdirde immünohistokimyasal inceleme de yanıltıcı olabilir. PTHL'da RS benzeri hücreler CD30 negatif, CD3 ve CD45 pozitif, ancak olguların %21-67'sinde CD15 pozitif (47). Ayrıca PTHL'da kapsül invazyonu ve yeterli sayıda diagnostik RS hücresinin bulunmaması önemlidir.

Lenfosit Zengin Tipte (LZT) Klasik Hodgkin Lenfoma

LZT, sıklıkla nodüler, bazen de diffüz, küçük lenfositlerden oluşan sellüler zeminde dağılım gösteren klasik HRS hücreleriyle karakterli bir klasik HL alt tipidir (5, 7, 74). Zeminde plazma hücreleri, nötrofiller ve eosinofiller bulunmaz.

Mikroskopik özellikler: LZT klasik HL, az sayıda klasik ve laküner RS hücreleri ve çok sayıda reaktif lenfositlerle karakterli yeni tanımlanmış bir HL varyantıdır. Nodüler (foliküler) patern daha sık (74), diffüz patern ise daha nadir (5) görülür. Nodüler varyantın nodülleri tutulum gösteren alanı hemen tamamıyla kaplar, dolayısıyla tutulum alanlarında nodüller arasındaki T zonu incilir ya da tamamen ortadan kalkar. Nodüller, genişlemiş mantle zon lenfositlerinden oluşur ve gevşek bir

CD21 pozitif foliküler dendritik hücre ağı ve ekzantrik yerleşim gösteren, iyi sınırlı küçük, atrofik ya da regrese germinal merkezler ile karakterli makronodüler paterne sahiptir (6). Diagnostik klasik ve laküner HRS hücreleri genellikle genişlemiş "mantle" zon içerisinde veya dış sınırları ile interfoliküler bölge arasında yer alır. Bu infiltrasyon paterni "**foliküler**" HL veya **LZT HL, nodüler** tanımını almıştır (74). Plazma hücreleri, eosinofiller ve/veya nötrofiller LZT HL'da genellikle bulunmaz, bulunduğu ise az sayıdadır. Diffüz olgularda ise hücresel zeminde küçük lenfositler ile bazen epitelioid hücre özellikleri gösterebilen çok sayıda histiosit izlenir.

Nodüllerdeki küçük lenfositler İgM ve İgD pozitif, "mantle" hücre fenotipindedir. Dolayısıyla nodüller esas olarak genişlemiş "mantle" zonları yansıtır. En azından bir kısmında ekzantrik yerleşim gösteren, küçük germinal merkezler CD21 veya CD35 pozitif foliküler dendritik hücre ağının yoğunlaşmasıyla netleştirilebilir ve "mantle" zonda foliküler dendritik hücre uzantıları daha gevşek dağılım gösterirler. Zeminde CD57 pozitif T hücreler bulunabilir, ancak RS hücreleri çevresinde rozetleşme görülmez (6). Diffüz paternde ise zemin lenfositlerin hemen hepsi T hücre tipindedir.

Ayırıcı tanı:

- **NLPHL:** LZT HL kolaylıkla NLPHL ile karıştırılabilir ve bazı patologlar terminolojideki benzerliğinden de yarattığı kargaşa ile, zeminde lenfosit hakimiyeti gösteren, eosinofil içermeyen veya nadir eosinofil bulunan, klasik veya laküner tip RS hücrelerine sahip HL olgularına lenfosit predominant tip tanısını verirler. Germinal merkezlerin progresif transformasyonu ve NLPHL'daki makronodüllerde mantle zon B lenfositlerinin germinal merkezleri infiltre etmesi sonucunda mantle zon ve germinal merkezler arasındaki keskin sınır ortadan kalkar ve mikst bir infiltrasyon görülür. NLPHL'da korunmuş germinal merkezler nadir olduğu için, LZT nodüler paternde germinal merkez yapılarının ayırt edilmesi ayırıcı tanıda yardımcıdır. Ayrıca Tablo 3 ve 6'da özetlenen morfolojik kriterler ve immünohistokimyasal panelden yararlanılabilir.
- **T hücre/histiositten zengin B hücre lenfoması (TH/HZBHL):** TH/HZBHL'da lenf nodülünün normal yapısı yoğunluklu olarak lenfosit ve histiosit proliferasyonu ile ortadan kalkmıştır. Histiosit proliferasyonu daha az sayıda bu-

lunan ve bir kısmı LH hücrelerine, hatta nadiren klasik HRS hücrelerine benzeyen iri atipik hücrelerin ayırt edilmesini zorlaştırır ve NLPHL ile LZT HL ayırıcı tanısını gündeme getirir (33, 34, 52, 75, 76). TH/HZBHL, NLPHL ve LZT HL ayırıcı tanısı için Tablo 3'deki immünohistokimyasal panelin uygulanması gerekmektedir (14).

