

intestina] Lenfoma

INTESTINAL LYMPHOMA

Dr.Zahit BOLAMAN*, Dr.Oktay BİLGİR*, Dr.Şeyhmus ERTOP*, Dr.Necati YENİCE**, Dr.Yusuf YOĞURUCU*, Dr.Fikri CANORUÇ**, Dr.Ekrem MÜFTÜOĞLU*

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD »Hematoloji, **astroenteroloji Klinikleri, DİYARBAKIR

ÖZET

Gastrointestinal sistem; ektranodal lenfomalar- da hastalığa sık katılan bölgedir. Bu çalışmada 1986-1991 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilimdalı Hematoloji kliniğinde Intestinal lenfoma tanısı konulan 16 hasta değerlendirildi. Hastaların 6 (%37.5)'sı evre III, 10 (%62.5)'u evre III-IV'de idi. Histolojik olarak 12 (%75) hasta diffuz large celi (large cleaved, large noncleaved), 2 (%12.5) hasta diffuz small cleaved celi, 2 (%12.5) hasta folliculer small cleaved celi tipindeydi. Hastalarda; karın ağrısı (%82.5), karında kitle (%56.2), kilo kaybı (%37.5), perforasyon (%12.5), gastrointestinal kanama (%6.25) semptom veya bulguları mevcuttu. 8 (%50) hastada jejunum, 5 (%31.2) hastada ileum ve 3 (%18.7) hastada ileokolik bölge hastalığa yakalanmıştı. Tüm non-Hodgkin hastalar içinde intestinal lenfoma oranı %19.5 idi. intestinal lenfomalı hastalar diğer non-Hodgkin lenfomalı hastalara göre daha genç yaş grubunu oluşturmaktaydı (38'e karşılık 51) (P<0.05).

Anahtar Kelimeler: İntestinal lenfoma, İntestinal lenfoma lokalizasyonu, Semptomları, Tedavi

T Klin Gastroenterohepatoloji 1992,

Geliş Tarihi: 20.1.1992

Kabul Tarihi: 4.2.1992

Yazışma Adresi: Dr.Zahit BOLAMAN
Dicle Üniversitesi İç Hastalıkları ABD
Hematoloji Kliniği
DİYARBAKIR

2-7 Haziran 1991 İzmir IX Ulusal Kanser Kongresinde tebliğ edilmiştir.

SUMMARY

Gastrointestinal tractus is an often affected region in extranodal lymphomas. In this study we evaluated 16 patients of intestinal lymphomas. 6 (%37.5) of the patients were at the I-II stage and 10 (%62.5) of them were at III-IV stage. According to the histologic evaluation 12 (%75) of the patients were diffuse large cell lymphomas, 2 (%12.5) of them were diffuse small cleaved cell and 2 (%12.5) of them were follicular small cleaved cell lymphomas. Symptoms or signs of the patients were abdominal pain (%85.2) and gastrointestinal bleeding (%56.2), weight loss (%37.5), perforation (%12.5) and gastrointestinal bleeding (%6.2). Jejunum was affected in 8 (%50), ileum was affected in 5 (%31.2) and ileocolic region was affected in 3 (%18.7) cases. In whole lymphomas the ratio of intestinal lymphomas was %19.5 and the patients were younger than the other non-Hodgkin lymphoma patients whose gastrointestinal tract were not affected.

KeyWords: Intestinal lymphoma, localisation of intestinal lymphoma, Symptoms, Treatment

Turk J Gastroenterohepatol 1992,

Gastrointestinal (GİS) lenfomalar nispeten nadir tümörlerdir. Gastrointestinal sistemdeki malign tümörlerin %1-4'ünü oluştururlar (1,2,3). GİS yerleşmeli lenfomalarda ektranodal sık tutulan yerlerdendir (4,5). Hastalıkta değişik histolojik tiplendirmeler yapılmaktadır. Akdeniz tipi ince barsak lenfoması histolojik ve klinik olarak farklıdır (6,7).

intestinal lenfomadaki semptomlar karın ağrısı, İca- rında dolgunluk hissi, kilo kaybı, ishal, nadiren gast- rointestinal kanama ve barsak tıkanmasıdır (8,9). Tedavi diğer non-Hodgkin lenfomalı hastalarda ol- duğu gibi evrelendirmeden ziyade histolojik subti- pe bağlıdır. Hastalığa yaklaşım kemoterapi, radioterapi ve cerrahi rezeksiyondan ibarettir. Bu tedavi şekille- ri kombine olarak da uygulanabilir. Endikasyon has- tanın kliniğine bağlıdır (5,12,17,20), Son zamanlarda tümör rezeksiyonunun prognozu olumlu yönde etki- lediği bildirilmiştir (10).

