

# GASTROİNTESTİNAL LENFOMALAR

## GASTROİNTESTİNAL LYMPHOMAS

Gülen Doğusoy<sup>1</sup>

### Özet

Primer gastrointestinal lenfomalar; daha önceden periferik lenf düğümü tutulumu olmaksızın gastrointestinal lezyona bağlı bulgularla başvuran hastaları kapsar. Batı tipi ve Akdeniz tipi birbirinden ayır-dilmelidir. Düşük grade'li B-hücreli gastrointestinal lenfomaların büyük kısmı, mukoza ilişkili lenfoid dokudan (MALT) kaynaklanır. MALT tipi lenfomalar, midede, *Helicobacter pylori* infeksiyonu sonrası oluşur. Düşük grade'li MALT lenfomalar, yüksek grade'e dönüşebilir. İmmünoproliferatif ince barsak hastalığı, (IPSID) MALT lenfomanın özel bir tipi olup, Akdeniz ve Ortadoğu ülkelerinde daha çok görülür ve immünoglobulinin alfa ağır zinciri yapısıyla karakterizedir. Diğer barsak lenfomaları, mantle hücreli tip (lenfomatöz poliposis), Burkitt lenfoması ve enteropati ilişkili T-hücreli lenfomadır.

**Anahtar sözcükler:** Gastrointestinal lenfoma, MALT, IPSID

### Summary

Primary gastrointestinal lymphomas include the patients with predominant gut lesions who presented with symptoms caused by gastrointestinal involvement without previously diagnosed involvement of peripheral lymph nodes. Lymphomas of the western type have to be clearly distinguished from those of Mediterranean type. Most low grade B-cell gastrointestinal lymphomas are of mucosa associated lymphoid tissue (MALT). MALT lymphomas in stomach arise in MALT acquired after *Helicobacter pylori* infection. Low grade MALT lymphomas may transform to high grade tumors. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID) is a special type of MALT lymphoma mostly seen in Mediterranean and Middle East regions, which is characterized by synthesis of alpha heavy-chain immunoglobulin. Other lymphomas of intestines are mantle cell type (lymphomatous polyposis), Burkitt's lymphoma and enteropathy associated T-cell lymphoma.

**Key words:** Gastrointestinal lymphoma, MALT, IPSID

### Giriş

Lenfoid dokunun habis tümörleri olan lenfomalar, genel olarak hastalığın lokalize nodal tipi; Hodgkin hastalığı ve sistemik hastalığın yüksek oranda hematojen yayılma olasılığı taşıyan heterojen grubu; non-Hodgkin lenfoma (NHL) olmak üzere ikiye ayrılır. NHL sıklıkla, lenf düğümü dışı (ekstranodal) dokularda da ortaya çıkmaktadır.<sup>1</sup> Ekstranodal lenfomalar içinde en sık görülenleri, gastrointestinal kanalın (GİK) primer lenfomalarıdır (%52). Bunların hemen tamamı NHL tipinde olup, primer Hodgkin hastalığı çok nadirdir.<sup>2,3</sup> Ekstranodal lenfomaların %24'ü mide, %10'u ince barsak, %7'si kalın barsak ve %11'i Waldeyer halkası kaynaklıdır.<sup>3</sup> Son yıllarda, mide ve barsak lenfomalarının sıklığının arttığı bildirilmektedir.<sup>4</sup> Pek çok seride mide, %37-77 oranıyla GİK lenfomalarının en çok görüldüğü yer iken %9-55'inin ince barsakta, %5-20'sinin kalın barsakta

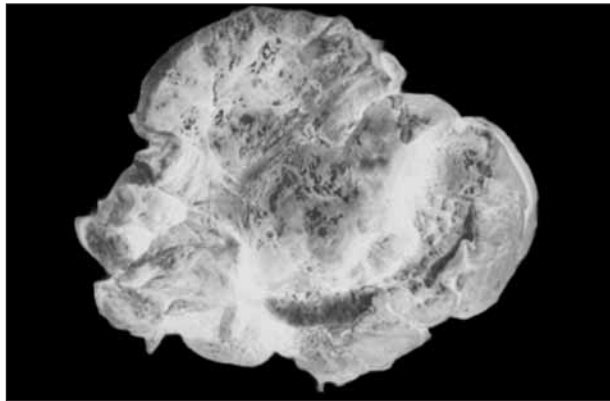
lokalize olduğu belirtilmektedir. Kalın barsakta en çok tutulan kısım ileoçekal bölge olup, olguların çoğu çocuklarda izlenmektedir. Apendiks tutulumu nadir olup, özofagus lenfoması çok sıradışıdır. GİK lenfomalarının sıklığının coğrafi bölgelere göre belirgin olarak değiştiği de ileri sürülmektedir. Batı dünyasında mide lenfomaları ve GİK'da geniş alanlarda tümörün olmadığı, fokal lezyonlarla karakterize batı tipi lenfomaların daha fazla görüldüğü, Ortadoğu ve Akdeniz ülkelerinde ise, mide lenfomalarından daha sık olarak Akdeniz tipi denilen barsak lenfomalarına rastlanıldığı bildirilmektedir. Akdeniz tipi lenfomalar, ince barsağın tamamı ya da büyük kısmında (bazen mide ve kalın barsakta da) yaygın infiltrasyonla karakterizedir. Avrupa'da da bölgelere göre GİK lenfomalarının görülme sıklığı fark göstermektedir.<sup>2,4-9</sup> Örneğin, Kuzey İtalya'da mide NHL'sı İngiltere'ye göre 11-16 kat fazla olup, 5/1000 gastroskopide NHL tanısı konulmaktadır.<sup>4,10</sup>

<sup>1)</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Patoloji Uzmanı, Doç. Dr.

