

GIS LENFOMALARDA TEDAVİ

Dr. M. Çetin*

***Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı**

Mide lenfomalarındaki tedavi yöntemleri hakkındaki bilgilerimiz genel olarak retrospektif olgu serilerine dayanmakta ve bu nedenle çelişkili sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Tedavi seçenekleri genel olarak hastalığın histopatolojik sınıflamasına ve evresine göre belirlenmektedir. Prognoz; histolojik grade, invazyonun derinliği ve bölgesel lenf nodlarına metastaz ile ilişkilidir.

MİDE LENFOMA

Mide marjinal zone B Hücre lenfomaları

Düşük grade MALT lenfomalı hastalar genellikle erken evre hastalıkla (evre I veya II) karşımıza çıkar ve yavaş progresyon gösterirler [1]. Bu hastalar için 5 ve 10-yıllık sağkalım %80-90 arasındadır [2].

H. pylori pozitif mide MALT lenfomada antibiyotiklerle yapılan eradikasyon tedavisi sonucunda %35-100 oranında tam remisyon sağlanmaktadır. Bu konuda yapılan 20'nin üzerinde çalışma bulunmaktadır (Tablo-1). En sık kullanılan H. pylori eradikasyon tedavileri 2-haftalık (1) Proton pompa inhibitörü + klaritromisin + metranidazol (2) Proton pompa inhibitörü + amoksisilin + Klaritromisin (3) Proton pompa inhibitörü + bizmut + metranidazol + tetrasiklin rejimleridir [3].

H. pylori eradikasyonu ile lenfomanın gerilemesi arasındaki zaman genel olarak 4 hafta-14 ay arasında değişir [4]. H. Pylori eradikasyon tedavisi sonrası izlem 3-6 aylık üst endoskopi+biyopsi ile yapılmaktadır. Eğer eradikasyon tedavisi başarısız olursa, ikinci bir eradikasyon tedavisi düşünülebilir.

Hastalığı mide duvarında sınırlı, t(11;18) bulunmayan ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda eradikasyon ile tedavi şansı oldukça yüksektir. Bu hastalar eradikasyon tedavileri

sonrası yapılan 3-6 aylık biyopsiler ile en az 12 ay izlenmelidir. Eğer 12 ay sonra hala lenfoma tesbit ediliyorsa radyoterapi (RT) veya kemoterapi (KT) düşünölebilir. Lenf nodu tutulumu ve t(11;18) bulunan eradikasyon tedavisi başarı şansı az olan hastalarda ise daha kısa sürede (3-6 ay) alternatif tedavi denebilir. 30 gray ile yapılan radyoterapide lokal kontrol oranı %100'ü bulmaktadır [5]. İleri evre hastalarda H. Pylori eradikasyon oranı son derece düşöktür ve bu hastalarda kemoterapi ve/veya radyoterapi denebilir (Şekil 1). Bu hastalarda tek ajan fludarabin ve klorambusil [6] ile veya CVP gibi kombinasyon rejimleri ile remisyon oranı %80-90 oranındadır [7].

H. pylori tedavisinden fayda görmeyen hastalarda tedavi seçenekleri merkeze bağıldır. Hematolog araştırmacılar genellikle RT veya KT +/- immunoterapi gibi cerrahi dışı yöntemleri seçerken gastroenterologlar cerrahi +/- KT veya radyoterapiyi tercih etmektedirler. Bu konuda randomize kontrollü çalışma olmaması nedeniyle hastaya göre tercih daha doğru bir yaklaşım gibi durmaktadır.

Başarılı bir eradikasyon tedavisi sonrası H. Pylori infeksiyonunun rekürrensi oldukça düşöktür [1]. Fakat lenfomada relaps gözlenen olgularda H. Pylori infeksiyonu tekrarlayabilir. Ayrıca, lenfoma rekürrensi yeniden H. Pylori infeksiyonu meydana gelmeden de olabilir [8]. Ek olarak, bu hastalarda intestinal metaplazi ve adenokarsinom gelişimi riski artmıştır [9]. Bu nedenle aralıklarla takip edilmeleri gerekmektedir.

