

MİDE LENFOMALARI

Dr Dilek DİNÇOL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Onkoloji B.D.

Mide Tümörleri

- **18 aylık A.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kayıtları (n=140)**
 - **Adenokarsinom** **105 (% 75)**
 - **Lenfoma** **26 (% 18)**
 - **DBBH** **19 (% 73)**
 - **MALT** **5 (% 19)**
 - **Periferik T-hücreli** **1 (% 3)**
 - **Tip?** **1 (% 3)**
 - **Karsinoid** **3 (% 3)**
 - **GİST** **6 (% 4)**

Prof Işınsu Kuzu ve Dr Cem Özcan'a katkıları için teşekkür ederim

Türkiye’de ektranodal lenfomalar (AÜTF-114 olgu)

Yerleşim	%	Düşük dereceli %
GİS	61	25
Mide	38	
Bağırsak	23	
Baş-boyun	18	11
Kemik	8	12
Tiroid	4	50
Meme	3	67
Yum doku	3	-
Testis	2	-
Beyin	1	-
KC	1	-

A. Arıcan; Am J Clin Oncol 22:587; 1999

PRİMER GİS LENFOMALARI

(Isaacson P.G.)

- **MALT tipi**
 - **Düşük dereceli**
 - **Yüksek dereceli +/- düşük dereceli**
- **Diffüz büyük B-hücreli**
- **Mantle hücreli (lenfomatöz polipozis)**
- **Burkit ve Burkitt benzeri**
- **Diğer tipler (plazmasitom, folliküler, T-hücreli)**

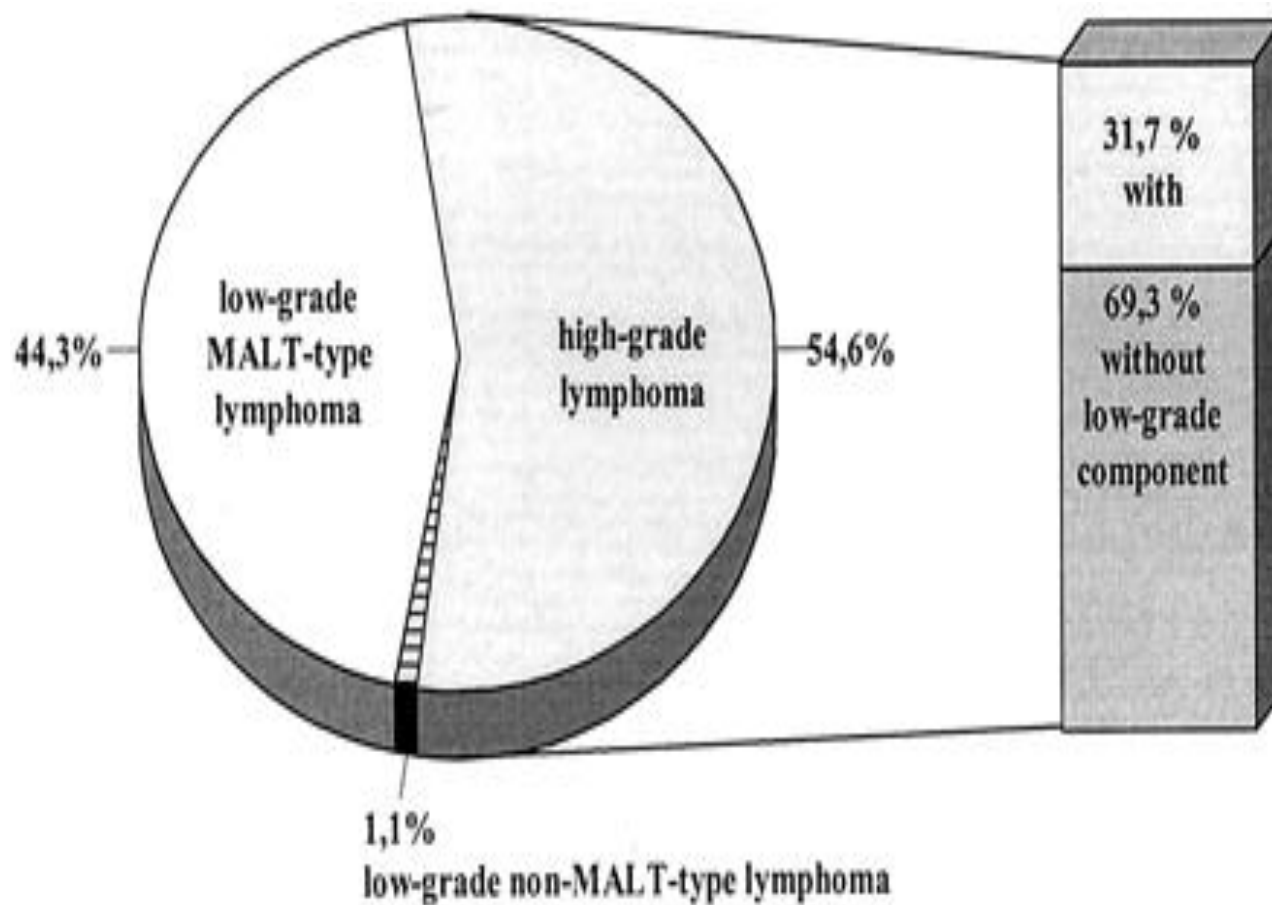
Primer Mide Lenfomaları

HÜTF Tıbbi Onk

- **N = 73 (1980-2003)**
- **Medyan yaş = 51**
- **Histopatoloji**
 - **DBHL % 48**
 - **MALT % 33**