Gastrointestinal lenfomalı hastaların büyük çoğunluğu, yaşının 5 ya da 6. dekadında olup, 2:1 gibi erkek üstünlüğü görülmektedir.<sup>3,4,11</sup> Ancak, bazı araştırmalarda, intestinal lenfomaların daha genç yaşta görüldüğü vurgulanmaktadır.<sup>3,6-8</sup> Yaş farkı, epidemiyolojik nedenlere bağlı olabildiği gibi, olgu seçimine de bağlı olabilir.<sup>4</sup>

Bazen nodal lenfoma da GİK'a yayılabildiğinden, primer GİK lenfoması tanısı koymak için kesin kriterler gereklidir. 1961'de Dawson tarafından tarif edilen kriterler, lenfomanın GİK ve onunla ilişkili lenf düğümleri ile sınırlı olması şeklinde belirtilirken, modern evreleme sistemlerinin hastalığın başka bölgelerdeki küçük odaklarını da saptayabileceği hesaba katılmamıştır. O nedenle, doğru tanım, tedavinin o bölgeye yönelik olmasını sağlayacak şekilde lenfomanın ana kitlesinin GİK'da bulunmasıdır.<sup>2,4,12</sup> Primer GİK lenfoması diyebilmek için ana kriterler, değişik araştırmacılara göre, operasyonda ana kitlenin GİK'da bulunması, tanıdan sonraki 3 ay içinde GİK dışı yayılım olmaması, ya da GİK'ın tek lokalizasyon veya klinikte baskın bölge olması, tümör kitlesinin %75'den fazlasının evrelendirme ile GİK'da olduğunun saptanması, hastanın primer semptomlarına neden oluşturmasıdır. Nodal lenfomanın gidişi sırasında GİK'a yayılım olursa sekonder olarak kabul edilmelidir.<sup>4</sup>

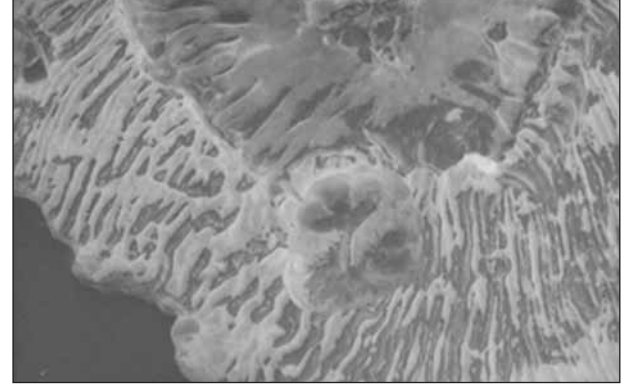
Midede, makroskopik olarak bir kaç patern izlenebilir. En sık görüleni, büyük, ülser, mide duvarını tamamen infiltre eden, bazen çok sayıda olan lezyonlardır (Resim 1). Ülserasyonun derinliği ve çapı değişiktir. Geniş yüzeyel ülserler, özellikle multipl olduğunda lenfoma lehinedir, ancak peptik ülser benzeri lezyonlar, ya da eritemli mukoza üzerinde erozyonlar da nadir değildir. Gastrik pililerin infiltrasyonu dev mukoza kıvrımlarına neden olur. Nodüler, multinodüler, yüzeyel yayılan paternler de görülebilir.<sup>11,12</sup> İnce barsakta ise, farklı büyüme paternleri görülmektedir. Daha çok distal ileumda bazen invaginasyona neden olan, büyük polipoid kitleler görülür. Derin ülserler, perforasyon da sıktır. Anüler infiltrasyon, bazı durumlarda, küçük kabarık nodüller intestinal



Resim 1

Midede lenfomanın makroskopik görünümü

tıkanmaya yol açar (Resim 2). Karışık paternler birarada olabilir, multipl kitleler öncelikle lenfoma yönünde kuşku uyandırmalıdır.<sup>6,7,9</sup> Kalın barsakta ise en sık görülen tip, büyük, tek, ülser kitlelerdir. Tüm kolona serpilmiş, polipozis koliye benzeyen çok sayıda polipoid tümörler hastalığın özel bir tipinde görülür.<sup>2,9</sup>



Resim 2

İnce barsakta lenfomanın makroskopik görünümü

## Klinik Bulgular

Öncelikle GİK'a özgü olan bulgular; karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, kanama, iştahsızlık, halsizlik görülür. En sık görüleni karın ağrısı olup, mide lenfomalarında epigastrik bölgededir. Olguların bir kısmında GİK'ın lenfoma ile tutulumuna bağlı bulgular, bir kısmında da acil cerrahi gerektirecek komplikasyonlara bağlı yakınmalar görülür. Özellikle ince barsak ve ileoçekal bölge tümörleri tıkanma ya da perforasyon gibi komplikasyonlar ile başvururlar.<sup>9-11</sup>

## Tanı Yöntemleri

Rutin biokimyasal, hematolojik ve immünolojik yöntemlerin çok az yararı vardır. Anemi sık ama hafiftir, LDH düzeyi düşüktür. Malabsorpsiyon sendromu nadirdir. Serumda monoklonal gammapati bulunmaz. Radyolojik ve endoskopik bulgular makroskopik görünümü yansıtır. İnce barsakta multipl lezyonlar, anevrizmatik genişleme, fissür oluşumu daha çok lenfomayı düşündürmekle birlikte diğer habis hastalıklarından ve Crohn hastalığından kesin ayırımı zordur. Endoskopi, gastroduodenal ve jejunal bölgede olduğu kadar rektokolik ve distal ileal bölgede de yararlı olup, alınan multipl biopsiler ile kesin tanı konur. Ancak endoskopik biyopsiler küçük bir alanı kapsadığından, kesin histolojik tipi belirlemek deneyim gerektirir. Cerrahi sonrası materyalin incelenmesi ile kesin histolojik alttıplene yapılıdır. Endoskopik biyopside immünohistokimyasal boyama (İHK) da yararlıdır.<sup>10,11</sup> Ultrasonografi ve tomografi, tanıdan çok, evrelemede ve takipte yarar getirir. Bunların eşliğinde

iğne biyopsisi ve sitoloji de tanı koydurur. Mide lenfomalarında, endoskopik ultrasonografi, tanıda, takipte ve evrelemede gelecekte önemli rol oynayacak gibi görülmektedir. Çok az olguda, tanı ya da evre için laparotomi gerekmektedir.<sup>11</sup>

