



● مقالات مروری (۲)

مروری بر تقسیم‌بندی جدید لنفوم‌های غیر هوچکینی

چکیده

نحوه طبقه‌بندی لنفوم‌ها سالها بین آسیب‌شناسان و متخصصین بالینی مکاتب مختلف، مورد مجادله بوده است. یکی از اولین تقسیم‌بندی‌های لنفوم که هنوز هم با اصول ایمنولوژی و بیولوژی سلول تطبیق می‌کند، طبقه‌بندی کیل^(۱) می‌باشد. در حالیکه این تقسیم‌بندی در اروپا و برخی کشورهای دیگر متداول گردید، ولی اغلب مکاتب آمریکایی از دسته‌بندیهای رایج خودشان پیروی می‌کردند. به علت وجود تقسیم‌بندیهای متعدد، در سال ۱۹۸۲ کمیته‌ای فرمول کار^(۲) WI^(۳) را برای مصرف انکولوژیستها و تبدیل دسته‌بندیهای مختلف لنفوم به یکدیگر ابداع نمود. با توجه به کمبودها و اشکالات عمل که در WF وجود داشت، در سال ۱۹۹۴ کارشناسایی از اروپا و آمریکا طبقه‌بندی مشترک جدیدی را که بیشتر براساس دسته‌بندی کیل تهیه شده بود، پیشنهاد کردند. در این تقسیم‌بندی، ضمن تفکیک لنفومهای گروه B از T، آنها را به دو دسته کلی لنفومهای سلولهای اولی پیشتاز و لنفوم سلولهای محیطی تقسیم می‌نمایند. علاوه بر این لنفومهای نادر محیطی و لنفومهای نوع MALT^(۴) نیز مد نظر قرار گرفته‌اند. این تقسیم‌بندی در سال ۱۹۹۸ با تغییرات جزئی از طرف WHO^(۴) نیز به عنوان طبقه‌بندی بین‌المللی لنفوم‌ها معرفی گردید.

در این مقاله ضمن معرفی این دسته‌بندی، مروری بر خصوصیات کلی پاتولوژیک و کاربرد بالینی آن شده است.

دکتر محمد رضا رفیعی

استاد دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی
- درمانی شهید بهشتی، مرکز پزشکی شهید،
بخش آسیب‌شناسی

دکتر مهدی شهیدی

استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات
بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، مرکز پزشکی
شهید، بخش رادیوتراپی و انکولوژی

واژه‌های کلیدی: لنفوم، تازه‌های لنفوم، تقسیم‌بندی سازمان بهداشت جهانی

۱- Kiel

۲-WF: Working Formulation

۳-MALT: Mucosa Associated lymphoid Tissue

۴-WHO: World Health Organization



جدول شماره (۱): تقسیم‌بندی نئوپلاسم‌های لنفاوی براساس تقسیم‌بندی سازمان

بهداشت جهانی

مقدمه

B-Cell Neoplasms

- I. Precursor B-cell neoplasm
 1. Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
- II. Peripheral B-cell neoplasms
 1. B-CLL / small lymphocytic lymphoma
 2. Lymphoplasmacytoid lymphoma / immunocytoma
 3. Mantle cell lymphoma
 4. Follicle center lymphoma, follicular
 - grade I (small cell)
 - grade II (mixed small and large cell)
 - grade III (large cell)
 5. Marginal zone B-cell lymphoma
Extranodal (MALT type)
Provisional subtype: Nodal
 6. Provisional entity: Splenic marginal zone lymphoma (\pm villous lymphocytes)
 7. Hairy cell leukemia
 8. Plasmacytoma / plasma cell myeloma
 9. Diffuse large B-cell lymphoma
Subtype: Primary mediastinal B-cell lymphoma
 10. Burkitt lymphoma
 11. Provisional entity: High grade B-cell lymphoma, Burkitt-like

T-Cell and Putative NK-cell Neoplasms

- I. Precursor T-cell neoplasm
 1. Precursor T-lymphoblastic leukemia/lymphoma
- II. Peripheral T-cell neoplasms
 1. T-CLL / prolymphocytic leukemia
 2. Large granular lymphocytic leukemia (LGL)
T-cell type
NK-cell type
 3. Mycosis fungoides / Sezary syndrome
 4. Peripheral T-cell lymphomas, unspecified
several subtypes
 5. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AILD)
 6. Angiocentric lymphoma
 7. Intestinal T-cell lymphoma (\pm enteropathy associated)
 8. Adult T-cell lymphoma / leukemia (ATLL)
 9. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL)
 10. Provisional entity: Anaplastic large cell lymphoma, Hodgkin's-like

Hodgkin's Disease

1. Lymphocyte predominance
2. Nodular sclerosis
3. Mixed cellularity
4. Lymphocyte depletion
5. Provisional entity: Lymphocyte-rich classical HD

متخصصین بالینی می‌باشد که در نهایت منجر به ایجاد مناسبترین راه درمانی برای بیماران می‌گردد (جدول ۱).

