

Akut Lösemi ve MDS'de WHO Sınıflaması

Dr. Nükhet Tüzüner

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji ABD, Moleküler Onkoloji ve Hematopatoloji Bölümü

Myelodisplastik sendrom (MDS) klonalitesi sitogenetik ve moleküler düzeyde kanıtlanmış heterojen bir stem hücre hastalığıdır. Ortaya çıkışı, tedaviye dirençli (refrakter) anemi ve/veya aktif olmasına karşın inefektif hematopoeze bağlı sitopenilerle olur vakaların %25 inde akut myeloblastik lösemiye (AML) ilerleme riski vardır. MDS yeni bir hastalık olmayıp önceleri prelösemi, smoldering lösemi ve oligolösemi gibi değişik adlarla tanımlanmıştır. Yıllar içinde bu hastaların çoğunun lösemiye ilerlemeden enfeksiyon, kanama veya kemik iliği yetersizliği gibi nedenlerle kaybedildikleri gözlemlenmiştir(1,2).

FAB grubu ilk kez 1976 yılında hematopoezin defektif oluşunu, periferik kan ve kemik iliğinde olgunlaşan kan hücrelerinin morfolojik bozukluklarını tanımlamak için displazi terimini kullanmıştır. MDS'nin morfolojik sınıflaması FAB grubu tarafından iki aşamalı olarak teklif edilmiştir. Önce 1976'da AML ve MDS'i birbirinden ayırt edecek kriterler tanımlanarak bunların yinelenabilirliği gösterilmiş (3) ardından 1982 de MDS daha stabil seyirli düşük riskli yada kemik iliği yetersizliği veya AML ye daha hızlı ilerleyen yüksek riskli alt tiplere ayrılmıştır (4). FAB sınıflaması bugün içinde hematolog ve hemetopatologlar için MDS konusunda ana çerçeve konumunu korumaktadır.

FAB sınıflaması

MDS tanısı morfolojiktir. MDS tanısı için gerekli kriterler FAB sınıflamasında ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Bunlar; kemik iliği ve periferik kanda blast oranı ve auer rod varlığı, kemik iliğinde eritroid, myeloid ve megakaryositik diziler-

deki morfolojik bozukluklar (displaziler), periferik kanda absölu monosit sayısı, nötrofil ve monositlerde morfolojik şekil bozuklukları ile kemik iliğinde normoblastlardaki anormal hemosiderin birikimleridir.

2000 yılında yeni önerilen WHO sınıflaması FAB şemasını esas aldığından ve aynı kriterler kullanıldığından morfolojik tanı kriterleri ve MDS alt tiplerine kısaca değinilecektir.

Blast tipleri

Tip I blast: Yuvarlak çekirdekli, ince kromatinli, 1-2 belirgin nukleuslu, sitoplazmaları dar veya genişçe olan sitoplazmik granül içermeyen myeloblastlardır.

Tip II blast: Tip I blasttan farkları sitoplazmanın daha geniş ve granüllü olmasıdır. Granül sayısı fazla olmayıp 7-15 arasındadır.

Tip III blast: Orijinal FAB sınıflamasına sonradan eklenmiştir (5). Sitoplazmadaki granüller çekirdeğin bir tarafına toplanmıştır. Promyelositleri anımsatmakla birlikte hem daha küçük-tür hem de perinuklear halo içermezler.

Blast oranı

Prognozu belirleyen en önemli faktördür. Alt tiplerin tanımlanmasında, düşük ve yüksek riskli grupların belirlenmesinde ve lösemik dönüşüm riski belirlenmesinde en önemli role sahiptir. Buna rağmen değişik alt tipleri belirleyen blast oranlarının seçilmesi subjektiftir.

MDS ile AML arasındaki çizgi %30 blast oranı ile sınırlanmıştır (3,6). Blast oranı <%30 olan vakalar MDS, >%30 olanlar AML olarak sınıflan-

dırılmaktadır. MDS nin düşük risk grubunda yer alan ve daha stabil seyirli lösemik dönüşüm riski daha az olan vakalarda blast oranı kesim değeri %5 ile sınırlandırılmıştır. Yüksek risk gruplarının belirlenmesinde blast oranı daha geniş tutulmuştur. Blast artışlı alt tip (RAEB) için blast oranı %5-20 gibi geniş bir aralığı kapsamaktadır. %20-%30 arasındaki geniş blast oranı ise AML'ye dönüşümde ara dönemi tanımlamaktadır. Daha sonraları değinileceği üzere FAB sınıflamasına yapılan itirazlar bu subjektif blast oranlarına değinmekle birlikte önerilen blast kesim değerleri yine subjektiftir.

