

# Klinikopatologik dan Profil Imunohistokimia *Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma* dan Limfoma Hodgkin Nodular Sclerosis di Regio Mediastinum

Flora Dameria, Maria Francisca Ham, Agnes Stephanie Harahap  
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia  
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

Received : 11-11-2021

Accepted : 30-11-2021

Published : 30-01-2023

Penulis korespondensi: dr. Maria Francisca Ham, PhD., SpPA(K).

Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia  
Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta.

e-mail: mariafranciscaham@gmail.com; arolfairemad@gmail.com

## ABSTRAK

### Latar belakang

*Primary mediastinal large B-cell lymphoma* (PMBCL) dan limfoma Hodgkin nodular sclerosis (LHNS) merupakan limfoma tersering yang melibatkan mediastinum. Kedua limfoma ini memiliki kemiripan gambaran histopatologi. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis karakteristik histopatologi dan profil imunohistokimia (IHK) pada PMBCL dan LHNS.

### Metode

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif analitik dengan pengumpulan data dari arsip Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo periode 2014-2020. Data yang dikumpulkan berupa data klinis, slaid hematoxilin-eosin (HE) dan IHK, yang dinilai ulang oleh peneliti dan pembimbing. Data karakteristik histopatologi dianalisis secara statistik menggunakan *statistical package for the social sciences* versi 25.0 dengan uji *Chi-Square*.

### Hasil

PMBCL dan LHNS memiliki gambaran histopatologi serupa, berupa sel tumor dengan sebaran sel radang dan fibrosis; namun berbeda dalam arsitektur, jenis sel tumor, sel tumor bersitoplasma jernih, jenis sel radang dan fibrosis, dengan nilai  $p < 0,001$ . Perbedaan karakteristik adalah PMBCL menunjukkan arsitektur difus, sel dengan struktur sel *RS-like*, sitoplasma jernih/pucat, sebaran sel limfosit, dan fibrosis kompartemen. Sedangkan, LHNS menunjukkan arsitektur nodular, sel *Reed Sternberg*, sebaran sel radang campuran, dan fibrosis *band-like*. PMBCL memberikan hasil CD20, PAX5, MUM1 positif kuat, CD30 positif lemah, dan CD15 negatif; sedangkan LHNS memberikan hasil CD20 umumnya negatif, CD30 dan MUM1 positif kuat, PAX5 positif lemah, dan CD15 positif.

### Kesimpulan

Eksresi gen CD20, CD30, CD15, PAX5 dapat digunakan untuk membedakan PMBCL dan LHNS

**Kata kunci:** *Primary mediastinal large B-cell lymphoma*, limfoma Hodgkin nodular sklerosis, mediastinum.

## Clinicopathologic and Immunohistochemistry Profile of Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma and Hodgkin Lymphoma Nodular Sclerosis in Mediastinum

## ABSTRACT

### Background

Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) and Hodgkin nodular sclerosis (LHNS) lymphoma was the most common lymphomas involved the mediastinum. These two lymphomas had similar histopathological features. The purpose of this study was to analyzed clinical data, histopathological characteristics, and immunohistochemistry (IHC) profiles on PMBCL and LHNS.

### Methods

This is a retrospective study. Data was collected from archive of Anatomical Pathology Department, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia/Cipto Mangunkusumo Hospital in 2014-2020. The data collected included clinical data, hematoxylin-eosin (HE) and IHC slides and were reassessed by the researcher and supervisor. The histopathological characteristics data was analyzed statistically using *statistical package for the social sciences* version 25.0 with *Chi-Square* test.

### Results

PMBCL and LHNS have similar histopathological features, included the characteristics of tumor cells and infiltration of many fibrosis and inflammatory cells, but difference in architecture, tumor cell types, clear cytoplasmic tumor cells, inflammatory cell and fibrosis types, with  $p$  value  $< 0.001$ . The characterized differences of PMBCL showed diffuse architecture, some cells with RS-like cell structure, clear/pale cytoplasm, lymphocyte cell infiltration, and compartmental fibrosis. Whilst, LHNS showed nodular architecture, Reed Sternberg cells, mixed inflammatory cell infiltration, and band-like fibrosis. PMBCL showed CD20, PAX5, MUM1 strongly positive, CD30 weakly positive, and CD15 negative, while LHNS showed negative CD20, CD30 and MUM1 strongly positive, PAX5 weakly positive, and CD15 positive.

### Conclusion

Expression gen of CD20, CD30, CD15, PAX5 could used to differentiate PMBCL and LHNS.

