

MİDE MALT LENFOMASI (MALTOMA) ve HELİKOBAKTER PİLORİ (HP) Gastric MALT lymphoma (MALTOMA) and Helicobacter pylori

Kadri Güven¹, Şebnem Gürsoy², Figen Öztürk³, Ali Ünal⁴, Ömer Özbakır⁴

Özet: Primer mide lenfoması, MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) adı verilen ve barsaklardaki Peyer plaklarına benzeyen dokudan gelişebilir. Midede MALT oluşumuna yol açan en önemli faktörün Helikobakter pilori (HP) infeksiyonu olduğu gösterilmiştir. Düşük evreli mide MALT lenfoması, nodal eşdeğerlerinden farklı olarak, uzun süre lokalize kalmaya meyillidir ve prognozu çok daha iyidir. Ancak yüksek evreli mide lenfomasına ilerleyebilir. Düşük evreli dönemlerinde HP infeksiyonu eradike edildiğinde, mide MALT lenfomasının semptomları, endoskopik ve histolojik bulguları gerileyebilmektedir. Bu ilişkinin tesbiti, mide lenfomasının etyolojisinde infeksiyöz bir faktör olarak HP'nin rolünü kanulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mide MALT lenfoması, Helikobakter pilori

Summary: Primary gastric lymphoma may be originated from MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) which resembles to Peyer's patches found in small intestine. It was shown that Helicobacter pylori infection is the most important precipitating factor for development of MALT. Low grade gastric MALT lymphoma tends to be localized for a long time and has a better survive than its nodal equivalents. But it may lead to high grade gastric lymphomas. The eradication of Helicobacter pylori infection at low grades causes to regression of symptoms, endoscopic, and histological findings of gastric MALT lymphoma. The detection of this relation proved the role of Helicobacter pylori infection as a factor for the etiology of gastric lymphoma.

Key Words: Gastric MALT lymphoma, Helicobacter pylori

Primer mide lenfoması, ektranodal lenfomaların sık görülen bir tipidir ve tüm gastrointestinal lenfomaların % 25'ini oluşturur (1). Bu oran ülkemizde 1990 yılı sonrasındaki çalışmalarda % 64 (14/22) ve % 70 (50/71) olarak bildirilmiştir (2,3). Primer mide lenfomaları, tüm mide kanserlerinin % 1-4'ünü meydana getirir.

Amerika'da primer mide lenfoması insidansında artış görüldüğü bildirilmektedir (4). Sebabi konusunda yorum yapılamamakla birlikte, 1973-1986 yılları arasında her iki cinste, yaşla değişmek üzere yaklaşık 2 misli artış tesbit edilmiştir.

Primer gastrointestinal lenfomalarla, nodal lenfomaların gastrointestinal sistemi sekonder

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
İç Hastalıkları. Y.Doç.Dr.¹, Araş.Gör.Dr.², Doç.Dr.⁴,
Patoloji. Doç.Dr.³.

Geliş tarihi: 5 Şubat 1996

olarak tuttıkları olguların ayırımında Dawson kriterleri kullanılmaktadır (1). Bu kriterler şunlardır :

- 1.Palpabl lenfadenopati olmamalıdır.
- 2.Kompüterize tomografi veya göğüs grafisinde, mediastinal lenfadenopati olmamalıdır.
- 3.Periferik kan yayması ve kemik iliği normal olmalıdır.
- 4.Hastalık laparotomi veya görüntüleme yöntemleri ile esas olarak gastrointestinal sistemde olmalıdır.
- 5.Varsa lenfadenopati bölgesel ve/veya retroperitoneal olmalıdır.
- 6.Direkt invazyon dışında karaciğer ve dalak tutulumu olmamalıdır.