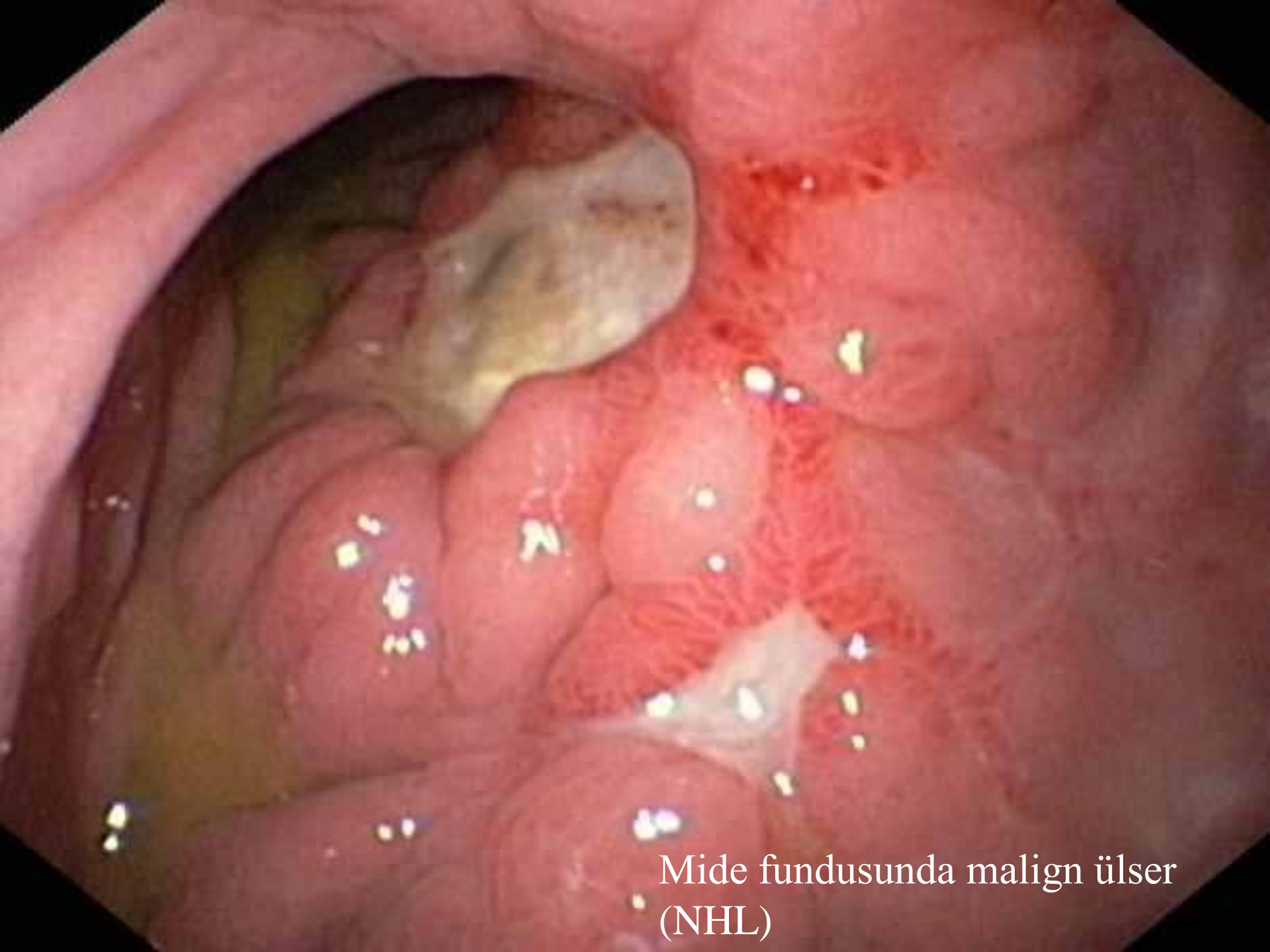
AÜTF Tıbbi Onk

- **N=24 (1998-2004)**
- **Medyan yaş = 59 (16-74)**
- **Histopatoloji**
 - **DBBHL % 66**
 - **MALT % 25**
 - **T-hücreli % 1**
 - **Belirsiz % 1**



Primer Mide Lenfomalarında Semptomlar

▪ Ağrı	% 80
▪ İştahsızlık	% 46
▪ Kilo kaybı	% 23
▪ Kusma	% 19
▪ Kanama	% 16
▪ B semp	% 12
▪ Perforasyon	% 3



Mide fundusunda malign ülser
(NHL)





**Mantle hücreli
lenfomada GİS
tutulumu
(lenfomatöz poliposis)**

PRİMER GİS LENFOMALARINDA EVRELENDİRME

Ann Oncol 5:397-400; 1994

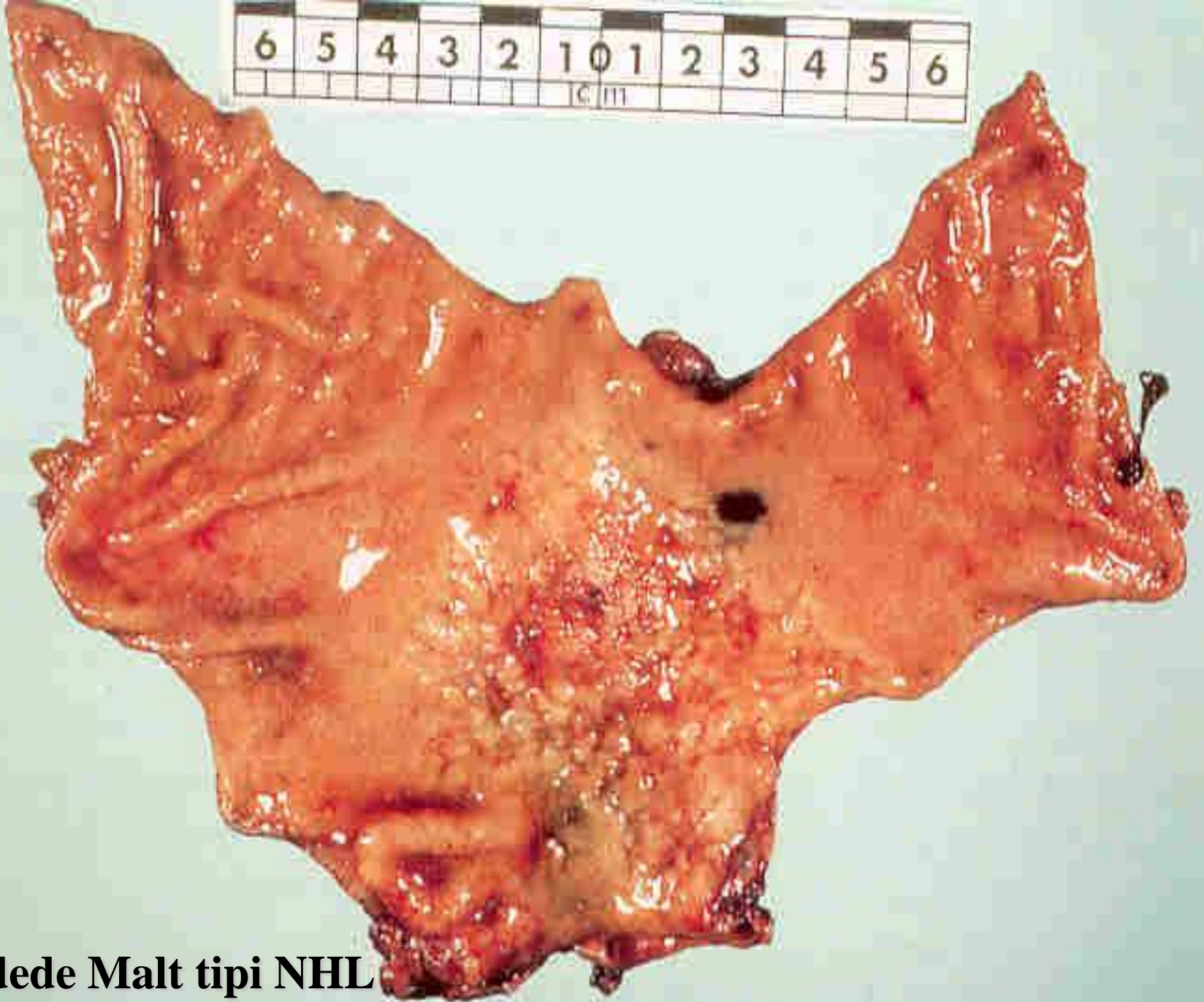
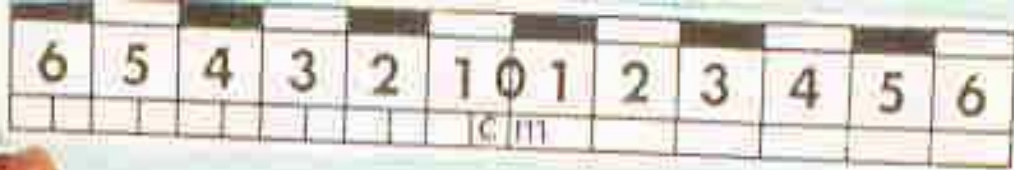
- **Evre I : Gİ'al kanalda sınırlı tek veya devamlılığı olmayan çok lezyon**
- **Evre II : Primer Gİ'al bölgeden abdomene yayılım**
 - **Nodal tutulum**
 - **II₁ lokal**
 - **II₂ uzak**
- **Evre II_E : Komşu organ ve dokulara serozal yolla penetrasyon**
 - **II_E(pankreas), II_E(kolon), II_E(karın arka duvarı), vb**
- **Evre IV : Supradiyafragmatik nodal veya yaygın ektranodal tutulum**