**Key words:** *Primary mediastinal large B-cell lymphoma*, Hodgkin lymphoma nodular sclerosis, mediastinal

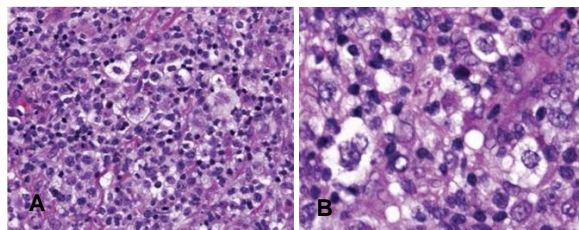
## PENDAHULUAN

Limfoma merupakan tumor ganas sistem hematopoetik yang terdiri atas proliferasi sel-sel prekursor limfoid maupun sel-sel limfoid matur. Limfoma terdiri atas limfoma non-Hodgkin (LNH) dan limfoma Hodgkin (LH).<sup>1,2</sup> Berdasarkan data *global cancer observatory* (Globocan) 2020 angka insidensi LNH dan LH di dunia masing-masing yaitu 544.352 dan 83.087, sedangkan angka kematian yaitu masing-masing 259.973 dan 23.376. Di Indonesia berdasarkan data Globocan 2020, angka insidensi LNH dan LH masing-masing termasuk urutan ke-7 dan ke-28 yaitu 4,1% dan 0,3% dari seluruh keganasan, sedangkan angka kematian masing-masing menempatkan urutan ke-9 dan ke-30.<sup>3</sup>

Limfoma non-Hodgkin memiliki beberapa sub tipe yang dapat berasal dari sel B, sel T dan sel natural killer (NK). Limfoma non-Hodgkin yang berasal dari sel B berdasarkan tahap maturasi adalah: (a) prekursor sel B yaitu limfoma limfoblastik sel B; (b) sel B pre sentrum germinativum yaitu *mantle cell lymphoma*; (c) sel B sentrum germinativum yaitu *follicular lymphoma*, *Burkitt lymphoma*, beberapa *primary mediastinal large B-cell lymphoma* (PMBCL), dan beberapa *diffuse large B-cell lymphoma* (DLBCL); (d) sel B post sentrum germinativum yaitu *marginal zone* dan *MALT lymphoma*, limfoma limfoplasmatik, *chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma* (CLL/SLL), plasma cell myeloma, beberapa PMBCL, dan beberapa DLBCL; (e) sel T prekursor dan sel NK yaitu limfoma/leukemia limfoblastik sel T berasal dari prekursor sel T; (f) sel T matur dan sel NK yaitu *peripheral (mature) T cell and NK-cell lymphoma/leukaemia*.<sup>2-4</sup>

*Primary mediastinal large B-cell lymphoma* (PMBCL) merupakan tumor limfoid yang terhitung kira-kira 2-4% dari keseluruhan LNH, yang berasal dari *lineage* sel B pada sentrum germinativum atau post-germinativum, dan lebih sering ditemukan pada perempuan 30-40 tahun dengan usia median 30-35 tahun.<sup>4-6</sup> Manifestasi klinis PMBCL berupa massa di anterosuperior mediastinum berukuran besar, 60-70% berukuran >10 cm yang dapat meluas ke paru, pleura, perikardium dan keluar dari mediastinum mengenai ginjal, kelenjar adrenal, hati dan otak; kadang-kadang ditemukan limfadenopati pada mediastinum, klavikula dan servikal; disertai sindroma vena kava superior (SVKS), dengan lesi berukuran kecil sampai besar. Walaupun belum

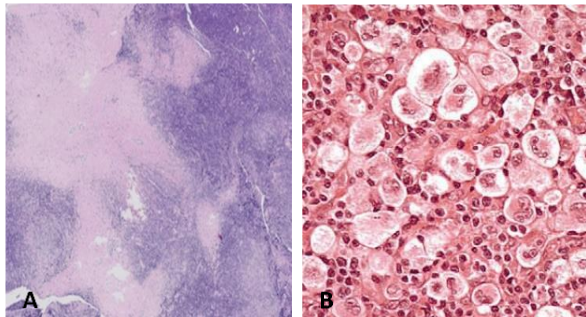
tampak manifestasi klinis SVKS, kadang-kadang pada pemeriksaan CT-scan sudah ditemukan adanya gambaran kompresi vena kava superior yang agresif, dengan angka kesintasan 5 tahun yaitu 46% dengan kemoterapi dan jika terapi dikombinasikan dengan radioterapi, angka kesintasan 3 tahun menjadi 82%.<sup>7-9</sup> Gambaran histopatologi menunjukkan arsitektur difus dan sebagian *vaguely* nodular, sel berukuran sedang sampai besar dengan sitoplasma pucat hingga jernih. Pada beberapa kasus ditemukan sel mirip sel Hodgkin-RS atau *multilobated*, dengan sebaran limfosit dan fibrosis berupa serat kolagen tipis berbentuk kompartemen (struktur alveolar) (Gambar 1).<sup>4,6,8</sup> Pada pemeriksaan imunohistokimia, ekspresi CD19, CD20, CD79a, CD22, PAX5, BOB1, OCT2, PU1, BCL6 menunjukkan hasil positif; ekspresi CD30 menunjukkan hasil positif lemah; ekspresi MUM1, CD45, CD23, p63, MAL menunjukkan hasil positif; ekspresi CD15, BCL2 dan CD10 menunjukkan hasil negative; ekspresi BCL2 dan CD10 menunjukkan hasil positif; sedangkan ekspresi Ki67 menunjukkan indeks proliferasi tumor 40-90%.<sup>5,6,8,10,11</sup>