Obstrüksiyon, perforasyon veya kanama gibi komplikasyonların varlığında bu hastalarda cerrahi tedavi önerilmektedir. Pek çok çalışmada evre I mide lenfomalı hastalarda tek başına cerrahi tedavi ile 5-10 yıllık yaşam oranları %85-%100 arasında bulunmuştur [10]. Bazı çalışmalarda evre I ve IIE hastalarda rezeksiyon sonrasında adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi ile yaşam süresinin uzadığı gösterilmekle birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalarda primer kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanması ile de cerrahi tedavi sonuçlarına benzer şekilde sonuçlar elde edildiğı gösterilmiştir [7]. Yine, bazı cerrahi

serilerinde erken evre mide MALT lenfomalarında oldukça iyi sağkalım elde edilmesine rağmen, bu hastalarda kısa ve uzun dönem morbiditenin yüksek olduğu ve iyi sağkalım elde edilmesine rağmen hastaların yaşam kalitelerinin düşebildiği bildirilmiştir [11].

Midenin Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoması

1991 yılında 700 hasta üzerinde yapılan prospektif GELA çalışmasında agresif lenfomalı hastalar yüksek doz kemoterapi ile tedavi edilmiş ve ileri-evre agresif nodal lenfomalar ile tüm hasta grubunun %15'ini oluşturan GIS lenfomaları arasında tedavi sonuçları açısından herhangi bir fark bulunmamıştır. Bu tarihten itibaren agresif histolojik tipe sahip lokal veya yaygın ileri evre hastalığı bulunan GIS lenfomalı hastalarda en uygun tedavi seçeneğinin kombine kemoterapi olduğu düşünülmüştür.

Bununla birlikte, DBBHL'da eradikasyon tedavisine de yanıt alınabilmektedir. 16 hastalık prospektif bir seride 43 haftalık medyan izlem süresi içinde %65 gibi yüksek bir oranda sürekli tam remisyon sağlanmıştır. Bu nedenle, bu hastalarda düşük grade komponent varlığı ve/veya tedavi sonrası low grade lenfoma gelişme olasılığına karşı H. pylori ile eradikasyon tedavisi önerilmektedir.

İleri evre agresif GIS lenfomalı hastalarda kombine kemoterapinin etkinliği erken evredeki hastalarda uygulanan cerrahi tedavinin yeniden gözden geçirilmesine neden olmuştur. Randomize bir çalışma olmamakla birlikte Alman Çalışma Grubunun prospektif klinik çalışmasında cerrahiye verilen ve konzervatif tedavi alan hastalar arasında OS ve EFS açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Yine Uluslararası Ekstranodal Lenfoma Çalışma Grubu (IELSG)'nin devam eden prospektif çalışmasında primer lokalize mide DBBHL'nın lokalize nodal DBBHL gibi kısa süreli KT +tutulan alan radyoterapisi ile efektif olarak tedavi edilip edilemeyeceği araştırılmaktadır.

Erken evre mide diffüz büyük B hücreli lenfoma tedavisindeki en önemli çalışmalardan biri Augistin ve ark.'nın 589 hasta ile yaptıkları kontrollü klinik çalışmadır. Bu

çalışmada hastalar cerrahi (n=148), cerrahi+RT (n=138), cerrahi+KT (n=153) ve KT (n=150) olmak üzere toplam dört kola ayrılmış ve EFS-OS oranları açısından kemoterapi ve cerrahi+KT kolları cerrahi ve cerrahi+RT kolundan daha üstün bulunmuştur (Şekil 2 ve 3) [12].