Blast oranının belirlenmesinde blastların kolaylıkla görüldüğü elde edilen değerlerin sınırda kalmadığı vakalarda 200-300 hücre üzerinden yapılabilir. Ancak oranın sınırda kaldığı vakalarda özellikle düşük risk gruplarının net belirlenebilmesi için sayım 500 hücreye kadar çıkartılmalıdır (7).

Morfolojik şekil bozuklukları (displaziler)

Aşağıda MDS nin morfolojik özellikleri kısaca tanımlanacaktır (1,8,9)

Diseritropoez (Dis-E)

Megaloblastik değişim, çekirdek anomalileri ve hücre içinde anormal demir birikimleri olarak özetlenebilir. Çekirdek anomalileri; birden fazla çekirdek (multinuklearite), nuklear bölümlenmeler (fregmantasyon), internuklear köprüleşmeler ve Howel Jolly cisimcikleridir. Sitoplama değişiklikleri çekirdek matürasyonu ile sitoplazmik matürasyon arası uyumsuzluk, sitoplazmada genişleme olarak özetlenebilir. Hem sentezindeki bozukluklar mitekondrialarda hemosiderin birikimine yol açar böylece demir boyası ile çekirdek etrafında ferritin granülleri varlığı gösterilebilir. Bu granüllerin sayısı 5'ten fazla ise patolojik sideroblast, çekirdeği çepecevre kuşatıyorsa ringed sideroblasttan söz edilir. Patolojik/ringed sideroblastların varlığı kadar oranıda tanıda önemlidir. Ringed sideroblastlı refrakter anemi tanısı için patolojik/ringed sideroblastların tüm çekirdekli eritroblastların %15'ten fazla olması gereklidir.

Disgranülopoez (Dis-G)

Myeloid diziyi tutan anomaliler sitoplazmik granüllerin sayısında azalma (hipogranülasyon), nötrofillerde çekirdek segmentasyonunda azalma (hiposegmentasyon) ve iki loblu nötrofiller (psödo-Pelger-Hüet anomalisi ve nötrofil çekirdeğine tutu-

nan davul tokmağına benzer uzantılar (nuklear steak) şeklindedir. Nötrofillerdeki hipogranülasyon Myeloperoksidaz (MPO) aktivitesinde azalmaya yol açabilir. Benzidin bazlı boyalar (MPO) veya lipit bazlı boyalar (Sudan Black) ile myeloid öncü ve parçalılarda sitoplazmik granüllerin azalma veya yokluğu gösterilebilir. Hipogranüler ve hiposegmente myeloid öncüler monositlerle de karışabilir. Monosit enzimlerine yönelik nonspesifik esteraz (NSE) gibi boyalar monositlerin belirlenmesinde faydalıdır.

Dismegakaryopoez (Dis-Meg)

Megakaryositlerdeki şekil bozuklukları mikromegakaryositler yada çekirdekdeki segmentasyon anomalileri şeklindedir. Mikromegakaryositler tek çekirdekli kaba kromatinli dar sitoplazmalı hücreler olup sitoplazmada küçük fregmentler şeklinde trombosit yapımı görülebilir. Tek çekirdekli ve geniş sitoplazmalı megakaryositler -5q sendromuna özgüdür. Diğer anomaliler çekirdek segmentasyonunda azalma ve sitoplazmada birbirinden bağımsız küçük çekirdeklerin (multinuklearite) varlığıdır.

Displazinin değerlendirilmesi

Kemik iliği aspiratının displazi açısından değerlendirilmesinde incelenen hematopeetik dizinin en az %10 unda tanımlanan değişikliklerin bulunması gerekir. Buna farklı bir görüş %10 displazinin hem yorum hatalarına yol açabileceği hem de yinelenebilirliği olmaması nedeniyle displazinin bir dizi hücrelerinin %50'sinde bulunması şeklindedir (10). Displazi bugüne kadar var ya da yok olarak belirtilmiş ve displazi gösteren hücre miktarı sayısal olarak belirlenmemiştir. Displazinin hafif/orta/ağır olarak belirlenmesinin prognoza etkisi bilinmemektedir (6).

Periferik yaymaların değerlendirilmesinde eritrositlerde anizopoikülositoz, makrositler, bazofil noktalanma varlığı, nötrofillerde hipogranülasyon, pseudo Pelger-Hüet anomalisi, nuklear stikler ve dev trombositlerin varlığı dikkate alınmalıdır. Monosit oranı ayrıca belirlenmeli ve mutlak monosit sayısı belirtilmelidir. Periferde blast oranını belirlenmesinde 100 hücre sayılması yeterli görülmektedir.