Gambar 1. *Primary mediastinal large B-cell lymphoma*. A. Arsitektur difus dengan fibrosis kompartemen (HE 100 kali). B. Sel tumor berukuran sedang sampai besar, sebagian berbentuk RS-like dengan sitoplasma pucat/jernih (HE 400 kali).<sup>8</sup>

Limfoma Hodgkin (LH) berasal dari *lineage* sel B sentrum germinativum, sebanyak 10% dari keseluruhan limfoma, yang dibagi 2 tipe utama yaitu *nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma* (5-10%) dan limfoma Hodgkin klasik (90-95%). Limfoma Hodgkin klasik (LHK) dibagi 4 sub tipe, yaitu limfoma Hodgkin nodular sclerosis (LHNS), limfoma Hodgkin *mixed cellularity* (LHMC), limfoma Hodgkin *lymphocyte-rich*, dan limfoma Hodgkin *lymphocyte-depleted*.<sup>12,13</sup> sedang yang melibatkan mediastinum adalah LHNS (95%) dan LHMC (<5%).<sup>5,7,10</sup>

Limfoma Hodgkin nodular sclerosis (LHNS) memiliki predileksi usia bimodal yaitu usia awal 20 tahun dan 60 tahun, dengan rentang usia tersering 15-34 tahun; dan lebih sering pada perempuan.<sup>2,14-16</sup> Gambaran histopatologi menunjukkan sel RS dan variannya sel lakunar, sebulan sel radang dan fibrosis *band-like* ataupun fibrosis interstisial (Gambar 2).<sup>14,15,17,18</sup> Secara klinis, sebanyak 50% LHNS yang mengenai regio menunjukkan adanya massa berukuran >10 cm, yang meliputi kelenjar getah bening (95%), yaitu regio leher (60-80%), mediastinum (50-60%), aksila (30%), dan paraaorta; sedangkan yang meliputi ektranodal (5%), yaitu regio mediastinum (60%) dan limpa (20%).<sup>2,17,18</sup> Pada pemeriksaan IHK, ekspresi CD20, CD45, CD79a menunjukkan hasil negatif karena terjadi kerusakan program sel B, ekspresi CD30, CD15 menunjukkan hasil positif, dan ekspresi PAX5 menunjukkan positif lemah.<sup>16,19-21</sup>



Gambar 2. Limfoma Hodgkin nodular sklerosis (LHNS). A. Arsitektur nodular dengan fibrosis *band-like* (HE 100 kali). B. Sel tumor berupa sel RS terutama varian sel lakunar dengan sebulan sel radang campuran (HE 400 kali).<sup>14,16</sup>

Tipe limfoma terbanyak di mediastinum, yang berasal dari sel B, dan memiliki kemiripan dalam gambaran histopatologi adalah PMBCL dan LHNS.<sup>8</sup> Lesi di mediastinum sulit untuk dijangkau dan sediaan yang didapat umumnya memberikan detail arsitektur yang terbatas, sklerosis, dan artefak distortik. Korelasi antara klinis, gambaran histopatologi dan profil IHK sangat dibutuhkan untuk menegakkan diagnosis lesi di mediastinum.<sup>7</sup>

Telaah retrospektif ini bertujuan untuk menganalisis karakteristik histopatologi dan profil imunohistokimia (IHK) pada PMBCL dan LHNS di

Departemen PA FKUI/RSCM sejak tahun 2014 sampai 2020.

**METODE**

Penelitian retrospektif ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan desain penelitian potong lintang. Pengambilan data kasus ini didapatkan dari arsip Departemen Patologi Anatomi (PA) Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI)/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) periode Januari 2014-Desember 2020. Pada semua kasus PMBCL dan LHNS diperiksa data klinis yang meliputi usia, jenis kelamin, lokasi dan cara pengambilan jaringan (operasi atau biopsi), serta keterlibatan KGB, dan organ lainnya. Kriteria inklusi adalah semua kasus PMBCL dan LHNS yang memiliki keterlibatan regio mediastinum yang sebelumnya telah dilakukan pemeriksaan histopatologi dan IHK. Sedangkan kriteria eksklusi adalah kasus dengan formulir identitas pasien, slaid histopatologi dan slaid IHK yang tidak lengkap ataupun kondisi slaid yang tidak layak untuk dinilai ulang. Pembacaan ulang slaid Hematoksilin-Eosin dan IHK dilakukan oleh dua orang yaitu peneliti dan pembimbing secara tersamar.

Kriteria gambaran histopatologi yang dinilai adalah arsitektur tumor (difus atau nodular), ukuran sel tumor (kecil, sedang atau besar), inti sel tumor (monoton, ireguler/pleomorfik), anak inti (ada atau tidak), sitoplasma (banyak atau sedikit), sebulan sel radang (limfosit atau campuran), jaringan nekrosis, dan jenis fibrosis (kompartemen, *band-like* atau campuran). Data-data akan dianalisis menggunakan *statistical package for the social sciences* (SPSS) versi 25.0 dengan uji *Chi-Square* ( $p$ -value <0,05). Data yang tidak memenuhi syarat untuk uji *Chi-Square* akan menggunakan uji *Fisher's exact* sebagai alternatif.