## Gidiş

Düşük grade'li (DG) tümörler daha yavaş, yüksek grade'liler (YG) hızlı gidişlidir. Lokalize tümörler (Evre 1 ve 2) yaygın olanlara ve mide lenfomaları barsak lenfomalarına göre daha iyi prognoz gösterir. Derin duvar invazyonu gösterenler, çapı büyük olanlar, perforasyon gösterenler ve multipl olanların kötü gidişli olduğunu bildiren çalışmalar vardır.<sup>3,6,9,11</sup>

Teorik olarak, bazı deri lenfomaları dışında, tüm NHL alttıpleri GİK'da görülebilmektedir. Ancak, primer GİK lenfomaları, ayrı bir antite olup, yalnızca morfolojik değil, biyolojik davranış açısından da nodal lenfomalardan farklar gösterdiğinden bu konuyla uğraşan patoloğ ve klinisyenler bu lenfomaları sınıflandırma konusunda 1980'li yılların başında, Isaacson ve Wright'ın ilk yayınlarına dek, sıkıntı çekmekteydi. 1983'de, Isaacson ve arkadaşları, mide, tükürük bezi, tiroid gibi normalde lenfoid doku içermeyen ektranodal organlarda, ilk kez mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) kavramını ortaya attılar. MALT'ın, bu organlarda çeşitli iltihabi olaylar sonucu (tiroide Hashimoto tiroiditi, tükürük bezinde Sjögren sendromu gibi) edinsel olarak geliştiğini ve primer lenfomaların da bu edinsel MALT'tan kaynaklandığını ileri sürdüler. Bunlarda oluşan lenfoid doku Peyer plaklarına benzemektedir. Midede ise *Helicobacter pylori* (Hp) infeksiyonu kısmen değişik otoimmün süreçler sonrası MALT gelişimine yol açmakta ve bu edinsel MALT'tan lenfoma kaynaklanmaktadır. Bu lenfomaların morfolojik ve klinik olarak aynı özellikleri taşıması, onların MALT orijinini yansıtmaktadır.<sup>2,8,10</sup>

Nodal lenfomalarla karşılaştırıldığında, GİK'ın MALT lenfomaları en az üç açıdan fark göstermektedir: 1) Uzun süre lokalize kalmakta, bu nedenle cerrahi rezeksiyon ile hasta tamamen kurtulmaktadır. 2) Düşük grade'li tümörlerde, dalaktaki ya da ince barsakta bulunan Peyer plaklarındaki lenfositlere benzer özel morfolojik özellikler göstermektedir. 3) Hastalık uzun yıllar süren remisyonundan sonra nüks ederse de, yine Waldeyer halkası ve parotis dahil olmak üzere GİK'da, ortaya çıkmaktadır.<sup>3</sup> MALT lenfomalı hastada yine MALT bölgelerinde nüks %2 oranında görülmektedir. Genellikle remisyonunda olduğu kabul edilen hastalarda, bu nüks, 14 yıl sonra gibi geç bir dönemde de olabilir. MALT lenfomada nüks olması, dolanan MALT lenfositleri yöneten organ spesifik lenfositlerin endoteli tanınmasına bağlıdır. Yani MALT spesifik homing reseptörler yolu ile lenfoma hücreleri mukozal bölgelere yayılır.<sup>3</sup> Bu tümörler ayrıca nadiren

kemik iliğine yayılmaktadır.<sup>4,11</sup> B hücrelerinden kaynaklanan lenfomalar klinikte pek az semptom vermekte ve kan analizlerinde LDH düzeyi düşük bulunmaktadır.<sup>4</sup>

## Sınıflama

Pek çok nodal lenfoma tipi GİK'da görülürse de büyük çoğunluğu mevcut sınıflamalara uymamaktadır. Bu nedenle Isaacson ve arkadaşları, GİK lenfomaları için yeni sınıflama önermişlerdir (Tablo 1).

**Tablo 1**

*Gastrointestinal lenfomaların sınıflandırılması (Isaacson)*

### B-hücreli

1. Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması
  - a. Düşük grade'li B-hücreli MALT lenfoma
  - b. Yüksek grade'li B-hücreli MALT lenfoma, düşük grade komponenti içeren veya içermeyen
  - c. İmmünoproliferatif ince barsak hastalığı (IPSID), düşük, karışık veya yüksek gradeli
2. Mantle hücreli malign lenfoma (Lenfomatöz polipozis)
3. Burkitt veya Burkitt benzeri lenfoma
4. Periferik lenf düğümündeki eşdeğerlerine benzer düşük veya yüksek gradeli diğer lenfoma tipleri

### T-hücreli

1. Enteropati ilişkili T-hücreli lenfoma
2. Enteropati ilişkili olmayan diğer tipler

### Diğerleri

B hücreli MALT tipi en fazla görüleni olup, DG veya YG olabilmektedir. DG'li MALT lenfomalar, YG'e dönüştüğü zaman, histolojik özelliklerinin hepsini kaybedebilmektedir. DG'e ait kalıntı odakları yoksa, YG'li bu lenfomanın MALT olup olmadığını söylemek mümkün olmamaktadır. Ancak, YG'li MALT ve nodal lenfomalar arasında, immünofenotipik ve moleküler genetik yöntemler ile belirgin farklar olduğu anlaşılmaktadır.<sup>2,10</sup>

İmmünoproliferatif ince barsak hastalığı (IPSID), bir MALT lenfoma alttıpi olup, epidemiyolojik özellikleri ve anormal alfa ağır zincir yapımı nedeniyle diğerlerinden ayrılmaktadır.<sup>2</sup> IPSID, batı ülkelerinde çok nadir olup, mide lenfomasından çok intestinal lenfomanın görüldüğü Akdeniz bölgesi, Ortadoğu, Uzakdoğu ve Afrika'da sıkıdır.<sup>2,4,6-9,11,13-15</sup>

Burkitt ve Burkitt-benzeri lenfoma, özellikle Ortadoğu'da sık görülen bir ince barsak lenfomasıdır.

