

HODGKİN HASTALIĞI

(Histopatoloji, İmmünoloji ve Patogenez)

Aydanur KARGI

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Hodgkin hastalığının histopatolojik sınıflandırılması, klinik özellikleri ve tedavisi gibi konularda son 30 yılın bilgi birikimi ile dengeye ulaşan bir görüş birliği olmasına karşın hastalığın patogenezi bilinmemektedir. Bu nedenle Hodgkin hastalığı ile ilgili özellikle son yıllarda yoğunluk kazanan bir kısmı birbiri ile çelişkili sonuçlar veren çok sayıda immunofenotipik ve sitogenetik çalışmalar yapılmıştır. Hastalığın genel özelliklerinin ve patogenezi ile ilgili belli başlı çalışmaların gözden geçirildiği bu derlemede, özellikle immünfenotipik çalışmaların Hodgkin hastalığı tanısına ve non Hodgkin lenfomalarından ayırt edilmelerine olan katkısı üzerinde durulmuştur.

Anahtar sözcükler: Hodgkin hastalığı, Histopatoloji, İmmunfenotip ve Patogenez

SUMMARY

The issues concerning the histopathologic classification, clinical characteristic and treatment of Hodgkin disease has been largely dissolved. But, the pathogenesis of the disease remains an enigma. Therefore, there has been numerous cytogenetic and immunphenotypic studies with some conflicting results. The general characteristics and the important studies about the pathogenesis of Hodgkin disease is reviewed with special emphasis on the contribution of immunphenotypic studies to the diagnosis and differential diagnosis of Hodgkin disease from non-Hodgkin lymphomas.

Key words: Hodgkin's disease, Histopathology, Immunophenotype and Pathogenesis.

Hodgkin hastalığı ilk olarak 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından lenf nodlarını tutan alışılmış dışı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. 19. yüzyılın ikinci yarısında, Sternberg ve Reed bu hastalığa özgü patognomonik dev hücreleri ve hastalığın diğer histopatolojik özelliklerini ayrıntılı olarak açıklamışlardır. Çok yakın zamanlara kadar Hodgkin hastalığının tüberküloz gibi granüloamatöz inflamatuvar bir hastalık ya da kronik immünolojik bir bozukluk ya da malign neoplastik bir hastalık olup olmadığı

tartışılmıştır. Günümüzde malign neoplastik bir hastalık olarak kabul edilen Hodgkin hastalığının histopatolojik sınıflandırılması, klinik özellikleri ve tedavisi gibi konularda özellikle son 30 yılın bilgi birikimi ile dengeye ulaşan görüş birliği oluşmuştur. Fakat Hodgkin hastalığı moleküler ve biyolojik özellikleri ve histogenezinin tam olarak açıklanamaması nedeniyle birçok araştırma ve tartışmanın ilgi odağı olmaya devam etmektedir (1-3).

Histopatolojik sınıflandırma: Hodgkin hastalığının karşılaştırmalı histolojik sınıflandırılmaları Tablo I'de özetlenmiştir (1). Günümüzde yaygın olarak 1966 yılında NewYork, Rye kentinde uluslararası bir komitenin belirlediği Rye sınıflandırması kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmada belirlenen farklı histolojik tiplerin ortak özelliği uygun hücresel zeminde tanısız Reed-Sternberg (R-S) hücrelerinin bulunmasıdır. Ayrıca tanıya katkısı olan R-S hücre çeşitleri tanımlanmıştır. Bunlar mononükleer Hodgkin hücreleri, özellikle lenfositten zengin (LZ) tipte bulunan lenfosit/histiosit ya da "popcorn" hücreleri, nodüler sklerozan (NS) tipte bulunan lakunar hücreler ve lenfositten fakir (LF) retiküler tipte Hodgkin hastalığı ile NS tipin az bir kısmında bulunan pleomorfik hücrelerdir (4). RS hücre ve çeşitleri enfeksiyöz mononükleoz ve bazı Hodgkin dışı lenfomalar gibi Hodgkin hastalığı dışı hastalıklarda da bulunabileceği için zemin hücrelerinin doğru değerlendirilmeleri önem taşır. Özellikle NS ve mikst selüler (MS) tipte daha heterojen bir yapı kazanan zemin hücreleri belirgin sitolojik atipi göstermeyen küçük ve büyük lenfositik hücreler, plazma hücreleri, eosinofil lökosit ve histiositlerden

