

## Laporan Kasus

### MEDIASTINAL GRAY ZONE LYMPHOMA DENGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI MIRIP HODGKIN LYMPHOMA

Diah Prabawati Retnani\*✉, Eviana Norahmawati\*

#### Abstrak

*Mediastinalgray zone lymphoma (MGZL) adalah limfoma sel B yang tidak dapat diklasifikasikan sebagai Hodgkin lymphoma (HL) maupun Non Hodgkin lymphoma (NHL). MGZL dapat terdiagnosis sebagai Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma (NSCHL) karena kemiripan gambaran histopatologiknya. Untuk menegakkan diagnosis yang akurat diperlukan pemeriksaan imunohistokimia (IHK). Seorang wanita muda dengan keluhan massa di supraklavikula disertai nyeri dada, batuk dan demam menjalani serangkaian pemeriksaan di Laboratorium Patologi Anatomi RS Saiful Anwar Malang. Hasil CT-scan toraks mendeteksi adanya massa mediastinum anterosuperior dengan efusi pleura bilateral. Pasien menjalani reseksi kedua massa tersebut dan hasil pemeriksaan histopatologik menunjukkan gambaran fibrous band tebal, sel Lakunar-like berlatar belakang sel radang mendukung diagnosis NSCHL. Hasil pemeriksaan IHK menunjukkan CD20 dan CD30 positif kuat sehingga pasien didiagnosis sebagai MGZL. Dari kasus ini dapat disimpulkan bahwa pada pasien dewasa muda dengan tumor mediastinum dan supraklavikula yang menunjukkan gambaran klinis dan histopatologi NSCHL-like perlu dipertimbangkan adanya diagnosis MGZL .*

Kata kunci: mediastinal gray zone lymphoma.

### MEDIASTINAL GRAY ZONE LYMPHOMA MIMICKING HODGKIN LYMPHOMA

#### Abstract

Mediastinal gray zone lymphoma (MGZL) is B cell lymphoma which can not be classified as Hodgkin lymphoma (HL) or non Hodgkin lymphoma (NHL). MGZL can be misinterpreted as nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma (NSCHL) because of their similar histopathologic features. Immunohistochemistry examination is important to make accurate diagnosis. A young woman presented with supraclavicular mass, chest pain, and cough with fever underwent pathology anatomical examination at RS Saiful Anwar Malang. CT-scan imaging detected an antero-superior mediastinal mass with bilateral pleural effusion. The patient underwent resection both of and the histopathological examination showed features of thick fibrous band, Lakunar-like cells mixed with inflammatory cells as background supported the diagnosis of NSCHL. Immunohistochemistry panel revealed strong positive for CD20 and CD30, then diagnosis of MGZL was made. As conclusion, in the case of young adult patient with mediastinal and supraclavicular mass which show clinical and histopathological features of NSCHL-like should still consider MGZL as diagnosis.

Keywords: mediastinal gray zone lymphoma.

\* Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

✉Email: dpretnani@gmail.com

## Pendahuluan

*Gray zone lymphoma* (GZL) adalah entitas limfoma sel B yang sangat jarang dijumpai dan sering menimbulkan masalah diagnosa karena tidak dapat diklasifikasikan sebagai *Hodgkin lymphoma* (HL) atau *non-Hodgkin lymphoma* (NHL).<sup>1</sup> *Mediastinal gray zone lymphoma* (MGZL) merupakan GZL pada mediastinum yang dapat memiliki beberapa jenis gambaran histopatologik dan imunofenotip, di antaranya morfologi *nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma (NSCHL)-like* dengan imunofenotip yang mengandung sifat dari NHL di mediastinum yaitu *primary mediastinal B cell lymphoma* (PMBL). Sifat *gray zone lymphoma* yang menyerupai gambaran *Hodgkin lymphoma* tersebut dapat menimbulkan kesalahan interpretasi yang berdampak pada kesalahan terapi.