MDS tanısında kemik iliği biopsisi yeri

MDS tanısında displazilerin değerlendirilmesinde May-Grünwald giemsa ile boyanmış kemik iliği aspirasyonu ve periferik yaymaların değerlendiril-

mesi esas olmakla birlikte kemik iliği biopsilerinde çok faydalı bilgiler sağlamaktadır. Kemik iliği selüleritesi, retikulum ve kollagen lif artışı, depo demirinin tayini ve blast miktarının saptanmasında biopsi değerlidir. MDS'de kemik iliğinde hematopoetik hücrelerin yapısal organizasyonu bozulmuştur. Birkaç hücreden oluşan myeloblastların (ALIP) intertrabeküler alanda görülmesinin lösemik dönüşüm riski ile orantılı olduğu üzerinde durulmuştur (11). FAB sınıflaması içinde yer almayan hiposelüler MDS, hiper-fibrotik MDS tanısında aspirasyonlar yetersiz kaldığından biopsi gerekmektedir.

FAB sınıflamasında MDS alt tipleri

Alt tiplerin belirlenmesinde esas olarak blast oranı alınmış ve bu subjektif blast oranları periferik kan ve kemik iliği için ayrı ayrı belirlenmiştir. Sınıflamada ele alınan diğer 2 bulgu patolojik/ringed sideroblastların çekirdekli eritroid hücreler içindeki oranı ve periferik kandaki mutlak monosit sayısıdır. Morfolojik displazilerin kaç diziyi tuttuğunun alt tip belirlenmesinde rolü yoktur. Buna göre MDS'de FAB alt tipleri Tablo 1'deki şekilde sıralanmıştır.

FAB sınıflamasının prognostik değeri yayınlandığından bugüne 20 yılı aşan bir süre içinde çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır (2,12). Son yıllarda eşlik eden sitogenetik özelliklerinde içine alındığı İnternasyonal Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS) ile birleştirilerek prognostik değeri artırılmıştır(13).

FAB sınıflamasında RA ve RARS düşük risk grubunda yer alan klinik seyirleri daha stabil olan AML'ye dönüşüm riski düşük olan grubu RAEB ve RAEB/t AML dönüşümü ve kemik iliği yetersizliği riski fazla olan yüksek riskli grupları oluşturur. KMML ise geniş bir yelpaze oluşturur. Düşük ve yüksek risk gruplarını içinde barındırdığından KMML ninde blast oranına göre MDS nin alt tiplerine bölümlenmesi önerilmiştir.

FAB sınıflamasındaki yetersizlikler

Yayımlandığından itibaren FAB sınıflamasına yapılan en sık eleştiri KMML'nin sınıflamaya alın-

ması ve tanımına olmuştur. MDS hipo-proliferatif bir stem hücre hastalığıdır (14). İnefektif hemopoez ve sitopeniler önemli özelliğidir. Oysa KMML'de MDS'ye benzer şekilde hematopeetik hücre dizilerini tutan morfolojik displaziler ve blast artışı olmakla birlikte lökositoz, splenomegali gibi myeloproliferatif özellikler de taşımaktadır. Öte yandan KMML tanısında esas alınan tanı kriteri displazi ve blast artışı yanı sıra periferde mutlak monosit sayısının $> 1000 \text{ mm}^3$ olmasıdır. NSE gibi boyalarda kemik iliğinde belirgin monosit artışı olan bazı vakalarda periferdeki monosit oranı kesim değeri altında kalabilmektedir (6). Son olarak KMML'de blast oranı %1-20 gibi çok geniş bir dağılım gösterdiğinden KMML'de alt tipler RA ve RAEB arasında gitmekte ve gerek yaşam süreleri gerekse AML dönüşüm riskleri açısından büyük farklılıklar içermektedir (15).

FAB sınıflaması morfolojik bir sınıflama olduğundan tanımlandığı yıllarda sitogenetik bilgiyi içine almamıştır. Sadece sitogenetik olarak tanımlanabilen -5q ve varlığı bağımsız kötü prognoz değeri taşıyan monozomi 7 sınıflama dışında kalmaktadır. Son yıllarda genetik bilgi IPSS ile birlikte FAB sınıflamasına dahil edilmekle birlikte bu tipler sınıflama içinde yer almamaktadır.

Morfolojik displazilerin gerek tuttuğu dizi sayısı gerekse ağırlığının prognoza etkisi olup olmadığı orijinal sınıflamada belirtilmemiş olmakla birlikte bu konu üzerinde özellikle sideroblastik anemide displazinin sadece eritroid diziyeye kısıtlı olduğu vakalarla birden fazla dizide displazinin olduğu vakalar arasında prognoz ve AML dönüşüm riski açısından anlamlı farkların olduğu gösterilmiştir (16). Yine blast oranı açısından RA sınırları içinde kalan ancak morfolojik displazilerin 2-3 diziyi tuttuğu vakalarda prognoz ve AML dönüşüm riskinin RAEB vakalarına daha yakın olduğu belirtilerek bu vakaların birden fazla dizide displazi ile birlikte RA olarak adlandırılması ve sınıflamaya eklenmesi teklif edilmiştir (17).

Tablo 1.