HASTALAR VE METOD

1986-1991 yılları arasında DÜTF İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji kliniğinde toplam 82 hasta non-Hodgkin lenfoma tanısı ile tedavi edildi. 82 has- tadan 16 (9%19)*ma laparotomi sonucu Lewin ve ar- kadaşlarının önerdiği kriterlere uyularak primer in- testinal lenfoma tanısı konuldu (3). Hastalar yaş, seks, semptomlar ve tümör lokalizasyonu göz önüne alınarak analiz edildi.

Hastalar histolojik olarak National Cancer Insti- tute Spécial Comitee tarafından önerilen Working Formulât ion'a göre sınıflandırıldı (6,7). Evreleri- dirme Ann-Arbor (MICH) sisteminin modifikasyo- nuna göre yapıldı (14). Buna göre evre I: barsakda lokalize, evre II: régional lenf düğümlerine yayımlı, evre III: diafragmanın aşağı ve yukarı bölgelerine yayılmış, evre IV. diffüz yayılım gösteren olguları tanımlamaktadır. Evrelendirme fizik muayene, ult- rasonografi, röntgenogram, kemik iliği aspirasyon biyopsisi, laparotomi ve biyosimik verilere göre ya- pıldı. Tedavi olarak tüm olgulara cerrahi rezeksiyon ve kemoterapi uygulandı. Kemoterapi rejimleri CHOP, CHOP-Bleo, MACOP-B ve COP-BLAM V idi (8,11,22,26).

SONUÇLAR

İntestinal lenfoma tanılı 11 hastaların yaş ortala- ması 38 (19-68) idi. Bu hastalar diğer non-Hodgkin

lenfomalı hastalara göre daha genç yaş grubunu oluşturmaktaydı (38'e karşılık 51). Kadın/erkek ora- nı 4/12 idi. Cinsine göre tutulum yeri özellik göster- memekteydi. S hastada (%50) jejunum, 5 hastada (%31.2) ileum, 3 hastada (% 18.7) ileokolik bölge hastalığa yakalanmıştı. 6 hasta (%37.5) evre I il, 10 hasta (%62,5) evre III iV de idi (Tablo 1).

Hastalardaki başlıca yakınma karın ağrısı idi. Diğer semptom ve bulgular hastalığın evresine göre değişmekteydi. Kilo kaybı ve palpabl kitle evre III- IV'deki hastalarda mevcuttu. Bir hastada GIS kana- ması, 2 hastada akut intestinal perforasyon, 2 hasta- da obstrüksiyon, 6 hastada kilo kaybı, 9 hastada ka- rında kitle ve 13 hastada karın ağrısı semptom veya belirtileri vardı (Tablo 2).

Hastalar histolojik olarak Working formulatio- n'u (6,7) ile değerlendirildiğinde; 12 (%75) hasta dif- füz large cell (large cleaved large noncleaved), 2 («12.5) hasta diffüz small cleaved cell, 2 («12.5) folliculer small cleaved cell tipindeydi (Tablo 3).

Diffüz large cell histolojisi gösteren olguların 6'sında (%50) jejunum (2'si evre HI, 4'ü evre III - IV), 4'ünde (%33.3) ileum (IV evre I-II, 3'ü evre III IV), 2'sinde %16.6) ileokolik (2'si de evre III-IV) bölge hastalığa yakalanmıştı. Diffüz small cleaved cell histolojisi gösteren 2 olguda Finde jejunum (evre III), diğerinde ileokolik bölge (evre III-IV) ve folliculer cleaved cell histolojisindeki 2 olgu da ise i

Tablo 1. Primer intestinal lenfoma İt hastaların öz- zellikleri

	Jejunum	İletire	ileokolik
Sayı	8 (%50)	5 (%31.2)	3 (%13.7)
Yaş	41.7	36.8	30
K/F;	2/6	1/4	1/2
Evre I-II	4 («50)	1 [%20)	1 (if 33.3)
Kvre III-IV	4 i%50)	4 (%80)	2 (%66.6)