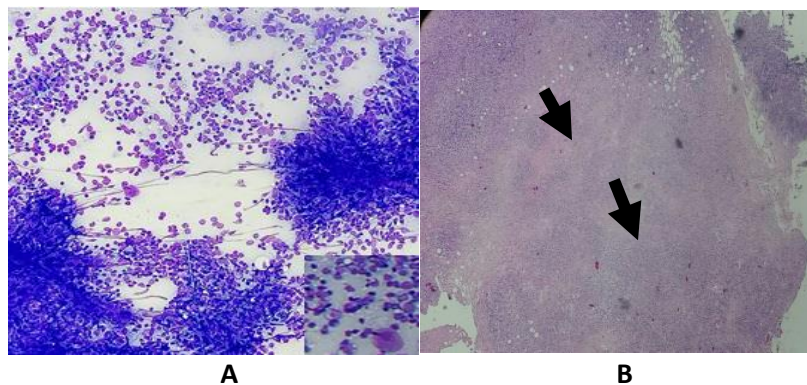
Pemeriksaan imunohistokimia (IHK) yang optimal sangat penting untuk menegakkan diagnosis yang akurat karena pemilihan regimen kemoterapi MGZL berbeda dengan HL. Pada laporan kasus ini dipaparkan aplikasi pemeriksaan histopatologik dan panel

pemeriksaan IHK dalam diagnosis satu kasus MGZL.

## Kasus

Seorang pasien wanita 24 tahun datang dengan keluhan utama batuk, sesak napas dan nyeri dada dirasakan memberat dalam 2 bulan terakhir. Pada pemeriksaan fisik didapatkan massa di supraklavikula disertai penurunan berat badan yang signifikan.

Berdasarkan riwayat penyakit sebelumnya, lima bulan yang lalu pasien pernah dirawat karena demam dan bengkak dileher disertai sesak napas. Pada saat itu hasil *fine needle aspiration biopsy* (FNAB) dan histopatologi dari biopsi insisi kelenjar getah bening (KGB) supraklavikula menunjukkan gambaran lesi granulomatosa dan sel-sel atipik yang belum jelas jenisnya. Pasien sempat mendapatkan terapi TB karena didapatkan lesi granulomatosa. Kemudian dilakukan *review* pada kedua sediaan tersebut dengan hasil kecurigaan pada *Hodgkin lymphoma* dengan diagnosis *banding metastatic undifferentiated carcinoma* (Gambar 1).



Gambar 1. Hasil pemeriksaan FNAB.

Keterangan: A. Limfadenitis kronik granulomatosa dengan sejumlah sel atipik (pulasan Diffquik, perbesaran 100x; *insert* 400x). B. Hasil pemeriksaan histopatologi dari biopsi insisi massa supraklavikula. Tampak lesi granulomatosa masif dengan area fibrotik (tanda panah), tidak terlihat sel atipik (pulasan Haemathoxyllin & Eosin, perbesaran 40x).

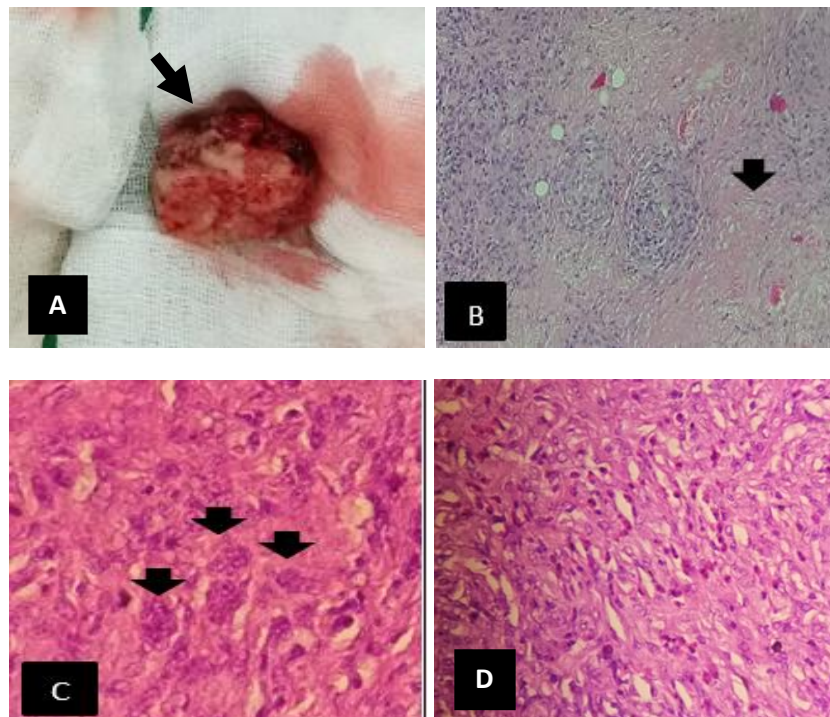
Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan penurunan kadar hemoglobin hingga 6 g/dL, penanda tumor CEA dan NSE sedikit meningkat dan hasil biakan *Mycobacterium tuberculosis* negatif. Pada pemeriksaan X-ray terdeteksi adanya massa mediastinum dengan efusi pleura bilateral. Kemudian hasil pencitraan CT-scan toraks menunjukkan gambaran massa pada mediastinum anterosuperior berukuran 8,1 x 4,8 x 7,9 cm dengan infiltrasi ke vaskuler, mencurigakan suatu *thymoma/ thymic carcinoma*. Kemudian dilakukan FNAB dengan tuntunan CT-scan transtorakal dengan tujuan untuk mengetahui jenis tumor mediastinum, namun hasil biopsi hanya menunjukkan fragmen jaringan fibrous dan peradangan saja. Hasil pertemuan kliniko-patologi menyarankan untuk melakukan reseksi pada masa mediastinum dan supraklavikula untuk keperluan diagnosis dan reduksi masa tumor.