“MUCOSA-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE “(MALT)

- **GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue)**
 - Peyer plakları**
 - Appendiks**
- **Tonsiller**
- **?BALT (Bronchus-Associated Lymphoid Tissue)**

MALT Tipi Mide Lenfomalarının Genel Özellikleri

- **Histopatolojik olarak lenfoepitelyal lezyonlar tipik bulgudur.**
- **Multifokal olabilirler**
- **Lokalize kalma eğilimindedirler (homing? antijenik uyarı?)**
- **Kİ tutulumu enderdir.**
- **Lokal tedavi başarılıdır.**



Midede Malt tipi NHL

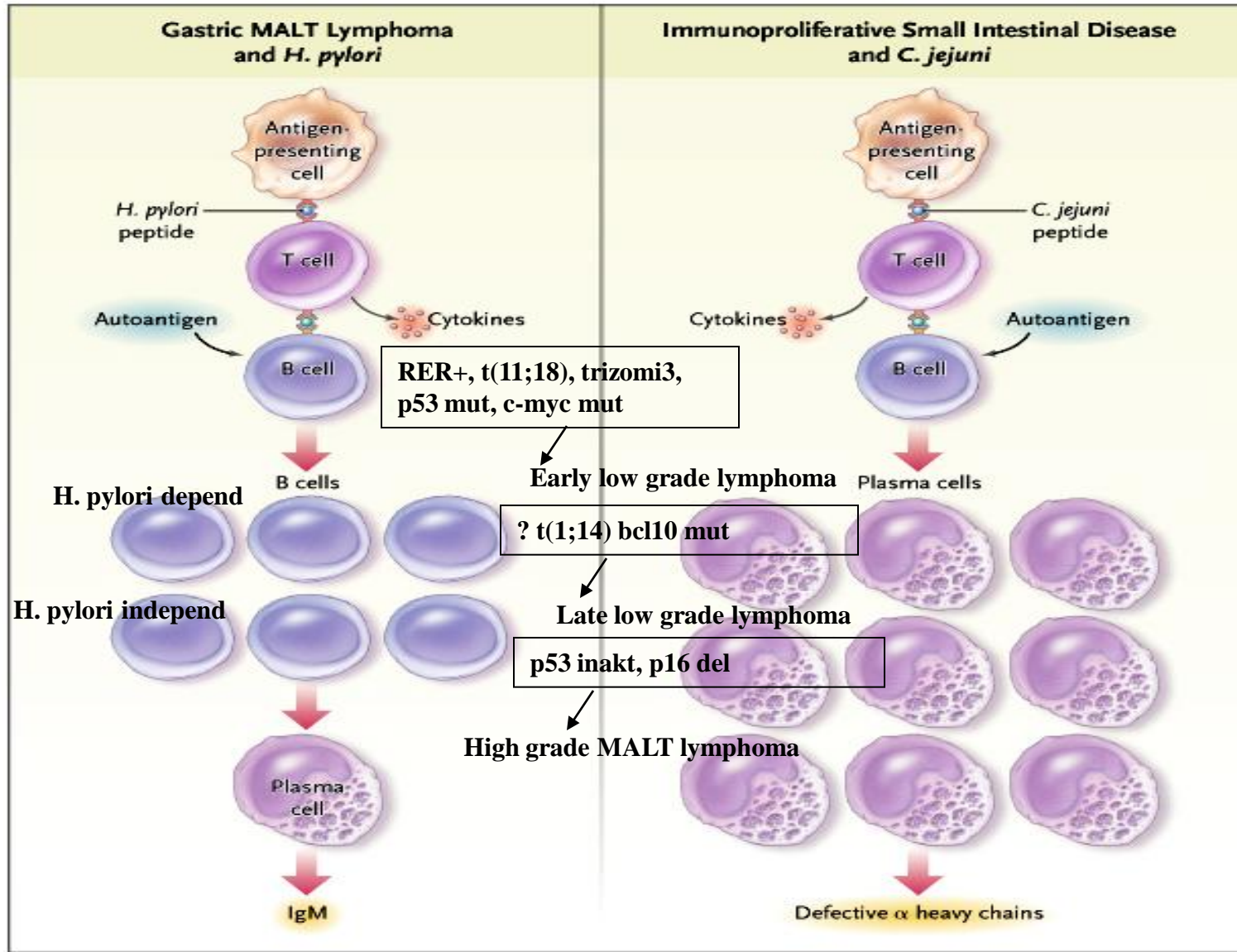
MALT Hücreli Lenfoma Etyopatogenezi

- **Kronik antijenik stimulasyon**
 - *Helicobacter pylori* kronik gastriti
 - Sjögren sendromu
 - Kronik sialadenit
 - Haşimoto tiroiditi

MALT Tipi Mide Lenfomalarının Fizyopatogenezi

- **H. pylori enfeksiyonuna sekonder kazanılmış MALT (B ve T hüç., lenfoepitelyal organizasyon)**
- **B-hücre proliferasyonu**
- **Genetik değişiklikler ile monoklonal B hücre proliferasyonu ortaya çıkar. Bu hiperproliferatif durum H. pyloriye duyarlı T hücrelerine bağımlıdır.**
- **Yeni genetik değişiklikler ile B hücre proliferasyonu T hücre bağımlılığından kurtulur ve yüksek dereceli lenfoma gelişir.**

Intestinal Disease (Panel B)