Nodal lenfomaların herhangi bir tipi GİK'da görülebilirse de özellikle bir tipi olan mantle hücreli lenfoma; GİK'da kendini lenfomatöz polipozis olarak göstermektedir. İmmün yetmezlik sendromlarında da GİK'da sıkça B-hücreli lenfomalar ortaya çıkmaktadır.<sup>2</sup>

GİK'da T-hücreli lenfomalar daha az olup, en sık görüleni enteropati ilişkili T-hücreli lenfoma (EATL)'dir.<sup>2</sup> Çöliak hastalığı olanlarda, bu tip intestinal lenfoma gelişmesi riski normal insanlara göre 20 kat daha fazladır. EATL'nin Batı İrlanda'da fazla olduğu ve insan lökosit antijeni (HLA)-DR3 ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.<sup>4</sup>

## Evreleme

GİK lenfomalarının evrelemede Ann-Arbor sisteminin primer ektranodal lenfomalar için geliştirilen evrelemedesinin Musshoff tarafından modifikasyonu kullanılmaktadır (Tablo 2).<sup>3,4</sup>

**Tablo 2**  
*Gastrointestinal lenfomalarda evrelendirme*

<b>(Ann Arbor Sisteminin Musshoff Modifikasyonu)</b>	
<b>Evre I:</b>	Diyaframın bir tarafında, lenf nodu tutulumu olmaksızın bir veya daha çok bölgenin lokalize tutulumu
<b>EI1:</b>	Mukoza ve submukozaya sınırlı
<b>EI2:</b>	Submukozayı geçen
<b>Evre II:</b>	Diyaframın bir tarafında, lenf nodu tutulumu ile birlikte bir veya daha çok bölgenin lokalize tutulumu
<b>EII1:</b>	Bölgesel lenf düğümleri
<b>EII2:</b>	Bölge dışı lenf düğümleri
<b>Evre III:</b>	Diyaframın her iki tarafında gastrointestinal kanal ve lenf nodlarının lokalize tutulumu
<b>Evre IV:</b>	Gastrointestinal kanal ve/veya lenf nodlarının lokalize tutulumu ile birlikte gastrointestinal kanal dışı organların veya dokuların yaygın tutulumu

GİK lenfomalarının klinikopatolojik özellikleri ve prognostik faktörleri hakkında yapılan pek çok çalışmanın sonuçlarından anlaşıldığı üzere, en azından batı ülkelerinde, mide lenfomaları barsak lenfomalarına oranla daha sık,<sup>2,4,8</sup> daha yaşlı hastalarda daha lokalize ve daha DG'li olarak görülmektedir.<sup>2,4</sup> GİK lenfomalarında, evrenin 1'den fazla olması, bölgesel lenf düğümlerine karşılık paraaortik lenf düğümlerinin tutulması, büyük tümör çapı, seroza dışı infiltrasyon, mide yerine barsak yerleşimi, gibi bazı klinik özelliklerin kötü prognoz belirtisi olduğu düşünülmektedir. Histolojik tipler içinde ise, DG MALT lenfomalar en iyi, mantle hücreli ve EATL en kötü prognozu göstermektedir.<sup>4</sup> Genel olarak sağkalım süresinde en çok etkili olan faktörün evre olduğu kabul edilmektedir. Mide lenfomalarında 5 yıllık sağkalım %39-60 arasındadır. EI-EII arasında ise anlamlı fark vardır. Duvardaki infiltrasyonun derinliği de önemli olup, EI1, EI2'den daha iyidir. Midede lokalizasyon da etkili olup, korpus ve antrum yerleşimlilerin, kardiofundik ve multifokal olanlara göre daha iyi prognozlu olduğu belirtilmektedir. Histolojik tiplerde, YG'lilerden,

sentroblastik olanlar, immünoblastik tipe göre daha iyi prognoza sahiptir. Çapı 5 cm'in üzerinde olan tümörlerin prognozu kötü olduğundan, mide lenfomalarını çapa göre 7 ve 10 cm üstü diye ayıranlar vardır.<sup>3</sup>

## Düşük Grade'li MALT Tipi Mide Lenfoması

Normal midede organize lenfoid doku yoktur. Hp infeksiyonundan sonra, mide mukozasında lenfoid foliküller (LF) ortaya çıkmakta ve edinsel MALT oluşmaktadır. Midenin MALT lenfomaları da bu edinsel MALT'tan kaynaklanmaktadır ve bu lenfomaların pek çoğunda Hp saptanmaktadır.<sup>3,11,16-24</sup>

DG MALT lenfoma daha çok yaşlılarda görülür. Klinik bulguları daha çok gastrit veya peptik ülser gibidir. Pek çoğu antrumda yerleşmiştir. Mide duvarında sınırı belirsiz bir kalınlaşma şeklindedir. Ülser veya erozyon görülebilir. Primer gastrik lenfomaların makroskopik özelliklerini gösteren pek az çalışma vardır. Bir araştırmada makroskopik tipler; diffüz ülseröz, kitle yapan, yüzeysel yayılan diye ayrılmakta olup, kitle yapan tümörlerin büyük kısmı YG'dir.<sup>21</sup> Histolojik özellikleri MALT'ı taklit etmektedir. Reaktif, tümöral olmayan LF değişik oranda görülür (Resim 3). Peyer plaklarının marjinal zonu gibi LF'leri çevresindeki lenfoma hücreleri çevre dokuya infiltre olur, mide guddelerini invaze ederek lenfoepitelyal lezyonu (LEL) oluşturur. Tümör hücreleri küçük-orta çaplı, orta genişlikte, soluk sitoplazmalı, düzensiz çekirdekli sentrositlere benzeyen hücrelerdir. Bu nedenle sentrosit benzeri hücre (CCL) denirse de Peyer plaklarının marjinal zon hücrelerine daha yakın olup, değişiklik gösterebilirler. Bazı LF'lerinde ise, CCL folikülün yerini alarak kolonizasyona neden olur. Lamina propria'da, yüzeysel epitelinin hemen altında belirgin olarak, plazma hücresi (PC) artışı vardır ama reaktif PC infiltrasyonu ile maskelenebilir, ayırımı için immünooglobulin (Ig) hafif zincir monoklonalitesinin immünohistokimyasal olarak, gösterilmesi gereklidir. Seyrek olarak büyük blastik hücreler aralarda görülebilir.<sup>2,5,11</sup>

DG MALT lenfoma sıklıkla multifokaldir.<sup>2,3</sup> Çok küçük odaklar uzak alanlarda olabilir. En küçük odak, tek bir LF ve çevresinde genişlemiş marjinal zonda bulunan tümöral hücrelerdir.<sup>2,16</sup>