oluşur. Fakat R-S benzeri hücreler yanı sıra Hodgkin hastalığında izlenen heterojen zemin hücreleri de son zamanlarda tanımlanan periferik T-lenfositik lenfoma, CD30 (Ki-1) pozitif anaplastik büyük hücreli lenfoma ve T-lenfositten zengin B-lenfositik lenfoma gibi diğer Hodgkin dışı lenfomalarda da gözlenmektedir. Bu durum Hodgkin hastalığının bu tür Hodgkin dışı lenfomalardan histolojik olarak ayırt edilmesini güçleştirmiştir, hatta olanaksız kalmıştır. Bu nedenle günümüzde Hodgkin hastalığının doğru olarak tanınması için var olan klasik histolojik kriterlere immünolojik kriterlerin katılması gerekli olmuştur. Bu histolojik ve immünolojik kriterler Tablo II'de özetlenmiştir (1). Bu sınıflandırmada yer alan LZ tip tüm Hodgkin olgularının %5 kadarını oluşturur. Küçük, matür lenfositlerden oluşan zeminde yer alan neoplastik LH hücreleri tüm hücrelerin %10 kadarını oluşturur. Klasik RS hücresi çok seyrekdir. LZ tipin 2/3'ü diffüz, 1/3'ü ise sınırları belirsiz nodüler yapılardan oluşur. Nodüler tip LZ Hodgkin lenfoma folliküler lenfoma ve transforme olan germinal merkez reaksiyonundan, diffüz tip ise küçük hücreli lenfositik lenfomadan histolojik olarak ayırt edilmelidir.

Tablo I. Karşılaştırmalı Hodgkin hastalığı sınıflandırması

Jackson ve Parker	Lukes ve Butler	Rye
Paragranüloma	Lenfositik ve histiositik	Lenfositten zengin
	Nodüler	
	Difüz	
Granüloma	Nodüler Sklerozis	Nodüler Sklerozis
	Mikst selüler	Mikst selüler
	Difüz fibrozis	
Sarkom	Retiküler	Lenfositten fakir

Tablo II. Farklı histolojik tiplerde morfolojik ve immünojenetik özellikler

Histolojik tip	RS hücre çeşidi ve zemin Hücreleri	İmmünojenetik
Lenfosit zengin	- L/H (popkom) hücresi - Homojen, lenfosit zengin	- B+, CD45 (LCA+), EMA+, CD74, CD75+, CD30+, -CD15-
Mikst selüler	- Klasik RS hücresi - Heterojen (Eo, pnl, histiosit, plazma hücresi)	- T (-), B(-)/T(+)/B(+) - CD30+, CD15+CD74+, - LCA(-), EMA(-)
Lenfosit fakir	- Sarkomatöz RS - Homojen, lenfosit fakir, - Çift kırılım vermeyen fibrozis	- T?, B? (Bilinmiyor) - CD30+, CD15+, CD74+, - LCA(-), EMA(-)
Nodüler sklerozan	- Laküner RS - Heterojen (eo, pnl ...), - Çift kırılım veren kollajenöz fibrozis	- T(-), B(-)/T+/B+ - CD30+, CD15+, CD74+, - LCA(-), EMA(-)

Nodüler sklerozan tip, Hodgkin lenfomalarının %60 kadarını oluşturur. Histolojik olarak kapsülde fibroz kalınlaşma, çift kırılım veren kollajen bantlar ile ayrılmış nodüler yapılar ve laküner hücreler ile karakterizedir. Kollajen bantın olmadığı, fakat laküner hücrelerin bulunduğu olguların bazı otörler nodüler sklerozan tip, bazı otörler ise mikst selüler tip olarak değerlendirilmesini önermektedir (1,3). Zemin hücreleri heterojen olan ve hücre kompozisyonu çok değişken olan bu tipi histolojik alt tiplere ayıran ya da derecelendiren ve bunların prognoz ile ilişkisini araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (3,5,6). Hücresel kompozisyon

ne olursa olsun NS tip Hodgkin hastalığını histolojik olarak reaktif lenfadenit, metastatik tümör, sklerozan büyük hücreli lenfositik lenfoma gibi bir çok durumdan ayırt etmek gerekir. Özellikle de, Rye sınıflandırması ve daha önceki sınıflandırmalarda yer almayan, son zamanlarda NS Hodgkin hastalığının bir tipi olarak tanımlanmış sinsitiyal tipin doğru tanısı için immünohistolojik çalışmalar gereklidir (7,8).

