

Who Sınıflamasına Genel Bakış Epidemiyoloji ve Türkiye Dökümü

Şevket RUACAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Enstitüsü

İmmünoloji, moleküler genetik gibi alanlarda son yıllarda kaydedilen büyük gelişmelere karşın malign lenfomaların sınıflandırılması hala histopatolojinin en tartışmalı konularından birisi olarak kalmaktadır. Aşağıda yakın dönemlerde malign lenfomaları sınıflandırmada önerilen sistemlerin bazıları verilmiştir:

Tablo 1. Malign lenfomaların sınıflandırılmasında kullanılan sistemler

Rappaport (1966)
Lukes - Collins (1974)
Kiel - Lennert (1974)
Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (1976)
Working Formulation for Clinical Usage(1982)
Yenilenmiş Avrupa-Amerikan Lenfoma Sınıflaması (Revised European - American Classification of Lymphoid Neoplasms) (REAL) (1994)
Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (1998)

Sınıflandırmanın Gerekçeleri: Lenfomalar klinik ve patolojik olarak çok heterojen olduklarından histopatolojik sınıflandırma biyolojik davranışları, prognozları ve tedavi yaklaşımları için ipuçları sağlayabilir. Onkologlar için tedavi protokollerinin standardizasyonunu kolaylaştırabilir. Patologlar için tanı kriterlerinin uygulanabilmesine yardımcı olur.

Sınıflandırmanın İlkeleri: Sınıflandırma genellikle günün geçerli yöntemleri temel alarak geliştirilir. Dolayısıyla ilk sınıflama çabalarında histoloji-sitoloji, daha sonraları ek olarak immünoloji, son yıllarda ise ek olarak moleküler genetik yöntemler sınıflamalarda yer almaktadır.

İdeal Sınıflandırma Sistemi: İdeal bir sınıflandırma basit, uygulayıcıların büyük bölümü tarafından kolayca kullanılacak nitelikte, yinelenebilir ve klinik bakımdan anlamlı olmalıdır. Vakaları klinik, biyolojik ve prognostik olarak iyi tanımlanmış kategorilere ayırabilmelidir. Yalnız seçkin uzmanlarca uygulanabilen ve yüksek teknolojiye gereksinim gösteren bir sınıflamanın yararları kısıtlı olacaktır. İyi bir sınıflandırma yeni çalışmalara yön gösterebilir, hastalığın biyolojisini açıklamaya yardımcı olabilir ve klinikopatolojik korrelasyonlara olanak sağlayabilir.

Tüm Sınıflandırma Sistemlerinin Ortak Özellikleri: En eski sistemlerden (Rappaport gibi) en yeni sistemlere (REAL,WHO) kadar bütün sınıflamalarda bazı ortak bulguların klinikopatolojik anlamları olduğu saptanmıştır. Örneğin, nodüler veya folliküler pattern genellikle yavaş gelişen hastalık, düşük proliferasyon hızı ve uzun yaşama işaret etmektedir. Küçük lenfoid hücreler veya plazmasitik farklılaşma gene düşük tümör derecesi belirleyicisidir. Diğer yönden blastik hücreler veya büyük hücreler kötü prognozu gösterir. Ancak histopatolojik sınıfların prognozu belirleyen tek faktör olmadığı da bilinmelidir. Tutulum yerleri, büyük tümör kitlesi ve serum laktik dehidrogenaz düzeyi gibi parametrelerin prognoza etkisi önemlidir.

Sınıflandırma Sistemleri

- **Rappaport Sınıflaması :** 1970 ortalarına kadar özellikle A.B.D.'nde oldukça popüler olan bu sınıflamada başlıca 2 parametre göz önüne alınmaktaydı :

Tablo 2. Kiel (Lennert) sınıflaması

Düşük Dereceli B	Düşük Dereceli T
Lenfositik - KLL, PLL, HCL Lenfoplazmasitik / sitoid	Lenfositik - KLL, PLL Küçük serebriform hücre (mycosis fungoides, Sézary send.)
Sentroblastik / sentrositik Sentrositik	Lenfoepithelioid (Lennert) Anjiimmunoblastik (AILD)
Yüksek Dereceli B	T bölgesi
Sentroblastik İmmünoblastik Burkitt lenfoması	Pleomorfik, küçük hücre Yüksek Dereceli T Pleomorfik, orta ve büyük hücre
Büyük hücreli anaplastik Lenfoblastik	İmmünoblastik Büyük hücreli anaplastik Lenfoblastik