Genel olarak kabul gören kanı, erken evre DBBH mide lenfomaları başlangıçta kemoterapi ve/veya cerrahi ile tedavi edilebilir (Şekil-2). Kemoterapi olarak genellikle CHOP rejimi seçilmektedir. Bir monoklonal antikor olan rituximab, B hücreleri üzerindeki CD20 yüzey antijenini direk olarak hedef almakta ve CHOP kemoterapisi ile birlikte artarak kullanılmaktadır (R-CHOP). Residüel hastalık ileri kemoterapi rejimleri ile birlikte tedavi edilebilir.

Komşu organ veya dokulara yayılım gösteren (evre III) veya yaygın hastalığı olan mide DBBHL'lı hastalar en iyi sistemik kemoterapi ve/veya radyoterapi ile tedavi edilir (Şekil 2). Başlangıç cerrahi rezeksiyonu olmaksızın GIS kanama veya perforasyon riski oldukça düşüktür. Cerrahi tedavi, kemoterapi ve/veya radyoterapiye yanıt vermekle birlikte midede tek başına lokalize rezidüel hastalığa sahip hastalarda ve kanama veya obstrüksiyon gibi cerrahi dışı yöntemlerle tedavi edilememiş komplikasyon durumlarının palyatif tedavisinde denebilir. Genel olarak, yaşam kalitesini düşürmesi, belirgin mortalite ve morbiditesinin olması, OS üzerine olumlu etkisinin gösterilememesi nedeniyle ileri evre mide DBBHL'da cerrahi tedavi tavsiye edilmemektedir.

İNTESTİNAL LENFOMALAR

PIL'da pek çok merkezde ilk tercih edilen tedavi yöntemi cerrahidir. Primer cerrahi rezeksiyon ile hem tanı konulabilmekte hem de tümör yükü azaltılmaktadır. Cerrahi tedavi sonrasında takip veya kemoterapi +/- radyoterapi uygulanmaktadır.

Erken evre

İntestinal lenfomalı hastaların çoğu bağırsak obstrüksiyonu veya perforasyon bulgusu ile geldiği için laparotomi gastrik lenfomaya göre daha sık yapılmaktadır. İncelenen hasta sayısı az olmakla birlikte cerrahi tam rezeksiyon yapılan evre I ve II hastalarda prognoz rezidüel hastalığı kalanlara göre daha iyi bulunmuştur [13]. Histolojik bulgulardan bağımsız olarak evre I veya IIE hastaların %30'unda tutulan bağırsak segmentinin ve komşu lenf nodlarının rezeksiyonu ile kür elde edilebilmektedir. Küratif rezeksiyona rağmen 5-yıl yaşam oranı evre I için %45 ve evre IIE için %19'dur [14, 15]. Rezeksiyondan sonraki 5-10 yıl içerisinde relaps sık olarak görülmektedir. Nodal tutulumu olan, bağırsak duvarına yayılımı olan ve high grade histolojiye sahip olan hastalarda relaps daha sık görülmektedir.

Postoperatif dönemde hastalara radyoterapi ve kemoterapi uygulanabilir. Radyoterapi ile lokal relaps oranları azalsa da radyasyon alanı dışındaki bölgelerden relaps geliştiği için radyoterapinin yaşam süresi üzerine etkisi kısıtlıdır [16]. Radyoterapi sonrasında radyasyon enteriti ve vaskülit gibi nedenlere bağlı olarak akut ve kronik morbidite gelişebilmektedir. Tedaviye kemoterapinin eklenmesi tek başına cerrahi tedaviye göre hastalıksız yaşam süresi ve toplam yaşam süresini olumlu etkilemektedir.

İleri evre

İleri evre hastalarda kombine kemoterapi tercih edilmektedir. Genel olarak prognozun kötü olduğu ileri evre hastalarda kombinasyon kemoterapisi ile 5 yıl ve 10 yıl yaşam oranı sırası ile %50 ve %20'dir [17]. CHOP tercih edilen tedavi protokolüdür. CD 20+ hastalarda rituximab eklenebilir [18]. İleri evre hastalarda cerrahi ve radyoterapinin etkisi bilinmemektedir. Yaygın ve rezeke edilemeyen hastalığı olan hastalarda radyoterapi etkili palyasyon sağlamaktadır fakat yaşam süresi üzerine etkisi bulunmamaktadır. Yaygın veya ileri evre hastalarda kemoterapi öncesinde cerrahi ile palyasyon yapılması kanama veya perforasyon riskini azaltsada uygulanması tartışmalıdır.

