

Sistemik kemoterapi sonrası uzun dönemli remisyonla seyreden intestinal MALT lenfoma: Olgu sunumu

Intestinal MALT lymphoma with long-term remission after systemic chemotherapy: A case report

Kendal YALÇIN¹, Zuhat URAKÇI², Mustafa YAKUT³, Nihal KILINÇ⁴

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

⁴Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

MALT lenfoma çeşitli organlarda ortaya çıkan ektranodal lenfomanın bir türüdür. MALT lenfoma özellikle düşük grade olanlar cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi sonrası sıklıkla nüks etme eğilimindedir. Bu olgu sunumunda sistemik kemoterapi sonrası uzun dönemli remisyonla seyreden intestinal MALT lenfoma olgusu sunulmuştur. 27 yaşında erkek hasta kliniğimize karın ağrısı, kilo kaybı ve ateş şikayetleri ile başvurdu. Yapılan fizik muayenesinde batında tüm kadrarlarda hassasiyeti mevcuttu. Endoskopik incelemede ise duodenumda nodüler görünüm mevcuttu. Batın tomografisinde sol hipokondriumda barsak duvar kalınlaşması mevcuttu ve çok sayıda mezenterik lenfadenopatisi vardı. Duodenum biyopsisinde lamina propriayı infiltrate eden sentrosit benzeri hücreler mevcuttu. B hücre yüzey belirteçlerinden CD20 pozitif saptandı. *Helikobakter pylori* negatifti. Hastaya düşük dereceli MALT lenfoma tanısı konuldu. 6 kür CHOP kemoterapisi sonrası 4. yılda hastada klinik, endoskopik, histolojik ve radyolojik remisyon hali mevcuttu. Sonuç olarak düşük grade MALT lenfomada lokalize hastalıkta ilk tedavi seçeneği cerrahi olmasına rağmen sadece CHOP kemoterapisi ile bazı vakalarda uzun süreli remisyon sağlamak mümkün olabilir.

Anahtar kelimeler: Malt lenfoma, duodenum, kemoterapi

GİRİŞ

Primer gastrointestinal lenfomalar non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık %4-20'sini, ektranodal lenfomaların ise %25-40'nı oluşturur. Yaklaşık %30-50 oranında ince barsakta görülmesine rağmen sadece %0-8 oranında duodenumdan köken alırlar (1). En sık görülen gastrointestinal lenfomalar diffüz büyük B hücreli lenfoma ve MALT lenfomalarıdır (1).

MALT lenfoma mukoza ile ilişkili dokudan köken alan ve çeşitli organlarda ortaya çıkan ektranodal lenfomanın bir formudur. Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber *Helikobakter pylori*, Epstein Barr virüsü, Sjögren hastalığı,

Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, as a type of extranodal lymphoma, originates in various organs. Low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas often tend to recur after surgical resection, radiotherapy and chemotherapy. Here, we report a case of intestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with long-term remission after systemic chemotherapy. A 27-year-old male patient admitted to our clinic due to symptoms of abdominal pain, weight loss and fever. Physical examination revealed diffuse tenderness throughout the abdomen. Gastroduodenoscopy revealed nodular lesions in the duodenum. There was a thickened bowel wall in the left hypochondrium with several mesenteric lymphadenopathies on the abdominal tomography. Duodenal biopsy was composed of centrocyte-like cells, with infiltration of the lamina propria, and was positive for B cell surface markers, including CD20. *Helicobacter pylori* was found to be negative. The diagnosis of low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma was made. The patient has had sustained clinical, endoscopic, histological, and radiological remission for four years after six courses of cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and prednisone chemotherapy. In conclusion, although surgery is the first-line therapy in localized low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, it may be possible to induce long-term remission with cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and prednisone chemotherapy alone.

Key words: Malt lymphoma, duodenum, chemotherapy

Hashimoto tiroiditi, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), çölyak hastalığı, immün yetmezlik durumları ve inflamatuvar barsak hastalığı etiolojide suçlanmıştır. MALT lenfoma ilk olarak 1983 yılında Isaacson ve Wright tarafından tanımlanmıştır (2). Sıklıkla gastrointestinal sistemden köken alır ve en sık mideye lokalizedir (3). MALT lenfoma gastrointestinal sistem dışında akciğer, göz, meme, cilt, prostat, böbrek, karaciğer, tükürük bezleri ve tiroid bezinden kaynaklanabilir (4). Herhangi bir yaşta görülmele birlikte beşinci ve altıncı dekatta daha sıktır. Yıllık insidansı 100,000'de 0,8-1,2 arasında değişmektedir.