1. İnfiltrasyon paterni, nodüler veya diffüz
2. Hücrelerin sitolojik özellikleri, küçük, orta veya büyük

Basit ve yinelenen olan Rappaport sınıflaması klinik ile de iyi korrelasyon vermesine karşın 70'li yıllarda belirlenen immünolojik hücre kökenleri ile çeliştiğinden terkedildi

- **Lukes ve Collins Sınıflaması** : Hücrelerin sitolojik özellikleri ve immünolojik kökenlerine dayanan bu sınıflama uygulamadaki zorluklar ve her tümör için geçerli olamayacağı düşünceleriyle kısa sürede terkedildi.
- **Kiel (Lennert) Sınıflaması** : Temelde histopatoloji ve sitolojiye dayanan bu sistem Avrupa'da oldukça popüler oldu. 1988'de modifiye edilerek T ve B fenotiplere göre yeniden düzenlendi. Kiel sınıflamasının son şekli Tablo 2'de verilmektedir:
- **Working Formulation for Clinical Usage** : Lenfoma sınıflamasındaki büyük karmaşayı düzeltmek amacıyla 1982 yılında A.B.D. Ulusal Kanser Enstitüsü bu alandaki uzmanları bir araya getirerek ortak bir terminolojide birleşmelerini istedi. Sonuçta ortaya çıkan "Working Formulation" aslında bir sınıflama sistemi olarak önerilmemekle birlikte uzun yıllar bu amaçla kullanıldı. Tümüyle sito-histopatolojik bir dayanağı olan bu sistem aslında değişik kategorilerin ortak ve ayırıcı özellikleri göz önüne alınmadan sadece sıralanmasını getiriyordu. 1990'lı yılların sonlarına doğru eksiklikleri görülerek yeni sınıflamaların getirilmesinin kaçınılmaz olduğu ortaya çıktı
- **Yenilenmiş Avrupa-Amerikan Lenfoid Neoplazm Sınıflaması (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL))** : İlk kez 1994'de yayınlanan bu yeni

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması

B-hücre Neoplazmları
Öncül B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
Olgun B-hücreli neoplazmları
B-hücreli kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma
B-hücreli prolenfositik lösemi
Lenfoplazmasitik lenfoma
Mantle-hücreli lenfoma
Foliküler lenfoma
Marjinal bölge B-hücreli mukozaya-ilişkin lenfoid dokunun lenfoması (MALT tipi)
Nodal marjinal bölge lenfoması +/- monositoid B hücreleri
Dalağın marjinal bölge B-hücreli lenfoması
Tüylü hücreli lösemi (Hairy-cell leukemia)
Diffüz büyük B-hücreli lenfoma
Altıpleri : mediastinal, intravasküler, primer effüzyon lenfoması
Burkitt lenfoması
Plazmasitom
Plazma hücreli myelom
T-hücreli neoplazmlar
Öncül T-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
Olgun T-hücreli ve NK-hücreli neoplazmlar
T-hücreli prolenfositik lösemi
T-hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
NK-hücreli lösemi
Ekstranodal NK/T-hücreli lenfoma, nazal-tip (anjiosentrik lenfoma)
Mycosis fungoides
Sézary sendromu
Anjiimmunoblastik T-hücreli lenfoma
Periferik T-hücreli lenfoma
Erişkin T-hücreli lösemi/lenfoma (HTLV+)
Sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma (T-ve null hücre tipleri)
Derinin primer anaplastik büyük hücreli lenfoması
Subkütan pannikülit-benzeri T-hücreli lenfoma
Barsağın enteropati-tipi T-hücreli lenfoması
Hepatosplenik γ / δ T-hücreli lenfoma
Hodgkin Lenfoma
Nodüler lenfosit predominans Hodgkin lenfoma
Klasik Hodgkin lenfoma
Nodüler skleroz Hodgkin lenfoma (Tip I ve II)
Lenfositten zengin klasik Hodgkin lenfoma
Karma hücreli Hodgkin lenfoma
Lenfositten fakir Hodgkin lenfoma

