

# β-HCG VE AFP SAPTANAN İKİ LENFOMA OLGUSU

## β-HCG AND AFP EXPRESSION IN TWO LYMPHOMA CASES

Bilge TARCAN  
Tevfik BALIOĞLU  
Ümit BAYOL  
Fatma Nur AKTAŞ  
Işın ÖZEREN  
Güzide USLU  
Ender BARIŞ  
Ferruh ZORLU

### SUMMARY

Positive staining of β-HCG (beta subunit of human chorionic gonadotropin) and AFP (alfa fetoprotein) is an uncommon and surprising phenomenon in malignant lymphoma cells.

Two cases, one primary and the other secondary testicular lymphoma with clinical, histological and immunohistochemical findings, were presented.

Strong expression of CD 45 (LCA), CD 20, β-HCG and AFP was observed on the membranes and cytoplasm of neoplastic cells.

Although the positivity of β-HCG in malignant tumors like gastrointestinal, bladder and lung cancer is well known, there are only two papers reporting this surprising positivity in malignant lymphoma. AFP expression has never been reported.

To avoid a misdiagnosis, pathologist should be careful about the possible β-HCG and AFP expression by lymphoma cells especially at localization where germ cell tumors are commonly found.

(Key Words: Immunohistochemistry, Lymph Node, Neoplasm, Testes)

### ÖZET

Klasik olarak germ hücreli tümörlerde olumlu bulunan β-HCG (insan koryonik gonadotropinin beta alt ünitesi) ve AFP'in (alfa tetoprotein) malin lenfomada görülmesi beklenmedik bir durumdur.

---

Patoloji Laboratuvarı (Doç.Dr.Ü Bayol Lab.Şefi, Uz.Dr.B Tarcan,  
Uz.Dr.F.N Aktaş, Dr. T Balioğlu, Dr.G Uslu, Dr I Özeren)  
Üroloji Kliniği (Doç.Dr.F Zorlu Kli.Şefi, Dr.E Barış)  
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 35120 Yenişehir-İZMİR

Yazışma :Uz.Dr.B Tarcan

Biri primer diğeri yaygın testis tutulumu olan iki olguyu klinik, histolojik ve imündoku kimyasal olarak inceledik.

Neoplastik hücreler CD 45 (LCA), CD 20,  $\beta$ -HCG ve AFP ile sitoplazmik ve membranöz olarak güçlü boyanma gösterdiler.

$\beta$ -HCG'nin germ hücreli tümörler dışında birçok değişik malin tümörde de (sindirim sistemi, mesane, akciğer tümörleri) olumlu olabileceği birçok yazar tarafından bildirilmişse de; malin lenfomada bu ilginç durum tanımlanmamıştır.

Germ hücreli tümörlerin ayırıcı histopatolojik tanısında malin lenfomadaki  $\beta$ -HCG ve AFP boyanmanın önemini ve özellikle germ hücreli tümörlerde yanlış tanıdan kaçınılmasını vurgulamak istedik.

(Anahtar Sözcükler: İmündokukimya, Lenf Dügümü, Neoplazi, Testis)

Kötü huylu lenfoma hücrelerinin  $\beta$ -HCG ve AFP ile olumlu tepki vermesi alışılmadık bir bulgudur. Bilebildiğimiz kadarı ile  $\beta$ -HCG olumluluğu HTLV-1 (+) erişkin T-hücre lenfomalı üç Japon hasta ile bir İtalyan primer mediastinal büyük B hücreli hastada bildirilmiştir (1,2).  $\beta$ -HCG ve AFP ile imündokukimyasal boyanma izlediğimiz iki testis yerleşimli, büyük hücreli, B fenotipli lenfoma olgumuzu klinik, histolojik ve imündokukimyasal ayrıntıları ile sunmak istedik.

