

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM LENFOMALARINDA KLİNİK VE TANI DR.SELİM KARAYALÇIN-AÜTF GASTROENTEROLOJİ

A:GENEL DEĞERLENDİRME:

Lenfomalar basit olarak lenfoid dokulardaki normal lenfoid hücrelerin malign transformasyonudur. Bu ağırlıklı olarak lenf bezlerinde (nodal lenfoma) olurken daha nadir olarak lenfoid doku bulunduran organlardan (extra-nodal lenfoma) gelişebilir. Bu extra-nodal alanlardan gastrointestinal sistem (GİS) önemli bir alandır.

Lenfoma şüphesi olan bir hastada;

1:Doğru doku tanısı (subtip dahil)

2:Hastalığın yaygınlığı (Lokalize, yaygın, nodal veya extra-nodal)

3:Hastanın performans durumu

prognozun belirlenmesi ve tedavinin yönlendirilmesi açısından mutlaka bilinmesi gereken 3 temel noktadır. Bunlardan dolayı GİS Lenfomalarında tanı için doku örneğine (endoskopik biyopsiler, nadiren Laparotomi) ihtiyaç vardır. Yaygınlığın değerlendirilmesinde ise abdominal BT ve US sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemleri olup Baryumlu radyolojik GİS tetkikleri nadiren kullanılır.

Lenfomalar seyri sırasında GİS tutulumu iki farklı şekilde olur. Malign transformasyonun ağırlıklı olarak ve öncelikle GİS den kaynaklandığı durumlara "primer gastrointestinal lenfomalar" denilir, tedavileri lokalize oldukları alana yöneliktir. Önceden "Nodal Lenfoma" tanısı almış bir hastada sonradan gastrointestinal sistem tutulabilir ve bunlar "sekonder gastrointestinal lenfomalar" şeklinde tanımlanabilir. GİS tutulumu ister primer ister sekonder olsun ağırlıklı olarak NHL şeklinde olup Hodgkin hastalığı çok nadirdir. Tüm GİS neoplazmaları içinde primer NHL lar %1-4 lük bir yer işgal ederken sekonder NHL larda GİS tutulumu hastalığın erken dönemlerinde %10 terminal dönemlerinde %60 seviyelerine çıkabilir. Kısaca GİS, Lenfomalar seyri sırasında etkilenen önemli bir sistemdir. Bu yazıda Lenfoma klasifikasyonunda REAL/WHO kullanılacaktır ve detayları patoloji tarafından verilecektir. Klinisyenler açısından hastalığın ilaçsız doğal seyri çok önemlidir. Bu açıdan Lenfomaların %40 ı indolent (survival yıllar ile ifade edilir), %55 agresif (survival aylar ile ifade edilir) ve %5 i çok agresif (survival haftalar ile ifade edilir) olarak gruplandırılabilir.

GİS içindeki dağılıma bakıldığında %75 ile mide ilk sırada iken daha sonra ince barsak (%9), ileo-çekal alan (%7), rektum (%2), kolon (%1) ve birden fazla barsak alanı tutumu (%6) gelir ¹.

GİS Lenfomalar orijin aldıkları B vey T hücrelerine göre sınıflandırıldığında;

B-hücre lenfomalar: Extranodal marjinal zon (*low grade MALToma*), diffüz büyük hücreli (*high grade MALToma*), Mantle hücreli, Burkitt ve Burkitt varyantları. MALToma daha çok mide, Mantle hücreli daha çok kolon ve ince barsakta nadiren midede lokalizedir. Burkitt GİS tutulumu adult popülasyonda çok nadirdir

¹ DAWSON, IMP, CORNES, JS, MORSON, BC. PRIMARY MALIGNANT LYMPHOID TUMOURS OF THE INTESTINAL TRACT: REPORT OF 37 CASES WITH A STUDY OF FACTORS INFLUENCING PROGNOSIS. BR J SURG 1961; 49:80.

T-hücre lenfomalar:Enteropati assosiye T-hücre Lenfoma (EATL) ve Enteropati assosiye olmayan şekilde iki alt grubu vardır. EATL gluten sensitif enteropatinin bir sekeli olarak görülebilir

GİS lenfomalarında semptomlar iki ana gruba ayrılabilir. Tutulum alanından bağımsız ve non-spesifik semptomlar karın ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı, kusma ve gece terlemesidir. Tutulum alanına bağlı olarak daha sık görülebilen semptomlar ve dağılımları ise aşağıdaki tablo-1 de verilmiştir.