- **Küçük lenfositik lenfoma / KLL:** Özellikle epiteloid histiositler ve RS benzeri hücreler içeren olgularda ayırıcı tanı sorunu yaşanabilir (77). İmmünohistokimyasal olarak RS benzeri hücrelerin CD15 ve CD30 paneli ile incelenmesi ayırıcı tanıda yardımcıdır. Daha çok KLL seyrinde Richter sendromu şeklinde HL transformasyonu görülebilir, kompozit HL ve KLL olguları ise çok daha nadirdir (78, 79). Richter sendromunda, HRS hücreleri ile KLL hücrelerinin aynı klonal popülasyona ait olduğu ve matür B hücrelerin HRS hücresi morfolojisindeki hücrelere transformasyon gösterebildiği tanımlanmıştır (80).
- **Foliküler lenfoma:** Nodüler LZT HL'nın makronodüllerinden farklı olarak foliküler lenfomada foliküller tipik olarak küçük, üniform ve keskin hatlıdır. Nodüler LZT HL'da bengin "mantle" zon hücreleri genellikle yuvarlak kontürler gösterirken, foliküler lenfomanın lenfositleri atipik ve çentikli nukleuslara sahiptir (74). Ancak foliküler lenfomada da bazen HRS benzeri hücreler görülebilir ve genellikle neoplastik folikülün merkezinde yer alan bu hücreler transforme germinal merkez hücresine denktir (81). Fakat CD15 ve CD30 negatifliği yanı sıra CD20 ve CD45 pozitifliği HRS hücrelerinden ayırıcı tanıyı sağlar.

Lenfositlen Fakir Tipte (LFT) Klasik Hodgkin Lenfoma

LFT, HRS hücrelerinden zengin ve/veya non-neoplastik lenfositlerden fakir diffüz paternde bir infiltrasyonla karakterli klasik HL alt tipidir.

Mikroskopik özellikler: LFT'in tanımlayıcı özelliği, diffüz ve sıklıkla hiposellüler infiltrasyon ile HRS hücrelerinin zemin lenfositlere görece hakimiyetidir.

Retiküler tip, hipersellülarite ile karakterizedir. Lenf nodülünün normal yapısı pleomorfik neoplastik hücrelerin infiltrasyonu ile tamamen ortadan kalkmıştır. İki morfolojik patern görülebilir. Biri tipik diagnostik RS hücrelerinin hakim olduğu

mikst sellüler morfolojidir. Diğeri ise hiperkromatik, bizar nukleuslar içeren, nukleoller belirgin, sık atipik mitoz gösteren büyük neoplastik hücreler şeklinde RS hücreleri izlenen pleomorfik, hatta sarkomatöz paternidir. Eosinofiller, nötrofiller ve makrofajlar infiltrasyona eşlik edebilir. Nekroz alanları, minimal fibrozis ve kapsül ile perinodal yağ dokusu invazyonu karakteristik özelliklerdir.

Diffüz fibrozis tipi, normal yapıyı tamamen ortadan kaldıran az sayıda HRS hücresi ve lenfosit içeren diffüz fibröz doku ile karakterlidir. Hücreden, özellikle lenfositlerden fakir bir morfolojiye sahiptir ve fibroblast proliferasyonu hakim olabilir. Nadiren çok sayıda RS hücresi içeren sellüler alanlar görülebilir. NST'de görülen kollagen bantlar bulunmaz, birefrejans yoktur. Rastgele dağılım gösteren ve gevşek bir sellülariteye sahip fibriller retikülin ve amorf proteinöz materyalden oluşan bir fibröz doku ile karakterlidir. Nekroz belirgin olabilir. Spontan gelişebildiği gibi, radyasyon ya da kemoterapi ardından da görülebilir.

