T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

MİDE MALT LENFOMALARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET RAŞİT SEZGİN

İZMİR-2016

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

MİDE MALT LENFOMALARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET RAŞİT SEZGİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MÜJDE SOYTÜRK

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR.....III

KISALTMALAR.....V

TEŞEKKÜRLER.....VI

ÖZET.....VII

ABSTRACT.....IX

1. GİRİŞ.....1

2 GENEL BİLGİLER.....3

2.1. MALT LENFOMA.....3

2.1.1 EPİDEMİYOLOJİ.....3

2.1.2 PATOGENEZ.....3

2.1.3 KLİNİK VE ENDOSKOPİK BULGULAR.....6

2.1.4 EVRELEME.....11

2.1.5 TEDAVİ YÖNETİMİ.....13

2.1.5.1 Hp pozitif hastalarda eradikasyon tedavisi.....13

2.1.5.2 Hp negatif hastalarda eradikasyon tedavisi.....14

2.1.5.3 Diğer tedavi seçenekleri.....14

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....16

4. SONUÇLAR.....18

5. TARTIŞMA.....27

6. KAYNAKLAR.....31

TABLOLAR

Tablo 1: Mide lenfomalarında Paris evreleme sistemi.....12

Tablo 2: Lugano evreleme sistemi.....13

Tablo 3: wotherspoon kriterleri.....17

Tablo 4: MALT lenfoma tanısı alan hastalarda saptanan endoskopik lezyonlar.....18

Tablo 5: Lugano ve Paris sınıflamalarına göre evreleme.....…19

Tablo 6: Birinci sıra Hp eradikasyon tedavisine yanıt oranları.....20

Tablo 7: İkinci sıra Hp eradikasyon tedavisine yanıt oranları.....21

Tablo 8: Üçüncü sıra Hp eradikasyon tedavisine yanıt oranları.....21

Tablo 9: Lugano ve Paris evrelerine göre hastaların remisyon oranları.....23

Tablo 10: Remisyon oranları ve remisyona etki eden faktörler.....24

Tablo 11: Nüks gelişen olguların özellikleri.....25

Tablo 12: Evreye göre tedavi seçimleri.....26

ŞEKİL LİSTESİ:

ŞEKİL 1: Ülserovejetan kitle

ŞEKİL 2: Mide MALT lenfomalarında remisyon için prediktif faktörler

ŞEKİL 3: Mide MALT lenfomalı olgulara ait endoskopik ultrasonografi görüntüleri

KISALTMALAR DİZİNİ

KISALTMA	AÇIKLAMA
H. pylori	Helicobacter pylori
İM	İntestinal metaplazi
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
DBBHL	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
PPİ	Proton pompa inhibitörü
A+K+PPİ	Amoksisilin + klaritromisin + PPİ
D+M+B+PPİ	Doksisiklin + metronidazol + bizmut + PPİ
L+A+M+PPİ	Levofloksasin + amoksisiklin + metronidazol + PPİ
L+A+PPİ (ardışık)	Ardışık levofloksasin + PPI ve amoksisiklin + PPİ
A+K+B+PPİ	Amoksisiklin + klaritromisin + bizmut + PPİ
L+K+PPİ	Levofloksasin + klaritromisin + PPİ
4GR A+PPİ	4x1 gr amoksisiklin + PPİ
KT	Kemoterapi
RT	Radyoterapi
NF-kB	Nükleer faktör kappa B
APRİL	A Proliferation İnducing Ligand
APİ2	Apoptozis İnhibitör Protein 2
ÖGD	Özefagogastroduodenoskopi
COP	Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizolon
CHOP	Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizolon

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında her aşamada desteğini esirgemeyen, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Müjde SOYTÜRK'e; çalışmam sırasında bana yol gösteren, birlikte uyum içerisinde çalıştığım Yrd. Doc. Dr. Göksel BENGİ'ye;

Beni bugünlere getiren başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme; Her mutlulukta ve zorlukta yanımda olan sevgili eşim Songül SEZGİN'e ve biricik oğlumuz Ömer Taha SEZGİN'e

Sonsuz teşekkürler,

Dr. Mehmet Raşit SEZGİN

Eylül 2016

ÖZET

MİDE MALT LENFOMALARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. Mehmet Raşit SEZGİN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İnciraltı / İZMİR 35340

rasitsezgindeu@gmail.com

Giriş ve Amaç

Mide MALT lenfomaları nadir görülmekte ve patogenezinde Helicobacter pylori (H. pylori) enfeksiyonu büyük rol oynamaktadır. H. pylori eradikasyonu, özellikle düşük dereceli mide MALT lenfoma tedavisinde ilk basamak tedavidir. H. pylori enfeksiyon oranının ve antibiyotik direncinin yüksek olduğu ülkemizde mide MALT lenfomalarının sıklığı, prognozu, H. pylori enfeksiyonu ile ilişkisi ve yönetimi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı; merkezimizde tanı konmuş MALT lenfomalı hastaların demografik özelliklerini, hastalığın H. pylori enfeksiyonu ile ilişkisini, oluşturduğu endoskopik ve histopatolojik lezyonları, evresini, izlem yöntemleri ve sıklığını, tedavi yönetimini, remisyon ve nüks oranları ile bunlara etki eden faktörleri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 2005-2016 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Gastroenteroloji Kliniğinde MALT lenfoma tanısı ile izlenen 21 hasta (15 K, 6 E, Ort yaş: 54.5) dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, H. pylori enfeksiyon durumu, Lugano ve Paris evreleri, izlem sıklığı, remisyon oranları ve remisyona etki eden faktörler, nüks sıklığı ve nükse etki eden faktörler retrospektif olarak incelenmiştir. MALT lenfoma tanısı endoskopik biyopsi ile konmuştur. Evreleme ve izlemde endoskopi, histopatoloji, endoskopik ultrasonografi, BT, kemik iliği biyopsisi yöntemleri kullanılmıştır.

Sonuçlar

Hastalar ortalama 55±41.06 ay (min:5 ay, max:130 ay) takip edilmiş ve bu süreç içerisinde hastalara ortalama 10.01±6.01 kez endoskopi yapılmıştır. Endoskopik olarak saptanan lezyonların tipleri; %35 normal tip, %30 ülseratif, %15 ekzofitik, %10 hipertrofik ve %10 karışık tiptir. 19 hastada (%90.4) H. pylori pozitiftir. Tüm hastalara H. pylori eradikasyon tedavisi uygulanmıştır. Birinci, ikinci ve üçüncü sıra eradikasyondan sonra hastalarda eradikasyon oranları sırasıyla %42.9, %55 ve %77.8'e ulaşmıştır. Eradikasyonun sağlanmış olduğu hastaların %86.6'sında (p= 0.031), tüm hastaların ise %71.4'ünde remisyon elde edilmiştir. Remisyon başarısı ile lokalizasyon, lezyon tipi ve midede atrofi varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Remisyon sağlanamayan hastalarda (6/6), remisyon sağlanan (7/15) hastalara göre midede istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda İM bulunduğu saptanmıştır (p= 0.046). Lugano'ya göre Evre I olan hastalarda %46.7, evre II hastalarda ise %33.3 oranında remisyon elde edilmiştir. Hastaların %20'sinde nüks gelişmiştir.

Tartışma ve Öneriler:

Kliniğimizde izlenen hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, H. pylori enfeksiyon oranları ve lezyonların yerleşimi literatür ile benzer görünmektedir. H. pylori antibiyotik direnci nedeniyle ortaya çıkan düşük eradikasyon oranları MALT lenfomalı hastaların tedavisini güçleştirmekte ve hastalığın prognozunu kötü yönde etkilemektedir. Başarılı H. pylori eradikasyonu ve midede İM bulunmaması remisyon açısından olumlu faktörlerdir.

Anahtar kelimeler: MALT lenfoma, H. pylori, eradikasyon, endoskopik ultrasonografi Lugano ve Paris evreleri

ABSTRACT

Dr. Mehmet Raşit SEZGİN

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine

İnciraltı / İZMİR 35340 rasitsezgindeu@gmail.com

Introduction and Objective

Gastric MALT lymphomas are rather rare and have relatively better prognosis compared to other gastrointestinal system lymphomas. The role of the *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in the development of gastric MALT lymphomas is already demonstrated. The eradication of *H. pylori* is the first-line treatment, especially in low-grade gastric MALT lymphoma. In our country, the estimated incidence of *H. pylori* infection is around 80%, and the bacteria has a high resistance to antibiotics. In our country, where the infection rate and antibiotic resistance are so high, there is not sufficient data regarding the incidence and the prognosis of gastric MALT lymphoma and its correlation with the *H. pylori* infection.

The objective of this study was to evaluate the demographic characteristics of the patients, who were diagnosed with MALT lymphoma in our center, furthermore its correlation with *H. pylori* infection, endoscopic and histopathological lesions caused by the disease, its stages, follow-up methods and rate, treatment method, remission and relapse rates and factors affecting all these parameters.

Materials and Methods

21 patients (15F, 6M, average age: 54.5 years), who were followed up in the gastroenterology clinic of the Dokuz Eylül University Medical Faculty (DEUMF) with the diagnosis of MALT lymphoma between 2005 and 2016, were included in the study. 15 of these patients were diagnosed in DEUMF (11F, 4M, average age: 54.6 years). Although the remaining 6 (4F, 2M, average age: 54.3 years) patients were diagnosed in other centers, they were included in the study, as their staging, monitoring and treatment were done in DEUMF. Total 23 patients were evaluated, but 2 of them were excluded from the study because one of them had a non-gastric

(rectal) MALT lymphoma. The other excluded patient was diagnosed with gastric MALT lymphoma in another center, but the re-evaluation of the pathology samples in our hospital revealed that the patient had DLBCL and so the patient was not enrolled into the study. The demographic characteristics of the patients, the status of the *H. pylori* infection, Lugano and Paris stages, monitoring frequency, remission rates and factors affecting the remission, relapse rates and factors affecting the relapse were investigated retrospectively. MALT lymphoma was diagnosed with an endoscopic biopsy. For staging and monitoring, endoscopy, histopathology, endoscopic ultrasound, CT, bone marrow biopsy were used.

Results

19 of the 21 MALT lymphoma patients were *H. pylori* positive (90.4%), 2 were *H. pylori* negative (9.5%). All patients received *H. pylori* eradication therapy. After the first-, second-, and third-line eradication, the eradication rates in patients were 42.9%, 55%, and 77.8% respectively. Remission was achieved in 88.6% of the patients with eradication and in 71.4% of all patients. Our patients underwent 1.4 endoscopic intervention in average in one year. The rate of the follow-up endoscopy was decreased in the endoscopically monitored patients after the first year. During the follow-up period, relapse was encountered in 20% of the patients, who were in remission. Only 9 patients, who were not in remission in spite of *Hp* eradication, received aggressive treatments such as chemotherapy (CT), CT + radiotherapy (RT), CT + surgery.

Discussion and Suggestions

The results of our study showed that *Hp* infection had a very important place in the development of the MALT lymphoma and patients might go into remission with the eradication treatment. In addition, we found out that certain pathological parameters like the stage of the disease, intestinal metaplasia, which might be concomitant with MALT lymphoma and the atrophy might have an impact on the achievement of remission.