sınıflama, Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu (International Lymphoma Study Group) adı verilen bir uzmanlar grubunun ortak çalışması olarak ortaya çıktı. Çalışmanın temeli Kiel (Lennert) sınıflamasına dayanmakla birlikte bazı farkları hemen göze çarpıyordu. Öncelikle ilk kez bir sınıflama sisteminde lenfomalar, lenfoid lösemiler, plazma hücresi neoplazmaları, Hodgkin lenfoma, ektranodal lenfomalar tümüyle aynı hücre dizisinin neoplastik hastalıkları olarak birlikte yer alıyordu. REAL yaklaşımında immünoloji, moleküler genetik,

TÜRKİYE'DE BEŞ BÜYÜK MERKEZİN LENFOMA DÖKÜMLERİ

Merkezler	Merkez 1	Merkez 2	Merkez 3	Merkez 4	Merkez 5	TOPLAM
Yıllar-----	1999-2002 (Kemik iliği Bx + Flow + LN ve Diğer)	2003 (Kemik iliği Bx %30, LN ve Diğer %70)	1999-2003 (LN ve Diğer %100)	Haziran 1999- 2003 (LN ve Diğer %100)	2002 Lenf Nodu + Kemik iliği + Diğer	
Süre (yıl)-----	4	1	5	4.5	1	
WHO SINIFLAMASI						
B Hücreli Lenfomalar						
9728 ve 9835	Prekürsör B lenfoblastik lenfoma/lösemi	8	7	9	3	27 (%0.72)
9670	SLL /KLL	185	98	31	41	385 (%10.4)
9833	B Hc Prolenositik Lösemi	0	0	0	0	0
9671	Lenfoplazmasitik Lenfoma	18	7	2	3	33 (%0.9)
9689	Splenik Marjinal Zon Lenfoma	12	5	4	1	23 (%0.6)
9940	Hairy Cell Lösemi	49	10	0	6	69 (%1.9)
9699	Ekstranodal Marjinal Zon B hc'li Lenfoma (MALT)	36	13	20	33	110 (%2.9)
9699	Nodal Marjinal Zon B hc'li Lenfoma	3	5	6	6	26 (%0.7)
9690	Foliküler Lenfoma	60	39	45	51	209 (%5.6)
9673	Mantle Cell Lenfoma	58	16	17	22	119 (%3.2)
9680	Diffüz Büyük B hc'li Lenfoma	268	152	262	379	1115 (%30.1)
9679	Mediastinal Büyük B hc'li Lenfoma	19	19	7	8	55 (%1.5)
9680	Intravask. Büyük B hc'li L.	2	1	1	0	4 (%0.1)
9731	Ekstraosseöz Plazmasitom		2			
9732	Plazma Hc Myeloma		63		13	76 (%2.1)
9734	Ekstraosseöz Plazmasitoma	30	2			32 (%0.9)
9678	Primer Effüzyon Lenfoması			0	0	
9687	Burkitt Lenfoma	37	9	27	19	98 (%2.6)
SINIFLANDIRILAMAYAN			67	31	19	117 (%3.1)
T Hücreli Lenfomalar						
9729 ve 9837	Prekürsör T Lenfoblastik Lenfoma /lösemi	35	18	12	18	87 (%2.3)
9727 ve 9837	Blastik NK hc'li Lenfoma/lösemi	3		0	0	3 (%0.08)
9834	T hc'li Prolenositik Lösemi			0	0	
9831	T hc'li Large Granüler Lenfositik Lösemi			0	0	
9948	Agresif NK hc'li Lösemi			0	2	2 (%0.05)
9827	Erişkin T hc'li Lösemi/Lenfoma			0	0	
9719	Ekstranodal NK/T hc'li Lenfoma, Nazal Tip	4	5	2	3	16 (%0.4)
9717	Enteropati-Tipinde T hc'li Lenfoma			1	6	7 (%0.2)
9716	Hepatosplenik T hc'li Lenfoma		3	0	1	4 (%0.1)
9708	Sc Pannikült benz. T hc'li Lenfoma	1		0	0	1 (%0.03)
9700	Mycosis Fungoides	32		13		45 (%1.2)
9718	Primer Kutanöz Anaplastik Büyük hc'li Lenfoma	18		2	0	20 (%0.5)
9702	Periferik T hc'li Lenfoma	33	11	25	18	99 (%2.6)
9705	Anjiomünoblastik T hc'li Lenfoma	3	1	3	1	8 (%0.2)
9714	Anaplastik Büyük hc'li Lenfoma	56	14	11	15	107 (%2.9)
SINIFLANDIRILAMAYAN			3	11		14 (%0.4)
Hodgkin Lenfoma						
9650	HL-Klasik Tip		15	19	41	75 (%2.0)
9651	HL-Lenfositlen Zengin Klasik Tip	10	4	7	8	36 (%0.9)
9652	HL-Mikst Sellüler Klasik Tip	103	31	35	50	227 (%6.1)
9663	HL-Nodüler Sklerozan Klasik Tip	148	45	86	89	387 (%10.4)
9653	HL-Lenfositlen Fakir Klasik Tip	5	3	2	6	16 (%0.4)
9659	HL-Nodüler Lenfosit Predominan Tip	18	6	11	4	40 (%1.1)
SINIFLANDIRILAMAYAN						
TOPLAM SAYI	1246	611	733	871	243	3704

