

HODGKIN LENFOMA ALT GRUPLAMASINDA ÜÇ ÜNİVERSİTE ARASI UYUM

Dr. D. Sema ARICI*, Dr. Handan AKER*, Dr. Melek ERGİN**, Dr. Gülfiliz GÖNLÜŞEN**, Dr. İlhan TUNCER**,
Dr. Gülay ÖZBİLİM***, Dr. Bahar KILIÇARSLAN***, Dr. Gülten KARPUZOĞLU***

ÖZET: Bu çalışma, Hodgkin lenfoma altgruplarının belirlenmesinde farklı merkezlerde çalışan patoloğlar arası uyumu araştırmak amacıyla yapıldı. 21 olguya Rye sınıflaması uygulandı. Farklı merkezlerdeki gözlemciler arası elde edilen uyum, %52 idi. Mikst hücreli ve lenfositlen fakir Hodgkin lenfoma en fazla uyum sağlanan histolojik alt gruplardı. Sonuç olarak farklı tanı kriterlerinin uygulanması, gözlemciler arası uyumsuzluğa neden olabilmektedir. Deneyimli patoloğların katkısı ile yapılacak panellerde ortak tanı kriterlerinin belirlenmesi ile Hodgkin lenfoma alt gruplamasında uyumun artacağı inancındayız.

ANAHTAR KELİMELEER: Hodgkin lenfoma, histolojik alt grup, gözlemciler arası uyum.

SUMMARY: INTEROBSERVER AGREEMENT IN HISTOLOGIC SUBTYPES OF HODGKIN'S DISEASE BETWEEN THREE UNIVERSITIES: This study was designed to evaluate the reliability of the diagnosis of histologic subtypes of Hodgkin's disease by different pathologists working at the same and different centers. The Rye classification was applied to 21 cases. Between different centers the interobserver agreement was %52 and mixed cellularity and lymphocyte depletion Hodgkin's disease were the most agreed histologic subtypes. Different criteria used by observers may cause disagreement on the classification of the histologic subtypes. As a result we thought that agreement can be improved using common diagnostic criteria established by expert pathologists followed by a panel.

KEY WORDS: Hodgkin lymphoma, histologic subtypes, interobserver agreement.

GİRİŞ

Hodgkin Lenfoma (HL), Thomas Hodgkin tarafından 1832'de tanımlanmış olmasına rağmen, günümüze kadar hastalığın etiyolojisi ve patogenezinde ilerleme kaydedilememiştir. Sebebi halen bilinmemektedir, histogenezi tartışmalıdır. Bununla birlikte tanı ve tedavisinde büyük gelişmeler sağlanmıştır. Bunun sonucunda, fatal olan hastalığın, günümüzde % 90'ından fazlası tedavi edilebilir hale gelmiştir. Tedavideki bu etkin gelişmeler nedeniyle, HL'yi benign lenfoid hiperplazi ve Hodgkin dışı lenfomalardan ayırmak önem kazanmıştır (1,2).

HL'daki hücre popülasyonunun heterojen olması, farklı histolojik sınıflamaların yapılmasına neden olmuştur. Jackson-Parker, Lukes-Butler ve Rye sınıflamaları günümüze kadar HL için yapılmış ve her biri zamanında yaygın olarak kullanılmış sınıflamalardır. Ancak son yıllarda HL'yi immunofenotipik özelliklere göre tiplere ayıran REAL sınıflaması, tüm eski sınıflamaların yerini almış ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (1,3,4). Klinik evre ve prognoza yakından ilişkili olmasından dolayı, HL'da histolojik altgrupların belirlenmesinin klinik önemi çok fazladır (1,3). Histolojik sınıflama önemli olmakla birlikte, kriterlerin objektif olmaması nedeniyle, deneyimli patoloğlar arasında bile histolojik alt gruplamalarda uyumsuzluklar olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (1,2,5,6).