Keywords: MALT lymphoma, H. pylori eradication, endoscopic ultrasonography Lugano and Paris stage

GİRİŞ

MALT lenfoma, MALT (mucosa associated lenfoid tissue) adı verilen mukoza ilişkili lenfoid dokudan gelişen lenfomadır ve Maltoma olarak da adlandırılır. Düşük dereceli bir lenfomadır. İlk kez Isaacson tarafından tanımlanmış olan MALT lenfomalar en sık midede görülmekle birlikte tiroid, parotis, akciğer, göz, rektum gibi birçok organda gelişebilir. Aslında sadece barsaklarda fizyolojik olarak bulunan MALT, bazı diğer organlarda da (mide gibi) enfeksiyonlara yanıt olarak inflamasyon bölgelerinde sonradan gelişebilmektedir. Kazanılmış MALT gelişiminin midedeki en sık sebebi H. pylori enfeksiyonu iken diğer bazı dokularda otoimmun olaylar da etyolojide rol oynayabilir. Lenfoid reaktif proliferasyonun uzadığı durumlarda patolojik klon normal lenfoid populasyonun yerini alarak MALT lenfoma oluşur.[1, 2]

MALT lenfomaları dünya geneline bakıldığında nadir tümörler arasında yer almaktadır ve sıklığının H. pylori sıklığı ile orantılı olarak artması beklenebilir. Türkiye genelinde H. pylori sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ülkemizde H. pylori'nin erişkinlerdeki prevalansını araştıran en kapsamlı çalışma 2003 yılında yapılan TURHEP çalışmasıdır. Bu çalışmada, 18 yaş üstü erişkinlerde, C13 üre nefes testi kullanılarak saptanan H. pylori prevalansı %82.5'tir (erkeklerde %84, kadınlarda %81)[3]. Ülkemizde MALT lenfoma sıklığına ait bir veri bulunmamaktadır.

Mide MALT lenfomalarında hastalığa özgün bir klinik bulunmamaktadır. Mide bulantısı ve dispepsiden, alarm semptomların varlığına dek geniş bir yelpazede klinik bulgular gösterebilmektedir. Buna benzer şekilde hastalığa spesifik bir endoskopik bulgu da mevcut değildir. Endoskopik eritematöz gastritten, eroziv lezyonlara, ülsere ve kitleye dek uzanan değişik görünümler sergileyebilmektedir.[4, 5]

Hastalığın tedavisinde H. pylori enfeksiyonu olsa da olmasa da H. pylori eradikasyonu ilk tedavi basamağı olarak önerilmektedir. H. pylori eradikasyon tedavisi ile hastaların yaklaşık %70'inde remisyon elde edilebilmektedir. H. pylori negatif hastalarda dahi eradikasyon tedavisi ile %15 oranında remisyon elde edilebildiği bildirilmektedir[6, 7].

H. pylori enfeksiyon oranının ve bakterinin antibiyotik direncinin yüksek olduğu ülkemizde mide MALT lenfomalarının sıklığı, prognozu, H. pylori enfeksiyonu ile ilişkisi ve yönetimi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı;

merkezimizde tanı konmuş MALT lenfomalı hastaların demografik özelliklerini, hastalığın H. pylori enfeksiyonu ile ilişkisini, oluşturduğu endoskopik ve histopatolojik lezyonları, evresini, izlem yöntemleri ve sıklığını, tedavi yönetimini, remisyon ve nüks oranları ile bunlara etki eden faktörleri değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. MALT LENFOMA

2.1.1.EPİDEMİYOLOJİ

Non-hodgkin lenfomalar (NHL), gelişmiş ülkelerde tümör kaynaklı ölümler arasında erkeklerde ve kadınlarda en sık 7-8. sırada yer almaktadır [8]. NHL'ların geneli nodal yerleşim sergilerken, %40 kadarı ekstranodal yerleşim sergiler [9]. ABD, Kanada ve Tayvan'da ekstra nodal NHL, tüm lenfomaların %24-29'unu oluştururken İsrail, Danimarka, Hollanda ve Lübnan'da %36-44; İtalya'da %48ini oluşturur [10]. Gastointestinal kanal extranodal lenfomaların en sık tutulduğu yerdir ve 2/3'ünden fazlası midede saptanır [11, 12]. Her ne kadar mide, ekstranodal lenfomaların en sık görüldüğü yer olsa da primer lenfomalar tüm mide kaynaklı tümörlerin yalnızca %1-%8'ini oluşturacak kadar nadir tümörlerdir [13]. Mide MALT lenfomaları yeni tanı lenfomaların sadece %7'sini oluşturur. Dünya genelinde yıllık insidansı 1-1.5/100.000 civarındadır. Klasik olarak erişkin yaş hastalığıdır. 50 yaşından sonra sıklığı giderek artmaktadır [14]. Son yıllarda Helicobacter pylori insidansının artmış olması nedeniyle mide MALT lenfoma insidansı artmış olsa da hala nadir tümörler arasında yer almaktadır[10, 13]. Ülkemizde bu tümörlerin prevalansı hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

MALT lenfomalar tüm organ ve sistemleri tutabilir ancak en sık gastrointestinal kanalı tutarlar. Bunun nedeni gastrointestinal kanalın yabancı antijenler ile en sık karşılaşıldığı yer olması, mukozal permeabilitenin olması, geniş bir alan olması ve kendine ait lenfatik sisteminin olmasıdır. [15]

2.1.2. PATOGENEZ

Gastrik lenfomaların çoğu B lenfositlerden köken alır. T lenfosit kökenli tümörler oldukça nadirdir. MALT lenfomaları, midenin tüm lenfomalarının yaklaşık %50'sini oluştururken bunu diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ve çok daha nadir olarak da foliküler ve mantle cell lenfoma takip eder [16]. MALT lenfomalar tipik olarak düşük dereceli lenfomalardır. Patognomik olarak, küçük boyutlu lenfositlerden oluşan yoğun lenfoid infiltrat içeren, gastrik mukozaya yayılarak gastrik glandların yıkılmasına

sebep olan lenfoepitelial lezyon oluştururlar [17]. MALT lenfomaya spesifik bir antijen olmamasına rağmen; buradaki B lenfositler, dalaktaki ve Peyer plaklarındaki marjinal zone B lenfositler ile benzer immünofenotipe sahiptirler. İmmunohistokimyasal (İHK) olarak neoplastik hücreler CD19, CD20, CD22 ve Cd79a gibi B hücre belirleyicileri ile pozitiftir. Ayrıca olguların yaklaşık %50'sinde aberan CD43 ekspresyonu görülebilir. CD5, CD23, cyclin D1 ve CD10 ile neoplastik hücrelerde boyanma yoktur. CD21 ve CD35 ile genişlemiş folliküler dendritik hücre ağı gösterilebilir [12].

MALT lenfomanın H. pylori ile ilişkisi ilk kez 1991'de maltomalı hastaların %92'sinde H. pylori saptanması ile keşfedilmiştir. Aynı araştırmacılar H. pylori enfeksiyonunun mide mukozasında MALT gelişimini tetiklediğini ve bu hücrelerin lenfoma öncülleri olduğunu ileri sürmüşlerdir [18]. Normalde mide dokusunda lenfoid doku bulunmaz. Lenfoid foliküller H. pylori gibi kronik enfeksiyonlar sonrasında oluşur. H. pylori eradikasyon tedavisinden sonra tümörde gerileme olması da patogenezde H. pylori'nin rolünü kanıtlamıştır [19].

Son 20 yıl içerisinde gastrik MALT lenfomanın patogenetik kaskadının büyük bir kısmı çözülmüştür. Yukarıda da bahsedildiği gibi H. pylori enfeksiyonu MALT gelişmesinin en önemli nedenidir. H. pylori ile enfekte herkes mide MALT lenfoma gelişme riski altındadır. Ancak bir taraftan çok yüksek H. pylori enfeksiyon oranları öbür taraftan düşük MALT lenfoma insidansı, malignite gelişmesi için ek koşulların varlığının gerektiğini düşündürmektedir. Bazı deneysel gözlemler bu konuya ışık tutmuştur. Gastrik MALT lenfomalı hastalardan izole edilen lenfositler ve inaktive edilmiş farklı H. pylori suşları kültüre alınmış ve bu kültürlerin bazılarında IL-2 üreten T lenfositler ve IL-2 reseptörü eksprese eden B lenfositlerde proliferasyon olduğu saptanmıştır [20]. Neyse ki test edilen 13 farklı H. pylori suşundan sadece biri B lenfosit proliferasyonu sağlayabilmektedir. Ayrıca T lenfositler kültürden uzaklaştırıldığında, H. pylori'nin indüklediği B lenfositlerin proliferasyonunda duraklama ve hatta gerileme olduğu saptanmıştır. Bundan yola çıkarak T helper lenfositler ile bakteri arasında bir etkileşim olduğu düşüncesi ortaya çıkmaktadır. Dahası Escheria coli ve Camphylobacter jejuni gibi barsak florasından olan (gram negatif) ve H. pylori'den farklı antijenik yapıya sahip bakterilerin de kültürde B lenfosit proliferasyonuna neden olmadığı gözlenmiştir. Bundan ötürü H. pylori'nin spesifik bir role sahip olduğu düşünülmüştür. Aynı zamanda H. pylori'nin tiroid ve tükrük bezlerinden kaynaklanan lenfomalarda, B lenfosit stimülasyonu yapamadığı saptanmıştır [20]. Yapılan diğer ileri çalışmalar gastrik

lenfoma oluşumunda diğer sitokinlerin yerini ortaya koymuştur. Gastrik MALT lenfomalardan yüksek miktarlarda APRİL (a proliferation inducing ligand) sentezlenmektedir ve bu yeni sitokin B hücre proliferasyonunda çok önemli bir yere sahiptir [21]. APRİL, tümörün infiltre ettiği alanda bulunan ve neoplastik B hücrelerinin yakınında bulunan makrofajlardan salınmaktadır. Bu makrofajlar H. pylori ve H. pylori spesifik T hücrelerce uyarılırlar [22].

Gastrik kanser ve ülserden farklı olarak, H. pylori suşları ve virülans faktörleri gastrik lenfoma gelişmesinde önemli rol almaktadır. Ancak Cag-A pozitif suşlar daha çok DBBHL gibi yüksek grade lenfomalarda sık görülürken; MALT lenfoma gibi düşük grade lenfomalarda daha az görülürler [23]. Ayrıca son zamanlarda yapılan bir çalışmada H. pylori'nin Cag-A proteinini B hücrelerinin içine direkt aktardığı ve bu sayede hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz ve Bcl-2 ekspresyonunun up regülasyonuna yanıt olarak apoptozisin inhibe olduğu saptanmıştır [24]. Ayrıca Cag-A pozitif H. pylori ile infekte olan Maltomalı bireylerin H. pylori erdikasyonuna yanıtının daha iyi olduğu saptanmıştır. H. pylori ile enfekte olan hastaların normal B hücrelerinden, malign klonların gelişimi sırasında bazı genetik değişikliklerin olduğu gözlemlenmiştir. Üç kromozomal translokasyon [t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32), ve t(14;18)(q32;q21)] en sık saptanmıştır. Bunların üçü de aynı sinyal yolağı ile ilgilidir. Üçü de nükleer faktör kappa B (NF-kB) inhibisyonu üzerinden etki eder. Bu yolak immunite, inflamasyon ve apoptozisde rol oynar [25, 26]. t(11;18)(q21;q21) mutasyonu vakaların yaklaşık üçte birinde ve genellikle tek başına görülür [27]. 11q21 bölgesinde bulunan apoptozis inhibitör protein 2 (APİ2); 18q21 bölgesinde bulunan MALT1 bölgesine yapışır. APİ2-MALT1 füzyonu apoptozisin inhibisyonuna yol açan anormal proteinlerin üretilmesine sebep olur. Apoptozisin inhibisyonu monoklonal olarak B hücre çoğalmasına neden olur [28]. Ayrıca t(11;18)(q21;q21) mutasyonlu vakaların çoğunda Cag-A pozitif H. pylori suşları saptanmıştır [29].