## Düşük grade'li MALT tipi lenfomada fenotip ve genotip

MALT lenfomada görülen CCL'ler B hücre orijinli olup, yüzeysel ve az oranda sitoplazmik Ig taşır.<sup>2,11,21, 25-28</sup> Hafif zincir kısıtlaması vardır. CD5, CD20 negatif olup, CD21, CD35 pozitif ve bcl-2 ekspresyonu vardır. Genotipik araştırmalarda, monoklonal Ig geninin yeniden düzenlenmesi (YD) görülür.<sup>2</sup>

## Yüksek Grade'li MALT Tipi Mide Lenfoması

DG MALT lenfomada seyrek, büyük transforme blast hücreleri olduğu daha önce belirtilmiştir. DG MALT lenfomada, daha belirgin blast transformasyonu görülür. Pek çok YG MALT lenfomada da önceden oluşmuş DG komponenti kalmıştır.<sup>2</sup> Bunlarda DG lenfomada blastlar mı var, yoksa YG lenfoma mı denmeli kararını vermek zor olabilir. Ayırımı kabul edilen ölçüt kolonize LF dışında ayrı kümeler veya geniş alanlar şeklinde transforme hücreler varsa YG'li denmesidir.<sup>2,20,21</sup> Bazı yazarlara göre %20'den fazla blastik hücrenin varlığı YG tanısı koydurmak için yeterlidir.<sup>20</sup> Düşük ve yüksek grade komponenti aynı Ig taşır.<sup>2,27,28</sup>

Ancak LF ve LEL gibi DG komponenti bulunmayan YG MALT lenfomayı diğer YG lenfomalardan ayırmak histolojik ve sitolojik olarak mümkün değildir. Sitolojik olarak tümör hücreleri, sentroblasta veya plazmoblasta ve bazen multinükleer hücrelere benzeyebilir.<sup>2,5,8</sup> IHK ile sitoplazmik Ig gösterilebilir, ancak, folikül merkez hücre orijinli diğer YG lenfomalardan farklı olarak bcl-2 proteini bulunmaz. C-myc negatifliği de diğer YG lenfomalardan ayırabilir.<sup>2</sup>

## MALT tipi mide lenfomasında klinik

DG B-hücreli nodal lenfomaların tersine, DG MALT lenfoma tanı konduğunda genellikle kaynak aldığı yere lokalizedir (Evre IE veya IIE), çok yavaş yayılır, özellikle kemik iliği yayılımı geçtir.<sup>2,4,5,12</sup> DG nodal lenfoma tedavi edilemezken, DG MALT lenfomada lokal tedaviye cevap iyi, sağkalım oranı mükemmeldir. YG'lerin de prognozu iyi olup, düşük grade komponentinin olup olmaması fark yaratmaz.<sup>2,4,12,29</sup>

Son yıllarda, neoplastik lenfositlerin Hp antigenlerine cevap verdiği, bu cevabın intratümoral T lenfositleri ile yürütüldüğü gösterilmiştir. Hp eradikasyonu MALT lenfomada belirgin gerileme sağladığından, mideyi koruyucu tedavi olarak kabul görmektedir.<sup>2,17,19,21-24</sup>

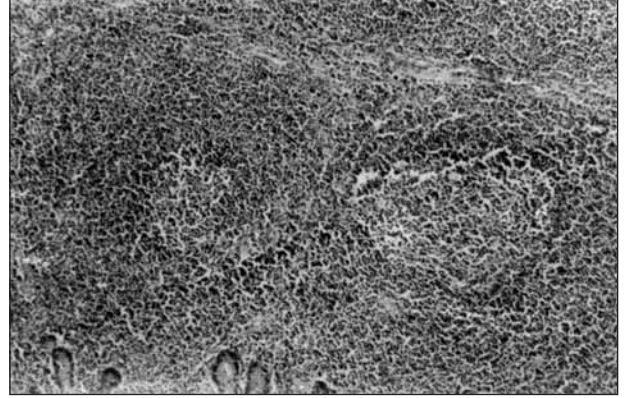
## MALT Tipi Barsak Lenfoması (Batı tipi)

B-hücreli intestinal lenfomaların çoğu MALT tipidir. Büyük kısmı ince barsaklardan kaynaklanır, kolorektal olanlar nadirdir. Tüm dünyada görülebilen ve batı tipi denilen barsak lenfomaları MALT'ın özel bir tipi olan, Ortadoğu'da ve Akdeniz'de, ayrıca Güney Afrika'da fazla görülen ve alfa ağır zincir paraproteini salgılanmasıyla karakterize olan IPSID'den ayrılmalıdır. Bazı yazarlara göre barsak lenfomaları; IPSID, IPSID dışı ve tam ayrılamayan lenfoma tipi olarak incelenmelidir.<sup>2,6-8,27,29</sup>

Barsak lenfomalarının büyük kısmı yaşlılarda ve tıkanma ya da melena bulguları ile ortaya çıkar. Kolorektal olgularda, inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü olabilir. Büyük çoğunluğu tek lezyon olup, barsağın herhangi

bir yerinde bulunabilir. Tanı sırasında mezenter lenf düğümlerine yayılım sık, ektranodal yayılım nadir olarak saptanır.<sup>2</sup>

Histopatolojik bulgular, gastrik MALT lenfomada görülenerle aynıdır (Resim 3). Yalnızca LEL mide lenfomalarıyla karşılaştırıldığında, daha zor bulunur. YG lenfomalar daha fazla olup, bunların bir kısmında, DG MALT komponenti vardır. YG MALT lenfomalar da midedekiler benzer. DG ve YG barsak MALT lenfomaları, midenin MALT lenfomaları ile aynı immünofenotipik ve moleküler genetik özellikleri gösterir.<sup>2,6-8</sup>



Resim 3

İnce barsakta düşük grade'li MALT lenfoma, mikroskopik görünüm (HEx100)

## Klinik davranış

İntestinal MALT lenfomalar mide lenfomaları kadar iyi gidişli değildir.<sup>2,3,9</sup> 5 yıllık sağkalımın DG lenfomalarda, %44-75, YG lenfomalarda ise %25-37 olduğu bildirilmektedir. Histolojik grade, evre ve cerrahi çıkarılabilme sağkalıma etkili faktörlerdir.<sup>2</sup>