En az 4 hafta süre ile klinik, radyolojik ve laboratuvar parametrelerinin normal olması durumu tam yanıt, tümör boyutunda en az %50 azalma kısmi yanıt bu değerden daha az yanıt alınması, yanıtsızlık olarak tanımlanmaktadır. Tümör boyutunda > %50 artış olması veya yeni bir lezyonun çıkması ise progresif hastalık olarak kabul edilmektedir.

Lee ve ark.ları tarafından 67 PIL'lı hastanın incelendiği çalışmada %38 hastada tanı anında komplikasyonlara bağlı olarak acil cerrahi girişim gerekmiştir. Bu çalışmada en sık tutulan bölge %35.8 oranı ile ileoçekal bölge olmuştur. İleoçekal bölgede T hücreli lenfoma nadir görülürken, B hücreli DLCL daha sık izlenmiştir. İleoçekal bölgede lokalize hastalığı olanlarda 5-yıl OS diğer bölgelere göre daha iyi bulunmuştur. Bazı otoriteler yaşam süresi üzerindeki bu avantajın lokalizasyondan ziyade histolojik tip ile ilişkili olduğunu düşünmektedir. Kötü prognoz kriteri açısından tek değişkenli analiz yapıldığında B semptomların varlığı, kötü PS, yüksek LDH değeri, > 60 yaş olmak, ileri evre ve T hücre fenotipi olması anlamlı bulunurken, çok değişkenli analizde kötü PS, T hücre fenotipi ve ileri evre olması anlamlı bulunmuştur. Evre I-II hastalarda primer cerrahi tedavinin EFS üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 5 yıl OS %53 olarak bulunmuştur (19).

IPSID hastalarında intestinal tutulum genelde diffüz olduğu için cerrahi tedavi nadiren gerekmektedir. Erken prelenfomatöz evrede tanı konulan hastalarda antibiyotik tedavisine cevap alınabilmektedir (20). Bağırsakta artan bakterilerin kültür sonucuna göre antibiyotik tercihi yapılmaktadır. Bakteri artışı tespit edilmediği takdirde ampicillin ve metronidazol tedavisi uygulanmaktadır. Hastaların çoğu agresif high grade histoloji ile relaps olmaktadır. Bu hastalarda radyoterapi ve/veya kombine kemoterapi ve nutrisyonel destek tedavinin temelini oluşturmaktadır (21, 22).

Burkitt ve Burkitt benzeri lenfomalar

Burkitt ve Burkitt benzeri lenfomalar agresif seyirli B hücreli malign hastalıklardır. Endemik Burkitt lenfoma malarianın da endemik olduğu özellikle orta Afrika olmak üzere tüm

Afrika'da görülmektedir. Patogenezinde EBV'ün rolü olabileceği düşünülmektedir. Sporadik Burkitt lenfoma ise gelişmiş ülkelerde görülmekte ve daha geniş bir yaş dağılımı göstermektedir. Endemik Burkitt lenfomada GİS tutulumu nadir görülürken sporadik Burkitt lenfomada daha sık görülmektedir.

Tedavide genellikle kombine kemoterapi kullanılmakla birlikte kemoterapi sırasında perforasyonu önlemek veya palyatif amaçlı cerrahi yapılabilir. Kötü prognozlu hastalarda OKHT ile olumlu sonuçlar alınmaktadır (23).

Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma

Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma (EATL) genellikle çöliak hastalığı ve non-spesifik ülseratif jejuno-ileit sonrası izlenen gastrointestinal lenfoma tipidir. B hücre kökenli intestinal lenfoma ile kıyaslandığında prognozu kötüdür. Antrasiklin içeren rejimlere rağmen 1-yıllık hastalıksız sağkalım yaklaşık %20 ve median sağkalım 7,5 aydır. Bu nedenle tedavide kombine kemoterapi protokolleri daha çok tercih edilmektedir. Tanı anında intestinal perforasyon sıklığının yüksek olması nedeniyle operasyon sırası ve sonrasında komplikasyon oranı yüksektir. Glutensiz diyet önerilmektedir (24, 25).

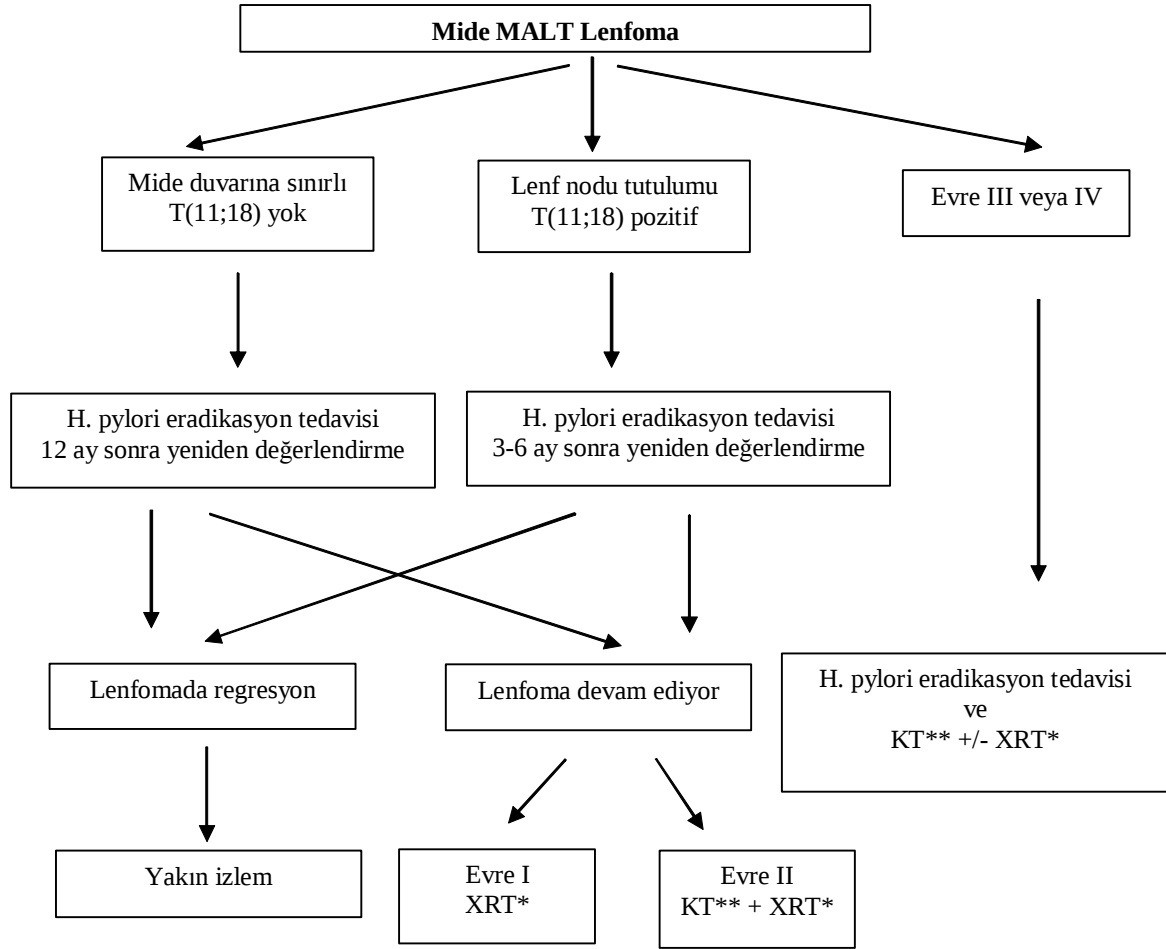
Referanslar

1. Isaacson PG. Gastric MALT lymphoma: from concept to cure. *Ann Oncol* 1999; 10: 637–645.
2. De Jong D, Boot H, van Heerde P, et al. Histological grading in gastric lymphoma: pretreatment criteria and clinical relevance. *Gastroenterology* 1997; 112: 1466–1474.
3. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 2330–2338.
4. Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 1997;113:1087–1090.
5. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998;16:1916–1921.
6. Gospodarowicz M, Tsang R. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Curr Oncol Rep* 2000;2:192–198.
7. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non- Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma—results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001;19:3874–3883.
8. Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, et al. *Helicobacter* and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002; 50 Suppl 3: III19–III24.
9. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 1–9.
10. Crump M, Gospodarowicz M, Shepherd FA. Lymphoma of the gastrointestinal tract. *Semin Oncol* 1999; 26: 324–337.
11. Bartlett DL, Karpeh MS Jr, Filippa DA, et al. Long-term follow-up after curative surgery for early gastric lymphoma. *Ann Surg* 1996; 223: 53– 62.
12. Aviles A, Nambo MJ, Neri N, et al. The role of surgery in primary gastric lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Ann Surg* 2004; 240(1): 44-50.
13. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3861-3873.
14. Dieterich W, Laag E, Schopper H, et al: Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 1317-1321.

15. Stein H, Gatter K, Asbahr H, et al: Use of freeze-dried parafin embedded sections for immunohistological staining with monoclonal antibodies. *Lab Invest* 1985; 52: 676-683.
16. Contreary K, Nance FC, Becker WF. Primary lymphomas of the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1980; 191: 593.
17. Fisher RI, Dahlberg S, Nathwani BN, et al. A clinical analysis of two indolent entities: Mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma: A Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1995, 85: 1075.
18. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346:235-242, 2002
19. Lee J, Kim WS, Kim K, et al. Intestinal lymphoma: Exploration of the prognostic factors and the optimal treatment. *Leuk Lymph* 2004; 45: 339-344.
20. Ben-Ayed F, Halphen M, Najjar T, et al. Treatment of alpha chain disease: Results of a prospective study of 21 Tunisian patients by the Tunisian-French Intestinal Lymphoma Study Group. *Cancer* 1989; 63: 1251.
21. Khojasteh A, Haghshenass M, Haghighi P. Current concepts IPSID. A third world lesion. *N Eng J Med* 1983; 308: 1401.
22. Al-Bahrami ZR, Al-Mondhiry H, Bakir F, et al. Clinical and pathological subtypes of primary intestinal lymphoma. Experience with 132 patients over a 14-year period. *Cancer* 1983; 52: 1666.
23. Ladenstein R, Pearce R, Hartmann O, et al. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children with poor-risk Burkitt's lymphoma: A report from the European Lymphoma Bone Marrow Transplantation Registry. *Blood* 1997; 90: 2921.
24. Egan LJ, Walsh SV, Stevens FM, et al. Celiac associated lymphoma. A single institution experience of 30 cases in the combination chemotherapy era. *J Clin Gastroenterol* 1995, 21: 123.
25. Gale J, Simmonds PD, Mead GM, et al. Enteropathy-type intestinal T cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol* 2000, 18: 795.