Tablo 2. Tümör lokalizasyonları ve semptom-bulguların dağılımı

Semptom-Bulgu	Jejunum	Ileum	İleokolik	Total
Karın ağrısı	7 (%87)	4 (%80)	2 ('«66)	13 (»85.2)
Kitle	3 (%37)	3 (%«)	3 (%60)	9 (%5fi,2)
Kilo kaybı	4 (%50)	2 (%40)	—	6 (A 37.3)
Perforasyon	2 C/c25	—	—	2 (% i2.3)
Obstrüksiyon	—	2(%20)	1 (%33)	2 (% 12.5)
Kanama	—	—	1 (% 33)	1 (% 6.2)

Tablo 3. Hastalarda tümör lokalizasyonları, histolojik tip ve evre ilişkisi

Histolojik yapı	Jejunum	İleum	İleokolik	Evre I-II	Evre III-IV
Diffuz large cell	6 (%75)	4 (%80)	2 (%66)	3 (%25)	9 (%75)
Diffuz small cleaved cell	2 («12.5)	—	1 («33)	1 (%.*)	1 (%50)
Follicular small cleaved cell	1 («12.5)	1 (%20)	—	2(*100)	—

Tablo 4. Olguların histolojik tipleri, lokalizasyonları ve evreleri

	Diffuz large cell		Diffuz small cleaved		Follicular small cleaved	
	Evre III	III-IV	Evre III	III-IV	Evre I-II	III-IV
Jejunum	2 (%33)	4 (%66)				
İleum	1 (%25)	3 (%75)				
İleokolik		2 (%100)				
Toplam	3 (%25)	9 (%75)				

(%50) jejunum (evre III) ve 1 (%50) ileum (evre I-II) lokalizasyonu mevcuttu (Tablo 4).

TARTIŞMA

NHL'm gastrointestinal lenfoma şeklinde ortaya çıkması nadir değildir. İntestinal lenfoma oranı ise değişik serilerde %4-22 arasında bildirilmektedir (2,3,12,13) Semptomlar tümörün lokalizasyonu ile ilgilidir (2,4,11,21,22). En sık görülen semptom karın ağrısıdır. Bunu karında kitle ve kilo kaybı izler İleri evre olgularda kilo kaybı belirgindir. Kanama veya perforasyon olursa tanıda güçlük çıkabilir (10,16,20). Hastalığın erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir (5).

İntestinal lenfomalarda histolojik tip ile prognosis ilişkisi tartışmalıdır (11,12). Ancak large cell intestinal lenfomalarda prognosisun kötü olduğu belirtilmektedir (5,9,13). Buna karşılık Ann-Arbor klasifikasyonuna göre evrelemede ileri evre hastalarda prognosisun daha kötü olduğu ifade edilmektedir (14,15).

Tedavide Rao ve arkadaşları evre I'deki 11 gastrointestinal lenfomalı hastalarda radyoterapi ile 5 yıllık yaşamı %51 olarak tanımlamışlar ve radyasyon ile ilgili yan etkiye rastlamadıklarını belirtmişlerdir (10). Ancak diğer serilerde radyasyonun perforasyon, gastrointestinal kanama ve kemik iliği supresyonu oluşturduğu bildirilmiştir (16,17,18). Abdominal radyoterapi tatbik edilen hastalarda cerrahi manipulasyon güçleşmektedir (10). Hande ve arkadaşları radyoterapinin 13 gastrointestinal lenfomalı

hastadan 5'inde perforasyon veya gastrointestinal semptom oluşturduğunu ifade etmiştir (22). Buna karşılık Hermann ve arkadaşları evre IV olgularda radyoterapi ile ilgili komplikasyonlara rastlamamıştır (21). İntestinal lenfomalı olgularda cerrahi tedavi uygulanması hakkında görüşler tartışmalıdır. Komplikasyon dışında da uygulanacak cerrahi girişimin prognozu olumlu yönde etkilediği hakkında yayınlar vardır (10,12). Rosen ve arkadaşları rezeksiyon uygulanan olgularda 5 yıllık yaşamın %75 olduğunu rapor etmiştir (15). Arab ve Drogosics tarafından yapılan araştırmalarda kütatif rezeksiyonun, prognozu mutlak olumlu yönde etkilediği vurgulanmıştır (19,20).