NS tipten sonra en sık görülen mikst selüler tip ise prognoz olarak ve histolojik görünümü ile LZ ve LF Hodgkin hastalığı tipleri arasında yer alır. Histolojik olarak LZ ve LF tipleri arasında bulunan spektrumda yer alan

olguları içerdiği içinde spektrumun her iki ucunda kalan olguların LZ veya LF tipleri ile önemli oranda çakıştığı görülmektedir. Böyle durumlarda, RS hücrelerinin sayısal değerlendirilmesi önerilmiştir. Buna göre bir büyük büyütme alanında 5-15 arası R-S hücresi içeren olgular MS, 5'den az R-S hücresi olanlar LZ ve 15'den çok RS hücresi olanlar ise LF olarak değerlendirilmektedir (9,10). MS tipin ayırıcı tanısı geniş olup, viral lenfadenopati, epitelooid histiosit içeren, diffüz, mikst küçük ve büyük lenfositik lenfoma gibi birçok patolojik durumdan ayırt edilmelidir.

Bazı durumlarda T-lenfositik non Hodgkin lenfoma, T-lenfositten zengin B-lenfositik lenfomayı histolojik olarak MS Hodgkin lenfomadan ayırt etmek olanaksız olabilir ve immunhistolojik çalışmalar gerekir (10-12).

LF tipi, Hodgkin lenfomalarının %5'den azını oluşturur. Bu tip Lukes-Butler sınıflandırmasında belirtilen diffüz fibrozis ve retikuler tiplerden oluşur. Hücreden fakir olan diffüz fibrozis tipte çifte kınılım vermeyen, kollajenöz olmayan bağ dokusu bulunur. Retiküler tip selüler olup, hücresel artış bazen pleomorfik, hatta sarkomatöz görünümlü RS hücresi artışına bağlıdır. LF form, çok sayıda lakuner hücre içeren, sinsityal NS olarak adlandırılan NS Hodgkin lenfoma, mononükleer Hodgkin hücrelerinin artmış olduğu NS Hodgkin lenfoma ve bazı non-Hodgkin lenfomalar ile karışır. Bunlar arasında özellikle CD30 (Ki-1)+ anaplastik büyük hücreli lenfomaları LF Hodgkin Len-

fomadan ayırt etmek çok güç olabilir.

Hodgkin hastalığının değişik formlarının karışabileceği non-Hodgkin lenfomalar ve ayırt edici özellikleri Tablo III'de özetlenmiştir (1,4,11-13).

Özet olarak LZ ve sinsityal olmayan NS tipte Hodgkin hastalığı tanısı için histolojik özellikler yeterli olabilir. Öte yandan yüksek mitoz, kapsül infiltrasyonu, atipik lenfositik ya da immunoblast içeren MS tipi diğer non-Hodgkin Lenfomalardan ayırt etmek için immunolojik ve hatta genotipik çalışmalar gerekebilir. Sinsityal tipte NS Hodgkin ve LF Hodgkin hastalığı tanısı için ise hemen daima immunolojik çalışmalar gerekir (4).

Lenf nodu dışı organ ve dokularda Hodgkin hastalığı tanısı tutulan organa ve hastada lenf nodu tutulumu olup olmadığına göre değişir. Kemik iliği ve karaciğer dışı organlarda Hodgkin tanısı için uygun zeminde R-S hücresi bulunması gerekir. Kemik iliği ve karaciğerde ise mononükleer Hodgkin hücrelerinin bulunması tanı için yeterli olur. Radyoterapi ve kemoterapi alan hastalarda ise tedaviye bağlı olarak fibrozis gelişmesi ve lenfositlerin azalması nedeniyle tiplendirme yapılmamalıdır.

Histogenez ve immünfenotiplendirme

Hodgkin hastalığında malign hücre olduğu kabul edilen RS hücrelerinin kökeni konusunda yapılan çok sayıda çalışma sonucu birçok hipotez ve teori ortaya atılmıştır. Bu hipotezler genel olarak R-S hücrelerinin

Tablo III. Hodgkin hastalığının Hodgkin hastalığına benzer Non Hodgkin lenfomalar ile karşılaştırılması