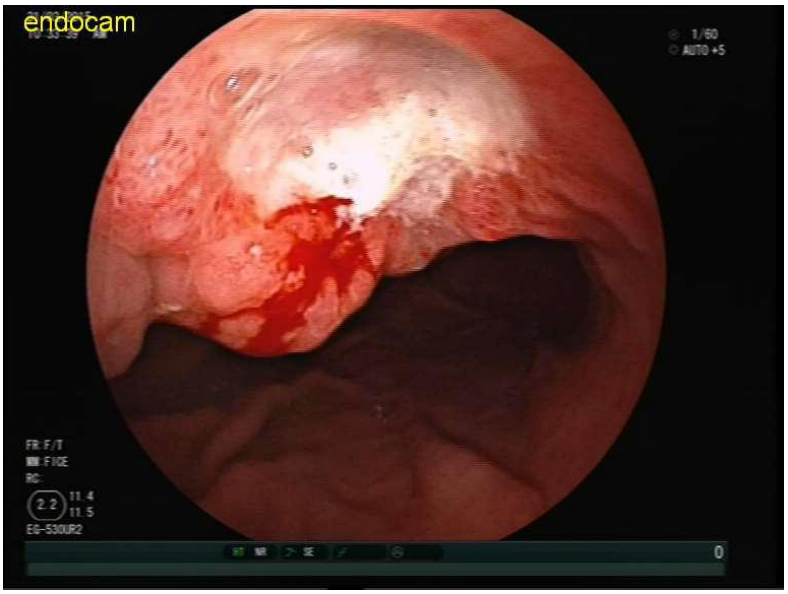
Sonuç olarak tüm bu veriler göstermektedir ki, sadece bazı H. pylori suşları, bazı genetik yatkınlık durumlarının varlığında midede lenfoma gelişmesine sebep olur. Bu süreç tamamen suş, kişi ve organa özgüdür.

2.1.3.KLİNİK VE ENDOSKOPİK BULGULAR

Gastrik MALT lenfoma, geniş bir yaş aralığında görülebilmektedir. 2000 hastanın dahil edildiği bir derlemede; ortalama ortaya çıkma yaşının 57 olduğu saptanmıştır [30]. Kadın, erkek sıklığı nerdeyse eşit olmakla birlikte bu oran K/E: 1/1.27 olarak saptanmış ve alarm semptomları vakaların sadece %42'sinde tespit edilmiştir.

Gastrik MALT lenfomalar çoğu vakada asemptomatiktir ya da sadece dispeptik yakınmalara neden olur. Anlaşılacağı üzere klinik bulgular spesifik değildir. Klinik bulgular; bulantı, dispepsi, üst abdomende ağrı ve rahatsızlık hissinden, gastrointestinal kanama ve tekrarlayan kusmalar gibi alarm semptomlarına kadar geniş bir yelpazede ortaya çıkabilir. Klasik B semptomları (ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı) gerçekten nadir görülür. Hastaların çoğunluğu belirsiz dispeptik şikayetlerle yapılan üst gis endoskopi sonrasında tanı almaktadır.[31]

Gastrik MALT lenfomada endoskopik bulgular çok farklı olabilmektedir. Sıklıkla erozyon veya multi fokal gastrit gibi benign bir hastalığı taklit edebilirken, diğer mide kanserlerine benzeyen görünümler oluşturabilir. En sık görülen endoskopik lezyonlar, gastrik nodül veya mide kıvrımlarında kabalaşma olarak bildirilmektedir. Diğer sık görülen bir endoskopik bulgu ise kenarları kalkık ülserlerdir (şekil 1) [5].



Şekil 1. Gastrik MALT lenfomalı bir hastada korpus küçük kurvaturda ülser görünümü (DEÜTF Endoskopi Ünitesi arşivinden alınmıştır)

Çok merkezli ve 144 gastrik lenfomalı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada tanıda gecikmenin sık yaşandığı saptanmıştır. Bunun nedenleri olarak; hastalarda tipik semptomların silik olması, endoskopik bulguların tipik olmaması ve benign patolojilere benzerliği olduğu öne sürülmüştür [32]. Gerçekte ise erken tanı, mide lenfomalarında son derece önemlidir. Erken tanı ile düşük dereceli tümorden agresif seyirli tümöre geçiş tedavi ile önlenebilir. Tanısal doğruluk oranı sadece endoskopi ile %11-22 arasında iken endoskopik biyopsi ile bu oran %50-75'lere çıkmaktadır [33]. Doğruluk oranlarını artırmak için ülser kenarlarından (%84), çevreleyen duvardan (%76), eroziv alandan (%57) birden fazla biyopsi alınması önerilmektedir [34]. Doğru tanı koyabilmek için endoskopik biyopsiler kesinlikle zorunlu basamaktır. Şunu da vurgulamak gerekir ki sadece lenfoid infiltrat, histolojik tanı için yeterli değildir. Lenfoid infiltratın dağılımı ve epitel ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi de önemlidir [14].

MALT lenfoma vakalarının çok azında alarm semptom bulunması nedeniyle, erken tanı konulabilmesi amacıyla 45 yaş üzerindeki dispeptik yakınmaları olan hastalara gastroskopi yapılması önerilmektedir. Ayrıca vakaların yaklaşık %10-20 kadarının endoskopik olarak benign karakterde olmasından ötürü endoskopi ile biyopsi alınması gerekmektedir. Zullo ve ark.nın yaptığı ve 2000 hastanın dahil edildiği bir araştırmada, vakaların büyük bir çoğunluğunda MALT lenfomanın midede en sık antrum ve korpusta (%60-70) yerleştiği saptanmıştır [30]. Vakaların %9.7'sinde ekzofitik kitle, %52.1'inde ülseratif patern, %23.5'inde hipertrofik patern, %1'inde peteşial hemoraji, %12.7'sinde ise normal-hiperemik mukoza saptanmıştır [30].

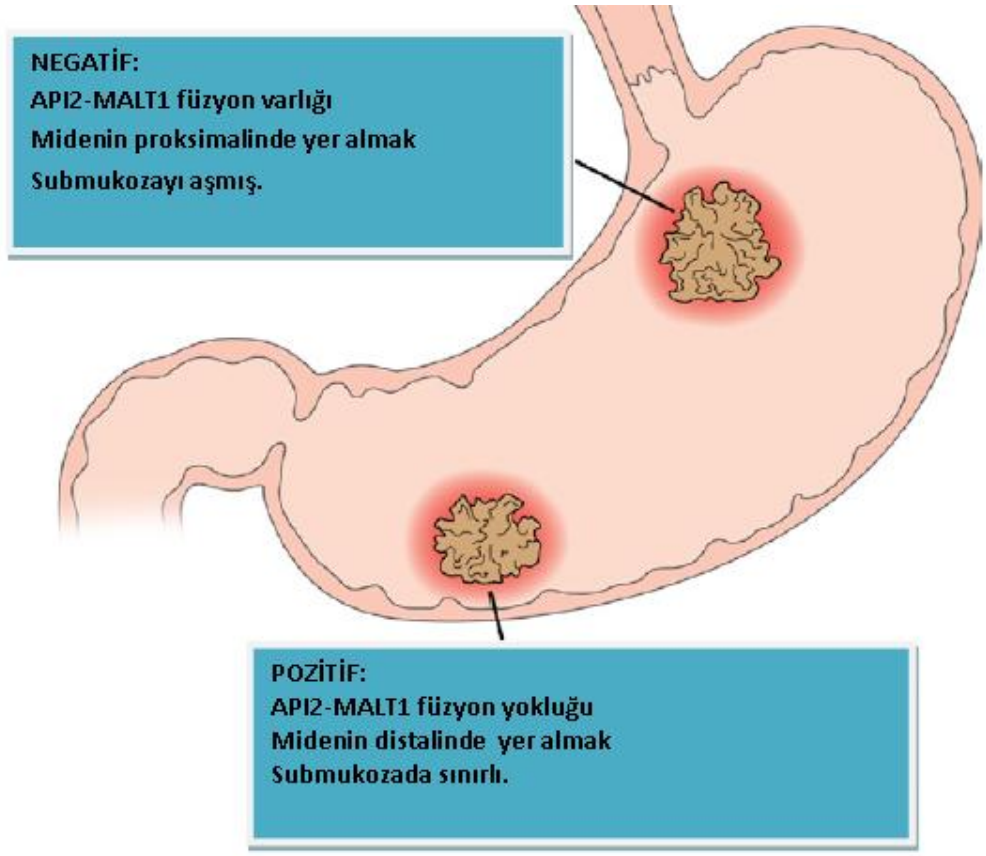
MALT lenfoma endoskopik sınıflamasında 6 patern tanımlanmıştır [35]:

1. Ekzofitik tip : Tek bir kitle, polipoid ya da irregüler görüntü.
2. Ülseratif tip : Tek ya da multiple ülserler/erozyonlar.
3. Hipertrofik tip : Genişlemiş, kabalaşmış mide katları ve nodüler patern.
4. Peteşiel kanama : Mukozal peteşial kanamalar.
5. Normal/hiperemik mukoza
6. Mikst patern

Tümorün endoskopik görüntüsü lenfomanın high grade/low grade olduğu hakkında ön bilgi verebilir. Örneğin; ekzofitik bir kitle genellikle yüksek dereceli tömorlerde görülürken, peteşial hemoraji, normal/hemorajik mukoza düşük dereceli

tömorlerde daha sık görülür [30]. Ancak bu kesin prognostik değere sahip değildir [36]. Yine de bazı çalışmalara göre ülseratif lezyonlar, agresif lenfomalarda düşük dereceli lenfomalara göre daha sık görülmektedir. Ülseratif lezyonlar en sık mide antrumda görülmekle birlikte, %20 durumda gözle görülür makroskopik lezyon görülmeyebilir [32]. Lee ve ark.nın yaptığı bir çalışmada protrude lezyonların H. pylori eradikasyonuna dirençli vakalarda daha çok görüldüğü saptanmıştır [37]. Ayrıca İnagaki ve ark.nın yaptığı bir bildiride endoskopik olarak yüzeyel yayılım gösteren maltomaların derin invazyon yapan lezyonlardan daha iyi prognoza sahip olduğu ve derin invazyonla, kaldırım taşı görüntüsünün APİ2-MALT1 gen füzyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [38]. Diğer bir görünüş olan multiple lezyonlar ise tek lezyon MALT lenfomalara göre daha kötü bir prognoza sahiptir [39].