Penilaian ekspresi gen pada sel tumor berdasarkan persentase sel tumor yang positif (difus, fokal, negatif), intensitas (lemah, sedang, kuat) dan pola positivitas (inti, membran, sitoplasma, zona golgi). Ekspresi CD20 positif bila terpulas pada membrane; ekspresi CD30 positif bila terpulas pada membran dan/ atau tanpa zona golgi; ekspresi CD15 positif bila terpulas pada membran dan zona golgi; ekspresi PAX5 dan MUM1 positif bila terpulas pada inti. Sedangkan ekspresi CD20, CD30, dan CD15 negatif jika tidak mewarnai membran atau membran terwarnai

terputus-putus; sedangkan ekspresi PAX5 dan MUM1 negatif jika tidak mewarnai inti.

**HASIL**

Berdasarkan data arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM sejak Januari 2014-Desember 2020 ditemukan 21 kasus diagnosis PMBCL dan 105 kasus diagnosis LHNS yang sudah dilakukan pemeriksaan dan pengamatan ulang gambaran histopatologi dan IHK, dengan hasil PMBCL sebanyak 16 kasus dan LHNS sebanyak 28 kasus yang memenuhi kriteria inklusi.

**Karakteristik demografik PMBCL dan LHNS dengan keterlibatan regio mediastinum**

Tabel 1. Karakteristik demografik PMBCL dan LHNSI.

Variabel	PMBCL n=16 (%)	LHNS n=28 (%)
Usia		
0-10	0	1 (3,57)
11-20	0	6 (21,43)
21-30	10 (62,5)	11 (39,29)
31-40	3 (18,75)	7 (25)
41-50	2 (12,5)	2 (7,14)
>50	1 (6,25)	1 (3,57)
Jenis kelamin		
Laki-laki	11 (68,75)	17 (60,71)
Perempuan	5 (31,25)	11 (39,29)

PMBCL: *primary mediastinal large B-cell lymphoma*,  
 LHNS: limfoma Hodgkin nodular sklerosis.

Kasus PMBCL ditemukan pada rentang usia yaitu 21-61 tahun, dengan jumlah kasus terbanyak pada 21-30 tahun berjumlah 10 kasus (62,5%), dan pada laki-laki berjumlah 11 kasus (68,75%). Sedangkan, kasus LHNS didapatkan pada rentang usia 8-52 tahun, dengan jumlah kasus terbanyak pada 21-30 tahun berjumlah 11 kasus (39,29%) dan pada laki-laki berjumlah 17 kasus (60,71%). (Tabel 1)

Tabel 2 menunjukkan cara, lokasi pengambilan, dan keterlibatan KGB pada PMBCL

dan LHNS. Cara pengambilan jaringan tumor PMBCL melalui tindakan biopsi berjumlah 9 kasus (56,25%), tindakan operasi berjumlah 5 (31,25%) kasus, 2 (12,5%) kasus lainnya tidak ada data. Lokasi jaringan tumor pada kasus PMBCL, yang diambil di regio mediastinum sebanyak 13 (81,25%) kasus dan di regio non-mediastinum 3 (18,75%) kasus. Tumor PMBCL yang melibatkan KGB mediastinum sebanyak 0 (0%) kasus, di leher sebanyak 1 (6,25%) kasus, aksila 1 (6,25%) kasus, dan supraklavikula 1 (6,25%) kasus, paraaorta 1 (6,25%) kasus dan iliaka 0 (0%) kasus. Cara pengambilan jaringan tumor pada kasus LHNS yaitu melalui tindakan biopsi sebanyak 12 (42,86%) kasus, operasi sebanyak 6 (21,43%) kasus, dan 10 (35,71%) kasus tidak ada data. Lokasi pengambilan jaringan tumor LHNS, yang diambil di regio mediastinum sebanyak 8 (28,57%) kasus, di regio non-mediastinum sebanyak 16 (57,14%) kasus, 4 (14,29%) kasus tidak ada data. Tumor LHNS yang melibatkan KGB mediastinum sebanyak 8 (28,57%), leher sebanyak 20 (71,43%) kasus, aksila 11 (39,29%) kasus, klavikula 13 (46,43%) kasus, paraaorta 9 (32,14%) kasus, dan iliaka 1 (3,57%) kasus

Tabel 2. Cara, lokasi pengambilan, dan keterlibatan KGB pada PMBCL dan LHNS.

Variabel	PMBCL n=16 (%)	LHNS N=28 (%)
Cara Pengambilan		
Biopsi	9 (56,25)	12 (42,86)
Operasi	5 (31,25)	6 (21,43)
Tidak ada data	2 (12,5)	10 (35,71)
Lokasi Pengambilan		
Mediastinum	13 (81,25)	8 (28,57)
Non-mediastinum	3 (18,75)	16 (57,14)
Tidak ada data	0	4 (14,29)
Keterlibatan KGB		
Mediastinum	0	8 (28,57)
Leher	1(6,25)	20 (71,43)
Aksila	1(6,25)	11 (39,29)
Klavikula	1(6,25)	13 (46,43)
Paraaorta	1(6,25)	9 (32,14)
Iliaka	0	1 (3,57)

PMBCL: *primary mediastinal large B-cell lymphoma*,  
 LHNS: limfoma Hodgkin nodular sklerosis.