*Durante* operasi didapatkan massa mediastinum yang melekat di jaringan sekitar dan sulit dilepaskan, sehingga hanya dilakukan *partial resection*. Hasil pemeriksaan makroskopik pada sediaan reseksi didapatkan massa mediastinum berukuran 5 cm, konsistensi padat kenyal, bentuk tidak teratur, warna putih abu-abu, sedangkan massa supraklavikula berukuran 2,5 cm dengan konsistensi dan warna yang sama dengan massa mediastinum. Pemeriksaan histopatologik kedua sediaan tersebut menunjukkan potongan jaringan tumor yang

terdiri dari beberapa kelompok sel limfosit bercampur dengan epiteloid menyerupai lesi granulomatosa disertai eosinofil dan dikelilingi jaringan fibrous yang tebal. Pada pemeriksaan lapang pandang besar ditemukan pula sejumlah sel atipik berinti besar yang tersebar di antaranya. Secara mikroskopik spesimen pada massa supraklavikula memiliki gambaran lesi granulomatosa yang masif dibandingkan dengan spesimen pada massa mediastinum dengan gambaran *fibrous band* yang lebih dominan (Gambar 2).

Berdasarkan gambaran histopatologik tersebut maka untuk menyingkirkan carcinoma dilakukan pemeriksaan IHK menggunakan antibodi CK dan CD45 pada kedua spesimen. Hasil pemeriksaan IHK menunjukkan CK negatif dan CD45 positif lemah menyingkirkan diagnosis *thymoma, thymic carcinoma maupun undifferentiated carcinoma*.

Selanjutnya dilakukan pemeriksaan IHK pada sediaan mediastinum menggunakan antibodi CD20, CD3, Ki67, CD30 dan CD15 untuk mencapai diagnosis final NSHCL. Hasil pulasan IHK menunjukkan CD30 positif kuat pada membran dan sitoplasma sel-sel atipik berinti besar dengan CD15 negatif mendukung NSHCL. CD20 positif fokal, CD3 negatif dan Ki67 yang menunjukkan indeks proliferasi sekitar 30% pada inti sel-sel atipik. Kemudian pasien menjalani 1 seri kemoterapi dengan regimen ABVD (Adriamycin Bleomycin Vinblastine Dacarbazine) dengan respons parsial.



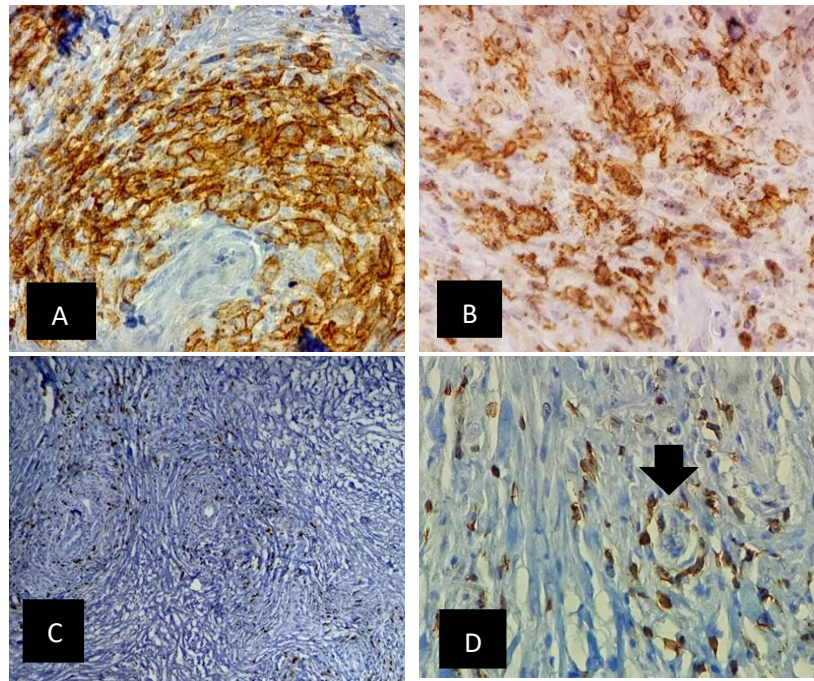
Gambar 2. Pemeriksaan makroskopik dan mikroskopik spesimen reseksi massa mediastinum dan supraclavikula.