TABLO-1:Farklı alanlara lokalize lenfomalarda semptomaların % dağılımı

SEMPATOM	MİDE	İ.BARSAK	İLEO-ÇEKAL	MULTİPL ALANLAR
KARIN AĞRISI	78	75	77	58
GİS KANAMA	19	6	12	8
KUSMA	18	31	8	21
İSHAL	4	12	19	29
KABIZLIK	3	25	23	12
İLEUS	0	38	19	4
İŞTAHSIZLIK	47	41	23	58
KİLO KAYBI	24	34	15	25
GECE TERLEMESİ/ATES	7	12	19	46

Lenfoma şüphesi olan bir hastanın anamnezinde özellikle Lenfoma ile yakından ilgili bazı durumlar sorgulanmalıdır. Bunlar Tablo-2 de topluca verilmiştir.

TABLO-2:Lenfoma gelişimi ile ilgili durumlar

1:Edinsel immun yetmezlikler

İlaçlar ile immun supresyon (Organ nakli ve otoimmun hastalık tedavileri)
HIV-1 enfeksiyonu, Edinsel agammaglobulinemi, Castleman hastalığı

2:Kalıtsal immun yetmezlikler

Common variable immun yetmezlik hastalığı
Otoimmun lenfoproliferatif sendrom, Klinefelter, Ataxia telangiectasia
Chediak Higashi, Wiscott-Aldrich

3:Otoimmun hastalıklar

Romatoid artrit, SLE, Sjogren, Otoimmnun hemolitik anemi
Gluten sensitif enteropati, Dermatitis Herpetiformis
İnflamatuvar barsak hastalıkları (özellikle azothioprin tedavisi görenler)

4:İlaçlar-Kimyasallar

Fenitoin, Kemoterapötikler, Tümör nekrozis faktör antagonistleri ile tedavi
Radyoterapi hikayesi, saç boyaları

5:Enfeksiyonlar

Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni, Mycobacterium, Borrelia afzelli
Epstein Barr, Hepatit-C, HTLV-1, HHV-8,

6:GİS Lenfomaları için risk oluşturan GİS hastalıkları

Helikobakter ilişkili Kronik Gastritis, Nodüler Lenfoid hiperplazi
Crohn, Gluten Sensitif Enteropati

B: GİS LOKALİZASYONLARINA GÖRE LENFOMALAR

B-1:MİDE LENFOMALARI

Mide, extra-nodal lenfomaların en sık görüldüğü alandır ve primer gastrik lenfomalar mide neoplazmalarının %3 gibi az bir kısmını oluşturur². Tüm mide lenfomaları iki farklı kaynaktan orijin alır. Primer olanı gastrik mukozal alandaki lenfoid dokudan orijin alır ve “extranodal marjinal zon B-hücre lenfoma”sı ve “diffüz geniş B-hücre lenfoma” sı şeklinde görülür. Sekonder olanı ise çevre lenf bezlerinden yayılarak mide tutulumuna sebep olur.

KLİNİK:Sıklıkla 50-60 yaşlarda görülür. H.pylori ilişkili kronik gastritis ve immun yetmezlik durumları (AIDS, uzun süreli immun baskılayıcı tedavi ve otoimmün hastalıklar) ile yakın ilişkilidir ancak bu ilişkinin tanıda faydası yoktur çünkü ülkemizde zaten H.pylori sıklığı bu yaşlarda %80-90 civarındadır. Semptomlar karın ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık, bulantı, kusma gibi çok non-spesifiktir. Nadiren hematemez ve melena olur, kanama genelde gizli kan şeklinde ve laboratuvar seviyesinde olup klinik olarak belirgin değildir. Bunlardan dolayı ilk klinik ön tanıları daha çok peptik ülser, gastrik kanser veya ülser benzeri dispepsi gibi daha sık görülen mide hastalıklarıdır. Ancak bu semptomlar endoskopi endikasyonu oluşturur ve bu sırada görülen lezyondan alınan örnek ile kesin tanı koyulabilir. FM de ileri dönemlerde epigastrik kitle olabilir. Başlangıçta rutin laboratuvar tetkikleri tanıya götürmez.