Bu çalışma farklı kurumlarda çalışan patoloğlar arasında, HL olgularında, histolojik alt gruplamada uyumu araştırmak üzere planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 1987-Aralık 1996 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi (CÜTF) Patoloji Ana Bilim Dalında HL tanısı alan, klinik bilgileri ve parafin blokları ye-

terli olan, 21 olgu dahil edildi. Olguların immünohistokimyasal (CD15, CD30 ve CD45) özellikleri ve PCR ile EBV ilişkileri ayrıca değerlendirildi (7,8). Çalışmanın ilk aşamasında CÜTF'de daha önce HL tanısı alan olguların Hematoksilen-Eozin (H-E) preparatları, yeniden iki patoloğ (HA, DSA) tarafından değerlendirildi. Gözlemcilerin, olgulara ait yalnızca H-E preparatlarının değerlendirmesi esas alındığından, Rye sınıflaması kullanıldı. Değerlendirme öncesi, alt grupların belirlenmesinde esas alınacak ortak tanı kriterleri tesbit edildi. Bunlar;

1. Lenfositlerin oldukça yoğun olduğu tümörlerde, tipik RS hücrelerinin tüm kesitlerin taranmasına rağmen zorlukla bulunduğu hallerde "Lenfositlen Zengin (LZHL)" [Lymphocyte-Predominance],
2. Lenfositlerin sayıca az olduğu tümörlerde, RS hücrelerinin kolayca bulunması halinde "Lenfositlen Fakir (LFHL)" [Lymphocyte-Depletion],
3. Belirgin fibröz bant, laküner hücre ve çok sayıda RS hücresi olmak üzere ileri sürülen üç kriterden en az ikisinin bulunması halinde "Nodüler Sklerozan (NSHL)" [Nodular Sclerosis],
4. Eğer bir tümördeki özellikler, yukarıda sınırlanan özelliklere sahip değilse "Mikst Hücreli (MHHL)" [Mixed-Cellularity] olarak değerlendirilmesi şeklinde idi.

Çalışmanın ikinci aşamasında olgulara ait H&E preparatları, tanı kriterleri belirtilmeksizin, histolojik altgruplama yapmak üzere önce Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'na (ÇÜTF), daha sonra da Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'na (AÜTF) gönderildi. Olgulara ait yaş, cins ve lokalizasyona ait bilgiler verildi. İki merkezden gelen sonuçlar ile CÜTF sonuçları karşılaştırılarak histolojik alt gruplamada üç kurum arasındaki uyum oranı saptandı. Ayrıca kurumlar arasında ikişerli olarak uyumun derecesi belirlendi.

BULGULAR

CÜTF, ÇÜTF ve AÜTF Patoloji ABD'lerinde toplam 8 patoloğ tarafından değerlendirilen olgulardan elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında, 21 olgunun 11 (%52)'inde histolojik alt gruplamada uyum olduğu belirlendi. Olguların histolo-

* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Sivas

** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Adana

*** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Antalya

Bu çalışma XIV. Ulusal Patoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

TABLO 1. 21 OLGUNUN HİSTOLOJİK ALTGRUPLARININ ÜÇ ÜNİVERSİTE ARASINDAKİ DAĞILIMI

Olgular	CÜTF	ÇÜTF	AÜTF
1	NSHL	MHHL	LZHL
2	NSHL	MHHL	MHHL
3	MHHL	MHHL	MHHL
4	LFHL	LFHL	LFHL
5	LZHL	MHHL	LZHL
6	NSHL	NSHL	NSHL
7	NSHL	MHHL	MHHL
8	MHHL	MHHL	MHHL
9	NSHL	NSHL	NSHL
10	NSHL	NSHL	LZHL
11	LFHL	LFHL	LFHL
12	MHHL	MHHL	MHHL
13	LFHL	LFHL	LFHL
14	NSHL	NSHL	MHHL
15	LZHL	MHHL	LZHL
16	LZHL	MHHL	MHHL
17	LFHL	LFHL	LFHL
18	MHHL	MHHL	MHHL
19	LZHL	LZHL	LZHL
20	NSHL	NSHL	LFHL
21	NSHL	NSHL	LFHL

CÜTF: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, ÇÜTF: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

AÜTF: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

NSHL: Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma, MHHL: Mikst Hücreli Hodgkin Lenfoma

LFHL: Lenfositlen Fakir Hodgkin Lenfoma, LZHL: Lenfositlen Zengin Hodgkin Lenfoma

TABLO 2. 21 OLGUNUN HİSTOLOJİK ALTGRUPLARININ ÜNİVERSİTELERE GÖRE DAĞILIMI

HİSTOLOJİK ALT GRUP	ÜNİVERSİTE		
	CÜTF	ÇÜTF	AÜTF
LZHL	4	1	6
NSHL	9	6	2
MHHL	4	10	7
LFHL	4	4	6

CÜTF: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, ÇÜTF: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