Ayırıcı tanı:

- **Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL):** Özellikle anaplastik morfolojideki neoplastik hücrelerden zengin retiküler alt tipin ABHL'dan ayırıcı tanısı güçtür ve iki antite arasında morfolojik bir gri zon söz konusudur. Eskiden tanı alan olguların büyük bir kısmı tekrar değerlendirilmede immünohistokimyasal özellikleriyle ABHL kategorisine alındığı için, LFT HL'nın invazivitesi düşmüştür. Ancak REAL sınıflamasında önerilen antite olarak yer alan "Hodgkin benzeri ABHL" olguları WHO sınıflamasında tekrar LFT HL altına alınmıştır. ABHL pleomorfik, yüksek mitotik indekse sahip, koheziv karakterdeki büyük hücrelerin sinüzoidal ve perivasküler infiltrasyon paterni ile karakterlidir. Büyük hücreler ekzantrik, sıklıkla böbrek ya da atnalı şeklinde nukleuslar, RS hücrelerinininkine göre çok daha belirsiz küçük nukleollere sahiptir ve perinukleoler halo bulunmaz (82). Paraneukleer bölge eosinofiliktir. Ancak RS benzeri hücreler, inflamatuvar hücre zemini, fibröz bantlar ve kalınlaşmış kapsül gibi morfolojik olarak karışıklık yaratacak boyutta değişken görünümmler söz konusu olabilir. Ayırıcı tanıda Tablo 3'de görülen immünohistokimyasal panel yardımcıdır. LFT'de RS hücreleri CD15 pozitif, CD3, CD45RO, CD45 ve EMA negatifken, ABHL'da tam aksi bir panel sonucu alınır. EBV LMP1 pozitifliği ve ALK kinaz proteini negatifli-

ği klasik HL tanısı yönünde değerlendirilebilecek bulgulardır (83). Büyüme paterni, sitolojik özellikleri, immünofenotip ve moleküler genetik bulgularıyla halen bir grup olgunun ayırıcı tanısı mümkün değildir (52, 84, 85).

- Ayırıcı tanıda en zorlayıcı bir başka durum **anaplastik morfolojideki diffüz büyük B hücre lenfomasıdır** ve bu olgularla klasik HL arasında gerçek bir biyolojik gri zon olabilir.
- **NST HL:** NST derece 2 veya sinsisyal varyant ile diagnostik RS hücrelerinden ziyade çok sayıda mononükleer hücre içeren MST olguları ayırıcı tanı sorunu yaratabilir. Eğer nodüler sklerozan fibrozis eşlik ediyorsa tanı NST HL yönünde konmalıdır.
- **Periferik T hücre lenfomaları**
- **Malig fibröz histiositom:** Diffüz fibrozis alt tipinden ayırım sorun olabilir. İmmünohistokimyasal inceleme ayırıcı tanıda yardımcıdır. Ancak bazı olgularda ayırım olanaksızdır ve tanı için öyküye başvurulabilir.
- **Metastatik karsinom**