Mukoza lenfoid dokusu (mucosa-associated lymphoid tissue-MALT) kavramı 1980'li yıllarda tarif edilmiştir. MALT, barsaklardaki Peyer plaklarına benzer bir lenfoid dokunun oluşumunu

ifade etmektedir. Normalde mide dokusunda lenfoid folliküller bulunmaz (5). Genta ve ark (6), herhangi bir şikayeti ve Helikobakter pilori (HP) infeksiyonu bulunmayan vakaların mide biyopsilerinde, lenfoid follikül de bulunmadığını göstermişlerdir. Mide gibi normalde tiroid, tükrük bezi ve akciğer de lenfoid doku içermezler. Buna karşılık tiroid bezinde Hashimoto tiroiditini, tükrük bezinde ise miyoepitelyal siyaladeniti (Sjögren sendromu) takiben MALT lenfoması gelişebileceği bildirilmiştir (5). Bu iki otoimmün antite, söz konusu organlarda, lenfoid doku birikimine yol açan bir antijenik uyarı oluşturmaktadır. Bir çok çalışma ile, mide mukozası için bu antijenik uyarıcının HP infeksiyonu olduğu ortaya konmuştur. HP infeksiyonlu tüm vakalarda, lenfoid folliküllerin oluştuğu gösterilmiştir (6). Lenfoid folliküller en sık antrum-küçük kurvatur ekseninde gelişmektedirler. Antrum-büyük kurvatur eksenine veya korpusta, daha az sayıda lenfoid follikül oluşmaktadır. HP infeksiyonu eradikasyonu ile lenfoid folliküller arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Aynı çalışmada HP infeksiyonu tedavisi ile antrumdaki lenfoid folliküllerin sayısı azalırken, korpustaki folliküllerde değişim olmadığı gösterilmiştir. Buna karşılık, HP'ye bağlı gastritle birlikte gelişen lenfoid folliküllerin, 4 haftalık eradikasyon tedavisi ile gerilediği ve mide histolojisinin normale döndüğü bildirilmiştir (7). Bu gözleme dayanılarak, HP eradikasyonundan sonra reaktif nodüllerin kaybolacağı, buna karşılık MALT lenfoması infiltratlarının ise sebat edeceği, böylece iki antite arasındaki ayırımın yapılabileceği öne sürülmüştür.

MALT zemininde, mide MALT lenfomasının (MALTOMA) gelişebildiği kabul edilmektedir. Mide lenfomalı 110 hastanın tamamında, MALT lenfomasının karakteristik özelliklerinin görüldüğü bildirilmiştir (8). HP infeksiyonu ile MALT oluşumu arasındaki sebep-sonuç ilişkisinden sonra, HP ile mide MALT lenfoması ilişkisi de geniş olarak araştırılmıştır (8-10). Wotherspoon ve ark (8), 110 mide MALT lenfomalı vakada, HP infeksiyonunu % 92 oranında tesbit etmiş ve bunun normal popülasyondaki % 50-60 HP(+)liğinden fazla olduğuna dikkat çekmişlerdir.

Parsonnet ve ark (9), primer mide lenfomalı 33 hastada % 85 oranında HP , buna karşılık kontrol grubunda % 55 HP (+)'liği bildirmişlerdir. Benzer şekilde, primer mide lenfoması oranı, HP prevalansının % 87 oranında tesbit edildiği İtalya'nın Feltre bölgesinde, karşılaştırmanın yapıldığı İngiltere'nin % 50-60 HP pozitifliği olan bölgelerine göre 13 misli daha sık bulunmuştur (10).

HP infeksiyonunun, MALT oluşumu ve bu dokudan da mide MALT lenfoması gelişebileceğini destekleyen önemli bir çalışmada, mide MALT lenfomalı hastaların tümör hücreleri in-vitro olarak, HP ile kültür ortamında karşılaştırılmış ve immünolojik cevaplar değerlendirilmiştir (11). HP'nin spesifik suşları ile karşılaştıklarında, neoplastik B ve nonneoplastik T lenfositlerin proliferere oldukları ve interlökin-2 (IL-2) reseptörlerinin ekspresyonunu artırdıkları tesbit edilmiştir. Bu reseptör artışının yanı sıra, tümör kaynaklı immüno globülin ve IL-2 salgıladıkları gösterilmiştir. Tümör hücresi içeren süspansiyon ortamından, T lenfositler uzaklaştırıldığında, lenfomatöz hücre proliferasyonunun ve IL-2 ekspresyonunun azaldığı görülmüştür. Bu bulgular B hücrelerinin aktivasyonu ve proliferasyonuna ait cevabın, HP'nin T hücrelerini spesifik olarak aktive etmesine ve IL-2 dahil olmak üzere sitokinlerin salınımına sekonder olduğunu düşündürmüştür. Mide dışı düşük evreli MALT lenfoması veya yüksek evreli mide lenfoması olan hastaların lenfoid hücrelerinde ise HP'ye karşı herhangi bir cevap oluşmadığı görülmüştür. Bu sonuç aynı zamanda HP eradikasyonunun, bazı düşük evreli mide MALT lenfomalarında regresyon oluşturabilmesi gözlemlerinin kaynağını da açıklamıştır (12,13).