Tablo-1. Düşük grade mide MALT lenfomanın tedavisinde tek başına H. Pylori eradikasyonu verilen çalışmalar

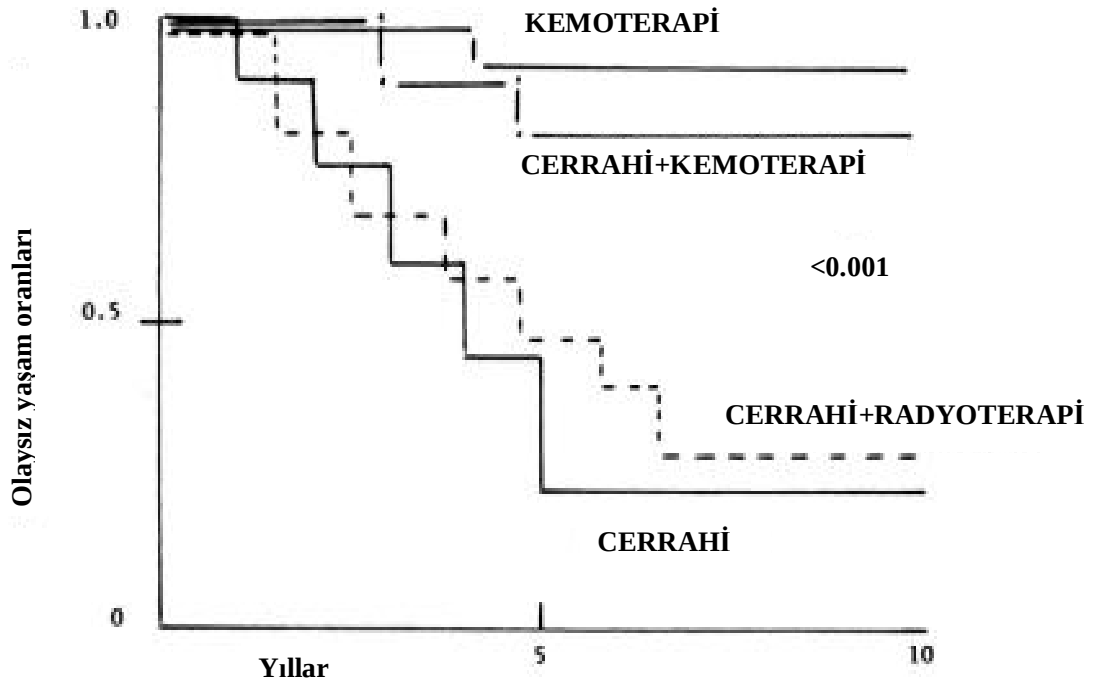
Araştırmacı	Yıl	Hasta sayısı	Tam remisyon oranı (%)
Wotherspoon	1993	6	83
Bayerdorffer	1995	33	70
Roggero	1995	25	60
Savio	1996	12	92
Fischbach	1996	15	93
Montalban	1997	9	89
Pinotti	1997	49	67
Neubauer	1997	50	80
Nobre-Leitao	1998	17	100
Steinbach	1999	28	50
Thiede	2000	84	81
Fischbach	2000	36	89
Stolte	2001	120	81