Hastalık	Histoloji	Belli başlı tutulum alanları	Tümör hücresi immünofenotipi
Hodgkin hastalığı	RS hücresi şart Sinüs infiltrasyonu genellikle yok	Periferik LN, mediasten, dalak, paraaortik LN	CD 30+, CD 15+, CD 45-, CD 74+, EMA (-)
Anaplastik büyük hücreli lenfoma	RS hücresi ender, Sinüs infiltrasyonu sık. Histiosite benzer hücre kümeleri	Periferik LN, nod dışı alanlar (deri, GI trakt, kemik)	CD 30+, CD 45-+, CD 15-, EMA+, T: %75 B: %15 N: %10
Posttimik (Periferik T hücreli) lenfoma	RS hücresi çok olabilir. Orta-küçük-atipik lenfositik hücreler	Yaygın lenfadenopati, dalak, deri	CD 30-, CD 45+ CD 15+ B(-), T(+)
Sklerozan mediastinal büyük B hücreli lenfoma.	RS ender veya yok. Lakuner hücre yok. Kollagen var.	Mediasten (timus), böbrek, adrenal, karaciğer.	CD 30-, CD 45+, B(+) T(-)

monositik-histiositik, dendritik ya da lenfoid kökenli olabileceği yönünde belirlenmiştir.

Tablo II'de de özetlendiği gibi lenfositten zengin tip dışı Hodgkin hastalıklarında neoplastik hücreler lökosit kommon antijen (LCA) negatif, genellikle B ve T lenfosit antijenleri ve EMA negatif, CD30, CD15, CD25, CD74, HLA-DR ve transferrin reseptör (CD71) pozitif bulunmuştur. Bu immünofenotip günümüzde bilinen hücre tiplerinin hiçbirinin immünofenotipine uymamaktadır. Bu nedenle de neoplastik Hodgkin hücrelerinin kökenini açıklamaktan uzaktır. RS hücrelerinde pozitif bulunan CD30 (Ki-1, Ber-H2), CD15 (Leu M1), CD25 (interleukin reseptör antijeni), CD71 (transferrin reseptör) ve HLA-DR gibi antijenler Epstein-Barr virusu veya stafilokokus aureus gibi çeşitli etkenler ile uyarılmış B ve T lenfosit aktivasyon antijenleridir. Bunların bir kısmı (CD30 ve HLA-DR) monositlerde de bulunur. CD30 (Ki-1), ayrıca Ki-1 pozitif anaplastik büyük hücreli lenfoma, embriyonal karsinomların çoğunluğu, bazı mikst germ hücreli tümörler, melanom ve çok çeşitli karsinomlarda da pozitif bulunmuştur. Aynı zamanda granülositik seri ayrışması ile ilgili bir antijen olan CD15 ise RS hücreleri yanısıra granülositik seri hücreleri ve T-lenfositik lenfomaların %50-70'inde pozitif bulunmuştur. Görüldüğü gibi neoplastik Hodgkin hücrelerinde pozitif olarak tanımlanan antijenlerin hiçbiri bu hücrelere özgü değildir (1).

Geçmişte yapılan daha çok histokimyasal

ağırlıklı çalışmalar ile RS hücrelerinde asid fosfataz (AF) ve nonspesifik esteraz (NSE) aktivitesi, Fc reseptörü, immünglobulin fagositozu ve lizozom salgılanmasının gösterilmesi sonucu bu hücrelerin histiosit / makrofaj kökenli olabileceği öne sürülmüştür. Fakat RS hücrelerinde histiosit/monositlere özgü bazı antijenlerin gösterilemeyişi nedeniyle bu görüş yaygın destek bulmamıştır. Öte yandan RS hücrelerinin AF ve NSE aktivitelerinin ve bazı formlarının morfolojik olarak dendritik hücrelere benzer oluşu, dendritik hücreler gibi HLA-DR antijeni içermeleri ve T-helper lenfositler ile ilintili olmaları gibi nedenler ile bu hücrelerin folliküler ya da interdjite dendritik hücrelerden köken alabileceği öne sürülmüştür (3,14).

Geçen 7-8 yıl içerisinde ise LZ dışı Hodgkin lenfomalarda LCA pozitif veya negatif neoplastik RS hücrelerinde B veya T lenfositlere özgü yüzey antijenlerinin bulunduğunu gösteren çalışmalar sonucu RS'nin lenfoid kökenli olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır. Fakat bu görüş çeşitli nedenlerle tartışma konusu olmaya devam etmektedir. RS hücrelerinde lenfoid belirleyici pozitifliğinin önemi ve anlamını irdelleyen karşı görüşlerin dayandığı veriler şunlardır (2):

- a) B veya T lenfosit antijeni içeren LZ tip dışı Hodgkin lenfomalı olguların azınlıkta oluşu,
- b) Aynı olguda B ve T lenfosit antijenlerinin birlikteliğinin bildirilmesi, aynı hastada aynı ve farklı zamanlarda alınan biyopsilerden farklı fenotiplerin bulun-

duğunun gösterilmesi (Örneğin T-lenfosit yüzey antijeni içeren bazı olgularda genotipik olarak immünglobulin ağır zincir geni yeniden düzenlenmesinin oluşu) (15).