Alt tip	Periferd blast % si	K.İliği blast %	Patolojik/ringed sideroblast	P.K mutlak mono sayısı	Blastlarda Auer Rod
RA	< %1	< %5	--	--	--
RARS	< %1	< %5	> %15		--
RAEB	< %5	% 6-20			--
RAEB/t	> %5	% 21-30			+/-
KMML	< %5, >	< %20		> 1000 mm^3	--

RA: Refrakter anemi, RARS: Ring sideroblastlı refrakter anemi, RAEB: Blast artışı refrakter anemi, RAEB/t: Transformasyonda blast artışı refrakter anemi, KMML: Kronik myelomonosit lösemi

FAB sınıflamasında açık olan diğer bir noktada vakaların önemli bir bölümünü oluşturan RAEB vakalarında blast oranının %6-%20 gibi geniş bir aralıkta tutulmasıdır. Blast oranının önemli bir belirleyici olduğu MDS de kemik iliği blast oranları bu kadar farklı hastaların aynı ad altında toplanmasının yaratacağı heterojente açıktır.

Transformasyonda RAEB tanısında orijinal sınıflama 2 kriter alınmıştır bunlardan biri blast oranı (PK >%5; Kİ %20-30) diğeri ise blastlarda auer rod varlığıdır. Transformasyonda RAEB nin AML gibi tedavi edilmesi AML ile arasında yaşam süresi açısından önemli fark bulunmadığı değişik araştırmalarda kaydedilmiştir.

FAB ve WHO sınıflamasına alınmayan nadir tipler

Fibrosis ile birlikte MDS

Myeloproliferatif hastalık ile karışabilen, kemik iliği aspirasyonu elde edilemediği için displazinin ve blast oranının saptanabilmesi güç olan bir tiptir. Klinik belirtileri, patolojik özellikleri uniform değildir. Tanı için kemik iliği biopsisinde grade III-IV retiküler fibrosis varlığı esastır. Akut megakaryoblastik lösemi, mast hücre hastalığı, KMML ve KML'nin kronik myeloproliferatif hastalıkların ve masif splenomegali ile seyreden vakaların dışlanması gerekmektedir (18).

Hiposelüler MDS

MDS tanımında dispoze bağlı periferik sitopenilere rağmen kemik iliği selüleritesinin normal ve/veya hiperselüler olduğu belirtilmiştir (1-5). Yaptığımız çalışmalarda MDS nin diğer myeloid stem hücre hastalıklarına göre hipoproliferatif özellikte olduğu gösterilmiştir (14). İleri yaş hastalığı olan MDS de kemik iliği selüleritesi yaşa göre düzeltildiğinde vakaların %20 sinde kemik iliğinin yaşa göre hiposelüler olduğu saptanmıştır. Hiposelülerite için kemik iliği selüleritesi üst sınırı n%30 olarak belirlenmiştir. Hiposelüler MDS gerek bizim gerekse başka grupların çalışmalarında klasik MDS dan gerek alt tiplerinde ağılımı ve yaşam süreleri gerekse AML dönüşüm riski açısından fark olmadığı gösterilmiştir (19)

Hematolog ve hematopatologların birlikte çalışmaları sonrasında geliştirilen bu öneri ilk kez 1997 de teklif edilmiş (20) ve 2001 (21) de son şeklini almıştır. WHO sınıflaması aslında yukarıda da belirttiği şekilde orijinal FAB sınıflamasında

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği WHO sınıflaması

	Periferik kan	Kemik iliği
RA	anemi, blast <%5	Dis-E, blast <%5, RS <%15
RARS	anemi, blast yok	Dis-E, blast <%5, RS >%15
RCMD	blast <%5, monosit <1000mm ³ Bi/pan sitopeni	< 2 dizi de <%10 displazi Blast <%5, RS <%15
RCMD-RS	blast <%5, monosit <1000mm ³ Bi/pan sitopeni	>2 dizi de <%10 displazi Blast <%5, RS >%15
RAEB-1	sitopeni, blast <%5, Auer rod- monosit <1000mm ³	Blast %5- %9, >2 dizi de <%10 displazi Auer rod-
RAEB-2	sitopeni, blast %5-%19 Auer rod +/- monosit <1000mm ³	>2 dizi de <%10 displazi Blast %10- %19 Auer rod +/-
MDS-U	sitopeni, blast <%5 Auer rod -	Dis-G veya Dis-Meg, blast <%5 Auer rod -
MDS-5q	Anemi, blast <%5 Trombosit normal/artmış	Hipolobe artmış megakaryositler blast <%5, izole -5q

RA: Refrakter anemi; RARS: Ringed sideroblastlı refrakter anemi; RCMD: Refrakter sitopeni, multi-lineage displazi; RAEB: Blast artışı refrakter anemi; MDS-U: Unklasifiye MDS; MDS-5q: izole -5q anomalisi ile birlikte MDS

yıllardan beri fark edilen ve tartışılan konulara açıklık getirmeyi hedeflemiştir.

a) displazinin sadece eritroid dizide sınırlı kalması ile disgranülopoez ve dismegakaryopoezin eklenmesi arasında bir fark var mıdır?