**Gambaran histopatologi dan profil imunohistokimia**

Tabel 3. Karakteristik histopatologi PMBCL dan LHNS.

Karakteristik	PMBCL	LHNS	p value
	n=16 (%)	n=28 (%)	
Arsitektur			P<0,001*
Difus	15 (94)	0	
Vaguely Nodular	1 (6)	28 (100)	
Ukuran sel tumor			p=0,169*
Besar	12 (75)	26 (93)	
Sedang	4 (25)	2 (7)	
Kecil	0	0	
Inti sel tumor			NA
Monoton	0	0	
Ireguler/pleomorfik	16 (100)	28 (100)	
Anak inti			NA
Ada	16 (100)	28 (100)	
Tidak ada	0	0	
RS/RS-like			P<0,001*
Ada	6 (37,5)	28 (100)	
Tidak ada	10 (62,5)	0	
Sitoplasma			p=0,185*
Dominan	13 (81,3)	28(100)	
Tidak dominan	3 (18,7)	0	
Sel tumor bersitoplasma jernih			P<0,001*
Ada	12 (75)	1 (3,6)	
Tidak ada	4 (25)	27 (96,4)	
Sebukan sel radang			P<0,001*
Campuran	1 (6)	22 (78,6)	
Limfosit	15 (94)	6 (21,4)	
Nekrosis			p=1,000*
Ada	4 (25)	7 (25)	
Tidak ada	12 (75)	21 (75)	
Fibrosis			P<0,001**
Kompartemen	11 (68,7)	0	
<i>Band-like</i>	0	19 (67,8)	
Campuran	5 (31,3)	9 (32,2)	

RS: Reed Sternberg, PMBCL: *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, LHNS: limfoma Hodgkin nodular sklerosis

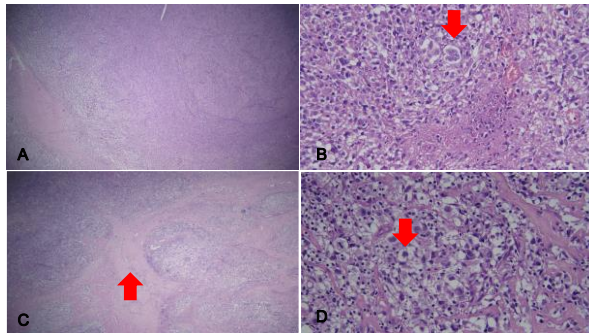
\* Uji Fisher's exact

\*\* Uji *Chi-Square*

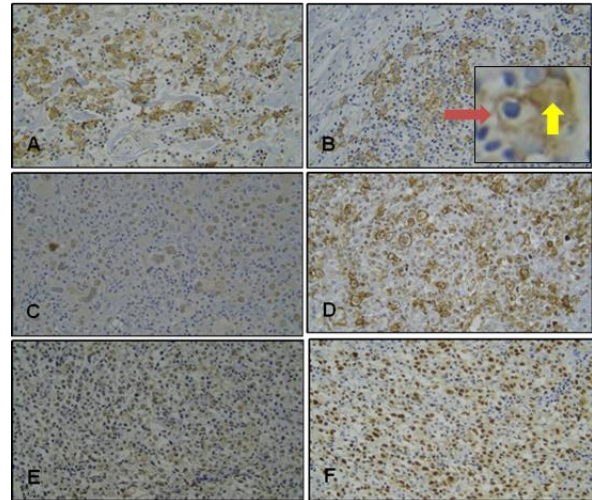
Tabel 3 menunjukkan hasil penelitian karakteristik histopatologi PMBCL dan LHNS, sebagai berikut: gambaran histopatologi PMBCL menunjukkan arsitektur difus 15 kasus (94%) dan *vaguely* nodular 1 kasus (6%); ukuran sel tumor besar 12 kasus (75%), sedang 4 kasus (25%); inti sel tumor ireguler/pleomorfik 16 kasus (100%); disertai anak inti 16 kasus (100%); dengan RS/RS-like 6 kasus (37,5%), tanpa RS-like 10 kasus (62,5%); sitoplasma dominan 13 kasus (81,3%), tidak dominan 3 kasus (18,7%); sitoplasma jernih 12 kasus (75%), tanpa sitoplasma 4 kasus (25%); sebukan sel radang campuran 1 kasus (6%), sebukan limfosit berjumlah 15 kasus (94%); disertai nekrosis 4 kasus (25%), tanpa nekrosis 12 kasus (75%); fibrosis kompartemen 11 kasus (68,7%),

campuran 5 kasus (31,3%). Sedangkan, gambaran histopatologi LHNS menunjukkan arsitektur nodular 28 kasus (100%); ukuran sel tumor besar 26 kasus (93%), sedang 2 kasus (7%); inti sel tumor yang ireguler/pleomorfik 28 kasus (100%); disertai anak inti 28 kasus (100%); dengan RS/RS-like 28 kasus (100%); sitoplasma dominan 28 kasus (100%); sitoplasma jernih 1 kasus (3,6%), tanpa sitoplasma 27 kasus (96,4%); sebukan sel radang campuran 22 kasus (78,6%), sebukan limfosit 6 kasus (21,4%); disertai nekrosis 7 kasus (25%), tanpa nekrosis 21 kasus (75%); fibrosis *band-like* 19 kasus (67,8%), campuran 9 kasus (32,2%). Gambaran histopatologi PMBCL dan LHNS dapat dilihat di Gambar 4.