İletişim: Kendal YALÇIN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, 21280, Diyarbakır, Türkiye
Faks: + 90 412 248 85 23 • E-mail: kendalyalcin@hotmail.com

Geliş Tarihi: 25.03.2010 • **Kabul Tarihi:** 01.07.2010

MALT lenfoma, glandüler sentrosit benzeri hücrelerin ektranodal bölgede lenfoepitelyal infiltrasyonu sonucu oluşur (5). Histolojik olarak düşük ve yüksek grade'li olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Daha çok B lenfositlerinden kaynaklanmasına rağmen nadiren T hücrelerinden de köken alabilirler. Çoğu vakada plazma hücre farklılaşması da görülebilir (6).

Bu olgu sunumunda karın ağrısı, kilo kaybı ve ateş şikayetleri ile başvurup duodenal biyopsi ile düşük grade intestinal MALT lenfoma tanısı konan ve uygulanan sistemik kemoterapi sonrasında uzun dönemli remisyonla seyreden bir vaka sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

27 yaşında erkek hasta, kliniğimize karın ağrısı, ateş ve kilo kaybı şikayetleri ile başvurdu. Hastanın 2 aydan beri, karnın sol üst kadranda başlayan, yemekle artan, sırta yayılan, aralıklarla gelen, sıkıştırıcı tarzda ve özellikle geceleri olan karın ağrısı mevcutmuş. Karın ağrısıyla beraber başlayan ve bazı günlerde özellikle geceleri olan yüksek ateşi varmış. Hasta son iki ayda 20 kg zayıfladığını belirtiyordu. Fizik muayenesinde; genel durumu orta ve hasta kaşektik görünümde idi. Kan basıncı 100/80 mmHg, ateş 36,5°C ve nabız 78/dk idi. Yapılan fizik muayenede derin palpasyonla batın tüm kadranslarında hassasiyeti vardı ve her iki el parmaklarında çomaklaşma mevcuttu.

Laboratuvar incelemesinde; biyokimyasal testlerde hipoalbuminemi, hipokalsemi ve ALT yüksekliği saptandı (Tablo 1). Tam kan incelemesinde hipokrom mikrositer anemisi vardı. Hepatit B, C ve HIV için bakılan viral serolojik belirteçler negatif bulundu. Tifo ve brusella serum testleri negatif bulundu. Yapılan protein elektroforezinde albumin: 38,4 gr/dl (52-68), alfa-1 globulin: 7,3 gr/dl (2-5), alfa-2 globulin: 19 gr/dl (6,6-13,5), beta globulin: 13 gr/dl (8,5-14,5) ve gamma globulin: 22,2 gr/dl (11-21) idi. Serum immünoelektroforez incelemeleri normal sınırlarda idi. Tümör belirteçleri CA-19-9: 6,73 (N:<4), CEA: 1,34 (N:<4,3) ve AFP: <0,5 (< 14) idi. Çölyak hastalığı

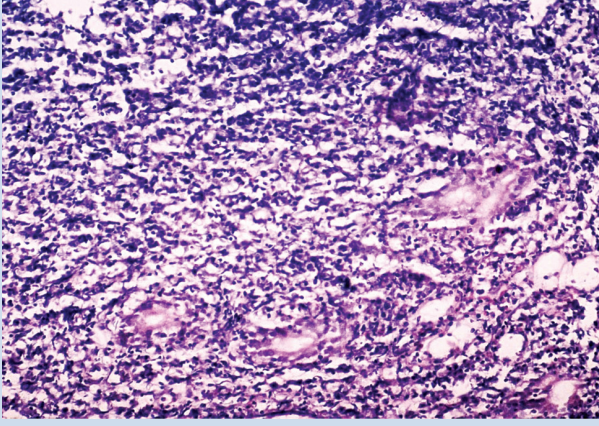
için bakılan anti-gliadin Ig G ve Ig A negatif bulundu. İncelenen gaita ve idrar tetkikleri normal bulundu. Periferik yaymasında eritrositler hipokromik mikrositik görünümde, beyaz küreleri %60 parçalı, %40 lenfosit idi ve yeterli trombosit kümeleri görüldü.