KAYNAKLAR

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Pres: Lyon, 2001.
2. Ioachim HL, Ratech H. Ioachim's Lymph Node Pathology. Lippincott Williams & Wilkins: PA, USA, 2002.
3. Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. Cancer Res 1966; 26: 1063-1083.
4. Lukes RJ, Butler JJ, Hicks EB. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. Cancer 1966; 19: 317-344.
5. Mason DY, Banks PM, Chan J, Cleary ML, Delsol G, de Wolf Peeters C, Falini B, Gatter K, Grogan TM, Harris NL, et al. Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity. Am J Surg Pathol 1994; 18: 526-530.
6. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, Han J, van Krieken JM, Poppema S, Marafioti T, Franklin J, Sextro M, Diehl V, Stein H. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. Blood 2000; 96: 1889-1899.
7. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84: 1361-1392.
8. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Histopathology 2000; 36: 69-87.
9. von Wasielewski R, Werner M, Fischer R, Hansmann ML, Hubner K, Hasenclever D, Franklin J, Sextro M, Diehl V, Georgii A. Lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. An immunohistochemical analysis of 208 reviewed Hodgkin's disease cases from the German Hodgkin Study Group. Am J Pathol 1997; 150: 793-803.
10. Poppema S, Kaiserling E, Lennert K. Nodular paraganuloma and progressively transformed germinal centers: ultrastructural and immunohistologic findings. Virchows Arch 1979; 31: 211-225.
11. Osborne BM, Butler JJ, Gresik MV. Progressive transformation of germinal centers: comparison of 23 pediatric patients to the adult population. Mod Pathol 1992; 5: 135-140.
12. Ferry JA, Zukerberg LR, Harris NL. Florid progressive transformation of germinal centers. A syndrome affecting young men, without early progression to nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. Am J Surg Pathol 1992; 16: 252-258.
13. Greiner TC, Gascoyne RD, Anderson ME, Kingma DW, Adomat SA, Said J, Jaffe ES. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease associated with large-cell lymphoma: analysis of Ig gene rearrangements by V-J polymerase chain reaction. Blood 1996; 88: 657-666.
14. Rüdiger T, Ott G, Ott MM, Muller-Deubert SM, Muller-Hermelink HK. Differential diagnosis between classic Hodgkin's lymphoma, T-cell-rich B-cell lymphoma, and paraganuloma by paraffin immunohistochemistry. Am J Surg Pathol 1998; 22: 1184-1191.
15. Regula DP Jr, Weiss LM, Warnke RA, Dorfman RF. Lymphocyte predominance Hodgkin's disease: a reappraisal based upon histological and immunophenotypic findings in relapsing cases. Histopathology 1987; 11: 1107-1120.
16. Hansmann ML, Stein H, Fellbaum C, Hui PK, Parwaresch MR, Lennert K. Nodular paraganuloma can transform into high-grade malignant lymphoma of B type. Hum Pathol 1989; 20: 1169-1175.
17. Harris NL. Hodgkin's disease: classification and differential diagnosis. Mod Pathol 1999; 12: 159-176.
18. Chittal SM, Alard C, Rossi JF, al Saati T, Le Tourneau A, Diebold J, Delsol G. Further phenotypic evidence that nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin's disease is a large B-cell lymphoma in evolution. Am J Surg Pathol 1990; 14: 1024-1035.
19. Grossman DM, Hanson CA, Schnitzer B. Simultaneous lymphocyte predominant Hodgkin's disease and large-cell lymphoma. Am J Surg Pathol 1991; 15: 668-676.