Keterangan: A. Sediaan makroskopik massa mediastinum, padat kenyal, putih keabuan; B. Sediaan mikroskopik massa mediastinum mengandung jaringan ikat fibrous yang tebal (tanda panah; pulasan *Haemathoxyllin & Eosin*, perbesaran 100x); C. Sel-sel neoplastik pada sediaan massa supraclavikula, ber-inti besar, multi-lobated serupa sel lakunar pada HL (tanda panah, pulasan *Haemathoxyllin & Eosin*, perbesaran 400x); D. Latar belakang sebaran sel epitelioid dan eosinofil (pulasan *Haemathoxyllin & Eosin*, perbesaran 200x).

Berikutnya, dilakukan *review* dan analisis pemeriksaan IHK lanjutan dengan antibodi CD20, CD3, Ki67 yang dilakukan pada spesimen masa supraclavikula karena memiliki lebih banyak sel atipik dibandingkan spesimen masa mediastinum. Hasil pulasan IHK menunjukkan CD20 positif difus dan kuat pada sejumlah besar sel neoplastik, CD3 hanya terpulas pada sel-sel limfosit T sebagai latar belakang dengan membentuk gambaran *rosetting* mengelilingi sel besar yang tidak

mengekspresikan CD3, CD15 negatif dan Ki67 positif pada sekitar 50% inti sel besar (Gambar 3). Diagnosis final setelah dilakukan *review* dan analisis hasil pemeriksaan IHK lanjutan adalah *mediastinal gray zone lymphoma* (MGZL), maka pasien direncanakan untuk dievaluasi berkala dan dipertimbangkan kemoterapinya menggunakan R-CHOP [Regimen Rituximab-Cyclophosphamide-Hydroxydaunomycin-O-vincristine (Oncovin)-Prednisolone].





Gambar 3. Gambaran imunoprofil pulasan IHC dari sediaan pada massa mediastinum dan supraklavikula.

Keterangan : A. CD20 terpulas positif kuat pada sel-sel neoplastik (perbesaran 400x); B. CD30 juga terpulas positif kuat pada sel-sel neoplastik (perbesaran 400x); C. Ki67 terpulas pada >30-50% inti sel neoplasma (perbesaran 100x); D. CD3 hanya terpulas pada sel limfoid T sebagai latar belakang sel neoplastik (perbesaran 400x). Terlihat gambaran *rosetting* oleh sel T yang mengelilingi sel neoplastik (tanda panah).

### Pembahasan

Non Hodgkin lymphoma (NHL) adalah tumor yang berasal dari jaringan limfoid, terutama nodul limfe. Tumor-tumor ini dapat terjadi sebagai akibat dari translokasi kromosom, infeksi, faktor lingkungan, status imunodefisiensi kronis. Secara umum, kejadian NHL lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan pada perempuan. NHL dapat terjadi pada kelenjar getah bening (KGB), jaringan limpa, dan jaringan non hemopoitik seperti mediastinum.<sup>2</sup>

Limfoma sel B yang paling sering terjadi pada wanita muda dengan masa mediastinum adalah NSCHL dan PMBL. MGZL cenderung terjadi pada laki-laki muda dengan gambaran

histopatologik dan imunofenotip yang tumpang tindih antara kedua jenis limfoma tersebut. MGZL dapat menunjukkan morfologi NSCHL dan PMBL secara bersamaan dalam satu waktu (*synchronous*) maupun sekuensial pada saat diagnosis awal hingga *relaps* (*metachronous*). Ketiga entitas limfoma tersebut memiliki terapi yang berbeda dan MGZL dikatakan memiliki prognosis yang lebih buruk, sehingga diagnosis harus sangat akurat. Analisis imunofenotip dengan panel IHC memegang peranan penting untuk menegakkan diagnosis.<sup>1,3,4,5</sup>