OLGU 1: A.K. 41 yaşında, erkek, tekstil işçisi

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniğine sağ testiste ağrısız şişlik, bel ağrısı yakınmaları ile başvuran (karantina no: 10712) hastada fizik bakı ve ultrasonografi ile testiste 6 cm. çaplı düzgün sınırlı kitle saptanması üzerine 7.7.1997'de yatırılarak sağ inguinal orşiyektomi yapılmıştı. Hastanın ameliyat öncesi serum  $\beta$ -HCG ve AFP değerlerine bakılmamıştı.

Orşiyektomi piyesinin (patoloji protokol no: 2816/97) makroskopik incelemesinde, olağan testis dokusunun seçilemediği, yerini 6.5 x 5 x 3 cm. boyutlarında yer yer nodüler desen gösteren gri-beyaz tümör dokusunun aldığı gözlemlendi. Mikroskopik incelemede, tüm testisi dolduran, epididim, tunika vaginalis ve spermatik kordon cerrahi sınırında devam eden, seminifer borucukları sarıp ortadan kaldıran, orta-büyük boyutta, hafif

pleomorfizm gösteren yuvarlak hücreli tümör yayımı izlendi. Bu histolojik özellikler ile tümörün on-Hodgkin lenfomanın (NHL) testis tutulumu olduğu kanısına varıldı.

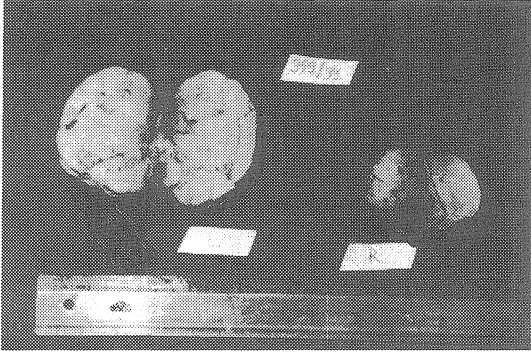
Ameliyattan bir ay sonra çekilen karın tomografisinde inguinal, ilyak ve paraaortik çok sayıda lenf düğümü saptandı. Kasık lenf düğümlerinden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisin (İİAB) de NHL lehine yorumlanması üzerine hasta kemoterapi programına alınmak üzere Tıbbi Onkoloji Kliniğine gönderildi.

OLGU 2: N.K. 42 yaşında erkek, kaynaççı.

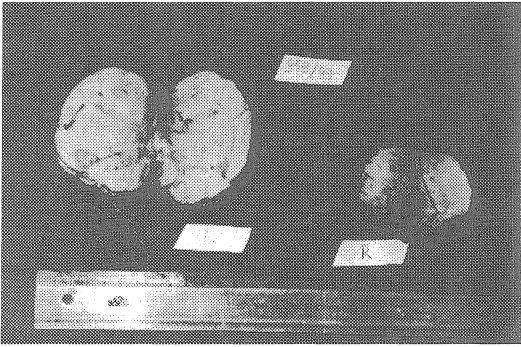
Çift taraflı testis büyümesi yakınması ile hastanemiz Üroloji Kliniğine başvuran hasta 27.1.1999'da yatırıldı. (karantina no:1493) Öz geçmişinde 6 yıldan beri tekrarlayan orşiepididimit öyküsü bulunmaktadır.

Fizik bakı ve ultrasonografide sol testiste 54 mm, sağ testiste 32 mm çapında kitleler saptanması ve serum germ hücre markırlarının ( $\beta$ -HCG 227 U/ml, AFP 25.3 ng/ml) yüksek bulunması üzerine hastaya iki taraflı germ hücreli tümör ön tanısı ile orşiyektomi yapıldı.