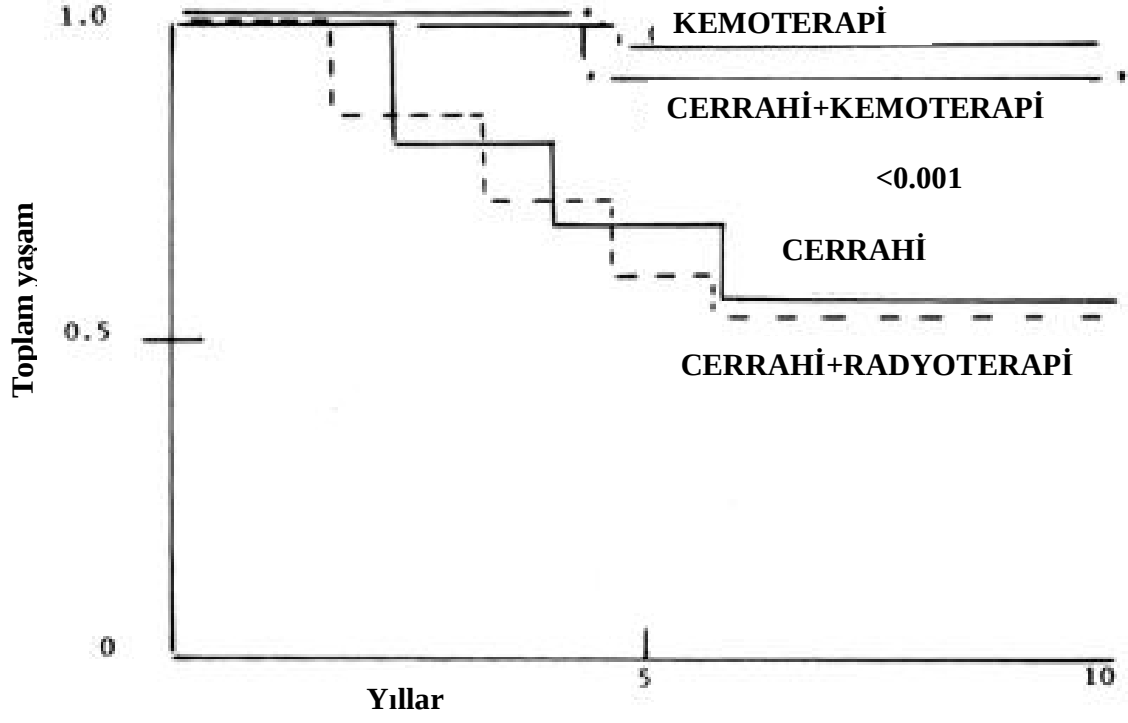
*XRT: Eksternal beam radyoterapi, yaklaşık 30 Gy

**KT: Klarambusil, fludarabin ile tek ajan veya siklofosfamid+Vinkristin+Prednizolon (CVP) ile kombine kemoterapi +/- rituximab

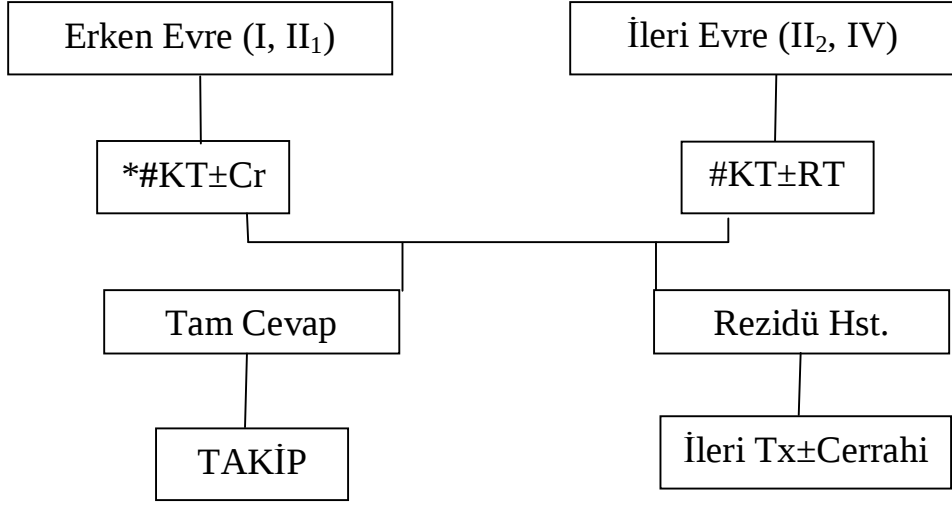
Şekil-1. Primer mide MALT lenfomanın değerlendirilmesinde kullanılan algoritma



Şekil-2. Erken evre mide diffüz büyük B hücreli lenfomalarda tedavi yöntemlerine göre olaysız yaşam oranları



Şekil-3. Erken evre mide diffüz büyük B hücreli lenfomalarda tedavi yöntemlerine göre toplam yaşam oranları



*Helikobakter pilori eradikasyonu; # Genellikle CHOP

Şekil-4. Midenin DBBH lenfomasında kullanılan tedavi algoritması