NSCHL merupakan subtype dari *classical Hodgkin lymphoma* (CHL) yang sering terjadi pada wanita usia 15-34 tahun, dengan gejala awal berupa B *symptom* yaitu: keringat malam,

demam dan penurunan berat badan yang signifikan. Pada pemeriksaan histopatologi NSCHL memiliki gambaran khas berupa *fibrous/collagen band* yang tebal dan mengelilingi lebih dari satu nodul berisi agregat sel neoplastik. Sel neoplastik pada NSCHL dikenal sebagai: 1) sel Lakunar yaitu sel berinti besar, atipik dengan sitoplasma yang retraksi; 2) sel *Reed Sternberg* (sel RS) yaitu sel besar yang memiliki dua atau lebih inti/lobus dengan anak inti prominen eosinofilik, sitoplasma pucat dan luas. Latar belakang dari agregat sel neoplastik terdiri dari sel-sel radang eosinofil, histiosit dan netrofil yang reaktif. Sel neoplastik tersebut berasal dari *post germinal center (post GC)* sehingga tidak mengekspresikan marker GC yaitu BCl6 dan CD10, namun positif terhadap MUM1 sebagai marker post GC. Sebagian besar sel RS/lakunar mengekspresikan CD30 dan CD15 dengan intensitas kuat, negatif terhadap CD45 dan CD3, sedikit mengekspresikan CD20 bahkan negatif serta positif lemah terhadap PAX5.<sup>3,6</sup>

PMBL juga terjadi di mediastinum dan merupakan derivat dari *thymic B-cell*. Penelitian terbaru menunjukkan adanya fusi gen *MHC class II transactivator CIITA* pada NSCHL dan PMBL sehingga keduanya memiliki kemiripan gambaran histopatologi.<sup>7</sup> PMBL terjadi pada wanita muda, berusia 30-40 tahun dengan gejala pembesaran massa mediastinum yang cepat disertai gejala kompresi pada struktur intratorakal. Penderita PMBL jarang menunjukkan gejala sistemik berupa penurunan berat badan dan demam.<sup>8</sup> Pada pemeriksaan histopatologi, PMBL memperlihatkan gambaran sebaran sel yang berukuran medium hingga besar, ber-inti bulat, berlobus dengan sitoplasma luas jernih yang kadang mirip dengan sel *Hodgkin/Reed Sternberg*. Di antara sel neoplastik tersebut

tidak jarang terlihat *meshwork fibrous band* yang tipis. Arsitektur agregat sel neoplastik biasanya difus dengan fokus nodul dan nekrosis. PMBL memiliki imunofenotip sel B sehingga terlihat ekspresi yang kuat dari CD20 dan *pan B-cell markers* seperti CD79a serta faktor transkripsi sel B seperti PAX5, OCT2 and BOB1. Berbeda dengan NSCHL, pada PMBL ekspresi CD30 adalah lemah dan CD15 negatif. Semua marker GC terekspresi kuat pada sebagian besar PMBL, seperti CD10, BCL6 dan CD23 yang menunjukkan *origin thymic B-cell*.<sup>6,8,9</sup>

Pada kasus ini, pasien datang dengan keluhan B *symptom* yaitu demam, keringat malam, dan penurunan berat badan yang signifikan. Tanda klinis dari sindroma *vena cava superior (VCSS)* berupa *dyspnea*, nyeri dada, bengkak pada leher serta efusi pleura bilateral juga didapatkan pada pasien dan memburuk dalam waktu singkat. Dari riwayat FNAB diperoleh data bahwa massa pada leher pasien mengandung lesi granulomatosa dengan sel atipik neoplastik, yang mengarah pada gambaran massa sebuah tumor malignan. FNAB adalah suatu metode yang populer untuk pengambilan sampel di daerah muskuloskeletal maupun KGB dengan komplikasi yang minimal, hasilnya cepat dan mudah dilakukan terutama untuk mengetahui gambaran preoperatif suatu lesi atau tumor.<sup>10</sup> Gambaran radiologis menunjukkan suatu massa di mediastinum dengan infiltrasi vaskuler. Hasil reseksi massa mediastinum secara makroskopik menunjukkan area fibrosis tebal yang lebih dominan, mengelilingi beberapa nodul berisi agregat berlatar belakang sel limfosit, histiosit dan eosinofil yang reaktif. Sel-sel neoplastik berinti besar dengan anak inti nyata eosinofilik dan sitoplasma retraksi ditemukan di antaranya. Pada sediaan massa supraklavikula sel-sel