- c) B veya T lenfosit antijeni pozitif RS hücrelerinin bulunduğu bildirilen çalışmaların çoğunluğunun genotipik destekten yoksun oluşu.
- d) Kullanılan lenfoid belirleyicilerin lenfoid seri hücrelerine özgü olmayışı. Örneğin T-Lenfosit belirleyicisi olan CD4'ün monosit ve makrofajlarda, CD43'ün myeloid ve monosit hücrelerde bulunuşu.
- e). Lenfoid belirleyicilerin neoplastik stem hücre veya lenfoid sistem dışı hücreler tarafından aberan olarak ifadesi. Örneğin akut myelositik lösemili olguların %20-30'unda aberan olarak lenfoid belirleyici pozitifliğinin oluşu.
- f) Tek bir RS hücresinde kappa ve lamda hafif zincirlerinin birlikteliği ve R-S hücrelerinin immünglobulin fagositöz yeteneğinde oluşu, bu nedenle de R-S'de bulunan Ig'lerin eksojen kaynaklı olma olasılığı (16).

Görüldüğü gibi immünfenotipik çalışmalar R-S hücrelerinin kökenini açıklamaktan uzaktır. Benzer şekilde immünglobulin ve T-lenfosit genlerinin yeniden düzenlenmesini araştıran moleküler genetik çalışmalarda bu soruya yanıt verememiştir. Bu tür çalışmaların yapıldığı 602 olguyu değerlendiren bir derlemede genlerin yeniden düzenlenmesinin olguların yalnız %15'inde bulunduğu bildirilmiştir (2). Gen düzenlenmesini araştı-

ran çalışmalar ile toplam hücre sayısının en az %1-2'sini oluşturan klonal hücre popülasyonu tanınabilmektedir. Hodgkin hastalığında ise RS hücreleri toplam hücrelerin genellikle %0.01-1'ini oluştururlar ve bu nedenle moleküler genetik çalışmalar ile gösterilememiş olabilirler. Fakat çok sayıda RS hücresi içermesine karşın T-lenfosit-reseptör veya immünglobulin gen düzenlenmesi gösterilemeyen olguların bulunuşu yine RS hücrelerinin klonal ve lenfoid kökenli olup olmadıkları sorusunu gündeme getirmektedir. Özet olarak günümüze dek yapılan çok sayıda histokimyasal, immünfenotipik ve moleküler genetik çalışmalar sonucunda birbiri ile çelişkili ve yorumu güç veriler elde edilmiş ve LZ dışı Hodgkin hastalığının histogenezi sorusuna yanıt bulunamamıştır.

Öte yandan LZ tip Hodgkin hastalığının özellikle nodüler formunda neoplastik hücreler olarak bilinen L/H hücreleri ve zeminde bulunan lenfositlerin %50'sinden fazlasının B-lenfosit fenotipinde olduğu ve L/H hücrelerinin diğer Hodgkin hastalıklarında bulunan neoplastik hücrelerin aksine EMA ve LCA pozitif, CD15 ve CD30 gibi aktivasyon antijenleri ile negatif oldukları gösterilmiştir. Bu nedenle bu formun Hodgkin hastalığından farklı bir hastalık olduğu görüşü ortaya çıkmıştır (1,2). Nodüler LZ Hodgkin hastalığı morfolojik ve immünolojik olarak kronik lenfadenitli hastaların %3-6'sında görülen transforme olan germinal merkez reaksiyonu ile benzerlik göstermektedir (2). Ayrıca nodüler yapıların normalde germinal