تاریخچه طبقه‌بندی لنفوم در حالیکه در اروپا، طبقه‌بندی لنفوم فقط بر مبنای اصول آسیب‌شناسی رایج آن زمان

طرف کمیته علمی اروپا و آمریکای شمالی تدوین و پیشنهاد گردیده از طرف سازمان بهداشت جهانی [۸،۹] نیز مورد پذیرش قرار گرفته است، می‌پردازیم. هدف این مقاله آشنا شدن خوانندگان با تقسیم‌بندی و استفاده از آن و همچنین ایجاد زبان علمی مشترک بین همکاران آسیب‌شناس و

در گذشته نه چندان دور طبقه‌بندی لنفوم بدخیم به علت اطلاعات محدود و ناقص علمی که درباره لنفوسیت و بافت لنفاوی وجود داشت، بر مبنای تغییرات مورفولوژیکی یاخته، طرح رشد تومور (منتشر یا فولیکولر) و نتایج درمانی محدود آن زمان، پایه‌ریزی شده بود. امروزه با کسب اطلاعات حاصله از تحقیقات جدید در ایمنی‌شناسی و زیست‌شناسی مولکولی سلول و ابداع روش‌های جدید ایمنونواسیب‌شناسی و ایمنونوهیستوشیمی [۲،۳]، تحول عظیمی در شناخت و تفکیک انواع مختلف سلول‌های لنفاوی و نئوپلاسم‌های برخاسته از آنها ایجاد گردیده است. تحقیقات محققین و پژوهشگران مختلف نشان می‌دهد که لنفوم‌های غیرهوچکینی، گروه وسیعی از بیماری‌های غیر متشابهی هستند که از نظر سبب‌شناسی، تغییرات ژنتیکی و نمای بافت‌شناسی، سن، شیوع، تظاهرات بالینی، سیربالینی و درمان متفاوت می‌باشند [۴].

کمتر فصلی در آسیب‌شناسی همچون طبقه‌بندی لنفوم‌ها در چند دهه اخیر دچار تحول و تغییرات فاحش گردیده است. اعمال نظرات متفاوت نه تنها موجب پیدایش طبقه‌بندی‌های مختلف گشته بلکه باعث سردرگمی علمی نیز گردیده است. اختلافات مکاتب مختلف علمی و تنوع دسته‌بندی‌های لنفوم در جامعه پزشکی ما نیز منعکس گشته، بطوریکه بعضاً اصطلاحات غیر متعارف و منسوخ نیز مصرف می‌گردد.

باتوجه به فراوانی موارد لنفوم در ایران [۵،۶]، در این مقاله به معرفی تقسیم‌بندی تجدید نظر شده نوینی که از



انجام گرفته بود، اولین طبقه‌بندی لنفوم که کاربرد بالینی و درمانی بهتری نسبت به سایر دسته‌بندی‌های متداول آن زمان داشت، در سال ۱۹۶۶ توسط راپاپورت^(۱) در آمریکا پیشنهاد گردید [۱۰]. گرچه در سالهای بعد این دسته‌بندی تکمیل تر شد^(۲) ولی به علت عدم تطبیق با اطلاعات جدید در مورد ایمونولوژی سلولهای لنفاوی به فراموشی سپرده شد.

اولین و مدرن ترین تقسیم‌بندی لنفوم که بر مبنای اطلاعات جدید بدست آمده از ایمونولوژی سلولهای لنفاوی استوار گشته، در نیمه دهه هفتاد میلادی توسط دو گروه مستقل از هم لنرت^(۳) [۱۰] از دانشگاه کیل^(۴) آلمان غربی ولوکس و کالینز^(۵) از ایالات متحده پیشنهاد گردید [۱۱]. طبقه‌بندی ایشان بر مبنای سیتوژنز و هیستوژنز با در نظر گرفتن منشاء و خاستگاه اولیه سلولهای بافت لنفاوی و استوار بر اطلاعات جدید از تکامل و تمایز سلولهای لنفوژنز، پایه‌ریزی شده بود.

در طبقه‌بندی کیل نام‌گذاری بر مبنای اصول هماتولوژی، سیتولوژی، ایمونولوژی و خاستگاه اولیه تومور، پایه‌ریزی گردید. سیتولوژی اساس قضاوت در مورد نوع سلول را تشکیل می‌دهد و نه چگونگی رشد لنفوم (منتشر و فولیکولر)، از نظر سیر بالینی لنفومها را به دو گروه با درجه بدخیمی کم (پسوند cyle) یا بالا (پسوند blast) تفکیک کردند.