Distal yerleşimli mide kaynaklı lenfomalar, proksimal kaynaklı lenfomaların ileri evre olmasından ötürü daha iyi prognoza sahiptirler. Remisyon oranları daha yüksektir [6]. Bu durum, proksimalde otoimmün gastritin ve H. pylori bağımsız gastrin sık olması ile açıklanabilir. Ayrıca H. pylori negatif MALT lenfomalı hastalarda gastrik mukozal atrofi bulgusu önceden geçirilmiş H. pylori enfeksiyonunun bir bulgusu olabileceği belirtilmektedir [39]. Endoskopik görüntü ne olursa olsun, doğru tanı koyabilmek için histolojik değerlendirme altın standarttır (şekil 2)

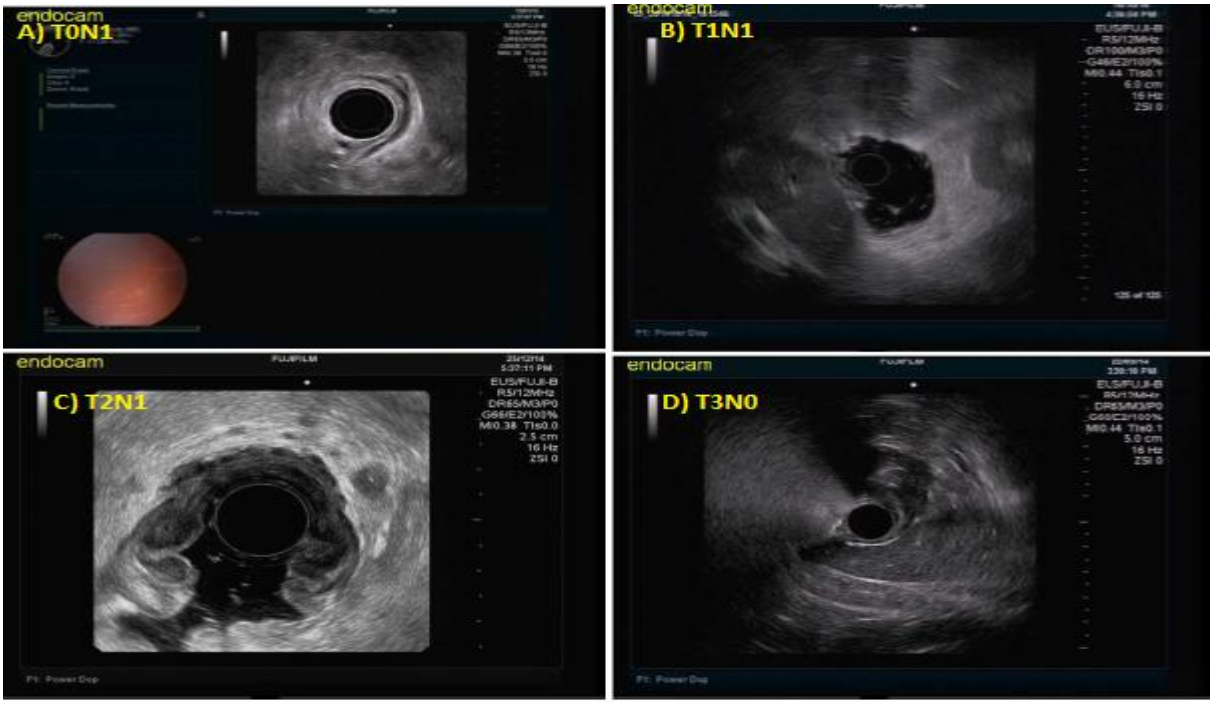


Şekil 2. Mide MALT lenfomalarında remisyon için prediktif faktörler. (Zullo ve ark. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2010) [6]

Daha önce de bahsedildiği gibi MALT lenfoma gelişiminde rol oynayan başlıca neden H. pylori enfeksiyonudur. H. pylori biyolojik olarak kronik inflamasyon oluşturarak edinsel mide MALT'nın gelişmesine sebep olur. Mide MALT lenfoma gelişimi temel olarak iki basamakta olur [40, 41]. Birinci basamak H. pylori ilişkili monoklonal lenfositlerin gelişmesi, 2. basamak ise artık H. pylori'den bağımsız olarak çoğalan immortal lenfositlerin gelişmesidir. Bu biyolojik hususlar bize neden sınırlı lenfomanın H. pylori eradikasyonuna yanıt verip de ileri evre lenfomanın yanıt vermediğini açıklamaktadır. Gerçekten, tümör midenin yalnızca birinci ve ikinci katındayken, hala H. pylori-bağımlı durumdadır. Üçüncü ve dördüncü katına invaze olduğunda ise artık H. pylori bağımlı değildir [40, 41]. Bu sebeplerden ötürü son senelerde endoskopik ultrasonografi (EUS) mide MALT lenfomalarının yönetiminde önemli yer kazanmıştır [42]. Bu teknik primer gastrik lenfomanın yönetiminin farklı basamaklarında kullanılabilir. Asıl kullanım alanı lenfomanın mide katlarındaki invazyon durumunun değerlendirilmesidir. EUS, midenin 5 katında invazyonun varlığını %80-90 sensitivite ve %100 spesifisite ile saptayabilir [43].

Temel olarak 4 EUS paterni mevcuttur [44]:

1. Yüzeysel: Mide duvarında 1. ve 4. katlarda tutulum olmaksızın 2 ve 3. katlarda kalınlaşma
2. Diffüz infiltratif: Diffüz transmural tutulum, katlar arasında irregüler sınırlar
3. Kitle oluşumu: 3. ve 4. katlara uzanan ve çevre dokudan iyi ayırt edilebilen hipoekoik kitle
4. Karışık tip: İlk üç formun kombinasyonu.



Şekil 3. Mide MALT lenfomalı hastaların endoskopik ultrasonografi görüntüleri. A) Mide duvar katları normal, B) Mide duvarında mukozal kalınlaşma, C) Mide duvar katlarını tümüyle silip subserozaya kadar uzanan hipoekoik infiltrasyon, D) Serozaya dek uzanan hipoekoik infiltratif kitle. (DEÜTF Endoskopi Ünitesi arşivinden alınmıştır)

EUS teknik olarak operatör bağımlı bir işlemdir. Kişinin tecrübesinden etkilenir. Özellikle ara evredeki tümörlerde kişiye bağlı sonuçlar ortaya çıkabilir [45]. Gastrik MALT lenfomalarda, midenin birinci ve ikinci katlarındaki tömörün, üçüncü ve dördüncü katlarındaki tümörlere oranla H. pylori eradikasyonuna daha iyi yanıt

verdiği ortaya çıktığından beri, EUS MALT lenfoma yönetiminde çok önemli bir yer edinmiştir. Ayrıca EUS ile perigastrik lenf nodları da saptanabilmektedir.[45]

Bazı araştırmacılar EUS'un takipte de kullanılabileceğini savunmaktadırlar. Uzun süre takip edilen ve remisyona giren hastalar, endoskopik ve ekoendoskopik olarak da normale gelirler. Ancak ekoendoskopik bulguların normale gelmesi histolojik geri dönüşten çok sonra olur [46]. Hastalık inaktif olsa bile; yıllar boyunca EUS bulguları, lenfoma ilişkili striktürlere bağlı olarak devam edebilir. Takipte EUS'un yeri ile ilgili literatürde sınırlı bilgi olmakla birlikte; prospektif bir çalışma yoktur ve retrospektif çalışmalara göre EUS takipte maliyet etkin görünmemektedir [47].

2.1.4. EVRELEME

MALT lenfoma her ne kadar yavaş seyirli bir hastalık olsa da tanı alan tüm hastaların evrelendirilmesi gerekmektedir. MALT lenfoma evrelemesinde birden fazla evreleme sistemi mevcuttur. Hangi evreleme sistemi daha iyi sorusunun cevabı tartışmalıdır. Lugano evreleme sistemi son iki dekatta sıkça kullanılmış ancak daha sonra Paris evreleme sistemi gibi daha modern evreleme sistemleri geliştirilmiştir. Paris evreleme sistemi, lenfomanın mide duvar katları içerisindeki invazyonunu da değerlendirdiğinen H. pylori eradikasyon tedavisine yanıtı tahmin etmek açısından daha sağlıklı bilgi verir (Tablo 1) [48, 49].

İlk evrelemede mutlaka özefagogastroduodenoskopi (ÖGD) yapılmalıdır. ÖGD ile birlikte multiple biyopsiler alınmalıdır. Midenin her bölgesinden, duodenumdan, gastroözefageal çizgiden ve anormal görünümlü yerlerden biyopsiler alınmalıdır. Perigastrik lenf nodlarının tutulumu ve mide duvar invazyon derecesinin saptanması için EUS yapılmalıdır. Ayrıca ayrıntılı fizik muayene (waldeyer halkası ve diğer periferik lenf nodları, dalak, karaciğer muayenesi), rutin laboratuar tetkikleri ve buna ek olarak laktat dehidrogenaz (LDH), β2-mikroglobülin, boyun, toraks, abdomen ve pelvis bilgisayarlı tomografisi ve kemik iliği biyopsisinin tüm vakalarda yapılması önerilmektedir [27].

H. pylori'nin maltomadaki etyolojik rolü keşfedildiğinden beri bu neoplaziye yaklaşımda kökten değişiklikler olmuştur. Hem onkoloji hem de gastroenteroloji klavuzlarında erken evre (modifiye Ann-Arbor sınıflamasına göre evre 1-2) MALT lenfomalarda birinci sıra tedavi olarak H. pylori eradikasyon tedavisi önerilmektedir

[47, 50]. Daha ileri evre hastalarda ise H. pylori eradikasyon tedavisi ile birlikte anti-tümör tedavisi önerilmektedir.

Tablo 1. Mide lenfomalarında Paris evreleme sistemi [48]

EVRE	PARİS EVRELEME SİSTEMİ
TX	Lenfoma tutulumu net değil
T0	Lenfoma bulgusu yok
T1	Lenfoma mukoza ve submukozayı infiltre etmiş
T1m	Lenfoma mukoza ile sınırlı
T1sm	Lenfoma submukozayı tutmuş
T2	Lenfoma muskularis propriya ya da subserozayı infiltre etmiş
T3	Lenfoma serozayı infiltre etmiş (bitişik yapılara invaze olmadan)
T4	Lenfoma bitişikteki yapıları invaze etmiş
NX	Lenf nodu tutulumu net değerlendirilemiyor
N0	Lenf nodu tutulumu yok
N1	Bölgesel lenf nodu tutulumu mevcut
N2	İntraabdominal uzak lenf nodu tutulumu mevcut
N3	Abdomen dışı lenf nodu tutulumu mevcut
MX	Metastaz net değerlendirilemiyor
M0	Metastaz yok
M1	Gastrointestinal kanal içerisinde komşu olmayan organ metastazı (mide-rektum gibi)
M2	Komşu olmayan diğer doku (periton, plevra gibi) ve organlara (tonsiller, parotis, akciğer, karaciğer, dalak, böbrek, meme gibi) metastaz
BX	Kemik iliği tutulumu net değerlendirilemiyor
B0	Kemik iliği tutulumu yok
B1	Kemik iliği tutulumu var

Tablo 2. Lugano evreleme sistemi [49]

EVRE	LUGANO EVRELEME SİSTEMİ
I	Gastrointestinal kanal tutulumu var (tek primer ya da komşu olmayan birden fazla primer), lenf nodu tutulumu yok
II	Abdomen içine yayılım var
II1	Bölgesel lenf nodlarına yayılım var
II2	Uzak lenf nodlarına yayılım var
IIE	Komşu organ ve dokuların direkt infiltrasyonu
IV	Yaygın ekstranodal yayılım ya da supradiafragmatik lenf nodu yayılımı mevcut

2.1.5.TEDAVİ YÖNETİMİ

2.1.5.1 H. pylori POZİTİF HASTALARDA ERADİKASYON TEDAVİSİ

Geniş hasta serilerinde yapılan çalışmalara göre ilk basamak olan 7-14 gün üçlü klasik H. pylori eradikasyon tedavisiyle vakaların %91'inde, ikinci sıra 4'lü eradikasyon tedavisi ile %81'inde, 3., 4. ve 5. sıra tedaviler ile de vakaların %75'inde eradikasyon sağlandığı bildirilmektedir. Tüm tedaviler göz önüne alındığında hastaların yüzde 99,8'inde tedavi sağlanması beklenmektedir [51]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya 1408 erken evre, düşük dereceli gastrik MALT lenfomalı hasta dahil edilmiştir. H. pylori eradikasyonundan sonra ortalama 5 aylık takibin sonunda hastaların %77,8'inde lenfomanın remisyona girdiği saptanmıştır [30]. Bu çalışmada remisyon için prediktif olan faktörler de değerlendirilmiştir. Buna göre Evre 1 lenfomanın Evre 2 lenfomadan (%78-%56), submukozada sınırlı lenfomanın daha derindeki lenfomadan (%82-%54), midenin distalinde yerleşmiş olanların proksimalde yerleşenlerden (%91-%75), API2-MALT1 füzyonu içermeyenlerin içerenlerden (%78-%22) ve Asyalıların diğer ırklara (%81-%73) göre daha yüksek remisyon olasılığı olduğu gösterilmiştir [30].