Çalışmalar bu farkın özellikle düşük riskli MDS gruplarında önemli olduğunu göstermiştir. Orijinal FAB sınıflamasında tam bir açıklık olmasa da RA ve RARS tanımında ön planda disritropoezden söz edilmektedir. Dis-G ve Dis-Meg'in eklendiği vakalar bazı araştırmacılar tarafından RA ve RARS olarak sınıflandırılırken bazılarınca sınıflandırılmayan MDS grubuna alınmıştır. RA ve RARS gibi düşük riskli MDS vakalarında başlıca bulgu refrakter anemi iken diğer dizi displazilerinde lökopeni ve trombopeni de eklenebilmektedir. WHO sınıflamasının bu konuda yaptığı değişiklik RA ve RARS'yi displazinin sadece eritroid diziyi tuttuğu vakalarla sınırlamak ve eritroid displaziye diğer dizi displazilerinin eklendiği vakaları 'birden fazla dizide displazi ile birlikte refrakter sitopeni' - **Refractory Cytopenia Multilineage dysplasia (RCMD)** - olarak adlandırmak olmuştur. Buna göre RCMD blast oranı <%5 olan, 2 ya da daha fazla dizide hücrelerin en az %10 unu tutan displazi nin eşlik ettiği ve monositözün bulunmadığı vakaları tanımlamaktadır. Eğer patolojik/ringed sideroblastlar %15'ten fazla olarak saptanıyorsa bu vakaların RCMD-RS olarak belirtilmesi gerekmektedir.

RA tanısında hala güçlük mevcuttur. Sitogenetiğin genellikle normal olduğu bu hastalarda displazinin sadece eritroid dizide olması klonal

olmayan anemileri sınıflamaya alacağı gibi minimal displazinin olduğu gerçek klonal MDS vakalarında sınıflama dışı tutabilecektir(22).

b) RAEB blast aranına göre prognozu farklı 2 gruba ayrılabilir mi?

1997 de MDS'de prognostik faktörler uluslar arası çalışma grubu (13) kemik iliğinde %10-20 arasında blast olan RAEB vakalarında yaşam süresinin kısa AML dönüşüm riskinin yüksek olduğuna dikkati çektiler. Bu çalışma sonuçlarına göre WHO sınıflaması RAEB'yi 2 gruba ayırdı: RAEB-1: Periferde blast oranı <%5, kemik iliğinde %6-9, Auer rod(-), RAEB-2: Periferde blast oranı >%5, Kemik iliğinde %10-19, Auer rod +/-.

c) Transformasyonda RAEB AML'den farklı mı?

WHO sınıflamasının yaptığı en önemli değişiklik AML tanısı için gerekli olan blast oranı kesim değerini %30'dan %20'ye indirmek olmuştur. Bu kararda kemik iliğindeki blast oranı %21-30 arasında olan MDS vakaları ile blast oranı >%30 olan AML vakaları arasında prognoz farkının olmamasıdır. Bu kararlar FAB sınıflamasında yer alan transformasyonda RAEB, WHO sınıflamasına alınmamıştır. Bu karara RAEB-t'nin biyolojik olarak AML'den farklı bir hastalık olması nedeniyle itiraz edilmiş ve ayrı bir kategori olarak sınıflamada kalması istenmiştir (23,24). RAEB-t ve AML hastalarının yaşam süreleri ve tedavi yanıtları benzer olmakla birlikte AML de gzenen sitogenetik özellikler RAEB-t de görülmez. RAEB-t de hastalığın ortaya çıkışı akut değildir ve bazı RAEB-t vakalarında hastalık daha selim seyir gösterebilmektedir. Kemik iliğinde %20-%30 arası blast ve displazi ile giden bu vakaların displazi ile birlikte AML olarak tanınmaları için henüz yeterli bilgi birikmemiştir(25).

d) KMML, MDS sınıflamasında kalmalı mı?

FAB sınıflamasının yayınlanmasından yana tartışılan bu konu WHO sınıflamasında, KMML nin MDS sınıflanmasından çıkarılarak myeloproliferatif hastalıklar içine myeloproliferatif/myelodisplastik kategorisi altında alınması ile noktalanmış gözükmele birlikte sorun hala çözülmüş değildir. KMML'nin heterojen bir hastalık olduğu açıktır.