Gambar 3. A-B. *Primary mediastinal large B-cell lymphoma*. A. Arsitektur difus dan *vaguely nodular* (HE 40 kali). B. Sel tumor dengan sebagian inti *RS-like* (panah merah), sitoplasma pucat/jernih. Ditemukan juga fibrosis berupa kompartemen diantaranya serta latar belakang sel radang limfosit (HE 400 kali). C-D. Limfoma Hodgkin nodular sklerosis. C. Arsitektur nodular disertai fibrosis *band-like* (panah merah) (HE 40 kali). D. Sel tumor berupa sel RS varian sel lakunar (panah merah) dengan sebagian sitoplasma jernih, latar belakang sel radang limfosit (HE 400 kali).



Gambar 4. Profil imunohistokimia LHNS: A. CD30 positif kuat di membrane (400 kali). B. CD15 positif kuat di membran (panah merah) dan area golgi sitoplasma (panah kuning) (400 kali). C. PAX5 positif lemah di inti (400 kali). Profil Imunohistokimia PMBCL: D. CD20 positif difus dengan intensitas kuat di membran (400 kali). E. CD30 positif fokal dengan intensitas lemah di membran (400 kali). F. PAX5 positif difus dengan intensitas kuat di inti (400 kali).

Tabel 4. Profil imunohistokimia PMBCL dan LHNS

	CD20 n (%)	CD30 n (%)	CD15 n (%)	PAX5 n (%)	MUM1 n (%)
PMBCL (n=16)	15 (93,75)	12 (75)	0	16 (100)	16 (100)
LHNS (n=28)	3 (10,71)	28 (100)	12 (42,86)	27 (96,43)	28 (100)

PMBCL: *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, LHNS: limfoma Hodgkin nodular sklerosis.

Tabel 4 menunjukkan profil imunohistokimia pada tumor PMBCL dan LHNS, sebagai berikut: pulasan CD20 positif pada 15 (93,75%) kasus, pulasan CD30 positif pada 12 kasus, PAX5 positif pada 16 (100%) kasus, pada MUM1 positif pada 16 (100%) kasus, pada pulasan CD15 negatif pada 0 kasus. Sedangkan, tumor LHNS menunjukkan pulasan CD20 positif pada 3 (10,71%) kasus, pulasan CD30 positif pada 28 (100%) kasus, pulasan CD15 positif pada 12 (42,86%), pulasan PAX5 positif pada 27 (96,43%) kasus dan pulasan MUM1 positif pada 28 (100%) kasus.

**DISKUSI**

Pada telaah ini, kasus PMBCL ditemukan pada rentang usia yaitu 21-61 tahun, dengan jumlah kasus terbanyak pada 21-30 tahun berjumlah 10 kasus (62,5%), dan pada laki-laki

berjumlah 11 kasus (68,75%). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan kasus PMBCL lebih banyak terjadi pada laki-laki kelompok usia 21-30 tahun, dengan variasi pada perempuan usia muda 30-40 tahun dengan nilai median 30-35 tahun.<sup>4-6</sup> Sedangkan, kasus LHNS didapatkan pada rentang usia 8-52 tahun, dengan jumlah kasus terbanyak pada 21-30 tahun berjumlah 11 kasus (39,29%) dan pada laki-laki berjumlah 17 kasus (60,71%). Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa LHNS lebih sering pada laki-laki kelompok usia 20-34 tahun.<sup>18</sup>

Pada telaah ini, seluruh kasus PMBCL melibatkan regio mediastinum dan KGB leher, klavikula, aksila, paraaorta serta regio intrakranial. Hal ini sesuai dengan laporan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa PMBCL melibatkan mediastinum, meluas ke paru, pleura, dan

pericardium, serta keluar dari mediastinum mencapai klavikula, leher, ginjal, kelenjar adrenal, hati dan otak.<sup>7,9</sup> Sedangkan, LHNS melibatkan regio mediastinum baik berupa KGB maupun ekstranodal yaitu sebanyak 8 % kasus. LHNS juga melibatkan KGB lainnya yaitu leher, aksila, klavikula, paraaorta, dan iliaka. Hal ini didukung oleh beberapa penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa LHNS melibatkan mediastinum dan ekstranodal, KGB leher, aksila, paraorta, dan organ-organ viscera yaitu limpa dan hati.<sup>2,17,18</sup>