## İmmüno proliferatif İnce Barsak Hastalığı

IPSID Tablo 1'de de görüldüğü gibi bir MALT lenfoma alttipi olup en çok Ortadoğu'da görülmele birlikte dünyanın başka yerlerinde de seyrek olarak rastlanabilmektedir.<sup>2,6-9,13-15,30-33</sup> IPSID, ince barsak mukozasında difüz lenfoplazmositik infiltrasyon ve plazma hücrelerinin hafif zincir olmaksızın anormal alfa ağır zincir sentezlemesiyle karakterizedir. Daha çok gençlerde (15-40 yaş arası) görülür ve ağır malabsorpsiyona neden olur. Hastalarda, kronik diyare, kilo kaybı, çomak parmak, karın ağrısı, ağır vakalarda villöz atrofiye bağlı protein kaybettiren enteropati, ödem, asit görülür.<sup>13-15,30-33</sup> Erken dönemlerde bu malabsorpsiyon geniş spektrumlu antibiyotiklerle düzelir ve lenfoplazmositik infiltrasyon da geriler.<sup>2,7,8,13,14, 30-33</sup>

Olguların çoğunda ince barsağın üst kısımlarında, difüz hafif kalınlaşma olup, mezenter lenf düğümleri de

tutulmuştur, bazen iyi sınırlı, multipl lenfoma kitleleri görülür. Histopatolojik bulgular, DG MALT lenfoma ile aynı olup, plazma hücre diferansiyasyonu belirgindir. Üç dönemi vardır:<sup>8,32</sup> Evre A'da, lenfoplazmositik infiltrasyon mukozada ve mezenter lenf düğümlerindedir. Evre B'de nodüler mukozal lenfoid infiltrasyon vardır ve muskularis mukoza'dan daha derin katlara yayılır. Evre C'de lenfomatöz kitleler ve YG lenfomaya dönüşüm vardır. Buna Akdeniz lenfoması denilir.<sup>2,13,14,30</sup>

IPSID, genetik olarak predispoze kişilerde ortaya çıkar. Doku gruplarından HLA AW19, A9 ve B12 ile ilişkili vardır. Aşırı antijenik uyarı, düşük hijyende kronik GİK infeksiyonu, diyare (bilinen organizma yok), sonucu oluşur.<sup>8,14</sup>

### IPSID'de Fenotip ve Genotip

İHK çalışmalar IPSID'de CCL hücreleri, plazma hücreleri ve blastik hücrelerin hafif zincir olmaksızın alfa ağır zincir salgıladıklarını desteklemektedir. Az sayıda olguda monoklonal olan Ig hafif zinciri yapılabilmektedir.<sup>2,13,14,30-33</sup> Ayrıca, serum, idrar ve GİK kesitlerinde %65-70 vakada bu anormal, alfa ağır zincir tesbit edilebilir. Gen YD çalışmalarında, antibiyotiklere yanıtı olan Evre A'da bile Ig hafif ve ağır zincirlerinde gen YD olduğu gösterilmiştir.<sup>2,15</sup>

### Klinik davranış

IPSID, uzun süreli bir gidiş gösterir, nadiren batın dışına, YG'e dönüşüm olduktan sonra yayılır.<sup>2</sup> Nüks fazla olup, Evre B ve C çok kötü gidişlidir. 3 aylık sağkalım en iyi sonuçlarda %67'dir. Evre A'da antibiyotik verilir, 3-6 ay içinde antibiyotik etkilemiyorsa kemoterapi gereklidir. Lenfoma döneminde de kemoterapi başlanmalıdır. IPSID insanda bir biyolojik belirleyici ile birlikte olan tek lenfoma modelidir.<sup>8,14,33</sup>

### Habis Lenfoma, Mantle Hücreli Tip (Lenfomatöz Polipozis-LP)

LP batı dünyasında tanımlanmış, 50 yaş üstünde görülen nadir bir hastalıktır. İlk bulguları, bazen melenanın eşlik ettiği karın ağrısıdır. Diğer semptomlar birkaç aydan 2 yıla kadar değişen sürede kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, letarji, diyare, anemi, seyrek olarak protein kaybettiren enteropati, malabsorpsiyondur. Baryumlu grafilerde ya da endoskopide multipl polipler saptanır. GİK'in herhangi bir bölümünde olabilir ancak, en büyük tümör ileoçekal bölgededir.<sup>2, 34-36</sup>

Çapları 0.5 ile 2 cm arasında değişen çok sayıda beyaz, gevrek polipler görülür. Mezenter lenf düğümleri de genellikle tutulur. Histopatolojik incelemede, poliplerde nodüler ya da difüz lenfoid infiltrasyon, bazen reaktif fo-

likül merkezleri görülür. Folliküllerin baskın olduğu durumlarda foliküler lenfoma ile karışır. Hücreler sentrositlere benzer ve aslında mantle hücrelerinden kaynaklanır. Bu hücreler, olgun B-hücre antijenleri yanında tipik olarak CD5 eksprese ederler. Sitogenetik ve moleküler çalışmalar pek çok olguda t<sup>11,14</sup> ya da bcl-1 gen YD göstermiştir.<sup>2, 34-36</sup>

### Klinik davranış

LP, normalde periferik lenf düğümlerinde görülen mantle hücreli lenfomanın intestinal şeklidir. Erken dönemde, karaciğer, dalak, kemik iliği ve periferik lenf düğümlerinde yayılım olur. Bu davranış MALT lenfomadan farklı olduğu için, iki hastalık mutlaka doğru ayrılmalıdır.<sup>2</sup> Kemoterapi ile tedavi edilir ancak, tam remisyona geçmez, parsiyel veya kısa süreli iyileşme olur. Ortalama yaşam süresi 20.4 aydır. Morfolojik özellikler DG gibi olmakla birlikte prognoz kötüdür. Bir yerden çıkıp metastaz yoluyla mı yayılıyor, lenfosit homing reseptörleri aracılığıyla mı aynı lezyonlar oluşuyor bilinmemektedir.<sup>2,34-36</sup>

### Burkitt Lenfoması ve Burkitt Benzeri Lenfoma

Burkitt lenfoması, kendi içinde klinik ve epidemiyolojik bulgulara göre Afrika'da görülen endemik ve diğer bölgelerde görülen sporadik tip olarak ikiye ayrılmaktadır. Endemik Burkitt lenfoması nadiren tıkanma, invajinasyon gibi GİK bulguları verirken, Burkitt benzeri ya da sporadik Burkitt lenfoması Batı ve Ortadoğu ülkelerinde, ileoçekal bölgenin tutulmasına bağlı olarak, karın ağrısı ve tıkanma bulguları ile ortaya çıkar.<sup>2,37,38</sup>

Burkitt lenfomasında hücreler, küçük çentiksiz hücreler olup, granüler nükleer kromatinli, 3-4 nükleollü, küçük yağ vakuolleri içeren dar, koyu bazofil sitoplazmalıdır.