Makroskopik incelemede (patoloji protokol no 359/99) sağda 6x4x3 cm. solda 9x7x6 cm boyutlarında, kesit yüzleri benzer, solid kirli sarı-pembe renkli, balık eti görünümünde tümör dokusu izlendi (Resim 1). Mikroskopik incelemede testislerle sınırlı, yaygın büyük hücreli, yavaş yavaş eğilimi



RESİM 1: Çift taraflı tümörün makroskopik görünümü



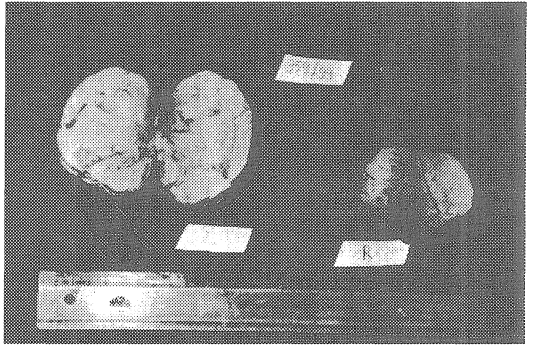
RESİM 2: Tümör - Seminifer tübül ilişkisi HE X100

göstermeyen, seminifer borucukları saran hücre yayımı NHL olarak yorumlandı (Resim 2).

Özellikle ikinci olguda ameliyat öncesi alınan serum  $\beta$ -HCG ve AFP düzeylerinin yüksek olması nedeniyle ayırıcı tanı açısından her iki olguya da imünohistokimyasal inceleme CD45, CD20, CD3, CD68, PANSİ-TOKERATİN AE1-AE 3, AFP,  $\beta$ -HCG DAKO dilüe LSAB2 (N serisi) antikorları ve DAKO LSAB2 (HRP) görüntüleme yöntemi ile yapılmıştır.

Her iki hastada da tümör hücreleri LCA ve CD 20 ile kuvvetli membranöz ve sitoplazmik boyanma gösterdi. CD3 ile kısmi zayıf boyanma izlenirken, pansitokeratin ve EMA ile olumsuz sonuç alındı. Tümör dokusunun içinde serpiştirilmiş tarzda CD 68 olumluluğu taşıyan hücrelerin reaktif histiyositlerle sınırlı olduğu kanısına varıldı.

İmünohistokimya sonuçları doğrultusunda her iki olguyu da B fenotipli büyük hücreli lenfoma olarak tanımladık. İmünohistokimyasal değerlendirmemizde bizleri şaşırtan bulgu tümörü hücrelerinin  $\beta$  - HCG ile daha

RESİM 3:  $\beta$ -HCG boyanması Pap x 100

RESİM 4: AFP boyanması Pap x400

güçlü olmak üzere  $\beta$ -HCG ve AFP ile boyanma göstermesiydi (Resim 3,4).

İkinci olgumuzun ileri tetkiklerinde başka bir bölgede patolojik bulguya rastlanmadığından primer testis lenfoması (ekstranodal evre 1e NHL) kabul edildi ve kemoterapi için Tıbbi Onkoloji Kliniğine gönderildi.

## TARTIŞMA

Lenfoid doku hücrelerinde  $\beta$ -HCG ve AFP varlığı beklenmedik bir durumdur. Aldığımız olumlu sonucun öncelikle teknik bir yanılğı olduğu varsayarak imünohistokimyasal incelemeyi değişik günlerde değişik tümör blokları üzerinde ve konu

hakkında bilgilendirmediğimiz patolog arkadaşlar eliyle defalarca tekrarladık. Sonuçların benzer olmasıyla olumlu boyanmanın doğruluğundan emin olduk. İlk olgumuzda serum  $\beta$ -HCG ve AFP değerlerine ulaşamamıştır. İkinci olgumuzda her iki onkofetal işaretleyicinin serum düzeyinin yüksekliği ve ameliyat sonrası normale dönmesi dokudaki bulgularımızla uyumluluk gösteriyordu.

Konu ile ilgili kaynaklara baktığımızda ilk kez Senba ve Watanabe tarafından imünodokümiyasal yöntemle üç T hücreli NHL olgusunda  $\beta$ -HCG varlığının gösterildiğini ve yazarların bazı lenfomaların izlemine  $\beta$ -HCG'nin kullanılabileceği önerisini gördük (1). Ayrıca birçok yazar  $\beta$ HCG'nin gonadal germ hücreli tümörler dışında da (sindirim sistemi, mesane, akciğer tümörleri) serum ve dokuda yüksek düzeyde bulunabileceğini bildirmişlerdir (3,8).