در اولین تقسیم‌بندی کیل لنفومها را می‌توان با در نظر گرفتن منشاء سلولی در ۵ دسته کلی تفکیک نمود که از هر کدام از آنها گروه‌های فرعی منشعب می‌شوند [۱۱].

این ۵ دسته عبارتند از: لنفوم سلولهای لنفوسیتیک^(۶) (CLL)، لنفوم سلولهای لنفوبلاسموسیتیک (کلیه لنفومها با قدرت ترشح ایمونوگلوبولین)، لنفوم سلولهای مراکز

زایگر، لنفوم سلولهای لنفاوی اولیه و پیشناز (لنفوبلاستیک و بورکیت) و بالاخره لنفوم سلولهای ایمونوبلاستیک. طبقه‌بندی کیل در اکثر کشورهای اروپایی و در بسیاری از مراکز دیگر بین‌المللی مورد توجه و استفاده قرار گرفت. به پیشنهاد کلپ لنفوم اروپا در خصوص تغییر بند ۱ در این طبقه‌بندی در سال ۱۹۸۸ تجدیدنظر انجام گرفت [۱۲] که علاوه بر اضافه شدن چند اصطلاح جدید، لنفومهای سلولهای B و T در دو ستون جداگانه از یکدیگر تفکیک گردیدند.

با انتشار طبقه‌بندی کیل، تب دسته‌بندی لنفوم در آن زمان فزونی گرفت، بطوریکه در مدت زمانی کوتاه چهار طبقه‌بندی مهم دیگر از جمله از طرف سازمان بهداشت جهانی، کلپ لنفوم بریتانیا یا درفمن^(۷) و غیره پیشنهاد گردیدند [۱۲].

با توجه به تنوع دسته‌بندی‌های مختلف لنفوم در سطح بین‌المللی یا حتی ملی و بروز اشکالات در تفاهم اصطلاحات بین‌انکولوژیستها و آسیب‌شناسان که بعضاً حتی موجب اختلال در درمان صحیح بیماران می‌گردید، لزوم یافتن زبان مشترکی برای تبدیل اصطلاحات مختلف در این بیماری احساس می‌گردید. در سال ۱۹۸۲ انستیتوی ملی سرطان آمریکا گروهی از صاحب نظران در این رشته را جهت تبدیل دسته‌بندی مختلف به یک زبان مشترک به منظور استفاده انکولوژیستها مامور نمود [۱۲].

هدف از تشکیل این گروه که منجر به تهیه WF گردید، بررسی واکنش انواع مختلف لنفومها نسبت به برنامه‌های درمانی آن زمان و تعیین پیش‌آگهی آنها و تهیه زبانی مشترک قابل تبدیل به طبقه‌بندی‌های رایج بود. لازم به تذکر است که بر خلاف نظر کلی،

WF یک طبقه‌بندی جدید لنفوم نمی‌باشد، بلکه همانگونه که تهیه کنندگان آن متعقدند فرمولی است مشترک برای مصرف متخصصین بالینی که امکان درک و تبدیل طبقه‌بندی‌های مختلف رایج به یکدیگر را ممکن می‌سازد. این نامگذاری که هنوز هم در برخی مناطق جهان از جمله آمریکای شمالی و جنوبی و برخی کشورهای آسیایی طرفداران زیادی دارد، به دلایل متعدد علمی مورد انتقاد قرار گرفته است و لزوم تجدید نظر در آن از مدتها قبل مدنظر قرار داشته است [۱۵، ۱۶].

انبوه کشفیات علمی جدید و در دسترس قرار گرفتن اطلاعات گرانقیمت در مورد لنفوم از یک طرف و اعمال سلیقه‌های شخصی یا مکتبی در پای‌بندی و اجرای طبقه‌بندی‌های مختلف از طرف دیگر، موجب شد که گروهی از پژوهشگران و صاحب‌نظران این رشته از اروپا و آمریکای شمالی با تشکیل گروه بین‌المللی مطالعه لنفوم^(۸) ILSG بعد از جلسات متعدد بحث و گفتگو و مطالعه اسلاید در گردهمایی در برلین، طبقه‌بندی جدیدی را ارایه نمایند [۱۷]. گرچه مبنای طبقه‌بندی REAL^(۹) بر اساس تقسیم‌بندی کیل پایه‌ریزی شده است ولی در آن بنا به اظهار شرکت کنندگان سعی شده است نظرات متفاوت از دوسوی اقیانوس اطلس با هم تلفیق گردد [۱۷، ۱۸]. در سال ۱۹۹۸ میلادی سازمان بهداشت جهانی تقسیم‌بندی مذکور را با تغییرات جزئی به عنوان طبقه‌بندی رسمی آن سازمان