FAB grubu lökosit sayısını esas alarak KMML yi myelodisplastik ve myeloproliferatif olarak 2 gruba ayırmayı teklif etmiştir(26). Ancak bu yönde yapılan çalışmalar lökosit sayısının biyolojik ve

prognostik özellikleri farklı 2 ayrı grup belirlemediğini göstermiştir (27,28). Öte yandan proliferatif ve displastik grupları birbirinden ayırabilecek sitogenetik özelliklerde saptanamamıştır. Öte yandan başlangıçta lökosit sayısı düşük olan ve organomegalinin eşlik etmediği KMML vakalarının zaman içinde proliferatif özellikler kazandıkları da bilinmektedir(28). Bu nedenlerle WHO, tanı kriterlerinde değişiklik yapmadan KMML'yi tek grup olarak myeloproliferatif/myelodisplastik hastalık kategorisine almış ancak blast oranına göre KMML-1(blast oranı PK <%5, Kİ <%10), KMML-2 (Blast oranı PK %5-19, Kİ: %10-19) olarak 2 alt tip ayırt etmiştir. WHO sınıflamasından sonra KMML yi displastik ve proliferatif kategorilere ayırmak isteyen çalışmalar yapılmışsa da sonuçlar çelişkilidir. KMML nin bölünemeyeceğini displastik formun proliferatife ilerlediğini gösteren çalışmalar (29) yanı sıra tersini (10,30) gösterenler de vardır.

e) Spesifik sitogenetik anomali ile tanımlanan -5q ayrı bir antite olarak sınıflamaya alınmalı mı?

Beşinci kromozomun uzun kolunun delesyonun tek anomali olarak görülmesinin refrakter makrositik anemi, trombosit sayısında artma ve kemik iliğinde tek çekirdekli, hipolobüle büyük megakaryositlerin artması ile ayırt edilen farklı bir tabloya yol açtığı Berghe ve ark (31) tarafından 1974'te tanımlanmıştır. Displazinin eritroid diziyi tuttuğu, kemik iliğinde blast oranının <%5 olduğu bu tablo FAB sınıflamasında RA grubu içinde sınıflanmıştır. Literatürde -5q hatalarında prognoz ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bu vakaların kompleks kromozom anomalilerine eşlik eden -5q delesyonları olduğu anlaşılmıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada (32), konvansiyonel sitogenetik ile -5q saptanan 29 hastada yaşam süresinin RCMD ile aynı olup, RA grubuna göre anlamlı derecede kısa olduğu gözlenmiştir. 5. kromozomun FISH kullanarak yapılan ayrıntılı analizinde -5q nun izole anomalisi olma durumunda prognozun çok iyi olmasına karşın kompleks anomalilere eşlik eden -5q nun AML dönüşüm riski yüksek köyü prognozlu grubu belirlediği kanıtlanmıştır. FISH yönteminin -5q saptanan vakalarda izole anomalii göstermede yararlı olduğu görülmektedir. İzole -5q vakalarında prognoz RA ile aynıdır. Sınıflamada ayrı bir kategori olarak yer alması çok gerekli gözükmemekle birlikte ayrı bir antite olduğu için belirtilmesine gerek duyulmuştur.

f) Sınıflandırılmayan MDS grubu sınıflamada yer almalı mı?

WHO sınıflaması içine sınıflandırılmayan MDS kategorisinin alınması eleştirilere neden olmuştur(33). WHO grubu sık görülmeyen ve FAB sınıflaması içine dahil edilemeyen MDS vakalarının epidemiyolojik nedenlerle ayrı tutulması gereğini vurgulayarak böyle bir kategori açmıştır. Sınıflandırılmayan kategorisinin değerlendirmeyi yapan kişinin deneyimi ve kullandığı kriterlerin ne kadar sıkı tutulduğu ile ilgisi vardır. Sınıflamada ayrı bir yer verilmediğinden hiposelüler MDS, fibrosis ile birlikte MDS, aneminin eşlik etmediği refrakter nötropeni ve trombopeni, granulositik sarkomla birlikte MDS vakaları bu kategori altına toplanması mümkündür (6).

WHO sınıflamasının uygulanabilirliği hakkındaki ilk sonuçlar

WHO sınıflaması 2001'de yayımlandıktan sonra iki sınıflamayı kıyaslayan retrospektif çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sayısı az olmakla birlikte çelişkili sonuçlar vardır. Germing ve ark (34) FAB sınıflamasına göre RA tanısı alan 418 vakayı WHO kriterlerine göre sınıflandırdıklarında RA grubunda median yaşam süresi 69 ay, RCMD grubunda ise 33 ay bulmuşlardır. Lösemik dönüşüm riski RA için %7.5, RCMD için ise %10 dur. Bunu destekler sonuçlar bildirilmiştir(32,35). Nöslinger ve ark (10) ise tam aksine RA ve RCMD arasında yaşam süreleri arasında fark gösterememiş, AML dönüşüm riskinin RCMD vakalarında RA ye göre düşük olduğu gözlenmiştir.