merkezde bulunan CD4 ve natural killer hücre antijeni olan CD47 pozitif T lenfositler içerdiği gösterilmiştir. Bu ve benzeri morfolojik ve immunolojik gözlemler sonucu nodüler LZ Hodgkin hastalığının germinal merkez ile ilişkili B lenfosit kökenli olduğu kabul edilmiştir. Bunun içinde nodüler LZ tip Hodgkin hastalığının Hodgkin lenfomalardan çok Hodgkin dışı lenfomaların düşük dereceli bir formu olabileceği görüşü belirmiştir. Hodgkin dışı folliküler lenfomalar monoklonal B-lenfositlerin neoplazmasıdır. Öte yandan nodüler LZ tip Hodgkin hastalığında neoplastik hücreler olan LH hücrelerinin monoklonal olup olmadığı sorusu yapılan immünohistokimyasal, insitu hibridizasyon ve sitogenetik çalışmalar ile yanıtlanamamıştır. Bu nedenle de nodüler LZ Hodgkin lenfomayı non-Hodgkin lenfoma olarak değerlendirme yanlış olacaktır. Diffüz tipte LZ Hodgkin hastalığının ise az sayıda olmakla birlikte nodüler tipe immünojenik olarak benzer ya da farklı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (2). Bu iki formun farklı ya da aynı hastalık olup olmadığı konusu tartışmaya açıktır.

Patogenez

Sitogenetik çalışmalar sonucunda bcl-2, p53 ve c-ets gibi onkogenlerin Hodgkin hastalığı patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Fakat bu konuda yapılan çalışmalarda Hodgkin hastalıklı olguların %34'ünden %75'ine kadar varan kısımda RS hücreleri

p53 pozitif olarak bildirilmesine karşın, bu hücrelerin p53 veya bcl-2 pozitif olmalarının anlamı tam olarak bilinmemektedir (17,18). Bu onkogenler Hodgkin dışı birçok tümörde de pozitif bulunmuştur. Bu nedenle Hodgkin hücrelerinin orijinini açıklama çabalarına katkıları yoktur. Neoplastik transformasyonun patogenezinde rol alıp almadıkları ise araştırma konusudur. Hodgkin hastalığı hücre kültürlerinde bulunan kromozom anomalileri de sıklıkla onkogenler ile ilintili bulunmuştur. Bu çalışmalarda bulunan kromozom anomalilerinin B ve T lenfositik neoplazmalarda izlenen anomalilere benzer olduğu bildirilmektedir. (EBV) genomunun klonal olarak RS hücrelerinde bulunması, ayrıca Hodgkin hastalığı tanısından önce bazı hastaların serumunda EBV'na karşı antikorların ve viral kapsid antijenle, rinin gösterilmesi de EBV'nun bu hastalığın patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir (19,20).

R-S hücresi ile ilgili Tablo IV'de özetlenen çok sayıda "growth faktör" ve "sitokin" bulunduğu bildirilmektedir. B ve T lenfosit proliferasyonu, eozinofil lökosit kemotaksisi, fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezi, makrofaj aktivasyonu, myeloid hiperplazi gibi çok çeşitli etkileri olan sitokin ve growth faktörlerinin Hodgkin hastalığında izlenen fibrozis ve heterojen hücre topluluğunun patogenezini açıklayabileceği öne sürülmektedir.

Tablo IV. Hodgkin hastalığında salgılanan interleuken ve growth faktörler.

İnterleukin growth faktörler	Klinik-Patolojik özellikleri
Transforming growth faktör beta	Noduler skleroz Granülomlar immünsüpresyon
İnterleukin 5	Eo CSF, eosinofili, IgA IgM salınımı artar. IL 4'un IgE indüksiyonunda artma
Granulosit CSF interleukin 4	Myeloidhiperplazi, RS hüresine otokrin growth factor, B lenfosit çoğalması. IgG1, IgE artışı Makrofaj aktivasyonu Polikaryon formasyonu
TNF alfa beta	T-Lenfosit çoğalması Pmn, eozinofil toplanması, Makrofaj aktivasyonu, Fibroblast çoğalması. Endotel-lökosit iletişimi, Prostoglandin sentezi
İnterferon gamma	Ateş, titreme (B semptomları) Lenfosit monosit toplanması Polikaryon formasyonu

Hodgkin hastalığının Non-Hodgkin Lenfomalar ile İlişkisi

Hodgkin hastalığı ve non-Hodgkin Lenfomalar aynı hastada, eş zamanlı ya da birbirini takiben görülebilmektedir. Non Hodgkin lenfomalar, Hodgkin hastalığı tedavisinden sonra gelişen solid tümörler, lösemi, myelodisplastik sendromlar gibi ikincil kanserler arasında önemli bir yer tutar. Ayrıca non-Hodgkin lenfoma ve Hodgkin lenfomaların aynı malign neoplazi spektrumunda yer aldığını düşündürtecek, morfolojik, sitogenetik ve immünofenotipik olarak Hodgkin ya da non Hodgkin lenfoma ayırımının çok güç ya da mümkün olmadığı olgular bildirilmektedir. Tüm bunlar, bu iki grup neoplastik hastalık arasındaki ilişkinin ne olduğu sorusunu gündeme getirmektedir.