۱- Rappaport ۲- Modified Rappaport

۳- Lennert ۴- Kiel

۵- Lukes & Collins

۶- CLL: Chronic Lymphocytic Lymphoma

۷- Dorfman

۸- ILSG: International lymphoma Study Group

۹- REAL: Revised European - American Lymphoma

بین‌المللی اعلان نمود [۸،۹]. در اینجا به صورت گذرا به ویژگی‌های کلی تقسیم‌بندی جدید سازمان بهداشت جهانی اشاره می‌کنیم [۸،۹].

خصوصیات کلی تقسیم‌بندی سازمان بهداشت جهانی:

* بدخیمی‌های لنفاوی به سه گروه عمده تقسیم شده‌اند:

- لنفوم‌ها از منشاء سلولهای B.
- لنفوم‌ها از منشاء سلولهای T همچنین سلولهای کشنده طبیعی^(۱) (NK)
- بیماری هوچکین

* تمام انواع لنفوم که قابل تعریف و شناسایی براساس روش‌های مورفولوژی، ایمونولوژی و ژنتیک بوده‌اند در این تقسیم‌بندی ملحوظ گردیده‌اند. اساس تقسیم‌بندی جدید همچنان مورفولوژی می‌باشد، اما ویژگی‌های ایمونولوژی و ژنتیک نیز در حد امکان مورد نظر قرار گرفته‌اند. تقسیم لنفوم‌های غیر هوچکینی به انواعی از منشاء سلولهای B و از منشاء سلولهای T یا سلولهای کشنده طبیعی، براساس شاخصهای ایمونولوژی می‌باشد.

* در این طبقه‌بندی همچون طبقه‌بندی کیل اساس نامگذاری در حد امکان بر مبنای جایگاه سلولی که تومور از آن برخاسته، می‌باشد. در هر مورد سعی شده است که برای سلولهای بدخیم، هر نوع بدخیمی ذکر شده سلول طبیعی همتا^(۲) نیز ذکر شود.

* در هر یک از دو گروه لنفومهای B و لنفومهای T بدخیمی‌های لنفاوی مجدداً به دو گروه تقسیم شده‌اند:

- نئوپلاسم‌های پیش‌تاز و اولیه
- نئوپلاسم‌های سلولهای محیطی
- * نئوپلاسم‌های پیش‌تاز شامل لوسمی - لنفومهای لنفوبلاستیک و شایعترین نوع

لنفوم اطفال را تشکیل می‌دهند. نئوپلاسم‌های محیطی سایر بدخیمی‌های لنفاوی را در برمی‌گیرند.

* در این دسته‌بندی انواع لنفوم‌ها بر مبنای درجه‌بندی آنها تقسیم شده‌اند و در هر مورد پاتولوژیست می‌بایست درجه بدخیمی را با توجه به شاخص‌های متداول بافت‌شناسی (شکل و اندازه هسته، تراکم کروماتین هسته، فعالیت میتوزی) تعیین نماید. دلایل عدم تقسیم لنفوم‌ها به درجات بدخیمی متفاوت این است که برخی از انواع لنفوم مانند لنفوم مراکز زایگر (فولیکولر)، لنفوم MALT^(۳)، لنفوم آنژیوسنتریک یا لنفوم مانتل سل می‌توانند هم با درجات بدخیمی کم و هم زیاد ظاهر گردند. چنین واقعه مهمی در سایر تومورها مانند سارکوم‌های نسج نرم یا تومورهای تخمدان شناخته شده است. علاوه بر درجه بدخیمی، عامل تعیین کننده دیگر درجه تهاجمی^(۴) لنفوم است که مربوط به سیر و رفتار بالینی و پاسخگویی به درمان می‌باشد.

تفاوت‌های اساسی تقسیم‌بندی سازمان بهداشت جهانی با تقسیم‌های قبلی شامل موارد زیر است:

* مشخص تر شدن جایگاه برخی بدخیمی‌های لنفاوی و اضافه شدن چند عنوان جدید شامل:

- MZBL^(۵)

این آسیب‌شناسی خود به دو گروه Extranodal و Nodal تقسیم می‌گردد:

الف - Extranodal NHL of MALT: گرچه پس از انتشار مقاله رایت^(۶) و لساکسون^(۷) در سال ۱۹۸۴ [۱۹]، آسیب‌شناسان از وجود لنفوم سلولهای B با درجه بدخیمی کم از نوع MALT مطلع شدند، ولی این لنفوم به صورت مشخص در هیچ‌یک از تقسیم‌بندی‌های قبلی منظور نگردیده بود. با توجه به بیماری