Batın-pelvik ultrasonografisinde splenomegali (134 mm) ile birlikte karaciğerin normal boyutta olduğu ancak parankim ekusunun hafif derecede arttığı (hepatosteatozla uyumlu) saptandı. Batın sol üst kadranda gastrointestinal sistem duvar kalınlaşmasıyla birlikte en büyüğü 30x13 mm boyutunda olan çok sayıda mezenterik lenfadenopati bulguları izlendi. Batın-pelvik bilgisayarlı tomografisinde ise hafif düzeyde dalak büyüklüğü, sol hipokondriumda barsak anslarında genişleme ve barsak duvarlarında düzgün konsantrik kalınlaşmalar izlenmekteydi. Ayrıca çok sayıda büyümüş mezenterik lenf nodları mevcuttu. İnce barsak pasaj grafisi normal bulundu. Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde duodenum birinci ve ikinci kısmında mukoza kadifemsi görünümde ve frajil idi. Mukozada çok sayıda nodüler oluşumlar ve zemini sarımtırak renkte çok sayıda erozyonlar mevcuttu. Kolonoskopik inceleme ve PA akciğer grafisi normal bulundu.

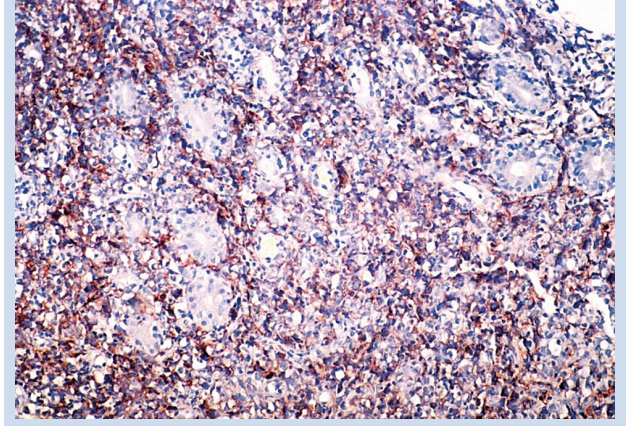
Endoskopik incelemede alınan duodenum örneklerinde çoğunluğunda mikroskobik olarak, lamina propriada daha yoğun olmak üzere muskularis mukozayı da infiltre eden diffüz tümöral infiltrasyon izlenmekte idi. Tümörün nisbeten iri, hiperkromatik çentikli nükleuslu, çoğunluğu belirsiz nükleolus içeren dar sitoplazmalı sentrosit benzeri atipik lenfositlerden oluştuğu, yerel alanlarda glandları infiltre ettiği, bazı sahalarda lenfosit ve plazmositleri de içeren mononükleer hücre infiltrasyonu izlendi (Resim 1). İmmünohistokimyasal olarak B hücre belirteci CD20 pozitif olarak izlendi (Resim 2). *Helikobakter pylori* negatif bulundu. Olguya bu bulgularla düşük grade MALT lenfoma tanısı konuldu.

Hastada mevcut klinik, endoskopik, radyolojik ve histopatolojik bulgularla intestinal lenfoma (düşük grade MALT lenfoma) tanısı konuldu. Hastaya 6 kür CHOP kemoterapi

Hgb (g/dL) (12,3-15,3)	8,3	Kreatinin (mg/dL) (0,5-1,4)	0,8	ALT (U/L) (10-35)	70
Htc (%) (35-47)	25,6	Glukoz (mg/dL) (70-115)	110	ALP (U/L) (38-174)	121
Lökosit (K/UL) (4,6-10,2 bin)	6800	Na (mmol/L) (136-145)	133	GGT (U/L) (0-50)	17
MCV (fL) (80-97)	65	K (mmol/L) (3,5-5,1)	4,3	LDH (U/L) (124-243)	190
Platelet (K/UL) (142-424 bin)	314000	Ca (mg/dL) (8,4-10,2)	7,2	Total protein (g/dl) (6,4-8,3)	5
PTZ (sn) (9,5-14)	13,7	Cl (mmol/L) (98-109)	98	Albumin (g/dl) (3,5-5)	1,2
Sedimentasyon (mm) (8-15)	64	Total bilirubin (mg/dL) (0,2-1)	0,2	Globulin (g/dl) (2,6-3,7)	3,8
Üre (mg/dL) (10-45)	10	AST (U/L) (10-40)	10		