İntestinal lenfomalı olgular kemoterapiye duyarlıdır. Hastalıkta değişik kemoterapi rejimleri uygulanmaktadır. Son zamanlarda tümör evre ve histolojisine bakılmaksızın agresiv kemoterapi uygulanması ile ilgili görüşler vardır (11,22,23,24). Kemoterapi seyrinde kemik iliği supresyonu görülebilir, buna bağlı sepsis oluşabilir. Kemoterapi high grade ve ileri evre olgularında tercih nedenidir (8,10,16,20,21). Tümör kitlesinin çıkarıldığı olgularda kemoterapiyle alınan sonuçlar daha iyi olmaktadır (15,20).

Çalışmaya dahil edilen hastaların %85.2'inde karın ağrısı, %56.2'inde karında kitle, %37.5'inde kilo kaybı, %12.5 (2 olgu)'unda perforasyon %12.5 (2 olgu)'unda obstrüksiyon, 1 (%6.25)*inde gastrointestinal kanama mevcuttu. 8 hastada (%50) jeju-

num, 5 hastada (%31.2) ileum, 3 hastada ileokolik (%13.7) tutulumu bulunmaktaydı (Tablo 1-2). Hastalar histolojik olarak değerlendirildi (Tablo 3-4). Oniki hasta (%75) large cell, 3 (%18.75) diffuz small cleaved cell, 1 (%6.2) folliculer small cleaved cell tipindeydi. Large cell histolojisi gösteren vakaların 6 (%50)'sı jejunumu, 4 (%33.3)'ü ileumu, 2 (%16.6)'si ileokolik bölgeyi tutmuştu. Bu olguların %25'i evre III, %15'i evre III IV'de bulunmaktaydı. Diffuz small cleaved cell tipindeki 2 hastada jejunum (evre I-II) veya ileokolik bölge (evre III-IV) hastalığa yakalanmıştı. Folliculer small cleaved cell tipindeki 2 hastada ise jejunum ya da ileum (her ikisi de evre III) tutulumu mevcuttu.

Tüm hastalarımıza laparotomi yapıldı ve cerrahi rezeksiyon uygulandı. Cerrahi girişimden 2-4 hafta sonra tümör histolojisi ve evre göz önüne alınarak farklı kemoterapi rejimleri tatbik edildi. Başlıca kemoterapi rejimleri CHOP (26), CHAP-Bleo (24,25), MACOP B (22), COP-BLAM V (23) idi. Diffuz large cell histolojisi olan 12 hastaya COP-BLAM V, diffuz small cleaved cell evre III-IV olan 1 hastaya MACOP-B, folliculer small cleaved cell evre I II, 2 hastaya ve diffuz small cleaved cell evre III, 1 hastaya önce CHOP daha sonra CHOP-Bleo verildi. MACOP-B uygulanan hastada 1. kemoterapi sonrası COP-BLAM V rejimine geçildi. Kemoterapi rejimlerinin değiştirilme sebebi uygulanan kombinasyondan yeterli cevap elde edilememesinden. Kemoterapi esnasında COP-BLAM V uygulanan 2 hastada (%16.6) 1-2 hafta süreli nötropeni oluştu, ancak ek tedavi gerekliliği oluşmadı. COP-BLAM V uygulanan toplam 13 hastada %84.6 komplet remisyona elde edildi. CHOP-BLAM V uygulanan hastalar ortalama 13 (9-24) ay, CHOP-Bleo uygulanan hastalar ise 11 (8-17) ay remisyonda kaldı. Hastaların yaşam süreleri hakkında yorum yapabilmek için belirli bir süre daha izlenilmesi kanaatindeyiz.

İEAİ^{^^}AJOL*ALR

1. Loehi WJ, Mujabed Z, Zata D, Grray GF, Thorbjarnarson B. Primary lymphoma of gastrointestinal tract. Ann Surg 1969;170:232-8.
2. Lerxim KJ, Ranched M, Dorfman RF. Lymphomas of gastrointestinal tract. Cancer 1978; 42:693 707.
3. Martin JA, Morman CA, Primary ileocecal lymphoma. A study of 22 patients. Cancer 1990; 65:358-61.

4. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 1972; 29:252 60.
5. Aorasa K, Ueda T, Kurata A et al. Prognostic value of histologic and clinical factors in 56 patients with gastrointestinal lymphomas. Cancer 1988; 61:309 15.
6. Rosenberg SA, Berard CW, Brown BW et al. The non-Hodgkin lymphomas pathological classification project. National cancer institute sponsored study of classification on non-Hodgkin lymphoma. Summary and description of a working formulation for clinical usage Cancer 1982; 49:212-3.
7. Lukes RJ, Collins RD. New approaches to the classification of the lymphomas. Br J Cancer 1975, 31(Suppl 2): 1-20.
8. Devitovt Jr, Iellnsan S, Rosenberg SA. Cancer: Principles Practice of Oncology 1989, J B Lippincott. Philadelphia 1741 60.
9. Stein RS, Greer JP, Plexver JM, Hamstwrkerth JD et al. Large cell lymphomas. Clinical and prognostic features. Journal of clinical oncology 1990; 8:1370-9.
10. Rao AR, Kogan AR, Potyk D et al. Management of gastrointestinal lymphoma. Am J Clinical oncol 1984; 7:213-9.
11. Grerhartz HH, Thiele E, Dorken B, Engelhorn M et al. German Austrian multicenter trial for aggressive non hodgkin lymphomas. COP-BLAM/IMVP-16 chemotherapy with raddonized adjuvant radiotherapy. Blut 1988; 56:139-42.
12. Filippa DA, Lieberman PH, Weingrad DN, Decosse JJ, Bretsky SS Primary lymphomas of gastrointestinal tract. Am J Surg Pathol 1983; 7:363-72.
13. Jones SF, Ruks Z, Bull M et al. Non Hodgkin's lymphomas, IV; Clinicopathologic correlation in 405 cases Cancer 1973; 31:806-23
14. Rosenberg SA, Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. Cancer treat Rev 1977;63T023-7.
15. Rosen CB, Van Heerden JA, Martin JK, Wold LE, Ilstrup DM. Is an aggressive surgical approach to the patient with gastric lymphoma warranted? Ann Surgery 1987; 205:634-40
16. Steward WP, Harris M, Wagstoff J et al. A prospective study of the treatment of high grade non-Hodgkins lymphoma involving the gastrointestinal tract. Eur J Cancer Clin Onc 1985;21:1195-200.
17. Herrmann R, Panahon AM, Barcos MP, Walsh D, Stutzman L. Gastrointestinal involvement in non Hodgkin's lymphoma Cancer 1980; 46:215-22.
18. Maer Mil, Nisce LA, Pinna A et al. Recent results of Multimodal therapy of gastric lymphoma. Cancer 1984; 54:2330-7.

19. Arab MR, Henry-Amar M, Rougier P et al. Prognostic factors in primary gastrointestinal non-Hodgkins lymphoma. *Cancer* 1989;64:1208-17.
20. Diagosics B, Bouer P, Radaskiewucz T. Primary gastrointestinal non-Hodgkins lymphomas. *Cancer* 1985; 55:1060-73.
21. Hande KR, Fisher RI, Revite VT, Chobner BA, Young RC. Diffuse histocytic lymphoma involuing the gastrointestinal tract. *Cancer* 1978; 41:1984-9.
22. Werck J, Fisher RI, Dahlberg S, Hartsock R. MACOP-B chemotherapy for NHL: A soutwest oncology group study (SWOG). *Blood* 66:249a.
23. Laurence J, Coleman M, Allen SL. Combnaiion chemotherapy of advanced diffuse histiocytic lymphoma with the six drug COP-BLAM regidmen. *Ann intern Med* 97:190-5.
24. Congo D, De vita V Jr, Durpey P et al. Randomized trial of Pro-MACE-MOPP (Day (D) 1,D) (PM) VS Pro-MACE-Cyta B OM (PC) In stage II-IV agressive non-Hodgkins lymphoma. *Proc Am Soc CI Oncol* 1987; 6:206.
25. Lee R, Cabanillas F, Bodey GP et al. A 10 year-update of CHOP-Bleo in the treatment of diffuse large cell lymphoma *Sein Hematol* 1987(Suppl 1); 24:2-7.
26. Heinz R, Long-term Follow-up of CHOP-trealed non-Hodgkin lymphoma of liigh grade malignancy. *Blut* 1990; 60:68-75.