Endoskopik bulgular: Endoskopist midede farklı tiplerde lezyonlar görür ve ilk planda lenfoma aklına gelmez. Ancak bu lezyonların (*üzerinde ülser olan veya olmayan polipoid yapı veya kitle, benign görünümlü ülser, farklı alanlarda nodüleriteler ve kaba 15mm den büyük gastrik pililler*) görülmesi biyopsi endikasyonudur. Birçok endoskopist ilk seferde lenfomadan şüphelenmediğinden standart biyopsiler alınır ve tanı konulamıyabilir (mukoza infiltrasyonu olmadan submukoza infiltre olabilir). Bundan dolayı genelde ikinci endoskopi endikasyonu doğarsa ideali polipektomi snare ile mukozektomi yaparak örnek almaktır. Lenfoma tanısı patoloğ tarafından konulması gereken bir tanı olup endoskopistin görevi şüphelenip uygun örnek almaktır. Baryumlu radyolojik tetkikin mide lenfomalarında yeri yoktur (doku örneği alınmaz).

Patolojik tanı koyulduktan sonra toraks ve abdomen BT ile evreleme yapılmalıdır. Endoskopik ultrasonografi ve bu sırada yapılabilen ince iğne aspirasyonu ile lenfoma infiltrasyonunun mide duvarındaki vertikal derinliği ve çevre lenf bezleri tutulumu rahatlıkla saptanır ve bu tedaviyi yönlendirmede önemlidir³. Ayrıca endoskopik ultrasonda diffüz submukoza kalınlaşması “extranodal marjinal zon B-hücre lenfoma” için bir yardımcı bulgu iken fokal infiltrasyon alanları “diffüz geniş B-hücre lenfoması” için karakteristiktir. BT ve/veya endoskopik ultrason sonuçları şüpheli çıkan vakalarda laparotomi veya laparoskopik evreleme gerekir.

² 4. FREEMAN, C, BERG, JW, CUTLER, SJ. OCCURRENCE AND PROGNOSIS OF EXTRANODAL LYMPHOMAS. CANCER 1972; 29:252.

³ WIERSEMA, MJ, GATZIMOS, K, NISI, R, WIERSEMA, LM. STAGING OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA WITH ENDOSONOGRAPHY-GUIDED FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY AND FLOW CYTOMETRY. GASTROINTEST ENDOSC 1996; 44:734.

B-2:İNTESTİNAL LENFOMALAR

İntestinal lenfomaları IPSID (*immunoproliferative small intestinal disease*) zemininde gelişenler ve gelişmeyenler diye ayırmak gerekir.

IPSID bağlantılı Lenfomalar: Akdeniz ve Orta Doğu'daki intestinal Lenfomaların en sık sebebidir⁴. Alfa ağır zincir paraproteinemisi ilk başlarda %70 mevcutken zamanla bu oran azalır. Ortalam 25 yaşta daha çok erkeklerde görülür ve bakteriyel intestinal infeksiyonlar (*Campylobacter jejuni*) ile ilgilidir. Anatomik olarak proksimal ince barsağı diffüz olarak tutar.

Diffüz tutulumdan dolayı kronik diyare ve malabsorbsiyon kliniği uzun yıllar hastalığın ile belirtisidir. Zamanla karın ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı, çomak parmak, ödem, laktoz intoleransı, ateş klinik tabloya eklenir.

Endoskopik bulgular:Bulbusu geçtikten sonra mukozanın diffüz nodüler bir görünüm alması ilk bulgudur. Buradan alınan biyopsiler tanıda değerlidir. Standart endoskopi dışında enteroskopi+biyopsi, kapsül endoskopi ve ince barsak radyolojik tetkiki (diffüz mukozal nodülerite ve malabsorpsiyon paterni) tanıda kullanılabilir.

IPSID bağlantısız Lenfomalar (Batı tipi intestinal lenfomalar):Avrupa ve Amerikada görülen tip olup daha ileri yaşta (ortalama:37 yaş) görülürler. Distal ince barsakta fokal tutulum (lokalize lümene taşan kitle, ülser kitle veya infiltre eden kitle) tipik prezantasyon şeklidir.