Resim 1. Lamina propriada yaygın sentrosit benzeri lenfosit infiltrasyonu (Hematoksilen eozin, X200)



Resim 2. Tümör hücrelerinde CD20 pozitifliği (Immunoperoksidaz, X200).

pişi verildi. Kür sonrası hastada belirgin klinik düzelleme görüldü. Hastanın yapılan takiplerinde 4. yılın sonunda klinik, radyolojik, endoskopik ve histolojik olarak remisyon hali devam etmekteydi.

TARTIŞMA

MALT lenfoma gastrointestinal sistemde sık görülmesine rağmen duodenumda oldukça nadir görülmektedir. Oluşturdukları semptomlar tümörün lokalizasyonuna, büyüme hızına ve yaptığı obstrüksiyonunun derecesine bağlı olarak değişmektedir. Yaptıkları ülserasyon sonucu kanama nedeni ile anemiye yol açabilirler. Periampüller tutulumu bağlı sarılık görülebilir. Duvar kalınlaşmasına bağlı obstrüksiyon oluşabilir. Bazı hastalarda perforasyona da yol açabilirler (7).

MALT lenfomalarda duodenumda çok sayıda nodüler veya polipoid oluşumlar şeklinde tutulum olabilir. Tutulan ince barsak segmenti diffüz infiltrasyon nedeni ile daralabilir. Görüntüleme yöntemleri ile lenfomatöz infiltrasyon sonucu oluşan duvar kalınlaşması, retroperitoneal ve mezenterik lenfadenopatiler gösterilebilir. Bizim olgumuzda üst gastrointestinal sistem endoskopisinde duodenal mukozada frajilite ve çok sayıda nodüler oluşumlar ve erozyonlar mevcuttu. Yapılan batin-pelvik tomografi ve ultrasonografisinde sol hipokondriumda barsak duvarlarında düzgün konsantrik kalınlaşmalar izlendi ve mezenterik çok sayıda lenf bezleri saptandı.

MALT lenfomada B hücre yüzey belirteçlerinden CD19, CD20 ve CD22 pozitifken CD5 ve CD23 negatiftir (8,9). Patolojik olarak sentrosit benzeri hücrelerin lamina propriayı infiltrate etmesi karakteristiktir (10) (Resim 1). Bu tümörü oluşturan hücrelerin çekirdekleri düzensizdir, sitoplazmaları orta derece soluk olup küçük ve orta büyüklük-

teki hücrelerden oluşur (9). Bizim olgumuzda B hücre yüzey belirteçlerinden CD20 pozitif saptandı (Resim 2). Protein elektroforezinde monoklonal gammopati saptanmadı. Biyopsi örneğinde tipik olarak lamina propriada yaygın sentrosit benzeri lenfosit infiltrasyonu izlendi.

Duodenal lenfoma çok nadir görüldüğünden ideal tedavi yaklaşımı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Duodenal MALT lenfomada *Helikobakter pylori* eradikasyonunun tedavi ve hastalık seyri üzerinde yeterli bilgi halen mevcut değildir. Nagashima ve arkadaşları eradikasyon tedavisi ile duodenal MALT lenfomanın gerileyebileceğini göstermişlerdir (11). Bazı vakalarda ise hastalığın *Helikobakter pylori* eradikasyonuna dirençli olduğu bulunmuştur (12). Ochi ve arkadaşları mukoza ve submukoza ile sınırlı duodenal MALT lenfomanın klaritromisin ile gerileyebileceğini göstermişlerdir (13). Bizim olgumuzda ise *Helikobakter pylori* negatif bulunmuştur.