AÜTF: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

LZHL: Lenfositlen Zengin Hodgkin Lenfoma, NSHL: Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma, MHHL: Mikst Hücreli Hodgkin Lenfoma, LFHL: Lenfositlen Fakir Hodgkin Lenfoma.

jik alt gruplara göre dağılımı Tablo 1'de sunuldu. Uyum gösteren olguların histolojik tiplere göre dağılımı; 1 (% 9) olgu LZHL; 2 (% 18.2) olgu NSHL; 4'er (% 36.4) olgu MHHL ve LFHL olarak tespit edildi. Kurumlar kendi aralarında ikiye ayrılarak karşılaştırıldığında; CÜTF ile ÇÜTF arası uyum, 15 (% 71) olguda; CÜTF ile AÜTF arası uyum, 13 (% 61) olguda; ÇÜTF ile AÜTF arası uyum ise 14 (% 66) olguda tespit edildi. CÜTF ile ÇÜTF arası en fazla uyum, 6 (% 40) olgu ile NSHL tipi; CÜTF ile AÜTF arası uyum, 4 (% 30) olgu ile LFHL tipi; ve AÜTF ile ÇÜTF arası uyum 6 (% 42) olgu ile MHHL tipi olduğu dikkati çekti.

Histolojik alt grupların her bir üniversitede görülme sıklığı Tablo 2'de belirtildi. CÜTF Patoloji Ana Bilim Dalında en fazla tanımlanan histolojik tip NSHL iken, ÇÜTF ve AÜTF'de bunun MHHL olduğu görüldü.

TARTIŞMA

HL'da Rye sınıflaması son yıllara kadar yaygın olarak kullanılmıştır. Bu sınıflama Lukes Butler'in orijinal alt sınıflamasının basitleştirilmiş şeklidir (1,2,3,6). Yaygın olarak kullanılmış olmakla birlikte bazı hallerde isimlendirme ile mikroskopik yapı arasında bir ilgi kurulmaması nedeniyle de ideal değildir. Örneğin LZHL veya MHHL tipleri-fibröz doku bantları bulunduğu hallerde NSHL olarak, belirgin lenfosit hakimiyeti bulunan olgular eğer çok sayıda RS hücresi içeriyorlarsa MHHL olarak tanımlanmaktadır. LFHL'da ise lenfositler MHHL'ya göre sayısal olarak daha fazladır (3). Bu tür sınıflamaların bir başka sakıncası ise farklı patologlar arasında tanı kriterlerinin değişkenlik göstermesi nedeniyle histolojik altgruplamada uyumsuzluk olabilmesidir (1,5,6). Gözlemciler

arası uyum ile ilgili yapılan çalışmalarda HL histolojik alt gruplamasında oldukça farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu konuyu epidemiyolojik çalışmalarda, hastalığın alt gruplarının görülme sıklığının ortaya çıkarılmasında farklı yorumlara yol açabileceğinden önem kazanır (1,5,6,9). Keller ve arkadaşlarının çalışmasında, üç patolojik Rye sınıflamasına göre 179 biyopsi incelemiş, her üçünde uyum 120 (% 67) olguda, üçünden ikisinde uyum 165 (% 92) olguda tespit edilmiştir (10). Bu konuda yapılan başka çalışmalarda ise patologlar arası uyum % 54-91 arası değişkenlik göstermiştir (1,5,6).

Çalışmada üç kurum arası uyum, 21 olgunun 11 (% 52)'inde sağlandı. İkişerli karşılaştırıldığında ise uyumun % 61-71 oranlarıyla biraz daha fazla olduğu tespit edildi. Sonuçlarımız genel olarak çalışmalarda bildirilen verilerle uyumlu idi.

Yapılan çalışmalarda bir başka dikkat çekici nokta ise histolojik alt gruplamada uyumsuzluğun, MHHL ve LFHL'da en fazla, NSHL'da en az olduğudur (6,9,11). Bazı çalışmalarda da, NSHL'nin altgruplara ayırma çabasının sınıflamalarda uyumsuzluk artışına yol açtığı ileri sürülmektedir (5,12). Hangi tip olursa olsun histolojik tipte medede gözleme dayalı değişken kriterler olması ve HL'nin histolojik olarak homojen olması, bu sorunun kaynağını teşkil etmektedir. Bu nedenle de deneyimli patologlar arasında yapılan konsültasyonlarda da yüksek oranda uyumsuzluk görülebilmektedir (6,9,10).