H. pylori eradikasyonundan sonra hastalığın remisyonda olduğunu kabul edebilmek için takip eden ilk iki endoskopide (1. ve 3. ay) hastalık lehine bulgu

saptanmaması gerekmektedir. Remisyon sağlandıktan sonra ilk 2 yıl 6 ay arayla haritalama yöntemiyle biyopsilerin alınmış olduğu endoskopiler yapılarak hasta takip edilmeli, sonrasında 5 yıla kadar yılda bir endoskopi yapılmalıdır. Endoskopik takiplerin sonlandırılması ile ilgili belirgin bir öneri yoktur. Bazı hastalar endoskopik olarak makroskopik görünür lezyonu olmadığı halde histolojik olarak minimal rezidüel hastalık olarak raporlanır. Bu hastalara bekle ve gör yöntemi uygulanabilir. [47, 52]

2.1.5.2 H. pylori NEGATİF HASTALARDA ERADİKASYON TEDAVİSİ

H. pylori negatif hastalarda, H. pylori eradikasyonu uygulanması remisyon sağlayabilmektedir [53]. Erken evre MALT lenfomalı 110 hastanın bulunduğu bir çalışmada, H. pylori eradikasyon tedavisinden sonra Hp- olan 17 hastada (%15,6) remisyon geliştiği saptanmıştır [30].

2.1.5.3 DİĞER TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Başarılı bir H. pylori eradikasyonundan sonra hala histolojik rezidüel hastalığı olan hastalar yakın zamana dek tedavi başarısızlığı olarak kabul edilip, RT ya da KT'ye başlanırdı. Daha sonra bu hastaların büyük bölümünün düzenli endoskopik kontrollerle izle ve bekle yöntemiyle yönetilebileceği anlaşıldı [52]. W. Fischbach ve arkadaşlarının yaptığı geniş serili bir çalışmada, 108 Avrupalı, stage 1 MALT lenfoma hastası çalışmaya kabul edilmiş. Hastaların yaş ortalamaları 51,6 yıldı. H. pylori eradikasyonu sağlandıktan sonra, endoskopik görüntüsünün de normalleştiği saptanan ancak histolojik olarak minimal rezidüel hastalık olarak seyreden hastalar çalışmaya kabul edilmiş. Bu hastalara onkolojik tedavi verilmemiş. Sadece düzenli endoskopik izlemleri yapılmış. 42,2 aylık izlemden sonra bu hastalardan 102'sinde (%94) hastalık olumlu seyretmiş. Bu hastalardan 35'i (%32) tam remisyona girerken; 67'si minimal rezidüel hastalık olarak seyretmeye devam etmiş. Lokal lenfoma progresyonu sadece 4 hastada gözlemlenirken, 1 hastada ise ileri evre lenfoma gelişimi gözlenmiş [54]. Sonuç olarak başarılı bir H. pylori eradikasyon tedavisinden sonra minimal rezidüel hastalık olarak raporlanan hastalarda izle ve bekle stratejisi uygulanabilir. Sadece başarılı H. pylori eradikasyon tedavisini almasına rağmen histolojik olarak değişiklik olmayan ya da lenfomanın progrese olduğu hastalarda KT ya da RT tedavisine geçilmelidir. RT, H. pylori eradikasyon tedavisine yanıt vermemiş olan, lokal evre I ve evre II mide lenfomalarında küratif etkiye sahiptir [55]. Bazı

Avrupa ülkelerinde Evre I/II lenfomalarda RT'ye alternatif olarak KT verilirken, bazılarında Evre III ve IV gibi yaygın hastalıkta kullanılmasına izin verilmektedir. Günümüzde genel olarak kabul görmüş yaygın kullanılan bir KT protokolü yoktur. Sıklıkla kullanılan protokoller, anti CD-20 monoklonal antikoru olan Rituximab ile birlikte ya da ayrı olarak verilen COP (siklofosfamid, vinkristin, prednizolon), CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon), bendamustin ya da fludarabin ± siklofosfamid protokolleridir.[56]

Gastrik MALT lenfoma tedavisinde cerrahi çok nadir durumlarda kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Cerrahi, sadece perforasyon ya da endoskopi ile durdurulamayan massif kanamalar gibi kontrol edilemeyen komplikasyonlarda başvurulacak bir tedavidir [52]. Remisyon ve morbidite oranları incelendiğinde; medikal tedavi ile cerrahi tedavinin remisyon oranları benzerdir ancak cerrahi sonrası morbidite ve yaşam kalitesi değerlendirildiğinde medikal tedavinin üstün olduğu saptanmıştır [57].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde 2005-2016 yılları arasında MALT lenfoma tanısı izlenmiş olan 23 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan biri rektum kökenli MALT lenfoma olması, bir tanesi de dış merkezde MALT lenfoma tanısı almış olup hastanemizde dış merkez patoloji bloklarının tekrar incelenmesi sonrasında DBBHL olması nedeniyle çalışma dışı tutulmuştur. Sonuç olarak 21 gastrik MALT lenfomalı hasta değerlendirmeye alınmıştır.

Retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak tüm hastaların demografik verileri, takip süreleri, tanıdan önceki şikayetleri, tanı endoskopisindeki endoskopik paterni, histopatolojisi (histoloji, evre, grade, metaplazi, atrofi), tümorün mide içindeki lokalizasyonu, tanıda H. pylori varlığı, tanı ve takipte yapılmış olan EUS bulguları, tanıda Paris ve Lugano evrelemesine göre evresi, tedaviye Paris evrelemesine göre yanıt durumu, antibiyoterapi rejimleri ve bu rejimlere yanıtlar, remisyon durumu, tedavide KT, RT ve cerrahi gerekliliği ve bu tedavilere yanıtları incelendi.

Hastaların mide lezyonları endoskopik olarak sınıflandırılırken ülseratif (tek/çoklu ülserasyonlar), egzofitik (düzensiz polipoid kitle), hipertrofik (nodüler mukoza/iri mide pilileri), peteşiyal hemoraji (multiple mukozal peteşial hemoraji), normal (makroskopik lezyon yok) ve karışık (birden fazla patern bir arada) olmak üzere 6 patern olarak değerlendirildi.

Hastaların endoskopik biyopsileri hastanemiz patoloji bölümünce değerlendirilmiştir. Değerlendirmede İlk tanı anındaki patoloji raporunda ; WHO'ya göre lenfoma tipi, mukozal tutulum alanı, HP durumu ve immunfenotipik özellikleri göz önünde bulundurulmuş, preparatlar Wotherspoon kriterleri gözönüne alınarak raporlanmıştır. Şüpheli olgularda ise (Wotherspoon 3-4) daha ayrıntılı raporlandırılmıştır.

Tablo 3: Wotherspoon kriterleri [58]

Skor	Tanı	Histolojik özellik
0	**Normal**	**Lamina propriada dağınık lenfoid hücreler. Follikül oluşumu yok**
1	**Kronik aktif gastrit**	**Lamina propriada küçük lenfoid hücre grupları.** **Follikül ve LEL yok**
2	**Beligin lenfoid follikül oluşumuyla karakterli kronik aktif gastrit.**	**Marginal zonu belirgin lenfoid folliküller, LEL (-).**
3	**Reaktif olma olasılıklı, şüpheli lenfoid infiltrasyon.**	**Lenfoid folliküller ve lamina propriada diffüz infiltrasyon, çok seyrek LEL (+).**
4	**Lenfoma olasılıklı şüpheli lenfoid infiltrasyon.**	**Lenfoid folliküller ve lamina propriada diffüz infiltrasyon, küçük gruplar şeklinde LEL (+).**
5	**MALT lenfoma**	**Lamina propriada marginal zon hücreleriyle yoğun infiltrasyon ve belirgin LEL (+)**

Hastalarda H. pylori enfeksiyonunun varlığı hızlı üreaz testi, gaitada H.pylori antijen taraması ve patolojide giemsa ile boyama yöntemlerinin biri ya da bir kaçına bakılarak değerlendirildi. İlk tanıda ya da tedavi sonrası değerlendirmede tek başına patolojik incelemede pozitif olması durumunda H. pylori pozitif kabul edildi. İlk tanıda ya da tedavi sonrası kontrollerde H. pylori negatifliği için yukarıda sayılı 3 testten en az 2'sinin negatifliği ve üst üste 2 kontrolde test/testlerin negatif olması şartı arandı.

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Etik Kurulu onayı (Tarih: 24/03/2016 ve Sayı: 2016/08-39) alınmıştır.

4. SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 21 hastanın 15'i (%71,4) kadın, 6'sı (28,6) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 54.5 ± 11.5 yıl (36-72 yıl) idi. Hastalardan 15'i (%71,4) DEÜTF'nde tanı almışken, 6 tanesi (%28,6) başka bir merkezden tanı alıp tedavi amacıyla kliniğimize başvurmuştu. Tanıyı başka merkezde almış olan hastaların patoloji blokları hastanemiz patoloji bölümünce tekrar değerlendirilmiş ve bu hastaların endoskopileri ve endoskopik biyopsileri DEÜTF Gastroenteroloji Kliniğinde yinelenmiştir.

Hastaların başvuru sırasında 15'inin dispeptik yakınmaları varken 6 hastanın (%28.7) alarm semptomları (4 hastanın anemisi, 1 hastanın disfajisi, 1 hastanın da kilo kaybı) mevcuttu. Hastaların endoskopik verileri değerlendirildiğinde tanı endoskopisinde 7 hastada (%33.3) normal/hiperemik mukoza saptanırken; 2 hastada (%9.2) hipertrofik, 3 hastada (%14.5) ekzofitik, 6 hastada (%28.5) ülseratif, 2 hastada (%9.5) mikst lezyon olduğu görülmüştür (Tablo 3). Bir hastanın tanı endoskopisine ulaşılamamıştır. Lezyonların 15 hastada (%71.4) korpusta, 4 hastada (%19) fundusta, 2 hastada (%9.5) ise antrumda yerleştiği görülmüştür.

Tablo 4. MALT lenfoma tanısı alan hastalarda saptanan endoskopik lezyonlar

Endoskopik patern	**Sayı** **N (%)**
Normal/hiperemik	7 (33.3)
Hipertrofik	2 (9.5)
Ekzofitik	3 (14.2)
Ülseratif	6 (28.5)
Karışık	2 (9.5)
Bilinmiyor	1 (4.7)

Hastaların evrelemesinde Paris ve Lugano evreleme sistemleri kullanılmıştır. Evreleme için EUS ve Bilgisayarlı Tomografiden yararlanılmıştır. Tanıda 12 hastaya (%57.1) EUS yapılmış, diğer hastalara ise EUS yapılmamış ancak takipte hastalar EUS ile izlenmiştir. Hastaların tanı anında ve/veya 11 yıllık takipleri sırasında toplamda ortalama 3.7 ± 2.7 (min:1, max:11) EUS yapılmış. EUS ile hastaların Paris

evrelemesi yani T skoru ve perigastrik lenf nodu tutulumu değerlendirilmiştir. Tanı anında Paris evrelemesine göre, 6 hasta (%28.5) T1, 5 hasta (%23.8) T2, 1 hasta (%4.7) ise T4'tür. Lenf nodu tutulum skoru olan N skoru hesaplanmasında ise EUS ve BT kombine kullanılmıştır. Tanı anında 7 hasta (%33.3) N0, 5 hasta (%23.8) N1, 5 hasta (%23.8) N2, 3 hasta (14.2) N3 olarak değerlendirilmiştir. Hastalardan 1'ine dış merkezde tanı konulmuş ve 2014 yılında subtotal gastrektomi uygulanmıştır. Postoperatif dönemde kliniğimizde takibe alınmıştır. Bu nedenle bu hastaya tanı evrelemesi yapılmamıştır. Hastalarımızdan birinde karaciğer invazyonu mevcuttu bu nedenle T4 olarak kabul edilirken; uzak organ metastazı olan hasta yoktu. Hastalar hematoloji bölümü ile birlikte takip edilmiş ve hematoloji bölümünün gereklilik duyduğu 11 hastaya kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmış. 2 hastada (%9.5) kemik iliği tutulumu saptanmıştır.