با برخی بیماری‌های خود ایمنی مثل سندرم شوگرن و بخصوص ارتباط آن با گاستریت ناشی از عفونت هلیکوباکتریلوری^(۸) HP در سالهای اخیر مورد پژوهش‌های متعدد قرار گرفته است. این بیماری سیر آهسته‌ای دارد. در اندام‌های مختلف حتی آنهایی که فاقد مخاط هستند، پیش می‌آید و شایعترین محل آن معده است. امکان تبدیل آن به لنفوم‌های با درجه بدخیمی بالا وجود دارد. درمان رایج آن مانند سایر لنفوم‌های با درجه پایین می‌باشد. امروزه گزارش‌های جالبی از تحلیل تومور در مراحل زودرس با درمان عفونت هلیکوباکتریلوری وجود دارد [۲۰].

ب - Nodal MZBL: به نظر می‌رسد که این تومور در حقیقت انتشار لنفوم به داخل عقده‌های لنفاوی باشد. درگیری ناحیه اطراف فولیکولها یا همان منطقه MZ^(۹) از ویژگی‌های خاص این لنفوم می‌باشد.

* - لنفوم سلول مانتل

موارد این بدخیمی در تقسیم‌بندی WF اغلب به عنوان DSC^(۱۰) و در تقسیم‌بندی کیل تحت نام لنفوم ستروسیستیک^(۱۱) دسته‌بندی می‌شده‌اند. از خصوصیات ویژه این لنفوم نوع B، وجود اختلال کروموزومی [۱۸،۲۱] می‌باشد. سیر بالینی این بیماری معمولاً سریع است و بیشتر شباهت به لنفوم‌های مهاجم مانند لنفوم سلول بزرگ دارد. درمان آن نیز شبیه لنفوم‌های مهاجم است، هر چند نتایج دراز مدت درمان چندان

۱- NK: Natural killer
 ۲- Normal counterpart
 ۳- MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue
 ۴- Aggressiveness
 ۵- MZBL: Marginal Zone B-Cell Lymphoma
 ۶- Wright Y- Lsaacson
 ۸- HP: Helicobacter pylori
 ۹- MZ: Marginal Zone
 ۱۰- DSC: Diffuse Small Cleaved
 ۱۱- Centrocytic Lymphoma

رضایت بخش نیست.

* قابل شدن به گوناگونی^(۱) در لنفوم مراکز زایگر^(۲)

لنفوم مراکز زایگر یکی از گروههای عمده لنفومهای غیر هوچکینی را تشکیل می دهد. این گروه شامل اغلب لنفومهای فولیکولر در تقسیم بندی WF و لنفومهای سنتروبلاستیک / سنتروسیتیک با ساختار فولیکولر یا منتشر در تقسیم بندی کیل می باشد. در تقسیم بندی سازمان بهداشت جهانی این نوع لنفوم به سه گروه برحسب درجه بدخیمی تقسیم می گردد. در درجه ۱، تقدم سلولی با سلولهای کوچک^(۳) و درجه ۲ تقدم با سلولهای بزرگ^(۴) می باشد. درجه ۳ مخلوطی متعادل از سلولهای کوچک و بزرگ است. این سه زیرمجموعه در WF به عنوان سه آسیب شناسی مجزا مطرح شده بودند و بعضاً افتراق بین ایشان مورد اختلاف نظر آسیب شناسان بود. مطابق تقسیم بندی سازمان بهداشت جهانی این سه زیر مجموعه به عنوان طیف یک بیماری مطرح شده اند که بر حسب درجه بدخیمی، نشانگر درجات مختلف از یک نئوپلاسم هستند.

لنفومهای فولیکولر ۴۰ درصد کل لنفومها را در آمریکا تشکیل می دهند ولی شیوع آنها در سایر کشورها از جمله ایران کمتر می باشد [۷]. معمولاً عقده های لنفاوی و همچنین طحال، مغز استخوان و حتی خون محیطی را درگیر می کنند. از نظر رفتاری اغلب سیر آهسته ای دارند و بطور کلی با روشهای درمانی فعلی قابل درمان قطعی نیستند.