Proliferasyon hızı ve apoptoz çok yüksek olup, çok sayıda yıldızlı gök görünümüne neden olan makrofajlar bulunur. Tümör hücreleri, yüzey IgM, B-hücre ilişkili antijenler (CD19,20,22,79a), CD10 pozitif olup, CD23 ekspresyonu yoktur.<sup>39</sup>

### Moleküler genetik

Endemik Burkitt lenfoması olgularının tümünde, sporadik olguların ise 1/3'ünde Epstein-Barr virüsü genomu saptanmıştır. %75 olguda 8. kromozomda bulunan c-myc geninin 14. kromozomda bulunan Ig ağır zincir bölgesine t<sup>8,14</sup> %5 olguda 2. kromozomdaki kappa bölgesine t<sup>2,8</sup> %10 olguda ise 22. kromozomdaki lambda bölgesinin translokasyonu mevcuttur. Afrika'da görülen olgularda 14. kromozomdaki kırılma noktası, ağır zincirin J bölgesinde olduğundan, translokasyonun erken B-hücre-

sinde olduğu anlaşılmaktadır. Sporadik olgularda ise, bu kırılma ağır zincirin değişim bölgesinde olduğundan translokasyonunun B-hücresinin gelişiminin geç döneminde olduğu düşünülmektedir.<sup>2,39</sup>

Burkitt benzeri lenfomaların morfolojik özellikleri, Burkitt ile YG büyük hücreli lenfoma arasında olup, erişkinlerde daha fazla görülür.<sup>2,39</sup> Bazı olgularda immüno-süpresyon hikayesi vardır.<sup>2</sup> Lenf düğümleri ektranodal bölgelere göre daha fazla tutulur. Erişkinde daha agresif gidişli ve fatal bir tümörken, çocuklarda Burkitt lenfomasına benzer davranış gösterir. Burkitt ve Burkitt benzeri lenfomalar kemoterapiye iyi yanıt verirler.<sup>37,38</sup>

### Enteropati İlişkili T-Hücreli Lenfoma (EATL)

İlk kez 1960'larda malabsorpsiyonun lenfomaya öncülük ettiği bildirilmiştir. Daha sonraları, Isaacson ve arkadaşları Çöliak hastalığı ile ilişkili bu lenfomaların histiyosit kökenli olduğunu ileri sürdüler.<sup>40,41</sup> Sonraları, İHK ve moleküler çalışmalar, bu tümörlerin T hücre kökenli olduğunu göstermiş olup, EATL terimi kullanılmaya başlandı.<sup>42</sup>

#### Klinik bulgular

EATL'de ortalama yaş 60 olup, hafif erkek üstünlüğü vardır. Pek çok hastada birkaç aydan birkaç yıla kadar değişen karın ağrısı, kilo kaybı, ya da az kısmında Çöliak hastalığı öyküsü vardır. Perforasyon, tıkanma ya da kanama ile acile başvurma da siktir.<sup>2,42</sup>

Genellikle jejunumda tek ya da GİK'in başka bölgelerindeki lezyonlarla birlikte ortaya çıkar. Sıklıkla ülser, nadiren kitle şeklindedir. Histopatolojik olarak tümör daha çok vasküler çekirdekli, belirgin nükleollü, geniş sitoplazmalı, orta boy ya da büyük blastik hücrelerden oluşur. Bazı olgular pleomorfik iken, bazısında küçük lenfositler ya da eozinofiller baskın olabilir. Lenf düğümleri genellikle tutulur. Jejunumda, tutulmamış mukozada, villöz atrofi ve intraepitelyal lenfosit artışı vardır. MALT lenfomadan farkları; perforasyonun, jejunum tutulumunun ve multifokal tümörün fazla olmasıdır.<sup>2,42</sup>

#### Fenotip ve genotip

EATL'de hücreler CD3 ve CD7 pozitif, CD4 ve CD8 negatif T-hücreleridir. Human mucosal lymphocyte-1 (HML 1) karakteristik olarak pozitifdir. Genotipik çalışmalarda, T-hücre reseptörü beta geninde YD saptanmıştır.<sup>2,42</sup>

### Sonuç

Sonuçta, primer gastrointestinal lenfomalar, kendine özgü klinikopatolojik özellikler içeren bir gruptur. Çoğu, B-hücre kökenli MALT orijinli olup, midede Hp gastritine sekonder olarak gelişmektedir. DG MALT lenfomalar YG'e dönüşüm gösterebilmektedir. Barsak lenfoma-

larında batı tipi ile Akdeniz tipini karıştırmamalı, çocuklarda sık görülen Burkitt lenfoması ile Çöliak hastalığı sonrası gelişen EATL'nin de az olmadığı unutulmamalıdır.