I. Mide MALT Lenfoması Histopatolojisi (4) :

1. Düşük evreli mide MALT lenfoması: Çoğu düşük evreli mide MALT lenfomaları antrumda keskin sınırlı olmayan, kalınlaşmış bir veya daha fazla ülser ya da yüzeysel erozyon içeren inflamasyon alanları şeklinde gelişir. Histolojik özellikler MALT'a çok benzer. Reaktif non-neoplastik folliküller değişmez olarak mevcuttur.

Lenfoma hücreleri bölgedeki Peyer plaklarına benzeyen folliküllerin çevresini infiltre etmiş ve çevre dokulara yayılıp mide bezlerini tutarak, karakteristik lenfoepitelyal lezyonları oluşturmuştur. Tümör hücreleri tipik olarak, küçük veya orta büyüklükte, soluk sitoplazmalı ve sentrosit çekirdeğine benzeyen düzensiz çekirdekler içerirler. Düşük evreli mide MALT lenfoma hücrelerini tanımlamada sentrosit benzeri (centrocyte-like:CCL) terimi kullanılırsa da, hücreler karakteristikleri değişkendir ve daha ziyade küçük lenfositlere benzerler. Genellikle değişen sayıda, daha iri blastik hücreler mevcuttur.

Düşük evreli MALT lenfomada, epiteli döşeyen bez ya da kriplerin CCL agregatlarla invazyonu ile oluşan lenfoepitelyal lezyonlar epitelyal yıkım ile birlikte. Mide MALT lenfomasında plazma hücre farklılaşması sıktır. Ancak reaktif plazmositik infiltrasyonla karışabilir ve ayırım için immünohistokimyasal inceleme gerekebilir.

Düşük evreli mide MALT lenfoması sıklıkla multifokaldır. Esas tümör sahası dışında, küçük odaklar bulunabilir. Düşük evreli mide MALT lenfoması tanısında, histolojik skorlama önerilmektedir (Tablo I)(12).

Tablo I. Düşük evreli mide MALT lenfomasında histolojik skorlama.

Evre	Tanım	Histolojik özellikler
0	Normal	LP'da dağınık plazma hücreleri. LF yok.
1	Kronik aktif gastrit	LP'da küçük lenfosit kümeleri. LF yok. LEL yok.
2	Kronik aktif gastrit ve LF oluşumu	Belirgin LF ve plazma hücreleri. LEL yok.
3	LP'da şüpheli (muhtemelen reaktif) lenfoid infiltratlar	LF'leri çevreleyen ve LP'da yaygın ve kısmen epitelde belirgin küçük lenfosit infiltrasyonu.
4	LP'da şüpheli (muhtemelen reaktif) lenfoid infiltratlar, muhtemelen lenfoma	CCL hücrelerin LP'da yaygın ve LF'i çevreleyen infiltrasyonu.
5	Düşük evreli MALT lenfoma	CCL hücrelerin lamina propriada yaygın infiltrasyonu ve belirgin LEL.

LP : lamina propria, LF : lenfoid folliküller, LEL : lenfoepitelyal lezyon, CCL : sentrosit benzeri (centrocyte-like).