20. Huang JZ, Weisenburger DD, Vose JM, Greiner TC, Aoun P, Chan WC, Lynch JC, Bierman PJ, Armitage JO; Nebraska Lymphoma Study Group. Diffuse large B-cell lymphoma arising in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. A report of 21 cases from the Nebraska Lymphoma Study Group. *Leuk Lymphoma*. 2003; 44: 1903-1910.
21. Hansmann ML, Stein H, Dallenbach F, Fellbaum C. Diffuse lymphocyte-predominant Hodgkin's disease (diffuse paragranuloma). A variant of the B-cell-derived nodular type. *Am J Pathol* 1991; 138: 29-36.
22. Coles FB, Cartun RW, Pastuszak WT. Hodgkin's disease, lymphocyte-predominant type: immunoreactivity with B-cell antibodies. *Mod Pathol* 1988; 1: 274-278.
23. Pinkus GS, Said JW. Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular - a distinct entity? Unique staining profile for L&H variants of Reed-Sternberg cells defined by monoclonal antibodies to leukocyte common antigen, granulocyte-specific antigen, and B-cell-specific antigen. *Am J Pathol* 1985; 118: 1-6.
24. Pinkus GS, Said JW. Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular - further evidence for a B cell derivation. L&H variants of Reed-Sternberg cells Express L26, a pan B cell marker. *Am J Pathol* 1988; 133: 211-217.
25. Harris NL. The many faces of Hodgkin's disease around the world: what have we learned from its pathology? *Ann Oncol* 1998; 9(Suppl 5): 45-56.
26. Stein H, Hansmann ML, Lennert K, Brandtzaeg P, Gatter KC, Mason DY. Reed-Sternberg and Hodgkin cells in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease of nodular subtype contain J chain. *Am J Clin Pathol* 1986; 86: 292-297.
27. Timens W, Visser L, Poppema S. Nodular lymphocyte predominance type of Hodgkin's disease is a germinal center lymphoma. *Lab Invest* 1986; 54: 457-461.
28. Marafioti T, Hummel M, Anagnostopoulos I, Foss HD, Falini B, Delsol G, Isaacson PG, Pileri S, Stein H. Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B cells. *N Engl J Med* 1997; 337: 453-458.
29. Braeuninger A, Kuppers R, Strickler JG, Wacker HH, Rajewsky K, Hansmann ML. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in lymphocyte predominant Hodgkin's disease represent clonal populations of germinal center-derived tumor B cells. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 9337-9342.
30. Ohno T, Stribley JA, Wu G, Hinrichs SH, Weisenburger DD, Chan WC. Clonality in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1997; 337:459-465.
31. Kuppers R, Rajewsky K. The origin of Hodgkin and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Ann Rev Immunol* 1998; 16: 471-493.
32. Wickert RS, Weisenburger DD, Tierens A, Greiner TC, Chan WC. Clonal relationship between lymphocytic predominance Hodgkin's disease and concurrent or subsequent large-cell lymphoma of B lineage. *Blood* 1995; 86: 2312-2320.
33. Delabie J, Vandenberghe E, Kennes C, Verhoef G, Foschini MP, Stul M, Cassiman JJ, De Wolf-Peeters C. Histiocyte-rich B-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity possibly related to lymphocyte predominant Hodgkin's disease, paragranuloma subtype. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 37-48.
34. Rudiger T, Gascoyne RD, Jaffe ES, de Jong D, Delabie J, De Wolf-Peeters C, Poppema S, Xerri L, Gisselbrecht C, Wiedenmann S, Muller-Hermelink HK. Workshop on the relationship between nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma and T cell/histiocyte-rich B cell lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl 1): 44-51.
35. Schmidt U, Metz KA, Leder LD. T-cell-rich B-cell lymphoma and lymphocyte-predominant Hodgkin's disease: two closely related entities? *Br J Haematol* 1995; 90: 398-403.
36. De Jong D, Van Gorp J, Sie-Go D, Van Heerde P. T-cell rich B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a progressed form of follicle centre cell lymphoma and lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Histopathology* 1996; 28: 15-24.
37. Weiss LM, Chen YY, Liu XF, Shibata D. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease. A correlative in situ hybridization and polymerase chain reaction study. *Am J Pathol* 1991; 139: 1259-1265.
38. Uccini S, Monardo F, Stoppacciaro A, Gradilone A, Agliano AM, Faggioni A, Manzari V, Vago L, Costanzi G, Ruco LP, et al. High frequency of Epstein-Barr virus genome detection in Hodgkin's disease of HIV-positive patients. *Int J Cancer* 1990; 46: 581-585.
39. Herndier BG, Sanchez HC, Chang KL, Chen YY, Weiss LM. High prevalence of Epstein-Barr virus in the Reed-Sternberg cells of HIV-associated Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1993; 142: 1073-1079.
40. Siebert JD, Ambinder RF, Napoli VM, Quintanilla-Martinez L, Banks PM, Gulley ML. Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease contains latent, not replicative, Epstein-Barr virus. *Hum Pathol* 1995; 26: 1191-1195.
41. Doggett RS, Colby TV, Dorfman RF. Interfollicular Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 145-149.
42. Patsouris E, Noel H, Lennert K. Cytohistologic and immunohistochemical findings in Hodgkin's disease, mixed cellularity type, with a high content of epithelioid cells. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 1014-1022.
43. Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, Gatter K, Falini B, Delsol G, Lemke H. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985; 66: 848-858.
44. Stein H, Uchanska-Ziegler B, Gerdes J, Ziegler A, Wernet P. Hodgkin and Sternberg-Reed cells contain antigens specific to late cells of granulopoiesis. *Int J Cancer* 1982; 29: 283-290.