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Ankara Tıp Fakültesi, Ege Tıp Fakültesi, Hacettepe Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nın Katkılarıyla Hazırlanmıştır.

sitogenetik, klinik ve prognostik bilgilerin tümü kullanılmıştı. Neoplazmlar B ve T hücre kökenine göre ve öncül (blastik-prekürsör) veya matür (periferik) hücre komponentlerine göre ayrılmaktaydı. Nodal ve ektranodal neoplazmlar arasındaki fark belirlenmişti. Ancak değişik kategorilerin derecelendirilmesi (grade) bilinçli olarak sınıflama dışı bırakılmıştı. REAL sınıflaması genelde oldukça yinelenebilir ve uygulanması kolay bir sistem olmakla birlikte klinisyenler tarafından bazı bakımlardan eleştiriler getirildi. Bunlar hastalık kategorilerinin artırılmış olması, derece ile ilgili bilgi içermemesi ve lenfoma, lösemi, plazma hücresi neoplazmları gibi farklı hastalıkların aynı sınıflamaya sokulması yönünde oldu.

- **Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması:** REAL sınıflamasına getirilen eleştirilerin ışığında Dünya Sağlık Örgütü 1998 yılında bazı düzeltme ve değişikliklerle yeni sınıflamasını yayınladı. Temelde REAL sınıflamasını esas alan bu sınıflama Tablo 3'de verilmiştir:

Malign lenfomaların sınıflandırılması çabalarının bu girişimle de sona ermeyeceği ve giderek biriken klinik ve laboratuvar bulgularının yeni önerilere yol açacağını söylemek yanlış bir öngörü olmaz.

KAYNAKLAR

1. Rappaport H, Tumors of the Hematopoietic System. Atlas of Tumor Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, 1966.
2. Mann RB et al, Malignant lymphomas: A conceptual understanding of morphologic diversity, Am J Pathol, 94:103-192, 1979.
3. Rosenberg SA, et al, National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage, Cancer, 49:2112-2135, 1982.
4. Lukes R, Collins R, Immunologic characterization of human malignant lymphomas, Cancer, 34:1488-1503, 1974.
5. Lennert K, Feller A Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas, New York, Springer-Verlag, 1992
6. Harris NL, et al A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group, Blood, 64:1361-1392, 1994.
7. Jaffe ES, et al, Proposed World Health Organisation Classification of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues, Am J Surg Pathol, 21:114-121, 1997.
8. Pathology & Genetics, Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, World Health Organisation, IARC Press, Lyon 2001.
9. Alizadeh A, et al, Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling, Nature, 403:503-511, 2000.
10. Rosenwald A, Wright G, Wing CC et al, The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma, New Eng J Med, 346:1937-48, 2002.