neoplastik terlihat lebih kentara di antara lesi granulomatosa yang masif. Kedua spesimen memiliki morfologi yang lebih mirip dengan NSCHL.

Imunofenotip yang menunjang diagnosis NSCHL pada kasus ini adalah adanya ekspresi CD30 yang positif kuat pada sel-sel neoplastik pada kedua spesimen. Namun pada massa supraklavikula, sel-sel neoplastik tersebut ternyata juga berekspresi kuat terhadap CD20 sebagai salah satu penanda sel B yang seharusnya tidak terekspresi pada NSCHL. CD20 yang terekspresi kuat dan difus pada sel neoplastik tersebut dapat terjadi pada PMBL, namun PMBL tidak mengekspresikan CD30

dan sangat jarang menunjukkan gambaran lesi granulomatosa dengan eosinofil yang padat.

Zhao (2010) menyatakan bahwa jika sel-sel neoplastik yang berinti besar tidak mengekspresikan CD45 diagnosis lebih sesuai dengan CHL (*classical Hodgkin lymphoma*). Bila sel neoplasma mengekspresikan CD45 atau penanda sel B namun CD15 negatif lebih sesuai PMBL. Bila sel limfoma mengekspresikan CD15, CD20, CD30, CD45, CD79a, PAX5 dengan kuat, maka lebih konsisten sebagai MGZL. Namun pada kasus ini, pemeriksaan CD45 menunjukkan hasil positif lemah yang meragukan untuk dianalisis (Tabel 1).

Tabel 1. Perbandingan gambaran histopatologi dan imunofenotip dari NSCHL dan PMBL.<sup>(3,5,7,9,11)</sup>

Histopatologi dan IHK	NSCHL	PMBL	Kasus ini
Sel Neoplastik Latar belakang	Sel HRS/Lakunar Sel limfosit, histiosit, eosinofil	Sel HRS-like Sel limfosit B dan T, jarang terdapat eosinophil	Sel Lakunar Limfosit, histiosit/epitelioid eosinofil
Fibrosis	<i>Band-like</i> , noduler	<i>Mesh-like</i> <i>compartmentalizing</i>	<i>Band-like</i> , noduler
Ekspresi CD45	Negatif	Positif	Positif lemah
CD15	Positif/ Negatif	Negatif	Negatif
CD30	Positif	Negatif	Positif kuat
Ekspresi B marker	Negatif/ lemah	Positif kuat	Positif kuat
BCI6 dan CD23	Negatif	Positif	Tidak dilakukan

Keterangan: pada kasus ini terlihat gambaran histopatologi dan imunofenotip antara NSCHL dengan PMBL.

Tabel 2. Kriteria patologik untuk menegakkan diagnosis MGZL.<sup>12</sup>

Sub grup	Morfologi	Fenotip
<i>cHL - like</i> MGZL	cHL/ NSCHL	CD20 +++ difus pada sel neoplastic CD30 +++; CD15+/-
<i>PMBL-like</i> MGZL	PMBL	CD20 +++; CD30 +++ difus; CD15+/- CD20 +++; CD30+/-; CD15 +++ CD20 -; CD79a +, CD30 +; CD15 +
<i>Composite</i>	Sinkronous	Sesuai dengan IHK tiap komponen
<i>Sequential</i>	Metakronous	Sesuai dengan IHK tiap komponen

Beberapa penelitian menyatakan bahwa limfoma dengan gambaran morfologi *NSCHL-like* yang menggambarkan PMBL dengan imunostaining pada tumor mediastinum harus dipertimbangkan sebagai MGZL. Semakin banyak antigen sel B yang diekspresikan oleh sel-sel neoplastik semakin memperkuat diagnosis MGZL yaitu apabila sel-sel tersebut juga mengekspresikan CD30 dan CD15.<sup>5,7</sup> Sentra diagnostik sebaiknya memiliki lebih dari satu penanda sel B dan penanda GC untuk menegakkan diagnosis MGZL. Bila panel IHK yang dimiliki masih terbatas maka harus dapat dioptimalkan dengan mengevaluasi korelasi klinis dan histopatologi. Pada Tabel 2 dapat dilihat beberapa kriteria yang dapat dijadikan pedoman untuk menegakkan diagnosis MGZL.