2. Yüksek evreli mide MALT lenfoması: Bir çok yüksek evreli mide MALT lenfomasının daha önceki aşamalarında, düşük evreli MALT lenfoması evresinden geçtiği tesbit edilebilir. Bu evreler bazan o denli içiçedir ki, olgunun yüksek evreye ait hücreler içeren düşük hücreli mi, yoksa sadece yüksek evreli mi olduğuna karar vermek zor olabilir. Genelde kabul edilen, kolonize folliküller dışında transforme blastik hücrelerin kümeler veya tabakalar oluşturması halinde, mide MALT lenfomasının yüksek evreli olarak değerlendirilmesi gerektiğidir. Yüksek evreli

vakaların bir kısmında ise, düşük evreli mide MALT lenfomasının karakteristik reaktif follikülleri veya lenfoepitelyal lezyonlarına rastlanmaz. Yüksek evreli mide MALT lenfomasını , diğer nodal eşdeğerleri olan yüksek evreli lenfomalardan ayırt ettirecek histolojik veya sitolojik özellik yoktur. Tümör hücreleri sentroblast veya plazmoblastlara benzerler ve bazan değişen sayıda çok çekirdekli eksantrik görünüm arzederler. Bu vakalarda kolonize folliküller dışında, karışık şekilde transforme hücre kümelerinin varlığı tesbit edilir (5).

II. Mide MALT lenfomasında immünohistokimya: Mide lenfomalarının büyük çoğunluğunu B hücreli lenfomalar oluşturur (1,4,5). İmmünohistokimyasal çalışmalar, lenfoepitelyal lezyonları oluşturan sentrosit-benzeri (CCL) hücrelerin KB61 pozitif olduğunu göstermiştir. Bu hücreler B hücre antijenlerinden; CD19, CD20, CD21, CD22 ve CD 35 eksprese ederlerken, CD5 ve CD10 (-) 'tirler. Follikül merkezinden gelişmiş non-Hodgkin nodal lenfomalarının karakteristik özelliği bcl-2 geni rearanjmanıdır. Bu genin rearanjmanında, 14:18 kromozomal translokasyonun neticesinde, uygunsuz bcl-2 geni ekspresyonu söz konusu olur. Bu gen rearanjmanı mide MALT lenfomasında nadiren tesbit edilebilir (1). Primer intestinal lenfomalarda ise bcl-2 geni rearanjmanı % 22 oranında bulunmuştur . Yüksek evreli 12 mide MALT lenfomalı hastanın altı tanesinde c-myc geni rearanjmanı tesbit edildiği bildirilmiştir (1). Bu bulgular, histopatolojik olarak homojen tümörlerde, heterojen moleküler anormallikler bulunabileceğini göstermektedir.

III. Mide MALT lenfomasının klinik ve endoskopik özellikleri ile prognozu: Düşük evreli mide MALT lenfomalı hastalarda epigastrik ağrı, dispepsi, bulantı, kusma, hematemez ve kilo kaybı bildirilmiştir (12,13). Endoskopide ; antral mukozada anormal granüler görünümler, antral gastrit, küçük antral erozyonlar, fundal gastrit ve nodüler veya nodülsüz ülserler görülebilir. Lenfoid nodüller, sıklıkla mukozanın derinlerinde bulduklarından endoskopik biyopsi materyellerinde tanı zor olabilir (7). Bu nedenle özellikle erken vakalarda, tanı için endoskopi veya biyopsileri tekrarlamak gerekebilir. Düşük evreli mide MALT lenfoması, HP (+) folliküler gastritle karışabilir. Skoring sistemi ile değerlendirmeye rağmen, şüpheli kalan vakalarda, immünohistokimyasal veya moleküler metodlarla, B hücre monoklonalitesi gösterilerek tanı teyit edilmelidir. Düşük evreli mide MALT lenfoması, genellikle uzun süre lokalize kalmaya meyillidir (stage IE veya stage IIE). Otuzbir aya varan takip dönemlerinde progresyon göstermediği tesbit edilmiştir (12). Kemik iliği ya da uzak yayılım son derece yavaştır. Bu özellikleri sebebiyle, düşük evreli nodal lenfomaların aksine, lokal tedavilere cevap son derece iyidir. Düşük evreli mide MALT lenfomasında 5 yıllık yaşam oranı % 92 olarak bildirilmektedir (14). Benzer şekilde, yüksek evreli mide MALT lenfomasında da, prognoz nodal

eşdeğerine göre daha iyidir.

IV. Tedavi: Düşük evreli mide MALT lenfomasında, HP eradikasyonu ile lenfomanın gerilediği gösterilmiştir (12,13). HP (+) düşük evreli mide MALT lenfoması olan altı hastalık bir seride, tedavi olarak 1 hastada omeprazol+ampisilin , 5 hastada ise ampisilin ve metronidazol veya bizmut bileşiği kullanılmıştır. Altı hastadan beşinde eradikasyon sonrası tekrarlanan biyopsilerde lenfomanın kaybolduğu bildirilmiştir (12).