Isaacson PG. Ann Oncol 10:637;1999

Parsonnet J. NEJM 350:213;2004



The NEW ENGLAND
 JOURNAL of MEDICINE

MALT Tipi Mide Lenfomalarında Genetik Değişiklikler

- **t (11;18)** **API2-MALT1 füzyon proteini**
 Aberran nükleer BCL10 ekspresyonu
 - **H. pylori (-) olgularda % 53**
 - **H. pylori (+) olgularda % 28**
 - **İleri evre hastalık daha sık**
- **t (1;14)** **BCL10 ekspresyonu artar, mut. (?)**
- **trizomi 3**
- **c-myc mutasyonu**
- **p53 inaktivasyonu**
- **p16 inaktivasyonu**

Zucca E, Blood 2:410;2000

Ye H, Blood 101:2547,2003

Türkiye'de H. pylori enfeksiyonu

	<u>n</u>	<u>H. pylori</u>
▪ Kontrol	97	% 42-60
▪ Kr. gastrit	155	% 53-61
▪ Mide Ca	59	% 34-41
▪ Lenfoma (A.Ü.T.F. Gastroent. BD - 1995)	13	% 23-39
▪ Lenfoma (H.Ü.T.F. Oyan B.Proc ASCO 2004)	73	% 20

Primer Mide Lenfomalarında Tedavi

- **MALT lenfomalarda H.pylori tedavisi**
- **Cerrahi +/- KT +/- RT veya konservatif tedavi**
 - **5-yıllık EFS** **% 70-90**
 - **5 yıllık OAS** **% 65-90**

MALT Tipi Mide Lenfomalarında H. pylori Eradikasyonu

Ann Intern Med 122:767-769;1995

- **n = 26**
- **Tedavi : Bi +/- omeprazol + amoksisilin + metronidazol (14 gün)**
- **Sonuç :**
 - **H. pylori eradikasyonu** **25/26**
 - **Lenfoma regresyonu (>3 ay)** **15/26 (%60)**
 - **5 TR, 10 PR**
- **Takip : 12 ay**
- **İlk 6 olgunun 6 yıl takibinde tüm olgular H. pylori açısından remisyonda kalırken 2 olguda kendi kendini sınırlayan lenfoma nüksü görüldü**

(Isaacson PG. Ann Oncol 10:637;1999)

Mide MALT lenfomalarında antibiyotik tedavisinde başarıyı etkileyen faktörler

- Doğru histolojik tanı
- Doğru H. pylori değerlendirmesi (histoloji + seroloji)
- Tümör infiltrasyon derinliği TR
 - Mukoza % 78
 - Submukoza % 43
 - Muskularis propria % 20
 - Seroza % 25
- Doğru evrelendirme (endosonografi?)
 - Evre I₁(mukoza, submukoza) % 60 - % 79 - % 100 (6, 12, 14 ayda)
 - Evre I₂ ve II % 0

Mide MALT Lenfomalarında Antibiyotik Tedavisi

- **H.pylori (-) olgularda etkisiz**
- **t(11;18) pozitif olgularda tedavi daha başarısız**
- **Tedavi yanıtı tümörün derinliği ile ilişkili**
- **Olguların yaklaşık yarısında histolojik TR elde edilir**
- **Moleküler yanıt oranı daha düşük**
- **H.pylori enfeksiyonu tekrar etmeksizin nüks görülebilir**

Cavalli F, MALT Lymphomas. Hematology 241; 2001

Alpen B, Blood 95:4014,2000

Sarkmann M. Gastroenterology 113:1087,1997

Mide MALT lenfomalarında diğer tedaviler

- **Radyoterapi** **Schechter NR, JCO 16:1916,1998**
 - 17 evre I ve II hasta
 - 30 Gy
 - % 100 TR
 - Medyan 27 ay takipte nüks yok
 - Ciddi yan etki yok

- **Cerrahi +/- RT +/- KT** **Cogliatti SB, Gastroenterology 101:1159,1991**
 - 145 primer mide lenfoması
 - Düşük dereceli
 - Evre I 5-yıl OAS % 95
 - Evre II 5-yıl OAS % 82
 - Sonuçlar
 - RT ve KT'nin katkısı yok
 - Total gastrektomi önemli

**Primer mide lenfomalarında
cerrahi tedavi gerekli mi?**

Kemoterapi güvenli bir tedavi mi?

Primer Mide Lenfomalarında Kemoterapi

Maisey N, Clin Oncol 16:48,2004

- İngiltere çalışması
- Primer KT alan 29 olgunun retrospektif değerlendirmesi
- 2 (% 6) akut komplikasyon (13. ve 17. günlerde)
 - Kanama
 - Perforasyon

Primer Mide Lenfomalarında Tedavi

Cerrahi vs Konservatif Tedavi

Koch P, JCO 19:3874,2001

(Almanya)

- **Düşük dereceli (92 olgu)**
 - **1. grup** Cerrahi + RT (EF 30 Gy; rezidü tm varsa + 10 Gy boost)
 - **2. Grup**
 - **Evre I** EF RT (30 Gy + 10 Gy boost)
 - **Evre II** COP x 6 + EF RT
- **Yüksek dereceli (185 olgu)**
 - **Cerrahi +/-**
 - **Evre I** CHOP x 4 + EF RT
 - **Evre II** CHOP x 6 + EF RT (40 Gy)

Primer Mide Lenfomalarında Tedavi Cerrahi vs Konservatif Tedavi

Koch P, JCO 19:3874,2001

■ Cerrahi tedavinin tercih sebepleri	
■ Lenfoma	52
■ Histolojik belirsizlik	15
■ Progres	5
■ Kanama veya perforasyon	6
■ Ülser	1
Toplam	79