Çalışmada 11 olguda sağlanan uyum 4'er olgu ile LFHL ve MHHL, 2 olgu ile NSHL ve 1 olgu ile LZHL tiplerinde saptandı. Diğer çalışmaların aksine uyumumuz NSHL'da diğerlerine kıyasla daha az idi. NSHL tipinin hücresel ve fibrotik faz olmak üzere ikiye ayrılmasına yönelik değerlendirmeler, kurumlar arasında farklı yaklaşımlarda bulunulmasına yol açmış olabilir (2,6,11). NSHL'nin hücresel olan tipinin MHHL, fibrotik olanların ise LFHL tiplerine kaydırılması nedeniyle bu farklılığın olabileceğine inanmaktayız. Nitekim çalışmamızda, bir grubun NSHL olarak değerlendirdiği olguların bir kısmının, diğer grup tarafından MHHL veya LFHL olarak tanımlandığı dikkati çekmiştir.

Çalışmada, kurumları birer birer ele alıp incelediğimizde alt grupların görülme sıklığı konusunda da doğal olarak farklılıklar olduğunu tespit ettik. CÜTF'de en fazla NSHL olgusu saptanmasına karşın, ÇÜTF'de ve AÜTF'de MHHL en fazla görülen alt grup olarak belirlenmiştir. MHHL tip ise, diğer kurumlara göre CÜTF'de daha az olarak tespit edilmiştir. MHHL'lar ile LFHL arası sınır olgularda RS hücrelerinin sa-

yısının kriter alınmasını ya da hiçbir histolojik tipin karakteristik özelliğini göstermeyenlerin MH olarak değerlendirilmesini esas alan görüşler bulunmaktadır (1). Nitekim, RS hücrelerinden salgılanan IL-5'in, MH ve NSHL tiplerinin bir özelliği olan eozinofil birikimi ile ilişkili olduğu, fibrojenik sitokin olan ve eozinofiller tarafından imal edilen TGF- β 'nin hemen da-ima NSHL tipinde bulunduğu; buna karşın MHHL tipinde eozinofillerin bol olmasına karşın fibrozisin az ve eozinofillerde TGF- β tespit edilmediği dikkate alınacak olursa, HL alt tiplerinde hücreden ziyade hücrelerden salgılanan sitokinlerin belirleyiciliği ortaya çıkmaktadır (13,14). Bu nedenle CÜTF' de yapılan değerlendirmelerde sayısal kriterler yerine, histolojik olarak hiçbir gruba ait belirgin özellik göstermeyenler MHHL olarak kabul edildi. Bu konudaki diğer kurumlarla olan uyumsuzluk uygulanan tanı kriterlerinin farklı olma olasılığı ile açıklanabilir.

HL'nın alt gruplama uyumsuzlukları yanısıra ayırıcı tanı da bazen sorunlar yaşanmaktadır. HL tanısı almış 600 olguluk bir seride % 53 oranında tanı doğrulanabilmiştir. Bu seride HL ile sıklıkla kronik nonspesifik lenfadenitler karışmış, diğer lezyonlar arasında retikulum hücreli sarkom, metastatik tümörler, enfeksiyöz mononükleozis, dermatopatik lenfadenopati ve toksoplazmozis sayılmıştır (15). 186 olgu içeren bir başka çalışmada ise tanı % 94 oranında doğrulanmıştır. Bu seri, Lukes-Butler sınıflamasına göre yeniden değerlendirildiğinde ilk tanı ve son tanı arasında uyum % 66 olarak bulunmuştur. En iyi uyum % 68 ile NSHL tipinde, en az uyum ise % 36 ile LFHL tipinde saptanmıştır (16).