Lugano evrelemesine göre ise; tanıda 8 hasta (%38.1) Evre1, 3 hasta (%14.3) Evre II1, 4 hasta (%19) Evre II2, 1 hasta (%4.8) Evre IIe, 4 (%29) hasta ise Evre 4'tü. Evresi bilinmeyen 1 hasta mevcuttu (Tablo 5).

Tablo 5. Lugano ve Paris sınıflamalarına göre evreleme

LUGANO			**PARİS**		
EVRE	**Sayı (n)**	**ORAN**	**EVRE**	**Sayı (n)**	**ORAN**
EVRE I	**8**	**%38,1**	**T1N0M0**	**1**	**%4,8**
			T2N0M0	**1**	**%4,8**
EVRE II1	**3**	**%14,3**	**T1N1M0**	**1**	**%4,8**
			T2N1M0	**3**	**%14,3**
EVRE II2	**4**	**%19**	**T1N2M0**	**3**	**%14,3**
			T2N2M0	**1**	**%4,8**
			T3N2M0	**0**	**0**
EVRE IIE	**1**	**%4,8**	**T4N2M0**	**1**	**%4,8**
EVRE IV	**4**	**%19**	**T1N3M0**	**1**	**%4,8**
BİLİNMİYOR	**1**	**%4,8**	**BİLİNMİYOR**	**9**	
TOPLAM	**21**		**TOPLAM**	**21**	

Helicobacter pylori Eradikasyon Tedavileri

Hastaların 19'unda (%90.5) H. pylori pozitifken, 2 hastada (%9.5) H. pylori negatif saptanmıştır. H. pylori pozitif ve negatif olan tüm hastalara H. pylori eradikasyon tedavisi verilmiştir. Hastalara uygulanan eradikasyon rejimleri, verildiği sıraya göre 1.sıra, 2.sıra şeklinde adlandırılmıştır. Hastalara en az 1, en çok 5 kez eradikasyon tedavisi verilmiştir. Birinci sıra eradikasyon tedavisi ile 9 (%42.8) hastada eradikasyon sağlanırken, 12 (%57.1) hastada eradikasyon tedavisi başarısız olmuştur (Tablo 6).

Tablo 6. Birinci sıra H. pylori eradikasyon tedavileri ve eradikasyon başarısı oranları

1. SIRA ERADİKASYON TEDAVİLERİ		
Eradikasyon rejimi	**Başarılı hasta / Tedavi verilen hasta**	**Başarı Oranı (%)**
A+K+PPİ	8/15	53,33
D+M+B+PPİ	0/3	0
L+A+M+PPİ	0/1	0
L+A+PPİ (ardışık)	1/1	100
BİLİNMİYOR	0/1	0
TOPLAM	9/21	42.8

Tablo 6: A+K+PPi (Amoksisilin + klaritromisin + ppi, 14 gün), D+M+B+PPİ (Doksisiklin + metronidazol + bizmut + ppi, 14 gün), L+A+M+PPİ (Levofloksasin + amoksisiklin + metronidazol + ppi, 14 gün), L+A+PPi ardışık (Ardışık levofloksasin + ppi ve amoksisiklin + ppi, 14 gün)

İlk sıra tedavi ile eradikasyon sağlanamayan 12 hastadan biri gastrektomili olduğu için ikinci sıra eradikasyon tedavisi uygulanmamıştır. İkinci sıra eradikasyon tedavisi uygulanan 11 hastanın 2'sinde eradikasyon sağlanırken 9 hastada başarısız olunmuştur (Tablo 7).

İkinci sıra tedavi sonrasında eradikasyon sağlanamayan 9 hastadan biri DBBHL'ya transforme olduğu ve 1 hasta da takipten çıktığı için 3. sıra eradikasyon tedavisi verilmemiştir. Geriye kalan 7 hastanın 3'ünde eradikasyon tedavileri başarılı olmuştur (Tablo 8).

Tablo 7. İkinci sıra H. pylori eradikasyon tedavisine yanıt oranları

2. SIRA ERADİKASYON TEDAVİLERİ		
İLAÇ	Başarılı hasta / Tedavi verilen hasta	Başarı oranı (%)
A+K+PPİ	1/3	33.3
D+M+B+PPİ	1/6	16.6
L+A+PPİ (ardışık)	0/1	0
A+K+B+PPİ	0/1	0
TOPLAM	2/11	18.1

Tablo 7: A+K+PPi (Amoksisilin + klaritromisin + ppi, 14 gün), D+M+B+PPİ (Doksisiklin + metronidazol + bizmut + ppi, 14 gün), L+A+B+PPİ (Levofloksasin + amoksisiklin + bizmut + ppi, 14 gün), L+A+PPi ardışık (Ardışık levofloksasin + ppi ve amoksisiklin + ppi, 14 gün)

Tablo 8. Üçüncü sıra H. pylori eradikasyon tedavisine yanıt oranları

3. SIRA ERADİKASYON		
İLAÇ	Başarılı hasta / Tedavi verilen hasta	Başarı oranı (%)
L+K+PPİ	1/2	50
D+M+B+PPİ	1/1	100
L+A+PPİ (ardışık)	0/2	0
4GR A+ 4XPPİ	1/2	50
TOPLAM	3/7	42,85

Tablo 8: L+K+PPi (levofloksasin + klaritromisin + ppi, 14 gün), D+M+B+PPİ (Doksisiklin + metronidazol + bizmut + ppi, 14 gün), L+A+PPi ardışık (Ardışık levofloksasin + ppi ve amoksisiklin + ppi, 14 gün), 4GR A + 4xppi (4x1 gr amoksisiklin + 4x1 ppi)

Üçüncü sıra tedavi sonrasında da eradikasyon sağlanamayan 4 hastadan 1'ine A+L+M+PPİ (Levofloksasin + amoksisiklin + metronidazol + ppi, 14 gün) eradikasyon rejimi verilmiş eradikasyon sağlanmıştır. Sonuç olarak tüm tedaviler göz önüne alındığında 6 hastada (%28.5) H. pylori eradikasyonu sağlanamazken, 15 hastada (%71.4) başarılı eradikasyon gerçekleşmiştir. Eradikasyon sağlanamayan hastalardan birinde izlemde DBBHL transformasyonu gerçekleşmiş, bir diğeri ise gastrektomi geçirmiştir. 1 hasta ise takipten çıkmıştır. Geriye kalan 3 hasta hastadan

2 tanesinde remisyon sağlanamamış, 1 hastada remisyon sağlanmış ancak daha sonra takipte yine nüks gelişmiştir.

Eradikasyonun sağlandığı 15 hastadan 13'ünde (%86.6) remisyon sağlanırken, 2 hastada (%13.3) remisyon sağlanamamıştır. Bu 2 hastadan biri DBBHL'ye transforme olmuştur. Remisyonun gerçekleştiği 13 hastadan 2'sinde izlemde nüks gelişmiştir. Tedavisiz izlenen bu hastaların izlemde yeniden remisyona girdiği görülmüştür.

Hastaların Endoskopik İzlemleri

Çalışmaya dahil edilen hastalar ortalama 55±41.06 ay (min:5 ay, max:130 ay) takip edilmiş ve bu süreç içerisinde hastalara ortalama 10.10±6,01 kez endoskopi yapılmıştır. Hastalarımızın izleminde ilk 1 yılda ortalama 4.14±1.01 endoskopi yapılırken; birinci yıldan sonra hastalar 1.6 endoskopi/yıl sıklığında endoskopik olarak izlenmiştir.

Remisyon oranları ve remisyona etki eden faktörler

MALT lenfomalı toplam 21 hastanın 15'inde (%71.4) remisyon sağlanmıştır. Bu hastalardan 11'i (%73.3) kadın, 4'ü (%26.7) erkekti ve 14'ü (%93.3) ilk tanıda H. pylori ile enfekteydi. Bu olgularda lezyonlar endoskopik olarak 12 hastada (%80) korpus, 1 hastada (%6.6) antrum ve 2 hastada (%13.3) fundus yerleşimliydi. 7 hastada (%46.6) sadece hiperemik mukoza varken, 2 hastada (%13.3) hipertrofi, 2 hastada (%13.3) ekzofitik lezyon, 3 hastada (%20) ülseratif lezyon saptanmıştır. Remisyona giren hastaların 7'si (%46.6) evre I, 2'si (%13.3) evre II1, 3'ü (%20) evre II2 ve 2'si (%13.3) evre IV'tü. 1 (%6.6) hastanın evresi bilinmiyordu (Tablo 9). H. pylori'nin başarıyla eradike edildiği 15 hastadan 13'ü (%86.6) remisyona girerken, edilemediği 6 hastadan 2'si (%33.3) remisyona girmiştir. Remisyona giren hastalarda eşlik eden mide patolojilerine bakıldığında; İM ve atrofinin olmadığı 7 hastanın tamamında (%100) remisyona ulaşılırken, hem atrofinin hemde İM'nin olduğu 10 hastadan 6'sında (%60), sadece İM'nin olduğu 3 hastadan 1'inde (%33.3), sadece atrofinin olduğu 1 hastada (%100) remisyon gerçekleşmiştir.

Tablo 9. Lugano ve Paris evrelerine göre hastaların remisyon oranları

LUGANO			**PARİS**		
EVRE	Remisyon / Hasta Sayısı	Oran	**EVRE**	Remisyon / Hasta Sayısı	Oran
EVRE I	7/8	%87,5	**T1N0M0**	1/1	%100
			T2N0M0	1/1	%100
EVRE II1	2/3	%66,66	**T1N1M0**	0/1	%0
			T2N1M0	2/3	%66,6
EVRE II2	3/4	%75	**T1N2M0**	1/3	%33,3
			T2N2M0	1/1	%100
			T3N2M0	-	-
EVRE IIE	0/1	%0	**T4N2M0**	0/1	%0
EVRE IV	2/4	%50	**T1N3M0**	0/1	%0
BİLİNMİYOR	1/1	%100	**BİLİNMİYOR**	9/9	%100
TOPLAM	15/21	%71,42	**TOPLAM**	15/21	%71,42

Tablo 10. Remisyon oranları ve remisyona etki eden faktörler

Remisyona etki eden faktörler	Remisyon başarılı (n: 15)	Remisyon başarısız (n: 6)	p
Yaş (Ort±SD)	53.5 ± 11.4	57.1 ± 12.4	AD
K/E	11/4	4/2	AD
H. pylori varlığı (n, %)	14, % 93.3	5, % 83.3	AD
H. pylori eradikasyonu başarısı (n, %)	13, % 86.7	2, % 33.3	0.031
Fundus yerleşim	2, % 13.3	2, % 33.3	AD
Korpus yerleşim	12, % 80	3, % 50	AD
Antrum yerleşim	1, %6.7	1, % 16.7	AD
Endoskopik patern (n, %)			
Normal, hiperemik	7, % 46.7	-	AD
Ekzofitik	2, %13.3	1, % 16.7	AD
Ülseratif	3, % 20	3, % 50	AD
Hipertrofik	2, %13.3	-	AD
Karışık	-	2, % 33.3	AD
Atrofi var (n, %)	7, % 46.7	4, % 66.7	AD
İntestinal metaplazi var (n, %)	7, % 46.7	6, % 100	0.046
Lugano Evresi (n, %)			
Evre 1	7, % 46.7	1, % 16.7	AD
Evre 2/1	2, % 13.3	1, % 16.7	
Evre 2/2	3, % 20	1, % 16.7	
Evre 2E	-	1, % 16.7	
Evre 4	2, % 13.3	2, % 33.3	
Bilinmiyor	1, %6.7	-	

AD: Anlamlı değil

Nüks oranları

Remisyon sağlanan 15 MALT lenfomalı hastanın 3'ünde (%20) izlemde nüks gelişmiştir. Bu hastaların 2'si erkek, 1'i kadındı. Hastaların Lugano evrelemesine göre 2'si evre I idi, 1 hastanın evresi bilinmiyordu. Lezyonlar 3 hastada da korpus yerleşimliydi. 2'sinin tanı endoskopilerinde sadece hiperemi varken birinin hipertrofik lezyonu mevcuttu. Hastaların 3'ünde de H. pylori pozitifti. H. pylori eradikasyonu 2

hastada başarılı, 1‘nde başarısızdı. Nüks sonrası hastaların 3’ü de izlem sırasında yeniden remisyona girmiştir. Nüks görülen olgulara ait özellikler Tablo 11 de verilmiştir.