Primer Mide Lenfomalarında Tedavi Cerrahi vs Konservatif Tedavi

Koch P, JCO 19:3874,2001

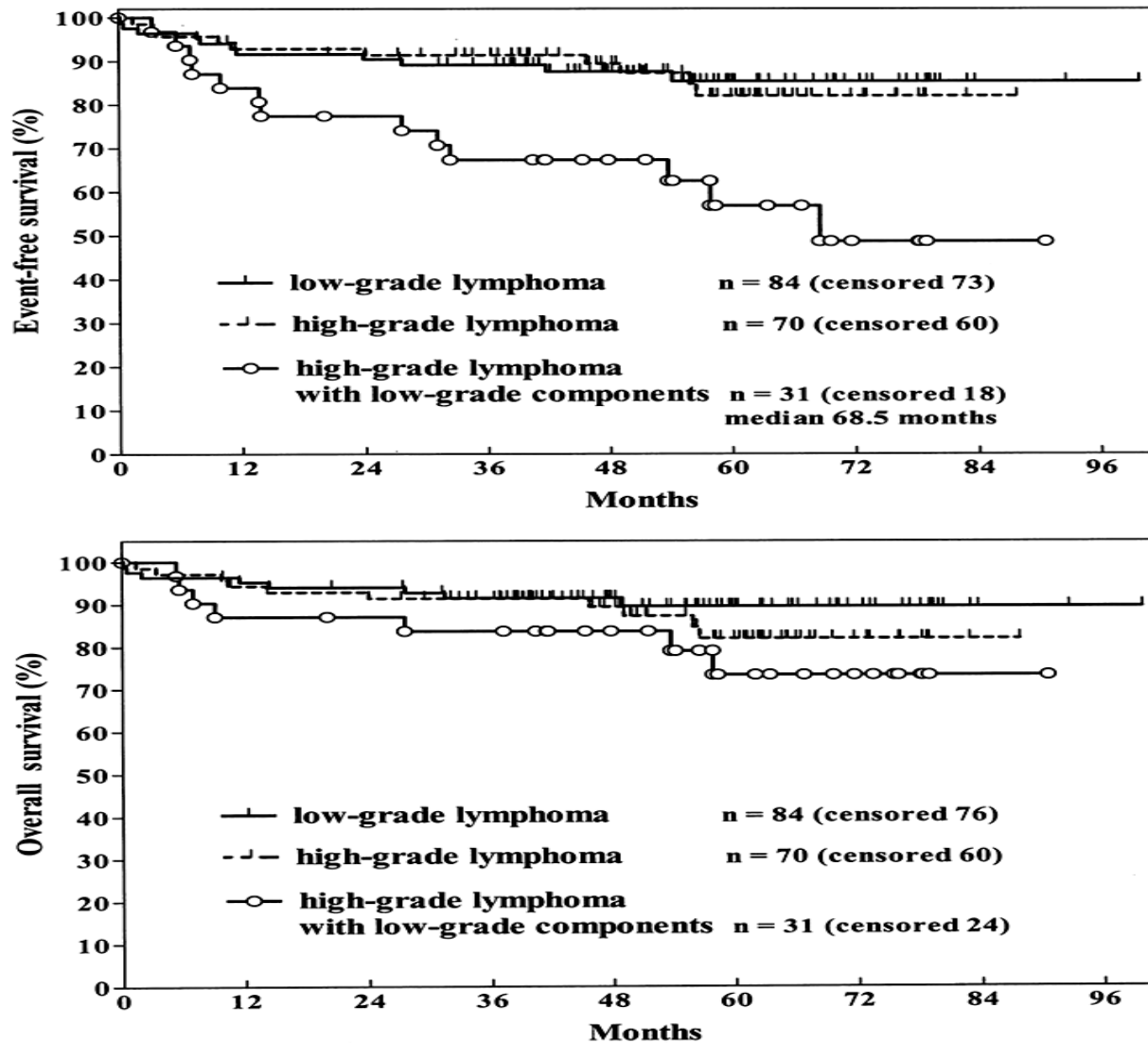
- **Yüksek dereceli lenfomalarda tedavi başarısızlığı**
 - **Medyan 52 ay takipte 34/185 (% 18)**
 - **Ölüm 18**
 - 11 ölüm tedavi ile ilişkili erken veya geç komp
(1 perforasyon)
 - **Progres 3**
 - **Nüks 13**
 - 10 olguda kurtarma tedavisi başarılı

Nükslerin Tedaviye Göre Özellikleri

Koch P, JCO 19:3874,2001

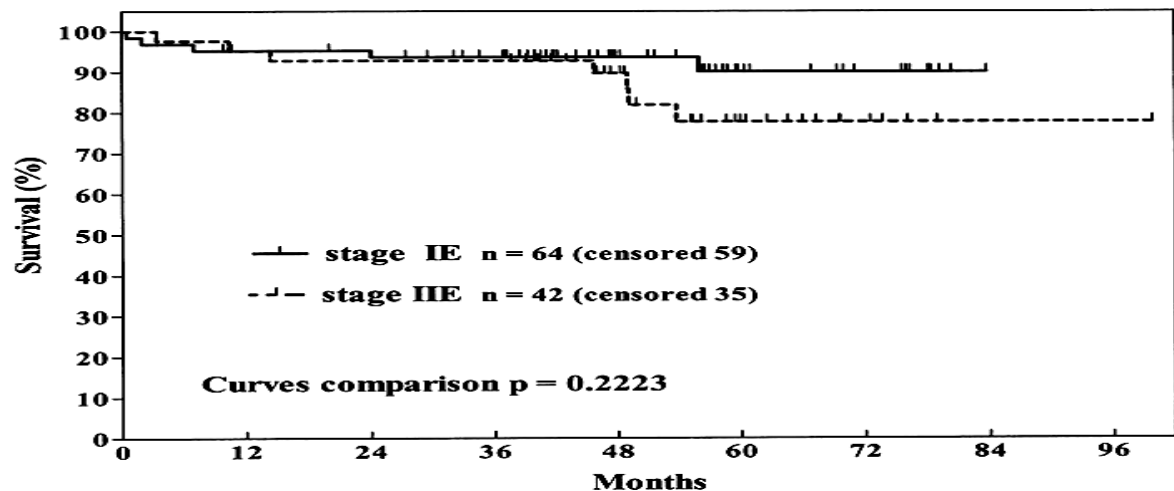
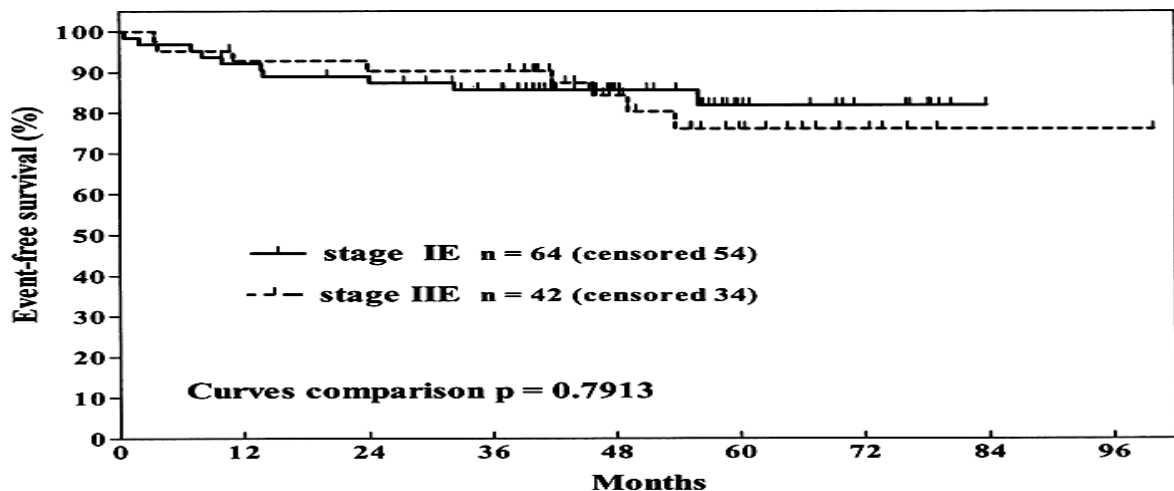
- **Cerrahi tedavi** **6/79 (% 7,5)**
 - **Sistemik** **3**
 - **Lokal** **2**
 - **Nodal** **1**
 - **Kurtarma tedavisi 3 olguda başarısız →ex**
- **Konservatif tedavi** **7/106 (% 6)**
 - **Lokal** **7/7**
 - **Kurtarma tedavisi hepsinde başarılı**