Kaynaklardaki en son yakın olgu Fraternali-Orciani ve arkadaşlarına aittir. Yazarlar bir medyastinal büyük B hücreli lenfoma olgusunda imünodokümiyasal olarak  $\beta$ -HCG ile olumlu yanıt aldıklarını ve bu tip NHL'nin sıklıkla germ hücreli tümörlerle karıştırılabileceğinden çok dikkatli olunması gerektiğini vurgulamaktadırlar. Bu olağan dışı durum yazarlarca açıklanmaya çalışıl-

mış ancak kesin bir sonuca varılamamıştır. Lenfoid hücrelerin malin teratom gibi daha ayrıntılı bir sürecin parçası olma olasılığı diğer tüm onkofetal markırların olumsuzluğu ile destek bulmamıştır.  $\beta$ -HCG ile ilgili genin bulunduğu kromozomda translokasyon veya aberasyon düşünmekle birlikte daha ileri çalışma yapamamışlardır (2). Biz olgularımızdaki  $\beta$ -HCG ve AFP birlikteliği karşısında az diferansiye bir teratomu gözden kaçırmamak için tümörlerden çok sayıda örnek aldık. Ancak gerek klinik gerekse histolojik özellikler az diferansiye bir teratom lehinde düşünmemize izin vermiyordu. Lenfoid kökenli hücrelerde AFP olumluğunu tanımlayan hiçbir yayına rastlamadık. Bu durum bir olasılıkla histolojik ve imünodokümiyasal özellikleri açıkça lenfoma tanısına uyan kitlelerde AFP veya  $\beta$ -HCG araştırma gereği duyulmamasına bağlanabilir. Bizler de bu ilginç bulguyu açıklama yönünde daha ileri bir inceleme yapamadık. Amacımız ender de olsa malin lenfoma hücrelerinde  $\beta$ -HCG ve AFP boyanmasının olasılığına, dolayısı ile germ hücreli tümörlerin sık görüldüğü bölgelerde yanlış tanıya yol açma riskine dikkat çekebilmek ve lenfoid kökenli hücrelerdeki bu aberan boyanmanın nedenlerini tartışmaya açabilmektir.

#### KAYNAKLAR

1. Senba M, Watanabe M. Ectopic production of beta subunit of human chorionic gonadotrophin in malignant lymphoma. *Zentrabl Pathol.* 1991 ; 137 : 402-4.
2. Fraternali-Orciani G, Folini B, Quainiffee G, et al. 2-HCG aberrant expression in primary mediastinal lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 1999 ; 23 (6) : 717-21.
3. Szturmowicz M, Wiatr, e, Sakowicz A, et al. Incidence of beta HCG elevation in serum of patients with small cell lung neoplasms and their prognosis. *Pneumonol Alogo pol.* 1995 ; 63 : 621-6.
4. Compo E, Palacin A, Benasco C, Quesada E, Cardesa A. Human chorionic gonadotrophin in colorectal Carcinoma. an Immunohistochemical study. *Cancer.* 1987 ; 59 : 1611-6.

5. Birkenfeld S, Noirman G, Krispin M, Schwartz S, Zakut H. The incidence and significance of serum HCG and CEA in patients with gastrointestinal malignant tumors. *Eur J Surg Oncol.* 1989 ; 15 : 103-8.
6. Nishimura R, Koizumi T, Morisue K, et al. Expression and secretion of the beta subunit of human chorionic gonadotrophin by bladder carcinoma in vivo and in vitro. *Cancer Res.* 1995 ; 55 : 1479-84.
7. Moller MB, Association of testicular Non-Hodgkin lymphomas with elevated serum levels of human chorionic gonadotrophin-like material. *Oncology.* 1996 ; 53 : 94-8.
8. Marcillac I, Troalen F, Bidart JM, et al. Free human mchorionic gonadotrophin beta subunit in gonadal and non-gonadal neoplasms. *Cancer Res.* 1992 ; 52 : 901-7.