Tablo 11. Nüks olan olguların özellikleri

NÜKS OLAN OLGULAR (N:3)				
		OLGU:1	OLGU:2	OLGU:3
YAŞ		69	67	37
CİNSİYET		E	E	K
END. LOKALİZASYON		KORPUS	KORPUS	KORPUS
END. PATERN		NORMAL/HİPEREMİK	HİPERTROFİK	NORMAL/HİPERTROFİK
HP İNFEKSİYONU		HP+	HP+	HP+
HP. ERADİKASYON		BAŞARILI	BAŞARILI	BAŞARISIZ
METAPLAZİ		YOK	VAR	VAR
ATROFİ		YOK	VAR	VAR
EVRE	PARİS:	BİLİNMİYOR	BİLİNMİYOR	BİLİNMİYOR
	LUGANO:	EVRE 1	EVRE 1	BİLİNMİYOR

H. pylori eradikasyonu dışındaki tedaviler

MALT lenfomalı 21 hastadan 12’sine (% 57.1) sadece H. pylori eradikasyon tedavisi verilirken, 9’una (% 42.8) ek olarak KT, RT ve cerrahi tedavilerinin biri ya da birkaçı uygulanmıştı. Sadece H. pylori eradikasyonu uygulanan 12 hastadan 7'sinde (%58.3) remisyon elde edilirken, H. pylori eradikasyonuna ek olarak KT, RT ve cerrahi tedavilerinden biri ya da ikisini alan 9 hastadan 8'inde (%88,8) remisyon sağlanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. MALT lenfomalı hastalarda evreye göre tedavi seçimleri

EVREYE GÖRE VERİLEN TEDAVİLER									
LUGANO EVRESİ		SADECE HP ERADİKASYONU		HP ERADİKASYONUNA EK OLARAK				Toplam remisyon	NÜKS
EVRE	N	N	Remisyon oranı	KT	KT+RT	KT+CERRAHİ	Remisyon oranı		
EVRE I	8	4	3/4	3	1	0	4/4	7/8	2
EVRE II1	3	2	1/2	0	0	1	1/1	2/3	0
EVRE II2	4	3	2/3	1	0	0	1/1	3/4	0
EVRE IIE	1	0	0/1	1	0	0	0/1	0/1	0
EVRE IV	4	2	0/2	1	0	1	2/2	2/4	0
BİLİNMİYOR	1	1	1/1	0	0	0	-	1/1	1
TOPLAM	21	12	7/12	6	1	2	8/9	15/21	3

5. TARTIŞMA

Gastrik MALT lenfomalar H. pylori enfeksiyonu ile ilişkili tümörler olarak kabul edilmektedirler. Çalışmamızda MALT lenfomalı hastalarda H. pylori pozitiflik oranı %90.4 bulunmuştur ve bu oran literatür ile benzerdir. H. pylori enfeksiyon oranının ve antibiyotik direncinin yüksek olduğu ülkemizde mide MALT lenfomalarının sıklığı, prognozu, H. pylori enfeksiyonu ile ilişkisi ve yönetimi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı; merkezimizde tanı konmuş MALT lenfomalı hastaların demografik özelliklerini, hastalığın H. pylori enfeksiyonu ile ilişkisini, oluşturduğu endoskopik ve histopatolojik lezyonları, evresini, izlem yöntemleri ve sıklığını, tedavi yönetimini, remisyon ve nüks oranları ile bunlara etki eden faktörleri değerlendirmektir.

Çalışmaya dahil edilen 21 hastanın 15'i (%71.4) kadın, 6'sı (28.6) erkekti ve hastaların yaş ortalaması 54.5±11.5 yıl idi. Literatüre bakıldığında da MALT lenfoma sıklığının 50 yaşından sonra arttığı görülmektedir [19]. Bu açıdan çalışma grubumuz literatür ile uyumludur. Ancak kadın erkek oranına bakıldığında (K/E: 2,5) literatürden farklı olarak hastalarımızda kadın hakimiyeti olduğu görülmektedir. MALT lenfomada spesifik bir klinik görünüm bulunmamaktadır. Hastalar dispepsiden alarm semptomlara kadar geniş bir yelpazede klinik sergileyebilirler [4, 5]. Çalışmaya dahil edilen hastaların 15'i (%71.4) dispeptik şikayetler nedeniyle başvururken, 6 hasta (%28.7) alarm semptomlarla (anemi, disfaji ve kilo kaybı) ile başvurmuştur.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalar ortalama 55 ± 41.06 ay (min:5 ay, max:130 ay) takip edilmiş ve bu süreç içerisinde hastalara ortalama 10.01 ± 6.01 kez endoskopi yapılmıştır. Hastalarımızın izleminde birinci yılda ortalama 3 ayda bir endoskopi yapılmış, 1. yıldan sonra ise 1.6 endoskopi/yıl sıklığında takip edilmişlerdir. Bu izlem sıklıkları literatürde önerilen ile uyumludur [47]. Zullo ve ark. yaptığı çalışmaya göre MALT lenfomalı hastalarda endoskopik olarak görülen lezyonlar; %52 ülseratif tip, %24 hipertrofik, %13 normal, %10 egzofitik ve %1 oranında peteşiel lezyonlardır [30]. Çalışmamızda %35 oranıyla en sık normal tip görülürken, bunu %30 ülseratif, %15 ekzofitik, %10 hipertrofik ve %10 karışık tip takip etmiştir.

Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada distal mide yerleşimli MALT lenfomaların proksimal yerleşimli olanlara göre daha iyi prognozlu olduğu ve remisyona girme oranlarının da daha yüksek olduğunu bildirmiştir [6]. Çalışmamızda lezyonların mide içerisindeki lokalizasyonu 15 hastada (%71.4) korpus, 4 hastada (%19) fundus ve 2 hastada (%9.5) antrumdu. Remisyon sağlanma oranları fundus yerleşimli olan hastalarda %50, korpus yerleşimli olanlarda %80 ve antrum yerleşimli olanlarda %50 bulunmuştur fakat remisyon başarısı ile lenfomanın mide yerleşimi arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır.

MALT lenfomada, lezyonun yerleşimi dışında prognozu etkileyen başka faktörler de mevcuttur. Mutasyonun tipi, hastalığın evresi, eşlik eden metaplazi ve atrofinin varlığı gibi faktörler de prognozda rol oynamaktadır. Çalışmamızda remisyon sağlanan 15 hastanın 7'sinde (%47) midede atrofi mevcutken remisyon sağlanamayan 6 hastanın 4'ünde (%67) atrofi saptanmıştır. Remisyon başarısı ile midede atrofi varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. İM açısından bakıldığında; remisyon sağlanamayan hastalarda (6/6), remisyon sağlanan (7/15) hastalara göre midede istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek İM bulunduğu saptanmıştır. Buradan yola çıkarak midede MALT lenfomaya eşlik eden İM varlığının kötü prognostik olduğu söylenebilir.

MALT lenfomada prognozu belirleyen en önemli faktörlerden birisi tanı anındaki tümör evresidir. Çalışmamızda tanı anında Lugano'ya göre Evre I olan hastalarda %46.7, evre II hastalarda ise %33.3 oranında remisyon elde edilmiş, evre arttıkça remisyon oranları düşmüştür. Zullo ve ark.nın erken evre (evre I ve evre II) MALT lenfomalı hastalardan oluşan çok merkezli bir çalışmasında 1408 hastada (%98) H. pylori eradikasyonu başarılmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların 1091'inde (%77.5) sadece H. pylori eradikasyonu ile komplet remisyon elde edilmiştir. Evre I olan hastaların %78.4'ünde remisyon sağlanırken, evre II hastaların %55.6'sında remisyon gerçekleştiği bilidirilmiştir [6].

H. pylori eradikasyon tedavisi MALT lenfoma tedavisinin ana basamağını oluşturmaktadır. H. pylori eradikasyonundan sonra literatüre göre %35-100 oranında remisyon sağlandığı belirtilmektedir [59]. Çalışmamızda H. pylori ile enfekte olan ve olmayan tüm hastalara H. pylori eradikasyon tedavisi uygulanmıştır. Hastaların %42,85'i birinci sıra tedavi ile eradike olurken, ikinci sıra tedavi sonrası %55'i,

üçüncü sıra tedavi sonrasında ise %77.7'si eradike olmuştur. Dördüncü ve beşinci sıra tedavi ile total başarı oranı %81,3'e çıkmıştır. H. pylori eradikasyon tedavisinin başarı oranlarının bu denli düşük olmasında H. pylori'nin antibiyotik direnci rol oynamaktadır. Bu yüksek direnç ve düşük eradikasyon oranları MALT lenfomalı hastaların yönetimini ve başarılı tedavisini zorlaştırmaktadır. Çalışma grubumuzda başarılı eradikasyon gerçekleşen hastalarda %86.6 oranında remisyon sağlanırken; eradikasyonun başarılamadığı hastalarda %33.3 oranında remisyon elde edilebilmiştir (p= 0.031). Tanı anında H. pylori negatif olan ancak eradikasyon tedavisi uygulanmış olan 2 hastadan 1'inde remisyon gelişmiştir. Literatürde, H. pylori negatif olan hastalara eradikasyon tedavisi uygulanması ile %15.6 oranında remisyon elde edildiği bildirilmektedir [60].

Çalışmamızda yer alan hastalarda mutasyon analizi yapılmamıştır. Bu nedenle prognoza katkısı değerlendirilememiştir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler ışığında H. pylori eradikasyonun başarılı olması ve midede İM bulunmaması remisyon için olumlu faktörler olarak tespit edilmiştir. Ancak bu değerlendirme yapılırken çalışma grubunun küçük olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamıza dahil olan toplam 21 hastanın 15'inde (%71.4) remisyona ulaşılmış, 3 hastada (%20) nüks gözlenmiştir. Nüks gelişen hastalardan 1'i H. pylori eradikasyonu başarılamamış, 2'si başarılmış hastadır. MALT lenfomalı 994 hastanın değerlendirildiği, çok merkezli, median takip süresinin 28 ay (10-75 ay) olduğu bir çalışmada 72 hastada (%7.2) nüks gelişmiştir. Bu hastalardan 12'sinde (%16.7) H. pylori rekürrensi saptanırken, 49 hastada (%68.1) H. pylori enfeksiyonu bulunmadığı bildirilmiştir [6]. Görüldüğü üzere çalışmamızda nüks oranları yüksektir. Ancak çalışmamızda takip süremizin uzun oluşu (55 ay), hasta profilimizde erken ve ileri evre MALT lenfomalı hastaların birlikte bulunması, nüks oranının daha yüksek olmasına sebep olmuş olabilir.