Pada telaah kasus PMBCL dan LHNS secara histopatologi menunjukkan gambaran arsitektur yang berbeda, yaitu sel RS/RS-like, sitoplasma, sel jernih, latar belakang, dan fibrosis, masing-masing secara statistik memberikan nilai  $p < 0,001$ . Namun, karakteristik inti dan anak inti sel tumor tidak dapat dianalisis, karena seluruh sel tumor pada PMBCL dan LHNS memiliki inti yang ireguler/pleomorfik dan memiliki anak inti. Kasus PMBCL sebagian besar memiliki arsitektur difus (94%), namun terdapat 1 kasus dengan arsitektur *vaguely* nodular. LHNS seluruhnya dengan arsitektur nodular (100%). Sel pada PMBCL sebagian berbentuk *lobulated* yang menyerupai sel RS (RS-like) yaitu sebanyak 37,5% kasus, sedangkan sel RS dengan varian sel lakunar paling dominan ditemukan pada LHNS. Sel tumor pada PMBCL umumnya memiliki sitoplasma jernih (75%), sedangkan hanya 1% kasus LHNS dengan sel tumor bersitoplasma jernih. Latar belakang PMBCL umumnya berupa hanya sel radang limfosit (94%), sedangkan LHNS memiliki latar belakang banyak sel radang meliputi sel limfosit, histiosit, sel plasma, eosinofil, dan neutrofil (78,5%), sisanya hanya terdiri atas sel limfosit. Gambaran fibrosis yang paling sering ditemukan pada PMBCL yaitu fibrosis kompartemen (68,7%) dan campuran dengan fibrosis *band-like* (31,3%). Hal ini serupa dengan beberapa penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa gambaran histo-patologi PMBCL memiliki arsitektur difus.<sup>4,6,7,9</sup> Penelitian lain melaporkan beberapa kasus PMBCL dengan arsitektur nodular,<sup>8,22</sup> serta adanya sel tumor PMBCL berukuran besar dengan sebagian membentuk struktur RS-like (*lobulated*), sitoplasma pucat/jernih dengan latar belakang berupa sel radang limfosit dan fibrosis dengan struktur kompartemen serta dapat ditemukan nekrosis pada beberapa kasus.<sup>4,6-9,22</sup> Gambaran fibrosis *band-like* merupakan salah satu syarat LHNS. namun dapat juga memberikan

gambaran fibrosis campuran yaitu *band-like* dan kompartemen. Hal ini sesuai penelitian sebelumnya yang melaporkan arsitektur nodular dengan minimal 1 area nodular dikelilingi oleh *band-like* fibrosis. Sel tumor berupa sel RS dan variannya dengan ukuran inti besar, inti ireguler/pleomorfik, sitoplasma relatif banyak. Latar belakang berupa sel-sel radang yang terdiri atas sel limfosit, histiosit, sel plasma, eosinofil, dan neutrofil. Gambaran fibrosis dapat berupa kombinasi fibrosis *band-like* dan kompartemen.<sup>14,15,17,18</sup>

Menurut cara pengangkatan massa jaringan, pada kasus PMBCL dilakukan biopsi dengan lokasi pengambilan tersering di mediastinum, leher, aksila, dan supraklavikula, karena lesi PMBCL umumnya berlokasi di mediastinum. Jika area lain terlibat, maka pengangkatan massa dilakukan dari area superfisial, dikarenakan regio mediastinum sulit dijangkau. Cara pengambilan jaringan tumor terbanyak pada kasus LHNS yaitu biopsi dengan lokasi tersering di regio leher, karena LHNS lebih banyak mengenai KGB leher. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa pada tumor PMBCL, tindakan biopsi sering dilakukan di regio mediastinum, leher, aksila, dan supraklavikula, karena umumnya lesi PMBCL berlokasi di mediastinum.<sup>19,20</sup> Sedangkan pada tumor LHNS, biopsi sering dilakukan di regio leher, karena LHNS lebih sering terjadi di regio KGB leher.<sup>21-23</sup>

Hasil pemeriksaan imunohistokimia pada tumor PMBCL dan LHNS, menunjukkan hasil pulasan CD20 positif pada 15 (93,75%) kasus, pulasan CD30 positif pada 12 kasus, PAX5 positif pada 16 (100%) kasus, pada MUM1 positif pada 16 (100%) kasus, pada pulasan CD15 negatif pada 0 kasus. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa tumor PMBCL menunjukkan hasil pemeriksaan imunohistokimia positif pada CD19, CD20, CD79a, CD22, PAX5, BOB1, OCT2, PU1, BCL6. Selain itu, 80% kasus memberikan hasil positif lemah pada antibodi CD30, 70% memberikan hasil positif pada MUM1, CD45, CD23, p63, MAL; hasil negative pada pulasan CD15, BCL2 dan CD10; hasil positif pada beberapa pulasan BCL2 dan CD10; serta 40-90% Indeks proliferasi tumor PMBCL (Ki67).<sup>5,6,8,10,11</sup> Sedangkan, tumor LHNS menunjukkan pulasan CD20 positif pada 3 (10,71%) kasus, pulasan CD30 positif pada 28 (100%) kasus, pulasan CD15 positif pada 12 (42,86%), pulasan PAX5 positif pada 27 (96,43%)

kasus dan pulasan MUM1 positif pada 28 (100%) kasus. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang melaporkan adanya kasus LHNS dengan penanda PAX5 negatif yang berkaitan dengan prognosis yang buruk dan risiko terjadinya relaps, serta adanya hasil negatif pada pulasan CD20, CD45, CD79a, namun positif pada pulasan CD30, CD15, dan positif lemah pada PAX5<sup>16,19-21, 23,24</sup>