Yapılan sınırlı sayıda çalışmanın hepsinde RAEB'nin blast oranına göre 2 alt tipe ayrılması yaşam süreleri ve AML dönüşüm riskleri farklı olan 2 grup ayırt etmiştir (10,34,35).

KMML nin FAB sınıflamasında yer alması hep tartışılmasına karşın çıkartılması ile de çözüm olmamıştır. Yukarıda da belirtildiği üzere KMML heterojen bir hastalıktır. KMML içinde prognozları RA ve/veya RAEB ye benzeyen hipoproliferatif ve displastik bir grup mevcuttur. KMML'nin MDS sınıflamasından tamamen çıkarılması MDS'ye benzeyen bu hastaların kaybolmasına neden olmakla birlikte, myeloproliferatif karakterli vakaları sınıflama dışı bırakarak MDS grubunu daha homojen hale getirmektedir. Ancak displastik ve proliferatif KMML vakalarını birbirinden ayırt edecek kriterleri ortaya koyacak çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

Diğer bir sorun transformasyonda RAEB'nin sınıflamadan çıkarılmasındadır. RAEB-t de heterojen bir hastalıktır (36). Strupp ve ark (37) 310 RAEB-t hastasını WHO sınıflamasına göre yeniden belirlediklerinde 155 hastanın (blast oranı Kİ :%20-30, PK:>%5 olup median yaşam süresi 5 ay) AML ile aynı özellikleri paylaştıkları, Sadece Auer rod (+) olduğu için REAB-t tanısı alan 19 hastanın (blast oranı PK <%5, Kİ <%20) RAEB-2 olarak sınıflandırıldığı ve 11 ay olan median yaşam süresinin Alman MDS grubu RAEB-2 vakalarıyla aynı olduğunu belirtmişlerdir. REAB-t tanısı blast oranı periferde <%5 olduğu için (Kİ <%20) RAEB-t grubuna alınan 21 hastada ise yaşam süresinin 3 ay gibi çok kısa olduğu bu grubun AML ya da RAEB-2 olarak sınıflanamayacağı belirtilmiştir.

WHO sınıflamasının uygulanabilirliğini gösteren son çalışmada (7) 103 MDS vakası 3 farklı değerlendirici tarafından WHO sınıflamasına göre sınıflandırılmış ve gözlemciler arasında iyi bir uyum olduğu gösterilmiştir. Yine de serilerde %10 displazinin sayısal değerlendirilmesinde, nötrofil ve megakaryosit displazilerinin saptanmasında ve alt tipler arasında değişime yol açacak sınır blast oranlarında gözlemciler arasında farklar olabileceği vurgulanmıştır.

Sonuç olarak WHO sınıflaması, tanımlanan kriterlere sadık kalınarak uygulandığında daha iyi prognostik bilgiler verebilmektedir. RA ve RARS grupları daha homojen hale getirilmiş ve RAEB prognozu farklı 2 gruba ayrılmıştır. Buna sitogenetik özelliklerin eklenmesi ile grupların daha homojen hale gelmesi mümkün olabilir. Displastik özellikler taşıyan KMML için yeni tanı kriterlerinin belirlenmesi ve RAEB-t grubunun daha saf hale getirilebilmesi için çalışmalar gerekmektedir.

Kaynaklar:

1. Bennett JM: The classification and management of MDS: areas of controversy. Hematol rev, 1993;7:189-97
2. Mufti GJ, Galton DA: Myelodysplastic syndromes: natural history and features of prognostic importance. Clin Hematol 1986;15:953-71.
3. Bennett JM, Catovsky D; Daniel MT, et al: Proposals for the classification of the acute leukemias . French-American-British (FAB) Cooperative group. Br. J Haematol, 1976;33:451-58.
4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G at al: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol, 1982;51:189-99.
5. Goausguen JE, Bennett JM, Cox C et al: Prognostic implication and characterization of blast cell population in myelodysplastic syndrome. Leukemia 1991;5:1159-65