Nodüler LZ Hodgkin lenfomalı hastaların %10'unda, komposit tümör olarak veya birbirini takiben B-lenfositik, büyük hücreli lenfoma görülmektedir. Hodgkin hastalığından sonra gelişen büyük hücreli B-lenfositik lenfoma de novo olanların aksine klinik olarak yavaş seyirlidir. Ayrıca Hodgkin hastalığının kronik lenfositik lösemi, küçük lenfositik lenfoma gibi diğer B-Lenfositik neoplastik hastalıkları takip ettiği ender olgular bildirilmektedir. Bu birliktelik nedeniyle Hodgkin hastalığının B-Lenfositik bir neoplasm olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Aynı zamanda, Hodgkin hastalığının mycosis fungoides, lymphomatoid papulosis ve periferik T-cell lenfoma gibi T-lenfositik lenfoproliferatif hastalıklarla da birlikteliği

tanımlanmıştır. Bu nedenle Hodgkin hastalığının B veya T-lenfositik lenfoproliferatif bir hastalık olup olmadığı tartışmasına, B ve T-lenfositik malign neoplasm olarak kabul edilen non-Hodgkin lenfomalardan farklı bir hastalık olup olmayacağı sorusu da eklenmiştir.

Klinik

Hodgkin hastalığı karakteristik olarak 15-35 yaş ve 50 ve üzeri yaş grubunda daha sık olmak üzere bimodal yaş dağılımı gösterir. Bu iki grubun arasında önceki verilerin aksine son yayınlar prognoz yönünden fark olmadığını belirtmektedir. Hodgkin hastalığının genç yaş grubunda kadın ve erkeklerde görülme oranı eşit iken, ileri yaş grubunda erkeklerde görülme sıklığı artmaktadır. Sosyoekonomik düzeyi düşük yörelerde daha çok MS ve LF tip, ileri evre, semptomatik hastalık insidansı yüksek olarak bildirilmektedir. Buna karşın sosyoekonomik düzeyi yüksek bölgelerde asemptomatik ve erken evrede, daha çok NS tipte oldukları bildirilmiştir. Hodgkin hastalığı insidansı AIDS'li hastalarda artmamıştır. Fakat AIDS'li hastalarda daha agresif bir seyir izlemektedir. Laporotomi, lenfanjiografi ve BT tanısal metodların artan sıklıkla kullanılması sonucu hastalığın doğru evrelendirmesi mümkün olmuş ve sonuçta 1971'de sunulan Ann Arbor evrelendirme sınıflandırılması yaygın olarak benimsenmiştir. Fakat özellikle tümör kitlesinin büyüklüğünün ve hastaya getirdiği yükün hastalığın seyrine etkisi göz önüne alınarak, Ann-Arbor sınıflandırmasında küçük ekleme

ve değişiklikler yapılmıştır. Ann-Arbor'un modifiye formu olan Costwold sınıflandırılması Tablo V'de sunulmuştur (21).

Histolojik tiplendirmenin ise uygun tedavi verildiğinde bağımsız prognostik faktör olarak rolü olmadığı görülmektedir.

Tablo Va. Hodgkin hastalığı Costwold evreleme şeması

Sınıflama	Açıklama
Evre I	Tek bir lenf nod bölgesi veya yapısının tutulumu
Evre II	Diyafragma aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulumu
Evre III	Diyafragmanın her iki yanında lenf nodu bölgeleri yapılarının tutulumu
III-1	Hilar, splenik, portal ve çeliak lenf nodları tutulur veya tutulmaz
III-2	Paraaortik, iliak, mezenterik lenf nodları tutulur
Evre IV	Bir ya da daha çok nod dışı organ tutulumu (E belirleyicisinin bulunduğu herhangi bir alan tutulumuna ek olarak)

Tablo Vb. Yukarıdaki evrelerden herhangi birine eklenebilecek diğer belirleyiciler:

A	Semptom yok
B	Ateş (>38°C), gece terlemeleri, 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı
X	Büyük kitle oluşturan hastalık (Mediasteninin 1/3'den fazla genişlemesi ya da çapı 10 cm'den büyük kitle oluşu)
E	tutulum olan nodal alanla ilişkili ya da bu alana proksimal tek bir nod dışı alanın tutulması
CS	Klinik evre
PS	Patolojik evre (laparotomi ile belirlenen)