Ahli Patologi mendiagnosis kasus ini sebagai MGZL dengan subtipe *NSCHL-like*. MGZL yang pada klasifikasi WHO 2008 disebut sebagai *high grade B cell lymphoma unclassifiable with features intermediate between DLBCL and CHL*.<sup>11</sup> Pada akhirnya, pasien diberikan kemoterapi ABVD dengan evaluasi berkala dan dipertimbangkan kemoterapinya menggunakan R-CHOP (Regimen Rituximab – Cyclophosphamide – Hydroxydaunomycin – O-vincristine (Oncovin)-Prednisolone) menggantikan kemoterapi ABVD yang sudah dilakukan sebelumnya sebanyak 1 seri dengan respons parsial.

### Kesimpulan

Dalam menegakkan diagnosis MGZL diperlukan korelasi kliniko-patologi serta analisis imunofenotip secara seksama. Pada kasus seorang wanita muda dengan tumor mediastinum dan supraklavikula yang menunjukkan morfologi *NSCHL-like* maupun gambaran yang tumpang tindih antara *NSHL-PMBL* dengan imunofenotip positif kuat

terhadap CD20 dan CD30, perlu dipertimbangkan pemeriksaan panel IHK lanjutan menggunakan lebih banyak penanda sel B seperti PAX5 dan penanda GC-post GC untuk menegakkan diagnosis MGZL.

### Ucapan Terima Kasih

Kami mengucapkan terimakasih kepada dr. Endang SR Hardjolukito, M.S.,Sp.PA.(K). dan dr. Maria F Ham, Sp.PA.PhD. dari FKUI-RSCM beserta kelompok studi Patologi Limfoma Indonesia yang telah mendiskusikan kasus ini.

### Daftar Pustaka

1. Quintanilla L, Martinez, Fend F. Mediastinal Gray Zone Lymphoma. *Haematologica*. 2011; 96(4):496-9.
2. Oktya W, Triana K. Non Hodgkin Lymphoma Nasofaring: A Case Report. *Medical Journal of Brawijaya*. 2017; 267-270.
3. Zhao XF. Pitfalls in Diagnostic Hematopathology-Part II. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2010; 3(1):39-46.
4. Dogan A. Gray Zone Lymphomas. *Hematology*. 2005; 10(S1):190-2.
5. Hoeller S, Bergman CC. Gray Zone Lymphomas: Lymphomas with Intermediate Features. *Advance in Hematology*. 2012; (5):460801. DOI: 10.1155/2012/460801.
6. Leong ASY. A Pattern Approach to Lymph Node Diagnosis. London: Springer. 2011.
7. Harris NL. Shades of Gray between Large B-Cell Lymphomas and Hodgkin Lymphomas: Differential Diagnosis and Biological Implications. *Modern Pathology*. 2013; 26:S57-70.



8. Dabrowska A, Iwanicka, Walewski. Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma. *Current Hematology Malignancy Rep.* 2014; 9:273-83.
9. Martelli M, Ferreri A, Rocco AD, Ansuinelli M, Johnson PWM. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2017; 113:318-27.
10. Norahmawati E. Fine Needle Aspiration Biopsy has Important Role and High Accuracy as Preoperative Diagnostic Method for Bone Tumors. *Jurnal Kedokteran Brawijaya.* 2009; 77-82.
11. Jaffe ES, Stein H, Swerdlow Sh, Campo E, Piler S, Harris NL. B-Cell Lymphoma, Unclassifiable with Features Intermediate between Diffuse Large B Cell Lymphoma and Classical Hodgkin Lymphoma. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon: IARC. 2008. P. 267-8.
12. Sarkozy C, Molina T, Ghesquieres H, Michallet AS, Dupuis J, Damotte D, et al. Mediastinal Gray Zone Lymphoma: Clinico-Pathological Characteristics and Outcomes of 99 Patients from The LYSA. *Haematologica.* 2016; 101:1-16. DOI:10.3324/haematol.2016.152256