45. Hsu SM, Jaffe ES, Leu M1 and peanut agglutinin stain the neoplastic cells of Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol* 1984; 82: 29-32.
46. Pinkus GS, Thomas P, Said JW. Leu-M1—a marker for Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. An immunoperoxidase study of paraffin-embedded tissues. *Am J Pathol* 1985; 119: 244-252.
47. Sheibani K, Battifora H, Burke JS, Rappaport H. Leu-M1 antigen in human neoplasms. An immunohistologic study of 400 cases. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 227-236.
48. Chittal SM, Caveriviere P, Schwarting R, Gerdes J, Al Saati T, Rigal-Huguet F, Stein H, Delsol G. Monoclonal antibodies in the diagnosis of Hodgkin's disease. The search for a rational panel. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 9-21.
49. von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, Hansmann ML, Hübner K, Franklin J, Tesch H, Paulus U, Werner M, Diehl V, Georgii A. Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. *Am J Pathol* 1997; 151: 1123-1130.
50. Zukerberg LR, Collins AB, Ferry JA, Harris NL. Co-expression of CD15 and CD20 by Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1991; 139: 475-483.
51. Korkolopoulou P, Cordell J, Jones M, Kaklamanis L, Tsenga A, Gatter KC, Mason DY. The expression of the B-cell marker mb-1 (CD79a) in Hodgkin's disease. *Histopathology* 1994; 24: 511-515.
52. Rüdiger T, Jaffe ES, Delsol G, deWolf-Peeters C, Gascoyne RD, Georgii A, Harris NL, Kadin ME, MacLennan KA, Poppema S, Stein H, Weiss LE, Muller-Hermelink HK. Workshop report on Hodgkin's disease and related diseases ('grey zone' lymphoma). *Ann Oncol* 1998; 9 (Suppl 5): S31-38.
53. Forni M, Hofman FM, Parker JW, Lukes RJ, Taylor CR. B- and T-lymphocytes in Hodgkin's disease. An immunohistochemical study utilizing heterologous and monoclonal antibodies. *Cancer* 1985; 55: 728-737.
54. Marafioti T, Hummel M, Foss HD, Laumen H, Korbjuhn P, Anagnostopoulos I, Lammert H, Demel G, Theil J, Wirth T, Stein H. Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. *Blood* 2000; 95: 1443-1450.
55. Kanzler H, Kuppers R, Hansmann ML, Rajewsky K. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *J Exp Med* 1996; 184: 1495-1505.
56. Kuppers R, Klein U, Hansmann ML, Rajewsky K. Cellular origin of human B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 1999; 341: 1520-1529.
57. Jox A, Zander T, Kuppers R, Irsch J, Kanzler H, Kornacker M, Bohlen H, Diehl V, Wolf J. Somatic mutations within the untranslated regions of rearranged Ig genes in a case of classical Hodgkin's disease as a potential cause for the absence of Ig in the lymphoma cells. *Blood* 1999; 93: 3964-3972.
58. Colby TV, Hoppe RT, Warnke RA. Hodgkin's disease: a clinicopathologic study of 659 cases. *Cancer* 1982; 49: 1848-1858.
59. Anagnostou D, Parker JW, Taylor CR, Tindle BH, Lukes RJ. Lacunar cells of nodular sclerosing Hodgkin's disease: an ultrastructural and immunohistologic study. *Cancer* 1977; 39: 1032-1043.
60. Strickler JG, Michie SA, Warnke RA, Dorfman RF. The "syncytial variant" of nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 470-477.
61. Bennett MH, MacLennan KA, Easterling MJ, Vaughan Hudson B, Jelliffe AM, Vaughan Hudson G. The prognostic significance of cellular subtypes in nodular sclerosing Hodgkin's disease: an analysis of 271 non-laparotomised cases (BNLI report no. 22). *Clin Radiol* 1983; 34: 497-501.
62. Haybittle JL, Hayhoe FG, Easterling MJ, Jelliffe AM, Bennett MH, Vaughan Hudson G, Vaughan Hudson B, MacLennan KA. Review of British National Lymphoma Investigation studies of Hodgkin's disease and development of prognostic index. *Lancet* 1985; 1: 967-972.
63. MacLennan KA, Bennett MH, Tu A, Hudson BV, Easterling MJ, Hudson GV, Jelliffe AM. Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease. A study of 1659 patients. *Cancer* 1989; 64: 1686-1693.
64. Masih AS, Weisenburger DD, Vose JM, Bast MA, Armitage JO. Histologic grade does not predict prognosis in optimally treated, advanced-stage nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Cancer* 1992; 69: 228-232.
65. Hess JL, Bodis S, Pinkus G, Silver B, Mauch P. Histopathologic grading of nodular sclerosis Hodgkin's disease. Lack of prognostic significance in 254 surgically staged patients. *Cancer* 1994; 74: 708-714.
66. Wijnhuizen TJ, Vrints LW, Jairam R, Breed WP, Wijnen JT, Bosch LJ, Crommelin MA, van Dam FE, de Koning J, Verhagen-Teulings M. Grades of nodular sclerosis (NSI-NSII) in Hodgkin's disease. Are they of independent prognostic value? *Cancer* 1989; 63: 1150-1153.
67. Ferry JA, Linggood RM, Convery KM, Efird JT, Eliseo R, Harris NL. Hodgkin disease, nodular sclerosis type. Implications of histologic subclassification. *Cancer*. 1993 Jan 15;71(2):457-63.
68. von Wasielewski S, Franklin J, Fischer R, Hubner K, Hansmann ML, Diehl V, Georgii A, von Wasielewski R. Nodular sclerosing Hodgkin disease: new grading predicts prognosis in intermediate and advanced stages. *Blood* 2003; 101: 4063-4069.
69. Suster S, Moran CA. Pleomorphic large cell lymphomas of the mediastinum. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 224-232.
70. Higgins JP, Warnke RA. CD30 expression in mediastinal large B-cell lymphoma. *Mod Pathol* 1999; 12: 138A.
71. Pileri S, Bocchia M, Baroni CD, Martelli M, Falini B, Sabattini E, Gherlinzoni F, Amadori S, Poggi S, Maz-