* عدم تقسیمات لنفوم سلولهای بزرگ B منتشر

این گروه در تقسیم بندی WF شامل چندین آسیب شناسی مختلف از جمله DLCL^(۵)، CL^(۵)، N-C^(۶) و DLCL^(۸) و

همچنین DI^(۹) و LCL^(۱۰) می باشد. در دسته بندی کیل این لنفوم به انواع سنتروبلاستیک و ایمونوبلاستیک و لنفوم با سلول بزرگ آنابلاستیک تقسیم شده بود. مبدعین تقسیم بندی سازمان بهداشت جهانی معتقدند که نحوه تعیین این زیرگروه ها تا حدودی به سلیقه آسیب شناس بستگی دارد. از طرفی با توجه به عدم وجود اختلافات بالینی و درمانی بین انواع ذکر شده تقسیم لنفوم با سلول بزرگ را به دستجات مختلف در حال حاضر لازم و عملی نمی دانند.

این نوع لنفوم ۳۰ تا ۴۰ درصد لنفومهای بزرگسالان را تشکیل می دهد. بیماران معمولاً با توده های لنفاوی یا خارج لنفاوی با رشد سریع مراجعه می کنند. با وجود سیر بالینی سریع و مهاجم، این بیماری بالقوه قابل درمان است.

* قابل شدن به آسیب شناسی غیر اختصاصی، لنفوم سلولهای T محیطی. این لنفومها معمولاً حاوی مجموعه ای از سلولهای کوچک و بزرگ می باشند. از این لحاظ حدود نیمی از بدخیمی های لنفاوی طبقه بندی شده به عنوان DMSLC^(۱۱) در تقسیم بندی WF را تشکیل می دهند. درصد نامشخصی از لنفومهای طبقه بندی شده به عنوان ایمونوبلاستیک با سلول بزرگ نیز در حقیقت جزء لنفومهای محیطی از منشاء T هستند. همچنین در تقسیم بندی کیل نیز این نوع لنفوم به انواع متعددی تقسیم گردیده است. پدید آورندگان دسته بندی سازمان بهداشت جهانی، تقسیم بندی مطمئن و قابل تکرار این بدخیمی را در حال حاضر مشکل دانسته، عملاً همه این زیر مجموعه ها را تحت یک عنوان قرار داده اند. از نظر بالینی لنفومهای محیطی از منشاء T حدود ۱۵ درصد تمام لنفومهای غیر

هوچکینی را تشکیل می دهند. اطلاعات بالینی در مورد این لنفوم با توجه به مد نظر قرار نگرفتن آن در WF چندان زیاد نیست. بیماری معمولاً به صورت عمومی با درگیری عقده های لنفاوی، پوست، کبد و طحال و اتوزینوفیلی تظاهر می کند. از نظر درمانی مانند لنفومهای مهاجم با هدف بهبود قطعی با آن برخورد می شود، هر چند بنظر می رسد نتایج درمان بخوبی لنفومهای متناظر از منشاء B نباشد.

* در نظر گرفتن انواع خاص لنفومهای محیطی از منشاء T، این گروه شامل ۵ آسیب شناسی به شرح زیر است:

۱- AT-CL^(۱۲) در ابتدا تصور می شد که لنفوم نوع آنژیوایمونوبلاستیک نوعی واکنش ایمنی غیر طبیعی (لنفادنوپاتی آنژیوایمونوبلاستیک) همراه با دیس پروتئینمی می باشد. تظاهرات مورفولوژیک آن مشابه آنچه در لنفادنوپاتی آنژیوایمونوبلاستیک توصیف شده است، می باشد [۱۷].

از نظر بالینی بیماران دچار بیماری سیستمیک همراه با آدنوپاتی منتشر، تب، کاهش وزن، بثورات پوستی و هیپرگاماگلوبولینمی، پلی کلونال هستند.

۲- لنفوم آنژیوایمونوبلاستیک: این لنفوم قبلاً تحت عناوین و بیماریهای مختلفی همچون LMG^(۱۳)، MMR^(۱۳).

۱- Heterogeneity

۲- Follicular center lymphoma

۳- Predominantly small cell

۴- Predominantly large cell

۵- CL: Cell Lymphoma

۶- DLCL: Diffuse Large Cleaved

۷- N-C: Non - Cleaved

۸- DLCL: Diffuse Large Cell Lymphoma

۹- DI: Diffuse Immunoblastic

۱۰- LCL: Large Cell Lymphoma

۱۱- DMSLC: Diffuse Mixed Small and Large Cell

۱۲- AT-CL: Angioimmunoblastic T-cell lymphoma

۱۳- LMG: Lethal Midline Granuloma



LG^(۱۵) و غیر و در منابع پزشکی ذکر شده بود. کشف منشاء لنفومی آن از سلولهای T مربوط به دهه اخیر می باشد.