Lokalize ince barsak lenfomalarında cerrahi rezeksiyon çoğu vakada ilk tercihtir (1). Ayrıca perforasyon, obstrüksiyon ve kanama durumlarında da cerrahi tedavi gereklidir. Evre 1 ve 2'de cerrahi tedavi ile iyi sonuçlar alınmıştır (7). Cerrahi sonrası rezidü doku için kemoterapi ve radyoterapi uygulanması ile yaşam oranı artmaktadır (14). 5 yıllık yaşam bu tedavi ile %50-60'a çıkmıştır (15). 185 hastayı içeren geniş randomize olmayan bir çalışmada cerrahi tedavi sonrası sadece radyoterapi veya radyoterapiye kemoterapi eklenen grup ile ve cerrahi tedavi yapılmadan sadece radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi yapılan hastalarda 5 yıllık yaşam sırası ile %84,2 ve %82 bulunmuştur (16). Lepicard ve arkadaşları 4 duodenal MALT lenfoma hastasını 100 mg/gün oral siklofosamid ile 18 ay tedavi etmişler. 3 hastada kür sağlanırken bir hastada parsiyel remisyon sağlanmıştır. 2. yılın sonunda

2 hastada mikroskobik relaps gelişmiştir (17). Ventrucchi ve arkadaşları Vater papillanın primer lenfomasının siklofosamid, vinkristin ve prednizon (CVP) kürü ile 8 ay tedaviden sonra gerilediğini rapor etmiştir (18). Ayrıca gastrik obstrüksiyona yol açan duodenal MALT lenfomalı bir hastada, klorambusil, prednizon ve rituksimab ile tedavi sonrası komplet remisyona sağlanmıştır (10).

MALT lenfoma özellikle düşük grade olanlar cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi sonrası sıklıkla nüks etme eğilimindedir (19). Literatürde intestinal MALT len-

fomada CHOP kemoterapisi sonrası uzun süreli remisyona ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur. Olgumuza uygulanan 6 kür CHOP kemoterapisi sonrasında hastada belirgin klinik düzelme görüldü. Hastanın yapılan uzun dönemli takiplerinde 4. yılın sonunda klinik, radyolojik, endoskopik ve histolojik olarak remisyona hali devam etmekteydi. Sonuç olarak düşük grade MALT lenfomada lokalize hastalıkta ilk tedavi seçeneği cerrahi olmasına rağmen bazı vakalarda sadece CHOP kemoterapisi ile uzun süreli remisyon sağlamak mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Koniari LG, Drugas G, Katzman PJ, et al. Management of gastrointestinal lymphoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:127-41.
2. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-6.
3. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue: Factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992;102:1628-38.
4. Zinzani PL, Magagnoli M, Galieni P, et al. Nongastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Analysis of 75 Patients. *J Clin Oncol* 1999;17:1254-8.
5. Toshima M, Aikawa K, Soga K, et al. Primary Duodenal MALT lymphoma. *Internal Medicine* 1999;38:957-61.
6. Roggero EI, Zucca E, Pinotti G. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995;122:767-9.
7. Sarkhosh K, Bathe OF, Stewart DA, et al. The role of surgical intervention in the management of duodenal lymphoma. *J Surg Oncol* 2009;99:428-32.
8. Isaacson PG. MALT lymphoma concept updated. *Ann Oncol* 1995;6:319-20.
9. Yaşa MH, Bektaş A, Örmeci N. [Primary gastric lymphomas]. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 1996;49:243-50.
10. Tadmor T, Rainis T, Bejar J, et al. Primary duodenal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma – A rare presentation of gastric outlet obstruction. *Can J Gastroenterol* 2007;21:393-5.
11. Nagashima R, Takeda H, Maeda K, et al. Regression of duodenal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1996;111:1674-8.
12. Kim JS, Jung HC, Shin KH, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection did not lead to cure of duodenal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:215-18.
13. Ochi M, Tominaga K, Okazaki H, et al. Regression of primary low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of duodenum after long-term treatment with clarithromycin. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:365-9.
14. Zelenetz AD, Advani RH, Buadi F, et al. Non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Compr Care Netw* 2006;4:258-310.
15. 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;19:3861-73.
16. 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;19:3874-83.
17. Lopicard A, Lamarque D, Levy M, et al. Duodenal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Treatment with oral cyclophosphamide. *Am J Gastroenterol* 2000;95:536-9.
18. Ventrucchi M, Gherlinzoni F, Sabattini E, et al. Primary MALT-lymphoma of the papilla of Vater. *Dig Dis Sci* 1998;43:214-6.
19. Doğan A, Cansöz Ö. [Diagnostic and prognostic characteristics of MALT type extranodal lymphomas]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:44-8.