Fig 3. EFS and OS as stratified by histologic subtype in stages IE and IIE (every treatment)



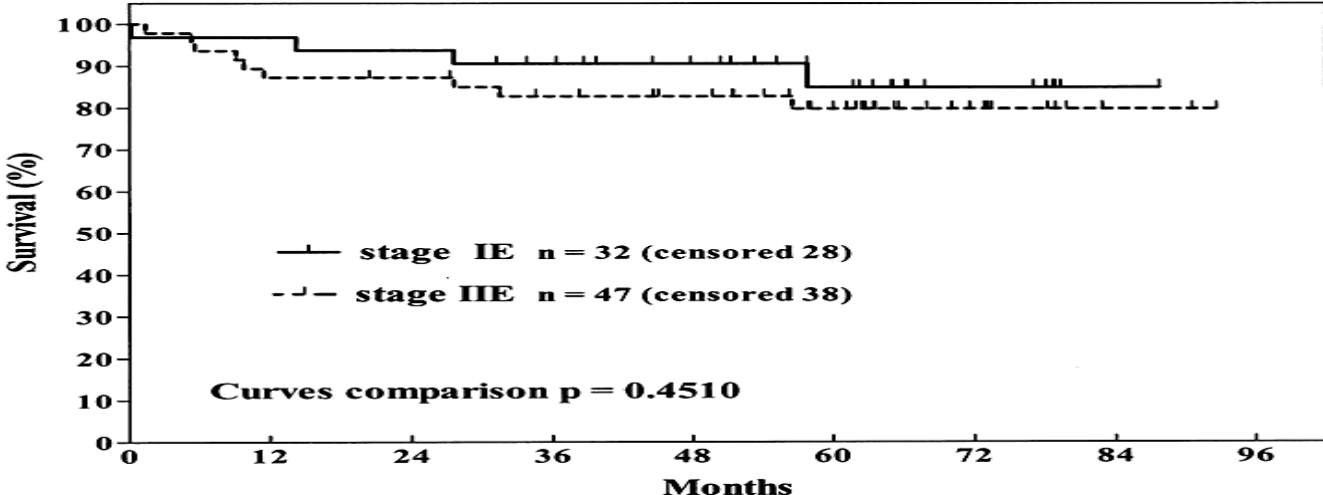
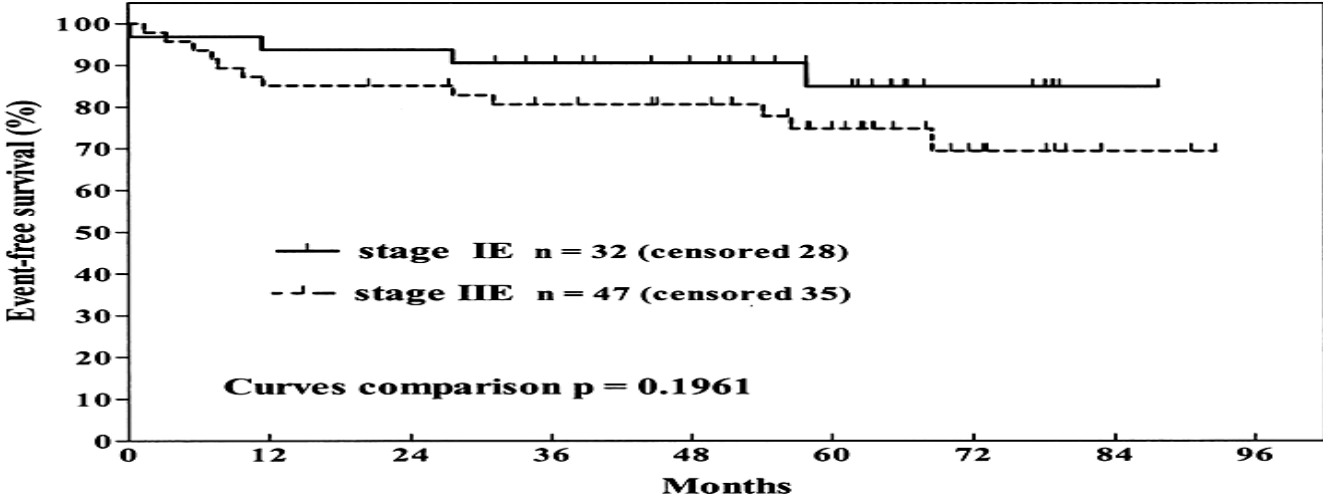
Koch, P. et al. J Clin Oncol; 19:3874-3883 2001

Fig 4. EFS and OS in patients after conservative treatment only as stratified by stage (all histologic subtypes)



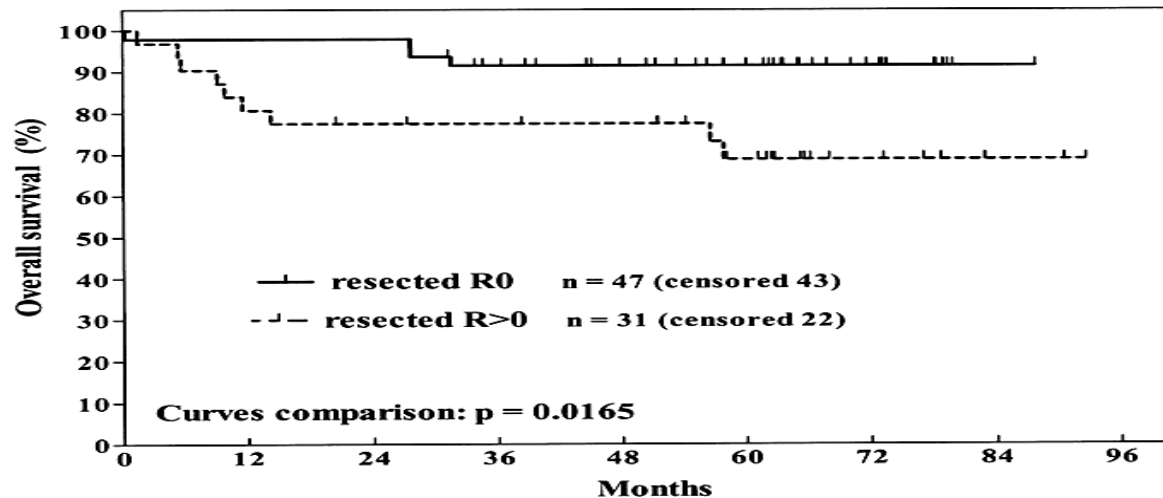
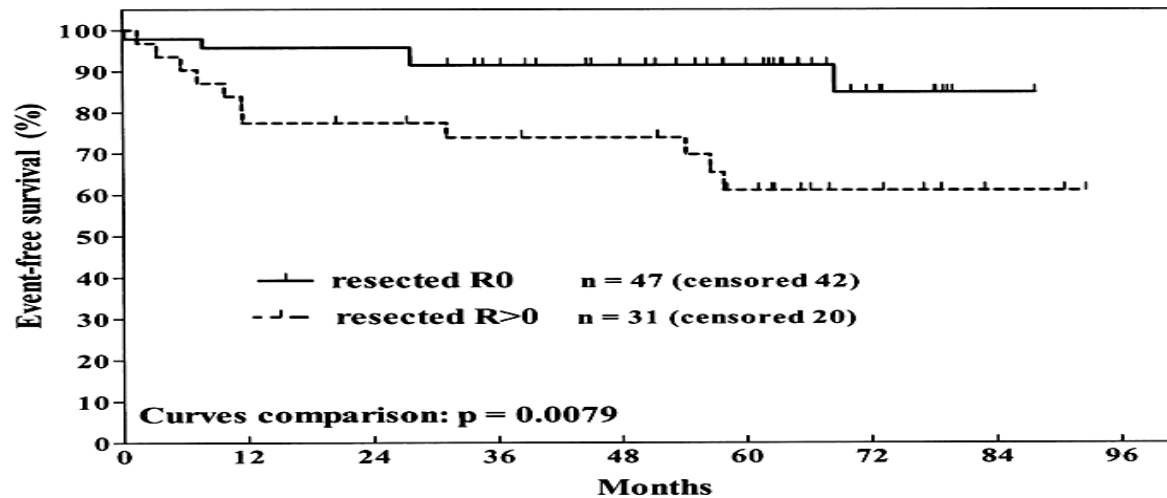
Koch, P. et al. J Clin Oncol; 19:3874-3883 2001