Hastalığın seyri, tedavinin seçimi ve prognoz hastalığın yayılımı ile yakından ilgili olmasından dolayı HL evrelemesinin büyük klinik önemi vardır. Histolojik alt grupların klinik evre ile ilişkileri araştırıldığında LZHL tipinin klinik evre I ve II ile çok kuvvetli ilişkili, NSHL'nın evre II, ve LFHL'nın primer olarak evre III-IV ile ilişkili olduğu görülmüştür. MHHL' larda ise tüm evrelerle güçlü bir ilişki saptanmamıştır. Bu nedenle histolojik altgruplar evreyi tahmine yardımcı olabilir. Evrelemenin sadece klinik muayeneyi kapsamadığını lenfajiyografi, tomografi, kemik iliği biyopsisi ve ultrasonografi gibi maliyeti yüksek olabilecek inceleme yöntemini de gerektirdiği bir gerçektir (1,13,14). Hastanın bu türlü geniş kapsamlı incelemeleri yaptıramadığı durumlarda, doğru bir altgruplama ile hastalara katkımız büyük olacaktır.

Yapılan çalışmalar, bu konudaki sorunların üzerine gidilerek deneyimli patoloğların yardımıyla verilen eğitimin ardından, uyumun arttığını göstermiştir (5,6,9). Bunun için bu ko-

nuya gereken önem verilmeli ve sorunun çözümüne gidilmelidir. Ancak gerek klinisyen gerekse patoloğların unutmaması gereken şey, HL tanısı ve sınıflamasının halen problem olduğudur. Burada patoloğların esas rolü, öncelikle HL'yı diğer lenfoproliferatif olaylardan ayırmak daha sonra doğru histolojik alt gruplama yapmak olmalıdır. HL'da verilecek her patoloji raporunun hem epidemiyolojik çalışmalar hem de klinik takip açısından önemi büyüktür.

KAYNAKLAR

1. loachim HL. Lymph Node Pathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Company. 1994; 311-350.
2. Colby TV, Hoppe RT, Warnke RA. Hodgkin's disease: A clinicopathologic study of 659 cases. Cancer 1981; 49: 1848-1858.
3. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology (ed 8). St Louis. Mosby. 1996; 1699-1710.
4. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms: A proposal from the international lymphoma study group. Blood 1994; 84: 1361-1392.
5. Bain GO, Koch M. The diagnosis and classification of Hodgkin's disease is still a problem. Cancer Detection and Prevention 1988; 11: 419-422.
6. Lauritzen AF, Specht LK, Nissen NI, Hou-Jensen K. Changes over the course of time in histological subclassification of Hodgkin's disease in Denmark. Danish Medical Bulletin 1991; 38: 84-87.
7. Arıcı DS, Aker H, Güngör M. Utility of CD 15, CD30 & CD45 in the immunohistochemical diagnosis of Hodgkin's disease by antigen retrieval method. Indian J Med Res 1999; 109: 33-37.
8. Durmaz R, Aydın A, Köroğlu M, et al. Detection and genotyping of Epstein Barr Virus by the polymerase chain reaction (PCR) in paraffin embedded tissue obtained from cases with Hodgkin's disease in Turkey. Acta Virologica 1998; 42: 377-383.
9. Correa P, Conor GTO, Berard CW, Axtell LM, Myers MH. International comparability and reproducibility in histologic subclassification of Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst 1973; 50: 1429-1435.
10. Keller AR, Kaplan HS, Lukes RJ, Rappaport H. Correlation of histopathology with other prognostic indicators in Hodgkin's disease. Cancer 1968; 22: 487-489.
11. Mir R, Anderson J, Strauchen J, Nissen NI, Cooper RM, Rafia Sameer et al. Hodgkin's disease in patients 60 years of age or older. Cancer 1993; 71(5): 1857-1866.
12. Carr I, Murari PJ, Pettigrew NM. Lymph Nodes And Spleen. In: Steven G Silverberg ed. Principles and Practice of Surgical Pathology. New York Churchill Livingstone, 1990; 400-404.
13. Cotran R, Kumar V, Collins T. Pathologic Basis of Disease. 5th ed. Philadelphia. Saunders company. 1994; 643-648.
14. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Coleman CN, Osteen R, Hellman S. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Cancer 1993; 71(6): 2062-2071.
15. Symmers W. St C Sr. Survey of the eventual diagnosis in 600 cases referred for a second histological opinion after an initial biopsy diagnosis of Hodgkin disease. J Clin Pathol 1968; 21: 650-653.
16. Jones SE, Butler JJ, Byrne GE et al. Histopathologic review of lymphoma cases from Southwest oncology group. Cancer 1977; 39: 1071-1076.