- za P, et al. Anaplastic large cell lymphoma (CD30 +/Ki-1+): results of a prospective clinico-pathological study of 69 cases. *Br J Haematol* 1994; 86: 513-523.
72. Pileri SA, Piccaluga A, Poggi S, Sabattini E, Piccaluga PP, De Vivo A, Falini B, Stein H. Anaplastic large cell lymphoma: update of findings. *Leuk Lymphoma* 1995; 18: 17-25.
 73. Zinzani PL, Bendandi M, Martelli M, Falini B, Sabattini E, Amadori S, Gherlinzoni F, Martelli MF, Mandelli F, Tura S, Pileri SA. Anaplastic large-cell lymphoma: clinical and prognostic evaluation of 90 adult patients. *J Clin Oncol* 1996; 14: 955-962.
 74. Ashton-Key M, Thorpe PA, Allen JP, Isaacson PG. Follicular Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1294-1299.
 75. Chittal SM, Brousset P, Voigt JJ, Delsol G. Large B-cell lymphoma rich in T-cells and simulating Hodgkin's disease. *Histopathology* 1991; 19: 211-220.
 76. 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.
 77. Colby TV, Warnke RA, Burke JS, Dorfman RF. Differentiation of chronic lymphocytic leukemia from Hodgkin's disease using immunologic marker studies. *Am J Surg Pathol* 1981; 5: 707-710.
 78. Brecher M, Banks PM. Hodgkin's disease variant of Richter's syndrome. Report of eight cases. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 333-339.
 79. Weisenberg E, Anastasi J, Adeyanju M, Variakojis D, Vardiman JW. Hodgkin's disease associated with chronic lymphocytic leukemia. Eight additional cases, including two of the nodular lymphocyte predominant type. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 479-484.
 80. Ohno T, Smir BN, Weisenburger DD, Gascoyne RD, Hinrichs SD, Chan WC. Origin of the Hodgkin/Reed-Sternberg cells in chronic lymphocytic leukemia with "Hodgkin's transformation". *Blood* 1998; 91: 1757-1761.
 81. Shin SS, Ben-Ezra J, Burke JS, Sheibani K, Rappaport H. Reed-Sternberg-like cells in low-grade lymphomas are transformed neoplastic cells of B-cell lineage. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 658-662.
 82. Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, Amin C, Brugieres L, Terrier-Lacombe MJ, Haralambieva E, Pulford K, Pileri S, Morris SW, Mason DY, Delsol G. ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood* 1998; 91: 2076-2084.
 83. Stein H, Foss HD, Durkop H, Marafioti T, Delsol G, Pulford K, Pileri S, Falini B. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood* 2000; 96: 3681-3695.
 84. Frizzera G. The distinction of Hodgkin's disease from anaplastic large cell lymphoma. *Semin Diagn Pathol* 1992; 9: 291-296.
 85. Kinney MC, Kadin ME. The pathologic and clinical spectrum of anaplastic large cell lymphoma and correlation with ALK gene dysregulation. *Am J Clin Pathol* 1999; 111(1 Suppl 1): S56-67.