**KESIMPULAN**

Eksresi gen CD20, CD30, CD15, PAX5 dapat digunakan untuk membedakan PMBCL dan LHNS.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Storck K, Brandstetter M, Keller U, Knopf A. Clinical presentation and characteristics of lymphoma in the head and neck region. *Head Face Med.* 2019; 15:1.
2. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. *Prim Care.* 2016; 43:661-75.
3. World Health Organization. Estimated cancer incidence and mortality and prevalence worldwide in 2020 [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2020 [cited 2021 Jun 21]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/>
4. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, Yu X, Gaulard P, Gascoyne RD, *et al.* Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med.* 2003; 198:851-62.
5. Iwanicka AD, Walewski JA. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2014; 9:273-83.
6. Aggarwal R, Rao S, Dhawan S, Bhalla S, Kumar A, Chopra P. Primary mediastinal lymphomas, their morphological features and comparative evaluation. *Lung India.* 2017; 3:19-24.
7. Oviedo SP, Moran CA. Primary mediastinal nodal and extranodal non-Hodgkin lymphomas: current concepts, historical evolution, and useful diagnostic approach: part 1. *Adv Anat Pathol.* 2019; 26:346-70.
8. Gaulard P, Harris NL, Pileri SA, Stein H, Kovrigina AM, Jaffe ES, *et al.* Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. In: Swarlow SH, Campo E, Harris NH, Jaffe

ES, Pileri SA, Stein H, *et al*, editors. World Health Organization classification of tumours of hematopoetic and lymphoid tissue.4th. Lyon: IARC Press; 2017.p.314-6.

9. Oviedo SP, Moran CA. Primary mediastinal classical Hodgkin lymphoma. *Adv Anat Pathol.* 2016; 23:285-309.
10. Salama ME, Rajan MM, Inamdar K, Tripp SR, Perkins SL. The value of CD23 expression as an additional marker in distinguishing mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma from Hodgkin lymphoma. *Int J Surg Pathol.* 2010; 18:121-8.
11. Jaffe ES, Campo E, Harris NL, Pileri SA, Stein H, Swerdlow SH. Introduction and overview of the classification of lymphoid neoplasms. In: Swarlow SH, Campo E, Harris NH, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, *et al*, editors. World Health Organization classification of tumours of hematopoetic and lymphoid tissue.4th. Lyon: IARC Press; 2017.p.189-98.
12. Kaseb H, Babiker HM. Hodgkin lymphoma. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
13. Stein H, Pileri SA, Weiss LM, Poppema S, Gascoyne RO, Jaffe ES. Hodgkin lymphoma. In: Swarlow SH, Campo E, Harris NH, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, *et al*, editors. WHO classification of tumours of hematopoetic and lymphoid tissue.4th. Lyon: IARC Press; 2017.p.423-42.
14. Piris AP, Medeiros J, Chang KC. Hodgkin lymphoma: a review of pathological features and recent advances in pathogenesis. *Pathology.* 2020; 52:154-65.
15. Connors JM, Cozen W, Steidl C, Carbone A, Hoppe RT, Flechtner HH, *et al.* Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6:61.
16. Schnitzer B. Hodgkin lymphoma. *Hemato Oncol Clin N Am.*2009; 23:747-68.
17. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68:116-132.
18. Eberle FC, Mani H, Jaffe ES. Histopathology of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J.* 2009; 15:129-37.
19. Karube K, Niino D, Kimura Y, Ohshimo K. Classical Hodgkin lymphoma, lymphocyte depleted type: clinicopathological analysis and prognostic comparison with other types of



- classical Hodgkin lymphoma. *Pathol Res Pract.* 2013; 209:201-7.
20. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol.* 2019; 184:45-59.
  21. Maeshima AM, Taniguchi H, Miyamoto KI, Fukuhara S, Munakata W, Maruyama D, *et al.* Prognostic significance of immunophenotypes and a nodular pattern in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Pathol Int.* 2014; 64:382-7.
  22. Hoeller S, Zihler D, Zlobec I, Obermann EC, Pileri SA, Dirnhofer S, *et al.* BOB.1, CD79a and cyclin E are the most appropriate markers to discriminate classical Hodgkin's lymphoma from primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Histopathology.* 2010; 56:217-28.
  23. Jaffe ES. Anaplastic large cell lymphoma: the shifting sands of diagnostic hematopathology. *Mod Pathol.* 2001; 14:219-28.
  24. Betts EV, Dwyre DM, Wang HY, Rashidi HH. PAX5-Negative Classical Hodgkin Lymphoma: A Case Report of a Rare Entity and Review of the Literature. *Case Rep Hematol.* 2017; 2017:7531729.