Lokalize tutulumdan dolayı tekrarlayan karın ağrıları, aralıklı ileus atakları, GIS kanaması ve anemi, barsak perforasyonu ve karında kitle ana klinik tabloyu oluşturur.

Yukardaki klinik tablo ile gelen hastada iyi yapılmış bir abdominal ultrason ve/veya BT barsak orijinli duvar kalınlığını göstermeli ve klinisyeni yönlendirmelidir. Ancak doku tanısı gerektiğinden yapılacak ilk işlem kolonoskopi ile distal ince barsak incelemesi (T.ileumun son 30cm kısmı kolonoskopi ile incelenebilir) olmalıdır. Lezyonun proksimale yakın olduğu görülürse (baryumlu ince barsak tetkikinde) enteroskopi ile biyopsi alınabilir. Lezyonlara endoskopik yöntemler ile ulaşılmaz ise veya alınan örneklerden tanı koyulamıyorsa laparotomi yapılmalıdır. Mide lenfomalarında olduğu gibi ilk tanıdan sonra evreleme yapmak gerekir.

C:GİS TUTULUMU YAPAN VE NADİR GÖRÜLEN LENFOMALAR

C-1:MANTLE HÜCRE LENFOMASI

Nadir görülen bu Lenfoma GİS de multipl alanları özellikle ince barsak ve kolonu tutması ile karakterizedir ve bundan dolayı "lenfomatöz polipozis" olarak da adlandırılır. Bir çalışmada hastalarda mide (%57), duodenum (%52), ince barsaklar (%87), kolon (%90) ve rektum (%69) hastalık tarafından etkilenmiş

⁴ SALEM, P, EL-HASHIMI, L, ALLAM, C, ET AL. PRIMARY SMALL INTESTINAL LYMPHOMA IN ADULTS: A COMPARATIVE STUDY OF IPSID VERSUS NON-IPSID IN THE MIDDLE EAST. CANCER 1987; 59:1670.

bulunmuştur⁵. Malign hücrelerin bu kadar yaygın olarak barsaklara yönelmesi ise "integrin alfa 4 beta 7" ekspresyonu ile ilgilidir. Bu hücreler selektif olarak barsak mukoza endotelinde eksprese olan Mad-CAM-1 (addressin) ile bağlanırlar.

Yaygın GİS tutulumundan dolayı semptomatolojide çok değişiktir. Doğal seyri indolent veya agresif olabilir. Tipik vaka 55 yaşlarında, erkek hasta olup karın ağrısı, ishal, rektal kanama, halsizlik ve kilo kaybı gibi şikayetler ile doktora gelir. Karaciğer tutulumu da vakaların ¼ kadarında görülebilir.

Hastalığın en sık görüldüğü alan kolon olduğundan ve rektal kanama, ishal, karın ağrısı gibi semptomatoloji bu alana yönlendirdiğinden ilk tercih edilen inceleme yöntemi kolonoskopi olmalıdır. Burada nadiren lezyon bulunmaz ise üst endoskopi yapılır. Tipik olarak hasta alanda 2-20mm lik çok sayıda, genelde üzeri beyaz ve ülser polipler vardır, mideye bakıldığında ise kalın mukoza pilileri dikkati çeker. Alınan uygun biyopsiler ile patolojik tanı koyulduğunda evreleme yapmak gerekir ve bu grup hastalarda extra-intestinal tutulum (kemik iliği:%52, dalak, karaciğer, periferik lenf bezleri) siktir.

C-2: BURKİTT LENFOMA

Klinik olarak "çok agresif" veya "agresif" davranışlı, B-hücre kökenli lenfomalar grubudur. Temelde pediatrik yaş (ortalama:8) grubunun hastalığı iken adult lenfomalarda yeri %1 den azdır. Extra-nodal tutulumun yaygın olarak görüldüğü ve erkekleri (4:1) tercih eden bu hastalıkta klinik olarak 3 tip (a:endemik, b:sporadik ve c:immun yetmezlik assosiye) vardır. Sporadik form da GİS tutulumu ön plandadır. Lokalizasyon olarak distal ileum, mide ve bazen çekum da büyük kitleler yapması ve yanında assit dikkati çeken bulgudur. GİS dışında renal, mezanter, testis, over, meme, kemik iliği ve SSS tutulumları da vardır.