Endoskopisinde küçük kurvaturda, 10 cm'lik iri nodül ve ortasında 3 cm'lik kanayan bir ülser ile, antrumda 4 cm'lik kitle içinde 2 cm ülseri bulunan ve stage IE, düşük evreli mide MALT lenfoması tanısı konan bir hastada; bizmut subsalisilat, tetrasiklin ve omeprazol ile 2 hafta içinde semptomların, 6 haftalık tedavi sonrasında ise endoskopik bulguların tamamen düzeldiği bildirilmiştir (13). HP infeksiyonu hala devam eden hastada, ilave 2 haftalık klaritromisin, metronidazol ve bizmut subsalisilat tedavisi ile HP eradike edilmiştir. Ancak immünohistokimyasal yöntem ile mukozanın normal görünümüne karşılık, monotipik plazma hücreleri içeren bir odağın hala kaldığı gösterilmiştir. Takibinin dokuzuncu ayında hasta asemptomatik ve endoskopisi normal olarak bildirilmiştir.

Bu bilgilerin varlığı, mide lenfomasının infeksiyöz bir hastalık olup olmadığı sorusunun sorulmasına sebep olmuştur (15). Bir başka MALT lenfoma örneği olan immünoproliferatif ince barsak hastalığının (İPSİD), hem düşük evreli mide MALT lenfoması ile birçok benzer histolojik özellikler taşıması, hem de her iki hastalıkta erken döneminde, geniş spektrumlu antibiyotiklerle remisyonlar ve hatta kür sağlanabilmesi, MALT lenfoma patogeneğinde HP'nin rol oynayabileceği konusunda delil oluşturmaktadır. Lenfomanın etyolojisi de muhtemelen tüm diğer kanserler gibi multifaktöryel olmakla beraber, bu sorunun mevcut cevabı şudur : " kısmen, evet ".
Sonuç olarak, primer mide lenfomalarının bir kısmını mide MALT lenfoması oluşturur. Düşük evreli mide MALT lenfoması, nodal lenfomaların aksine, uzun süre lokalize kalabilir. Erken evrede, antibiyotik tedavisine iyi cevap verebilir. Aynı zamanda yüksek evreli mide lenfoması için prokürsör bir lezyondur.

KAYNAKLAR

1. Smith MSH. Gastrointestinal lymphoma. In: Misiewicz JJ, Pounder RE, Venables CW, (eds). *Diseases of the Gut and Pancreas*. Blackwell Scientific Publ, Oxford 1994, pp 979-987.
2. Ünal A, Patiroğlu TE, Sağlam A, Özbakır Ö. Primer gastrointestinal non-Hodgkin lenfomalar. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1993; 4: 104-107.
3. Doğusay G, Tüzüner N. Gastrointestinal kanal lenfomaların sıklığı ve klinikopatolojik özellikleri. *Endoskopi* 1993 ; 3: 5-13.
4. Severson RK, Davis S. Increasing incidence of primary gastric lymphoma. *Cancer* 1990; 66; 1283-1287.
5. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphoma. *Hum Pathol* 1994; 25: 1020-29.
6. Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993; 24 ; 577-583.
7. Stolte M. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric MALT- lymphoma. *Lancet* 1992; 339; 745-746.
8. Wotherspoon AC, Hidalgo CO, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338; 1175-1176.
9. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330:1267-1271.
10. Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A, De Boni M, Isaacson PG. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet* 1992; 339: 834-835.
11. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342; 571-574.
12. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342; 575-577.
13. Weber DM, Dimopoulos A, Anandu DP, Pugh WC, Steinbach G. Regression of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with antibiotic therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol* 1994; 107: 1835-1838.
14. Cogliatti SB, Schmid U, Schumacher U, et al. Primary B-cell gastric lymphoma: A clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterol* 1991; 101; 1159-1170.
15. Isaacson PG, Spencer J. Is gastric lymphoma an infectious disease? *Hum Pathol* 1993; 24 : 569-570.