Kliniğimizde izlenen MALT lenfomalı hastalarda tedavi amacıyla %57'sine sadece Hp eradikasyonu verilirken, %43'üne eradikasyon tedavisine ek olarak kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavi yöntemlerinden bir ya da bir kaçı uygulanmıştır. Çalışmamızda KT/RT/cerrahi tedavi oranlarının yüksek olmasının sebeplerinden en önemlisi hasta grubumuzda ileri evre hasta sayısının fazla olmasıdır. Bunun yanı sıra çalışmaya alınan hastaların ilk tanı tarihi 2005 yılına dek

uzanmaktadır. Son yıllarda MALT lenfoma ile ilgili bilgi birikiminin artmasıyla hastalık yönetiminde cerrahi tedavinin yeri çok azalmış, KT ve RT ise sadece ileri evre hastalara uygulanan tedaviler haline gelmiştir.

Sonuç olarak; kliniğimizde izlenen hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, H. pylori enfeksiyon oranları ve lezyonların yerleşimi literatür ile benzer görünmektedir. H. pylori antibiyotik direnci nedeniyle ortaya çıkan düşük eradikasyon oranları MALT lenfomalı hastaların tedavisini güçleştirmekte ve hastalığın prognozunu kötü yönde etkilemektedir. Başarılı H. pylori eradikasyonu ve midede İM bulunmaması remisyon için olumlu faktörlerdir.

6. KAYNAKLAR

1. Pileri, S., et al., *Malignant lymphomas of the gastro-intestinal tract: a reappraisal on the basis of the newly proposed Revised European American Lymphoma Classification.* The Italian journal of gastroenterology, 1994. **26**(8): p. 405-418.
2. Jønsson, V., et al., *Autoimmunity and extranodal lymphocytic infiltrates in lymphoproliferative disorders.* Journal of internal medicine, 1999. **245**(3): p. 277-286.
3. Ozaydin, N., S.A. Turkyilmaz, and S. Cali, *Prevalence and risk factors of helicobacter pylori in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the 13C-Urea breath test.* BMC public health, 2013. **13**(1): p. 1215.
4. Terada, T., *Case Report One patient with double lymphomas: simultaneous gastric MALT lymphoma and ileal diffuse large B-cell lymphoma.* Int J Clin Exp Pathol, 2012. **5**(3): p. 260-263.
5. Zinzani, P.L., *The many faces of marginal zone lymphoma.* ASH Education Program Book, 2012. **2012**(1): p. 426-432.
6. Zullo, A., et al., *Effects of Helicobacter pylori eradication on early stage gastric mucosa–associated lymphoid tissue lymphoma.* Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2010. **8**(2): p. 105-110.
7. Nakamura, S., et al., *Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan.* Gut, 2011: p. gutjnl-2011-300495.
8. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2012.* CA: a cancer journal for clinicians, 2012. **62**(1): p. 10-29.
9. Koniaris, L.G., et al., *Management of gastrointestinal lymphoma.* Journal of the American College of Surgeons, 2003. **197**(1): p. 127-141.
10. Zucca, E. and F. Cavalli, *Extranodal lymphomas.* Annals of oncology, 2000. **11**(Suppl. 3): p. 219-222.
11. Zucca, E., et al., *Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas.* skin, 1997. **19**: p. 20.
12. Ghimire, P., G.-Y. Wu, and L. Zhu, *Primary gastrointestinal lymphoma.* World journal of gastroenterology: WJG, 2011. **17**(6): p. 697.
13. Nakamura, S., et al., *Primary gastrointestinal lymphoma in Japan.* Cancer, 2003. **97**(10): p. 2462-2473.
14. Swerdllow, S., E. Campo, and N.L. Harris, *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 2008: France: IARC Press, 2008.
15. Pereira, M.-I. and J.A. Medeiros, *Role of Helicobacter pylori in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas.* World J Gastroenterol, 2014. **20**(3): p. 684-698.
16. Neubauer, A. and E. Zucca, *Gastrointestinal tract lymphomas.* Extranodal Lymphomas Pathology and Management, F. Cavalli, H. Stein & E. Zucca (eds). Informa Health Care, London, 2008: p. 233-243.
17. Isaacson, P.G., *Update on MALT lymphomas.* Best Practice & Research Clinical Haematology, 2005. **18**(1): p. 57-68.
18. Wotherspoon, A., et al., *Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma.* The Lancet, 1991. **338**(8776): p. 1175-1176.

19. Bayerdörffer, E., et al., *Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection.* The Lancet, 1995. **345**(8965): p. 1591-1594.
20. Hussell, T., et al., *The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to Helicobacter pylori.* The Lancet, 1993. **342**(8871): p. 571-574.
21. Planelles, L., et al., *The expanding role of APRIL in cancer and immunity.* Current molecular medicine, 2008. **8**(8): p. 829-844.
22. Munari, F., et al., *Tumor-associated macrophages as major source of APRIL in gastric MALT lymphoma.* Blood, 2011. **117**(24): p. 6612-6616.
23. Peng, H., et al., *High frequency of CagA+ Helicobacter pylori infection in high-grade gastric MALT B-cell lymphomas.* The Journal of pathology, 1998. **185**(4): p. 409-412.
24. Lin, W.-C., et al., *Translocation of Helicobacter pylori CagA into human B lymphocytes, the origin of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.* Cancer research, 2010. **70**(14): p. 5740-5748.
25. Farinha, P. and R.D. Gascoyne, *Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.* Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(26): p. 6370-6378.
26. Bertoni, F. and E. Zucca, *Delving deeper into MALT lymphoma biology.* Journal of Clinical Investigation, 2006. **116**(1): p. 22.
27. Cavalli, F., et al., *MALT lymphomas.* ASH Education Program Book, 2001. **2001**(1): p. 241-258.
28. Suzuki, H., Y. Saito, and T. Hibi, *Helicobacter pylori and gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: updated review of clinical outcomes and the molecular pathogenesis.* Gut and liver, 2009. **3**(2): p. 81.
29. Ye, H., et al., *Variable frequencies of t (11; 18)(q21; q21) in MALT lymphomas of different sites: significant association with CagA strains of H pylori in gastric MALT lymphoma.* Blood, 2003. **102**(3): p. 1012-1018.
30. Zullo, A., et al., *Primary low-grade and high-grade gastric MALT-lymphoma presentation.* Journal of clinical gastroenterology, 2010. **44**(5): p. 340-344.
31. Psyrri, A., S. Papageorgiou, and T. Economopoulos, *Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management.* Annals of Oncology, 2008. **19**(12): p. 1992-1999.
32. Andriani, A., et al., *Clinical and endoscopic presentation of primary gastric lymphoma: a multicentre study.* Alimentary pharmacology & therapeutics, 2006. **23**(6): p. 721-726.
33. Nonaka, K., et al., *A case of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in which magnified endoscopy with narrow band imaging was useful in the diagnosis.* World journal of gastrointestinal endoscopy, 2012. **4**(4): p. 151.
34. Takeshita, K., et al., *Endoscopic and clinicopathological features of primary gastric lymphoma.* Hepato-gastroenterology, 1993. **40**(5): p. 485-490.
35. Zullo, A., et al., *Gastric low-grade mucosal-associated lymphoid tissue-lymphoma: Helicobacter pylori and beyond.* World journal of gastrointestinal oncology, 2010. **2**(4): p. 181.
36. Kim, J., et al., *Helicobacter pylori eradication for low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is more successful in inducing remission in distal compared to proximal disease.* British journal of cancer, 2007. **96**(9): p. 1324-1328.

37. Lee, S.K., et al., *Low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: treatment strategies based on 10 year follow-up.* World Journal of Gastroenterology, 2004. **10**(2): p. 223-226.
38. Inagaki, H., et al., *Gastric MALT lymphomas are divided into three groups based on responsiveness to Helicobacter pylori eradication and detection of API2-MALT1 fusion.* The American journal of surgical pathology, 2004. **28**(12): p. 1560-1567.
39. Asano, N., et al., *Eradication therapy is effective for Helicobacter pylori-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.* The Tohoku journal of experimental medicine, 2012. **228**(3): p. 223-227.
40. Bertoni, F., et al., *MALT lymphomas: pathogenesis can drive treatment.* Oncology, 2011. **25**(12): p. 1134-1142.
41. Isaacson, P.G. and M.-Q. Du, *MALT lymphoma: from morphology to molecules.* Nature Reviews Cancer, 2004. **4**(8): p. 644-653.
42. Vetro, C., et al., *Role of the endoscopic ultrasonography in the management of gastric lymphomas: our experience and review of literature*. 2011: INTECH Open Access Publisher.
43. Kusakari, J., *A suggestion to promotion of regional nursing plans.* Kango tenbō. The Japanese journal of nursing science, 1977. **2**(10): p. 68.
44. Suekane, H., et al., *Endoscopic ultrasonography in primary gastric lymphoma: correlation with endoscopic and histologic findings.* Gastrointestinal endoscopy, 1993. **39**(2): p. 139-145.
45. Fusaroli, P., et al., *Interobserver agreement in staging gastric malt lymphoma by EUS.* Gastrointestinal endoscopy, 2002. **55**(6): p. 662-668.
46. Di Raimondo, F., et al., *Is endoscopic ultrasound clinically useful for follow-up of gastric lymphoma?* Annals of oncology, 2007. **18**(2): p. 351-356.
47. Zucca, E. and M. Dreyling, *Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2010. **21**(Suppl 5): p. v175-v176.
48. Ruskoné-Fourmestraux, A., et al., *Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas.* Gut, 2003. **52**(6): p. 912-913.
49. Rohatiner, A., et al., *Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma.* Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO, 1994. **5**(5): p. 397-400.
50. Malfertheiner, P., et al., *Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/Florence consensus report.* Gut, 2012. **61**(5): p. 646-664.
51. Zullo, A., et al., *Eradication therapy for Helicobacter pylori in patients with gastric MALT lymphoma: a pooled data analysis.* The American journal of gastroenterology, 2009. **104**(8): p. 1932-1937.
52. Ruskoné-Fourmestraux, A., et al., *EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT.* Gut, 2011. **60**(6): p. 747-758.
53. Park, H.S., et al., *Treatment outcome of localized Helicobacter pylori-negative low-grade gastric MALT lymphoma.* World J Gastroenterol, 2010. **16**(17): p. 2158-62.
54. Fischbach, W., et al., *Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of Helicobacter pylori can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series.* Gut, 2007. **56**(12): p. 1685-1687.

55. Koch, P., et al., *Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96).* Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(28): p. 7050-7059.
56. Rummel, M.J., et al., *Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial.* The Lancet, 2013. **381**(9873): p. 1203-1210.
57. Fischbach, W., S. Schramm, and E. Goebeler, *Outcome and quality of life favour a conservative treatment of patients with primary gastric lymphoma.* Zeitschrift fur Gastroenterologie, 2011. **49**(4): p. 430-435.
58. Wotherspoon, A., et al., *Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori.* The Lancet, 1993. **342**(8871): p. 575-577.
59. Stolte, M., et al., *Helicobacter and gastric MALT lymphoma.* Gut, 2002. **50**(suppl 3): p. iii19-iii24.
60. Zullo, A., et al., *Eradication Therapy in Helicobacter pylori-negative, Gastric Low-grade Mucosa–associated Lymphoid Tissue Lymphoma Patients: A Systematic Review.* Journal of clinical gastroenterology, 2013. **47**(10): p. 824-827.