#### Kaynaklar

1. Villar HV, Wong R, Paz B ve ark. Immunophenotyping in the management of gastric lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1991; 61: 171-6.
2. Isaacson P. Gastrointestinal lymphoma. *Hum Pathol* 1994; 25: 1020-9.
3. Radaszkiewicz T, Dragocis B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1628-38.
4. D'Amore F, Brincker H, Gronbaek K ve ark. Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: A population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation features and prognosis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1673-84.
5. Isaacson P, Wright D. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52: 1410-6.
6. Shih LY, Liaw SJ, Dunn P, Kuo TT. Primary small intestinal lymphomas in Taiwan: immunoproliferative small intestinal disease and non-immunoproliferative small intestinal disease. *J Clin Oncology* 1994; 12: 1375-82.
7. Al-Bahrani ZR, Al-Mondhiry H, Bakır F, Al-Saleem T. Clinical and pathologic subtypes of primary intestinal lymphoma. Experience with 132 patients over a 14-year period. *Cancer* 1983; 52: 1666-72.
8. Salem P, el-Hashimi L, Anaissie E ve ark. Primary small intestinal lymphoma in adults. A comparative study of IPSID versus non-IPSID in the Middle East. *Cancer* 1987; 59: 1670-6.
9. Domizio P, Owen RA, Shepherd NA ve ark. Primary lymphoma of the small intestine. A clinicopathologic study of 119 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17 (5): 429-42.
10. Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet* 1992; 339: 834-5.
11. Ruskone-Fourmestreaux A, Aegerter P, Delmer A ve ark. Primary digestive tract lymphoma: A prospective multicentric study of 91 patients. *Gastroenterology* 1993; 105: 1662-71.
12. Isaacson P. Recent developments in our understanding of gastric lymphomas. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(Suppl. 1): S1-S7.
13. Akbulut H, Soykan I, Yakaryılmaz F ve ark. Five-year results of the treatment of 23 patients with immunoproliferative small intestinal disease. A Turkish experience. *Cancer* 1997, 80: 8-14.
14. Martin IG, Aldoore MI. Immunoproliferative small intestinal disease: Mediterranean lymphoma and alpha heavy chain disease. *Br J Surg* 1994; 1: 20-4.
15. Smith WJ, Price SK, Isaacson PG. Immunoglobulin gene rearrangement in immunoproliferative small intestinal disease (IPSID). *J Clin Pathol* 1987; 40: 1291-7.
16. Genta RM, Hamner W, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection. *Hum Pathol* 1993; 24: 577-83.
17. Wotherspoon AC, Hidalgo CO, Falzon MR. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-6.
18. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC ve ark. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575-7.
19. Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, Lida M, Fujishima M, Tsuneyoshi M. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. *Cancer* 1997; 79: 3-11.
20. Chan JKC, Isaacson P. Relationship between high-grade lymphoma and low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MAL Toma) of the stomach. *Am J Pathol* 1990; 136: 1153-1164.
21. Nakamura S, Akazawa K, Yao T ve ark. Primary gastric lymphoma. *Cancer* 1995; 76: 1313-24.
22. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L ve ark. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Eng J Med* 1994; 330: 1267-71.

23. Weber DM, Dimopoulos MA, Anandu DP, Pugh WC, Steinbach G. Regression of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with antibiotic therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1994; 107: 1835-8.
24. Roggero E, Zucca E, Pinotti G ve ark. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995; 122: 767-9.
25. Hsi ED, Eisbruch A, Greenson JK, Singleton TP, Ross CW, Schnitzer B. Classification of primary gastric lymphomas according to histologic features. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(1): 17-27.
26. Narita M, Yatabe Y, Asai J, Mori N. Primary gastric lymphomas: Morphologic, immunohistochemical and immunogenetic analyses. *Pathol Int* 1996; 46: 523-9.
27. Laszewski MJ, Kamat D, Kemp JD ve ark. Immunophenotypic and genotypic characterization of primary non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract. *Modern Pathology* 1990; 3: 423-9.
28. Lavergne A, Kanavaros P, Galian A. Primary B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. Histological and immunohistochemical study of ten cases on surgical specimens. *Histol Histopath* 1992; 7: 129-36.
29. DeJong D, Boot H, van Heerde P, Hart GAM, Taal BG. Histological grading in gastric lymphoma: pretreatment criteria and clinical relevance. *Gastroenterology* 1997; 112: 1466-74.
30. Price SK. Immunoproliferative small intestinal disease: A study of 13 cases with alpha heavy-chain disease. *Histopathology* 1990; 17: 7-17.
31. Rambaud JC, Novis BH, Manousos O, Brouet JC, Ben Ayed F. Alpha-chain disease. *Gastroenterol Int* 1993; 6(4): 231-8.
32. Galian A, Lecestre MJ, Scotto J, Bognel C, Matuchansky C, Rambaud JC. Pathological study of alpha-heavy-chain disease, with special emphasis on evolution. *Cancer* 1977; 39: 2081-2101.
33. Isaacson PG, Doğan A, Price SK, Spencer J. Immunoproliferative small intestinal disease. An immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1989; 13(12): 691-9.
34. O'Briain DS, Kennedy MJ, Daly PA ve ark. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 1989; 13(8): 691-9.
35. Lavergne A, Broulard JP, Launay E, Nemeth J, Ruskone-Fourmestraux A, Galian A. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract. *Cancer* 1994; 74: 3042-50.
36. Moynihan MJ, Bast M, Chan WC ve ark. Lymphomatous polyposis. A neoplasm of either follicular mantle or germinal center cell origin. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(4): 442-52.
37. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML ve ark. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994; 4(5): 1361-92.
38. Henry K. Neoplastic disorders of lymphoreticular tissue. Symmer's Systemic Pathology: Thymus, lymph nodes, spleen and lymphatics'de, Ed. Henry K. 3. Baskı. Edingburgh, C. Livingstone, 1992.
39. Yano T, van Krieken HJM, Magrath IT, Longo DL, Jaffe ES, Raffeld M. Histogenetic correlations between subcategories of small noncleaved cell lymphomas. *Blood* 1992; 79: 1281-90.
40. Isaacson PG, Wright DH. Intestinal lymphoma associated with malabsorption. *Lancet* 1978; 14: 67-72.
41. Isaacson PG, Spencer J, Connolly CE ve ark. Malignant histiocytosis of the intestine: A T-cell lymphoma. *Lancet* 1985; 28: 688-91.
42. Chott A, Dragosics B, Radaszkiewicz T. Peripheral T-cell lymphomas of the intestine. *Am J Pathol* 1992; 141: 1351-71.

Geliş tarihi: 01. 06. 1998  
Kabul tarihi: 15. 08. 1998

**İletişim adresi:**

Doç Dr. Gülen Doğusoy  
Hatboyu Sok. 48/5  
Erenköy İSTANBUL  
Tel: (0216) 358 14 81