Fig 5. EFS and OS in patients whose treatment included **surgery as stratified by stage (all histologic subtypes)**



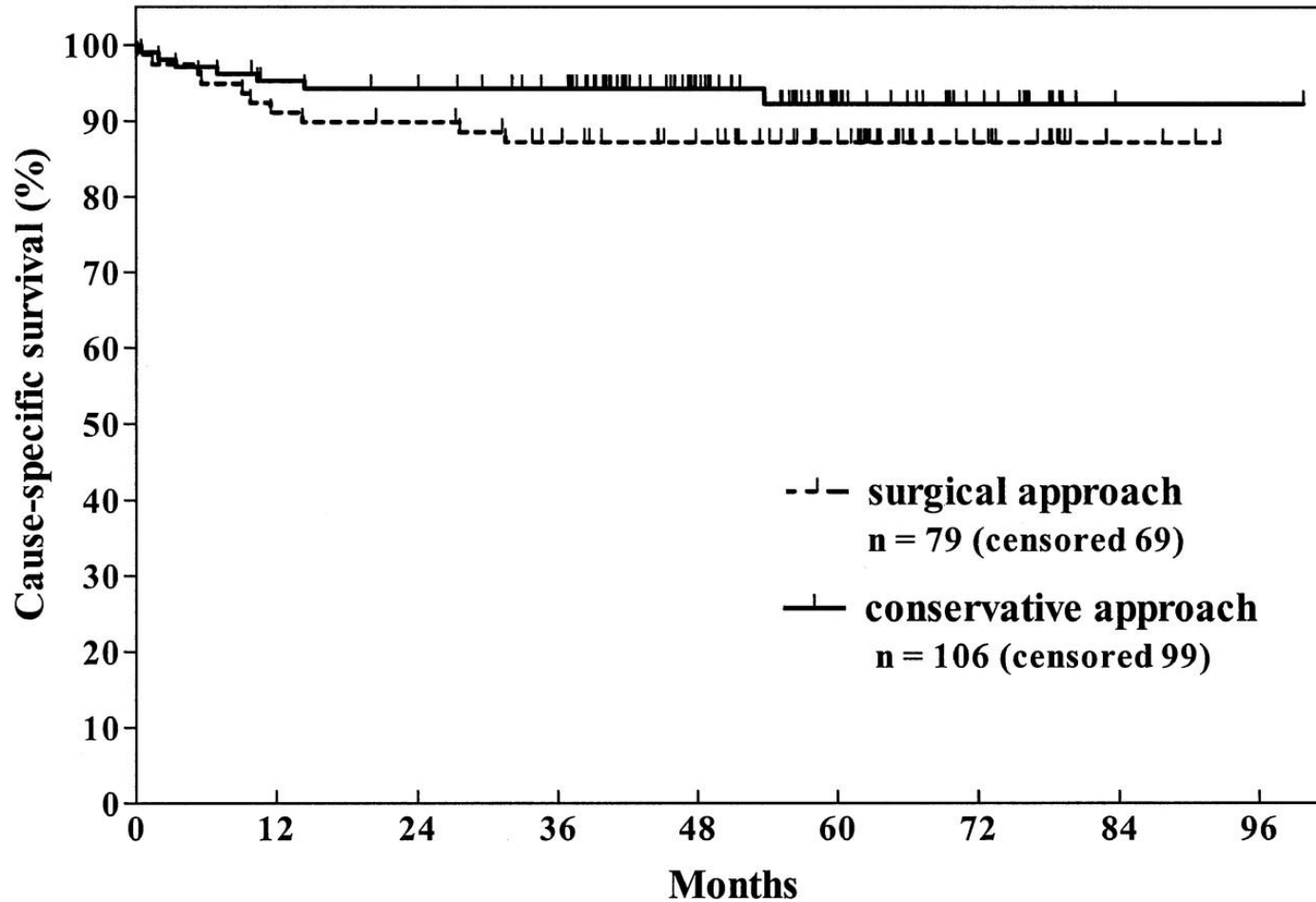
Koch, P. et al. J Clin Oncol; 19:3874-3883 2001

Fig 6. EFS and OS in stages IE and IIE as stratified by extent of resection (all histologic subtypes)



Koch, P. et al. J Clin Oncol; 19:3874-3883 2001

Fig 7. CSS of both treatment groups in stages IE and IIE (nonrandomized comparison; all histologic subtypes)



Koch, P. et al. J Clin Oncol; 19:3874-3883 2001

Sonuçlar

Koch, P. et al. J Clin Oncol; 19:3874-3883 2001

- **Mide lenfomalarında konservatif tedavi en az cerrahi tedavi kadar etkilidir ve güvenle kullanılabilir**
- **Sadece cerrahi tedavi yapılan olgularda sistemik nüks olasılığı daha sıktır**
- **Cerrahi tedavinin başarısında total eksizyonun önemi fazladır**
- **Histopatolojik gruplara göre önemli sağkalım farkı yoktur**

Primer DBBH'li Mide Lenfomalarında Prognoz

- **Cerrahi +/- KT +/- RT (n=312)**
 - **5 yıllık EFS** % 67
 - **5 yıllık OAS** % 75
- **Evreye göre modifiye IPI (yaş, evre=>II2, LDH, PS, EN>1-mide hariç-)**