Sonuç

Sonuç olarak, Hodgkin hastalığı ile ilgili son yıllarda yapılan belli başlı derlemeler ve immunolojik ve sitogenetik ağırlıklı çalışmalar gözden geçirildiğinde, hastalığın orijini ve patogenizi konusunun açıklığa kavuşmamış olduğu görülmektedir. Ayrıca,

özellikle son yıllarda tanımlanan bazı Hodgkin dışı lenfomaların Hodgkin hastalığı ile histolojik olarak benzerliği nedeniyle Hodgkin hastalığının belli tiplerinin Hodgkin dışı lenfomalardan ayırt edilmelerinde immunolojik, hatta genotipik çalışmaların gerekli olacağı anlaşılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Knowles MD. Neoplastic Hematopathology. Baltimore, Williams-Wilkins.1992; 497-554.
2. Varakoyis D, Anastasi J. Unresolved issues concerning Hodgkin's disease and its relationship to Non-Hodgkin's Lymphoma. Am J Clinical Pathol 1993; 99 (4): 43-44.
3. Jaffe. Surgical pathology of the Lymph Nodes and Related Organs. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 1985; 8-134.
4. Butler JS. The Histological Diagnosis of Hodgkin's Disease. Sem Diag Pathol 1992; 9 (4): 252-25.
5. Wiyhuzen TJ, Vrints LW, Jairom R, et al. Grades of Nodular sclerosis (NSI-NSII) in Hodgkin's Disease. Are they on independent prognostic value ? Cancer 1989; 3: 1150-1153.
6. Masih AS, Weisenburger DD, Vose JM, et al. Histologic grade does not predict prognosis in optimally treated, advanced-stage nodular sclerosing Hodgkin's disease. A study of 159 patients. Cancer 1992; 9: 228-232.
7. Salz DBY, Yehuda AB, Polliack A, Ron N, Okon E. Syncytial variant of Nodular Sclerosing Hodgkin's Disease. A new clinicopathologic entity. Cancer 1990; 65: 117-1172.
8. Strickler JG, Michie SA, Warhke RA, Dorfman RF. The "Syncytial variant" of nodular sclerosing Hodgkin's disease. Am J Surg Pathol 1986; 10: 470-477.
9. Correa D, O'Connor GT, Berard DW, Axtell LM, Myers MH. International comparability and reproducibility in histologic subclassification of Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst 1973; 50: 1429-1435.
10. Mann RD, Jaffe ES, Berard DW. Malignant lymphomas, A conceptual understanding of morphologic diversity. Am J Pathol 1979; 94: 105-192.
11. Wranke RA. The distinction of Hodgkin's disease from B cell lymphoma. Sem Diag Pathol 1992; 9 (4): 284-290.
12. Banks M; The distinction of Hodgkin's disease from T-cell Lymphoma. Sem Diag Pathol 1992; 9 (4): 279-283.
13. Frizzera G. The distinction of Hodgkin's disease from Anaplastic Large Cell Lymphoma Sem Diag Pathol 1992; 9 (4): 291-29.
14. Curran RC, Jones E.L.; Dendritic cells and B lymphocytes in Hodgkin's Disease. Lancet 1977; 2: 349.

15. Chu WS, Abbondanzo SL, Frizzera G. Inconsistency of the immunophenotype of Reed-Sternberg Cells in Simultaneous and Consecutive Specimens from the same patients. *Am J Pathol* 1992; 141: 11-17.
16. Kadin ME, Stites OP, Levy R, et al. Exogenous immunoglobulin and the macrophage origin of Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1978; 299: 1208-1214.
17. Doussis IA, Pezzella F, Lane DP, et al. An immunocytochemical study of p53 and bcl-2 protein expression in Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1993; 99: 663-667.
18. Doglioni G, Pelosio P, Mombello A, et al. Immunohistochemical evidence of abnormal expression of the antioncogene encoded p53 phosphoprotein in Hodgkin's Disease and CD30+ Anaplastic Lymphomas. *Hum Path* 1991; 5 (2): 67-73.
19. Mueller N, Evans A, Harris NA, et al. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 689-695.
20. Weiss LM, Mohaved LA, Warnke RA, Sklar J. Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 502-506.
21. Urban WJ, Longo DL. Hodgkin's Disease. *New Eng J Med* 1992; 326 (10): 18-681.