GİS tutulumun olan vakalarda hızlı büyüyen kitleye bağlı olarak karın ağrısı, ileus, karında assit temel şikayetlerdir. Bu şikayetler ile gelen hastada karın BT lezyonu rahatlıkla lokalize ederken ileo-çekal alanda tutulum halinde kolonoskopik biyopsi ile tanı koyulabilir. Nadiren laparotomi gerekir. Kemik iliği tutulumu sık olduğundan buradan da tanı rahatlıkla konulabilir.

C-3: T-HÜCRE LENFOMA

Lenfoma larda GİS tutulumu deyince akla B-hücre orijinli NHL gelir. Nadiren T-hücre orijinli Lenfomalarda GİS tutulumu vardır. Primer T-hücre Lenfomalar iki alt gurpta incelenebilir; a:Enteropati-assosiye T hücre Lenfoma (EATL), b: Enteropati-assosiye olmayan T hücre Lenfoma.

EATL gluten sensitif enteropati (GSE) zemininde gelişir ve daha çok jejunuma lokalize, kitlenin eşlik etmediği ülserler ve mezanterik lenf bezleri büyümesi ile karşımıza çıkar⁶.

⁵ RUSKONE-FOURMESTRAUX, A, DELMER, A, LAVERGNE, A, ET AL. MULTIPLE LYMPHOMATOUS POLYPOSIS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT: PROSPECTIVE CLINICOPATHOLOGIC STUDY OF 31 CASES. GROUPE D'ETUDE DES LYMPHOMES DIGESTIFS. GASTROENTEROLOGY 1997; 112:7.

⁶ ISAACSON, PG. GASTROINTESTINAL LYMPHOMA. HUM PATHOL 1994; 25:1020.

Klinik olarak 60 yaşlarında, daha önceden GSE tanısı almış bir hastada diyete uymasına rağmen semptomların düzelmeye başlaması, yeni başlayan karın ağrısı ve kronik diyare, ateş halinde şüphelenilmelidir. Ancak vakaların bir kısmında da GSE tanısı koyulmamıştır (asemptomatik GSE) veya çocukluk çağında klinik olarak belirgin olup sonradan unutulmuş olabilir.

GSE tanısı almış bir hastada Lenfoma şüphelenildiğinde önce standart endoskopi yapılmalı ve varsa ülser lezyonlardan biyopsi alınmalıdır. Karın BT veya US değerli yardımcı görüntüleme olmasına rağmen genellikle bu grup hastalarda kilte lezyonu olmadığından pek yardımcı olamazlar. Lezyon görülmemesi halinde enteroskopi + biyopsi ikinci seçenektir. Kapsül endoskopi ülser lezyonları gösterir ancak örnek alınamaz. Klinik şüphenin devam etmesi halinde Laparotomi gerekir.

SONUÇ:

Daha önceden Lenfoma tanısı almış bir hastada gastrointestinal kanala ait semptomların oluşması bu alanın endoskopik yöntemler (üst GİS endoskopi, kolonoskopi) ile taranmasını ve normal dışı her alandan biyopsi alınmasını gerektirir. Uygun alınan doku örneğinin incelenmesi ile Lenfoma tanısı koyulur. Nadiren endoskopik biyopsiler yeterli olmaz ve Laparotomi gerekir

Lenfoma tanısı olmayan bir hastada gastrointestinal kanala ait semptomların oluşması bu alanın yukardaki gibi endoskopik yöntemler ile taranmasını ve patolojik alanlardan biyopsi yapılmasını gerektirir. Hikayesinde Lenfoma ile yakından ilgili bazı durumların mevcudiyeti (Tablo-2) endoskopiste bu lezyonların Lenfoma olma ihtimalini arttıracaklarını düşündürebilir ancak ilk aşamada Lenfoma düşünülmez ve patoloji sonucunun alınması ile bu tanı süpriz olarak karşımıza çıkar.

Her iki durumdada "GİS Lenfoma tutulumu" tanısı her zaman "GİS adeno kanser" tanısından farklı ve daha iyi sonuç veren tedavi oluşturduğundan ayırt edilmelidir.