۳- IT-CL^(۱۶) این نوع لنفوم قبلاً تحت عناوین مختلفی از جمله هیستئوسیتوز بدخیم روده شناخته شده بود. در ماکروسکوپی زخمهای متعدد ژژونوم که ممکن است سوراخ شده باشند، بایا بدون توده تومورال دیده می شوند. در ریزینی مخلوطی از سلولهای کوچک، متوسط یا بزرگ آناپلاستیک دیده می شود. این بیماری اغلب در بزرگسالانی که چه بسا سابقه آنتروپاتی گلوتن دارند، بروز می کند.

۴- ALCL^(۱۷) در ابتدا به علت مثبت شدن آن با نشانگر آنتی بادی (CD30) ki-1 به عنوان لنفوم ki-1 معروف گردید. این تومور از بلاستهای بزرگ پلی مورف بعضاً نعل اسبی شکل یا چند هسته ای با هستک منفرد یا متعدد درشت تشکیل می شود. سلولهای چند هسته ای آن شبیه سلولهای اشترنبرگ در هوچکین می باشد. سلولهای این لنفوم از سلول لنفوم یا سلول بزرگ، درشت تر می باشند. بسیاری از این موارد تحت عنوان کار سینوم یا هیستئوسیتوز بدخیم، ملانوم، سارکوم یا بیماری هوچکین از نوع لنفوسیت کم تشخیص داده شده اند [۱۷]. این تومور نادر اغلب در جوانان زیر بیست سال یا سالمندان بروز می کند. درمان آن مانند لنفومهای مهاجم با هدف بهبود قطعی است هر چند عودهای دیررس در آن گزارش شده اند.

۵- ALCL و HL^(۱۸) - این تومور از صفحات سلولی بزرگ تشکیل یافته است و آرایشی شبیه به هوچکین نوع اسکروزانت ندولر دارد. در گذشته اسامی مختلف از قبیل سارکوم هوچکین به آن اطلاق می شد.

کاربرد عملی و بالینی تقسیم بندی سازمان

بهداشت جهانی

سهولت استفاده و قابلیت تکرار اساسی ترین ویژگیهای یک طبقه بندی خوب پاتولوژیک هستند. بجز این آنچه یک طبقه بندی جدید را مقبول آسیب شناسان و انکولوژیستها خواهد کرد، تطبیق آن با خصوصیات بالینی بیماری است. براساس تقسیم بندی مناسب باید بتوان سیر بیماری و پیش آگهی بیمار را حدس زد و خط مشی درمانی را تعیین نمود [۲۱]. با توجه به اینکه تقسیم بندی جدید سازمان بهداشت جهانی براساس تقسیم بندی کیل تنظیم گردیده است، پذیرش و بکارگیری آن برای آسیب شناسان و انکولوژیستها اروپایی که آشنا با خصوصیات تقسیم بندی کیل هستند، چندان مشکل نخواهد بود. برای پزشکی که عادت به تقسیم بندی WF دارند (مانند آمریکای شمالی)، ممکن است برای آشنایی کامل به زمان بیشتری نیاز باشد [۲۲].

گر چه این طبقه بندی نیز بر مبنای خصوصیات ایمونولوژی و بیولوژی سلول پایه ریزی شده است ولی در بیش از ۸۵ درصد از موارد در صورت برخورداری از تکنیک صحیح و تجربه کافی حتی با روشهای معمولی آسیب شناسی نیز می توان بدون نیاز به آزمایشهای اختصاصی ایمونوهیستوشیمی به تشخیص صحیح و قطعی نایل گردید [۲۲].

مبتکرین طبقه بندی جدید معتقدند که اصول صحیح هیچکدام از طبقه بندیهای رایج و موفق همچون کیل زیر سوال نرفته اند، بلکه با این کار گسترشی در مورد انواع نادر لنفوم صورت گرفته است و تسهیلاتی در مورد نامگذاری یک دسته از لنفومها تحت عنوان لنفومهای B با سلول بزرگ ایجاد شده است [۱۸]. از طرف دیگر باید در نظر داشت که هنوز برای برخی

نئوپلاسمهای ذکر شده در تقسیم بندی جدید، اطلاعات کافی بالینی موجود نیست. برای بدست آوردن این اطلاعات نیاز به زمان بیشتر و بررسیهای بالینی می باشد.