6. Steensma DP, Tefferi A: The myelodysplastic syndrome(s): a perspective and review highlighting current controversies. *Leukemia Res* 2003;27:95-120
7. Howe RB, Porwit-MacDonald A, Wanat R, Tehranchi R and Hellström-Lindberg E: The WHO classification of MDS does make a difference. *Blood* 2004;103:3265-70.
8. Goasguen JE Bennett JM: Classification and morphologic features of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1992;19:4-13
9. Kouides PA, Bennett JM: Morphology and classification of myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6:485-93
10. Nosslinger T, Reisner R, Koller E et al: Myelodysplastic syndromes from FAB to WHO: Comparison of classifications on 431 unselected patients from a single institution. *Blood* 2001;98:2935-41.
11. Tricot G, Wolf-Peters CD, Vlietinck R et al: Bone marrow histology in MDS: II. Prognostic value of abnormal localization of immature precursors. *Br J Haematol* 1984;59:659-67
12. Tricot G, Vlietinck R, Boogaert MA et al: Prognostic factors in the MDS: importance of the initial data on peripheral blood counts, bone marrow cytology, trephine biopsy and chromosomal analysis *Br J Haematol* 1985;60:19-32
13. Greenberg P, Cox C, Le Beau MM et al: International scoring system for the evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-2088.
14. Tuzuner N, Cox C, Bennett MJ: Bone marrow cellularity in myeloid stem cell disorders: impact of age correction. *Leuk Res* 1994;18:559-67
15. Tefferi A, Hoagland HC, Therneau TM, Pierre RV: Chronic myelomonocytic leukemia: natural history and prognostic determinants. *Maya clin Proc* 1989;64:1246-54
16. Germing U, Gattermann N, Aivado M, Hildebrandt B, Aul C: Two types of acquired idiopathic sideroblastic anemias (AISA): a time tested distinction. *Br J Haematol*, 2000;108:724-28
17. Rosati S, Mick R, Xu F, Stonys E, Le Beau MM: Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: Further characterization of an unclassifiable myelodysplastic syndrome. *Leukemia*, 1996; 10:20-26.
18. Steensma DP, Hanson CA, Letendre L, Tefferi A: Myelodysplasia with fibrosis: a distinct entity? *Leuk Res* 2001; 25:829-38.
19. Tuzuner N, Cox C, Rowe J, Bennett JM: Hypocellular myelodysplastic syndromes (MDS): new proposals. *Br J Haematol* 1995;91:612-17
20. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al: WHO classification of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting-Airlie house, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*, 1999;17:3835-49
21. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Eds, WHO classification of tumors: Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC press, 2001.
22. Vardiman J, Harris NL and Brunning RD: The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms *Blood* 2002;2292-2302.
23. Greenberg P, Anderson J, de Witte T, et al: Problematic WHO re-classification of myelodysplastic syndromes. Members of the International MDS study group. *J Clin Oncol* 2000;18:3447-52
24. Albitar M, Beran M, O'Brien S et al: Differences between refractory anemia with excess blasts in transformation and acute myeloid leukemia. *Blood* 2000;96:372-73
25. Germing U, Gattermann N: Refractory anemia with excess blast in transformation: a dying category? *Leuk Res* 2001;25:1095-96.
26. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al: The chronic myeloid leukemias: guidelines for distinguishing the chronic granulocytic, atypical chronic myeloid and chronic myelomonocytic leukemias. *Br J Haematol* 1994;87:746-54.
27. Onida F, Kantharjiyan HM, Smith TL et al: Prognostic factors in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients' blood 2002;99:840-49.
28. Germing U, Gattermann N, Minning H, Heyl A, Aul C: Problems in the classification of CMML-dysplastic versus proliferative type. *Leuk Res*, 1998;22:871-78.
29. Varglova J, Chrobak L, Neuwirtowa R, Malaskova V, Straka L: Myelodysplastic and myeloproliferative type of chronic myelomonocytic leukemia-distinct subgroups or two stages of the same disease. *Leuk Res* 2001;25:493-99.
30. Gonzales medina I, Bueno J, Torrequebrada A, Lopez A, Vellespi T, Massague: Two groups of chronic myelomonocytic leukemia: myelodysplastic and myeloproliferative. Prognostic implications in a series of a single center. *Leuk Res*, 2002;26:821-24.
31. Van den-Berghe H, Cassiman JJ, David G et al: Distinct hematological disorder with deletion of long arm of no:5 chromosome. *Nature* 1974:251:437
32. Cermak J, Michalova K, Brezinova J, Zemanova Z: A prognostic impact of separation of refractory cytopenia with multilineage dysplasia and 5q syndrome from refractory anemia in primary MDS. *Leuk Res* 2003;27:221-29
33. Greenberg P, Anderson J, de Witte T, Eswtey E, Fenaux P, Gupta P et al: problematic WHO classification of myelodysplastic syndromes. Members of the international MDS study group. *J Clin Oncol* 2000;18:3447-52.
34. Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Aul C: Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. *Leuk Res* 2000;24:983-92.
35. Lorand-Metze I, Pinherio MP, Riberio E, Paula EV, Metzke K: Factors influencing survival in MDS in Brazilian population: comparison of FAB and WHO classifications. *Leuk Res* 2004;28:587-94.
36. Germing U, Dtrupp C, Giaguinidis AS, Meekenstock G, Aul C: RAEB-t: a heterogeneous entity? *Leuk Res* 1999;23(supp:1):A:169
37. Strupp C, Gattermann N, Giagounidis A, Aul C, Hildebrandt B, Haas R, Germing U: Refractory anemia with excess blasts in transformation: analysis of reclassification according to the WHO Proposals. *Leuk Res* 2003;27:397-404.