EFS

IPI	EFS	OAS
0-1	% 82	% 89,5
2	% 48	% 63
=>3	% 35	% 40

IPI	Tek Tip Ted (103)	Kombine Ted (204)	p
0-1	% 72	% 85	.006
2	% 37	% 58	.04
=>3	% 19	% 62	.05

Primer DBBH'li Mide Lenfomalarında Kemoterapi

Aviles A, Ann Surg 240:44,2004

- Meksika çalışması, tek merkez, 10 yıl
- 589 olgu, Evre I ve II₁
 - 148 Cer
 - 138 Cer+RT (40 Gy)
 - 153 Cer+KT (CHOP)
 - 150 KT (CHOP)
- 10-yıl EFS
 - % 28 % 23 % 82 % 92
- 10-yıl OAS
 - % 54 % 53 % 91 % 96

Primer DBBH'li Mide Lenfomalarında Kemoterapi

Binn M, Ann Oncol 14:1751,2003

- Fransız çalışması
- IPI 0 ve 1
- KT (44 olgu) vs Cer+KT (40 olgu)
- 5-yıl EFS
 - % 85.9 vs % 91.6
- 5-yıl OAS
 - % 90.5 vs % 91.1

Türkiye’de Primer Mide Lenfomalarında Tedavi Yaklaşımları

- **H.Ü.T.F. (n=73 , 1980-2003)**
 - **Cerrahi** % 78
 - **KT** % 89
 - **RT** % 21

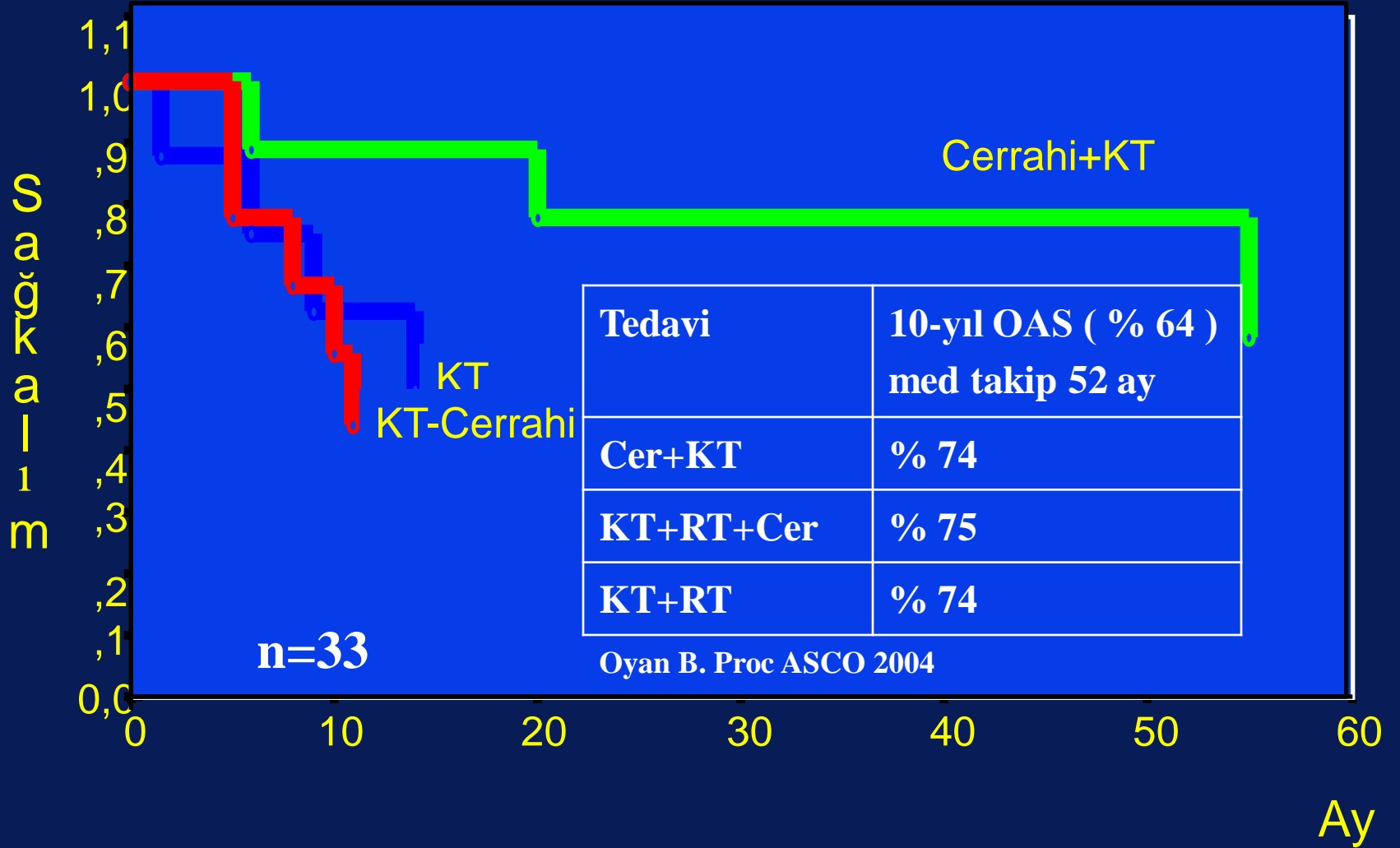
 - **Kombine tedavi**
 - **Cer+KT** % 58
 - **Cer+KT+RT** % 14
 - **KT+RT** % 5

- **A.Ü.T.F. (n=24, 1998-2004)***
 - **Cerrahi** % 70
 - **KT** % 70
 - **RT** % 4
 - **Ab** % 4

 - **Kombine tedavi**
 - **Cer+KT** % 62
 - **KT+RT** % 4

***Dr Güngör Utkan’a katkısı için
teşekkür ederim**

GIS lenfomalarında tedavi gruplarına göre sağkalım eğrileri



DBBH Mide Lenfomalarında Rituximab

Wöhler S, Ann Oncol 15:1086,2004

- 15 erken evre olgu
- R-CHOP, medyan 6 kür (3-6)
- Yanıt
 - TR % 87
 - KR % 13
- 15 ay takipte
 - 3 ex
 - 2 progres

Teşekkür ederim



Mide MALT lenfomalarında antibiyotik tedavisi

- **Omeprazol** **2 x 20 mg, 7 gün**
- **Amoksisilin** **2 x 1000 mg, 7 gün**
- **Klaritromisin** **2 x 500 mg, 7 gün**

- **Ranitidin** **300 mg/g, 6-10 hft**
- **Metronidazol** **3 x 500 mg, 12 gün**
- **Amoksisilin** **3 x 750 mg, 12 gün**

Primer Mide Lenfomaları

HÜTF sonuçları

- **N = 73 (1980-2003)**
- **Medyan yaş = 51**
- **Histopatoloji**
 - **DBHL % 48**
 - **MALT % 33**
- **H. Pylori (+) % 20**
- **Tedavi = Cer+KT, Cer+KT+RT, KT+RT**
- **10 yıllık DFS = % 79**
OAS = % 64