بطور کلی در طرحهای فعلی درمانی لنفوم، مشی درمان بر دو اساس مشخص می گردد، اول شدت تهاجم بیماری و یا درجه بدخیمی که براساس معیارهای آسیب شناسی تعیین می گردد. دوم وسعت بیماری در هنگام تشخیص که همان مرحله بالینی می باشد. نکته حایز اهمیت این است که با وجود قرار داشتن بیش از ۲۰ آسیب شناسی یا در حقیقت بیماری مختلف در طبقه بندیهای مختلف لنفوم، روشهای برخورد درمانی بسیار محدود می باشند. لذا ممکن است برای انکولوژیست درمانگر این تقسیمات متعدد چندان رهگشای خط مشی معالجه بیمار نباشند. آنچه تقسیم بندیهای قبلی بخصوص WF را برای متخصصین بالینی مطلوب می نمود، بنیان گذاری ساختار تقسیم بندی براساس درجه بدخیمی بود که یکی از دو معیار اصلی انتخاب درمان می باشد. چون این ویژگی در تقسیم بندی سازمان بهداشت جهانی وجود ندارد، ممکن است کاربرد آن در ابتدا برای انکولوژیستها ناماتوس جلوه کند.

بکارگیری همه جانبه تقسیم بندی سازمان بهداشت جهانی توسط آسیب شناسان و انکولوژیستها مستلزم زمان می باشد. با توجه به محدود بودن روشهای درمانی بسیاری از لنفومهای مختلف بطور اجبار در یک گروه درمانی قرار می گیرند.

۱۴- MMR: Midline Malignant Reticulosis
۱۵- LG: Lymphomatid Granulomatosis
۱۶ IT-CL: Intestinal T-Cell lymphoma (with or without enteropathy)
۱۷- ALCL: Anaplastic Large Cell Lymphoma (CD30+or ki-1 positive)
۱۸- HL: Hodgkin's like



- آینده شاهد پیشرفتهای جدید درمانی لنفوم خواهد بود. در این صورت تقسیم‌بندی سازمان بهداشت جهانی با اتکا بر معیارهای حقیقی بیولوژی در طبقه‌بندی لنفوم جایگزین خواهد بود. درمانهایی که بر پایه خصوصیات مشخص بیولوژی بدخیمی استوار خواهند
- تقسیم‌بندیهای فعلی خواهد شد.

مراجع

- ۱- مرتضوی، سیدحسین، شهیدی مهدی. بررسی بیماران سرطانی مراجعه کننده به بخش رادیوتراپی انکولوژی بیمارستان امام حسین (ع) ۱۳۷۱-۱۳۵۱-تهران: معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، ۱۳۷۴؛ صفحات ۲۶-۱.
2. Finn WG, Kroft SH. New classification for non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Res* 1999; 99:1-26.
3. 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.
4. Herrington Lj. Epidemiology of the revised European-American Lymphoma classification subtypes. *Epidemiol Rev* 1998; 20(2):187-203.
5. Isaacson PG. The revised European - American Lymphoma (REAL) classification. *Clin Oncol* 1995; 7: 347-348.
6. Isaacson PG, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa associated tissue. *Cancer* 1984; 54:2515-2524.
7. Jaffe ES, Harris NL. World Health Organization classification of Lymphomas: A work in progress. *Ann Oncol* 1998;25-30.
8. Lennert K, Feller AC. Histopathology of non-Hodgkin's Lymphomas (based on the updated Kiel classification). New York: Springer, 1992;25-30.
9. Lennert K, Stein H, Kaiserling E. Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomas. *Br J Cancer* 1975; 31:29-43.
10. Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974; 34: 1488-1503.
11. Muller - Hermelink HK. Biologische und morphologische grndiagen der REAL - classification. Seminar of malignant lymphoma: Essen 1996; P.488-503.
12. Nathawani RN. A critical analysis of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1979; 44:347-351.
13. The non-Hodgkin's lymphoma Pathologic classification Project. national cancer institute sponsered study of classification on non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1982; 49: 2112-2135.
14. O'Conner N. New classification for lymphoma. *Lancet* 1995; 345: 1521-1522.
15. Parwadesh MR, Rafii MR. Cytochemistry as a diagnostic aid in hematology. *Acta Histochemica Band* 1980; XXI: 47-55.
16. Parwadesh MR, Radzun HJ. Monocyto/ macrophage reactive monoclonal antibody Ki-M6 recognizes an intracytoplasmic antigen. *Am J Path* 1986; 124:141-150.
17. Rappaport H. Atlas of Tumor Pathology. Washington D.C: Armed Forces Inst of Pathology, 1966; P.141-150.
18. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. 6th ed. New York: Mosby, 1981; P. 1182.
19. Rosenberg SA. Classification of lymphoid tissue. *Blood* 1994; 84: 1350-1360.
20. Tabei SZ, Abdullahi B. Non-Hodgkin's lymphoma in Iran. *Med J Islam Rep Iran* 1987; 1: 13-21.
21. Tabrizchi H, Gupta RK, Rafii MR. A study of malignant lymphoma in Iran, based on the updated kiel classification. *Virchow Archic A Pathol Anat* 1991; 419: 451-454.
22. Wotherspoon A, Doglioni DC, Diss T, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342:585.

