



GIS LENFOMALARI

Tanı ve tedavi yaklaşımları

Dr. Mustafa ÇETİN
ERCİYES HEMATOLOJİ-2009



Gündem

- Başvuru,
- Tanı,
- Sınıflandırma
- Patoloji
- Tedavi yaklaşımları



BAŞVURU VE TANI

NHL'da neler değişiyor.

Arch Intern Med 2008; 168: 469-476

- Grup: GCRC (German Cancer Research Center)
- Yaşam Analizi:
- SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results)
- 1990- 2004
- 5 yıllık yaşam %50,4 > %66,8
- 10 yıllık yaşam %39,4 > %56,3
- Rituximab ?, HIV tedavisindeki gelişmeler ?



Çok Merkezli Alman Çalışması: GIT NHL 01/92

371 hastalık bir seride

- Mide %75
- İnce barsak (jejunum dahil) %9
- İleoçekal bölge %7
- Diffüz kolon %1
- Rektum %2

PRİMER GİS LENFOMALARINDA EVRELEME

Evre I : Gİ'al kanalda sınırlı tek veya devamlılığı olmayan çok lezyon

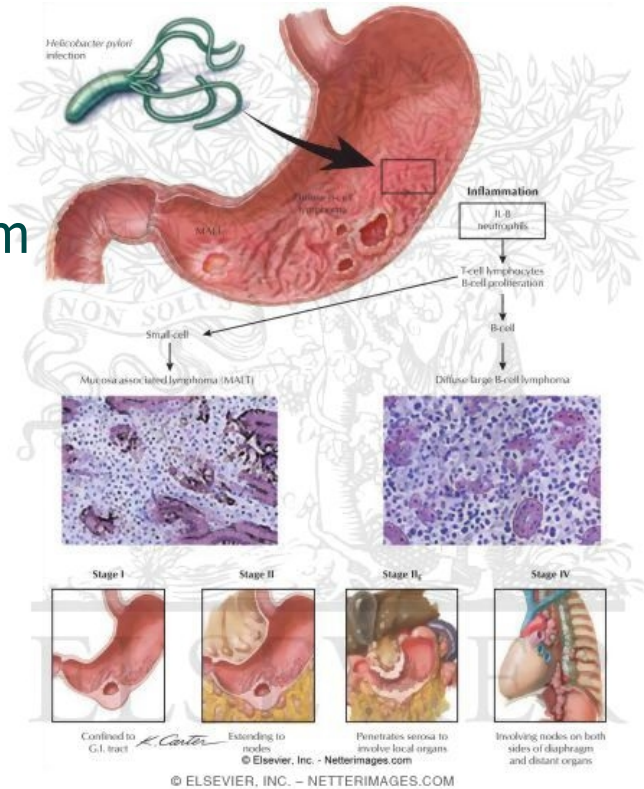
Evre II : Primer Gİ'al bölgeden abdomene yayılım

- II₁ lokal nodal tutulum
- II₂ uzak nodal tutulum

Evre II_E : Komşu organ ve dokulara serozal yolla penetrasyon

- II_E(pankreas), II_E(kolon), II_E(karın arka duvarı), vb

Evre IV : Supradyafragmatik nodal veya yaygın ektranodal tutulum



Ann Oncol 5:397-400; 1994



Mide Lenfomaları

Şikayetler

- Epigastrik rahatsızlık
- Anoreksi
- Kilo kaybı
- Bulantı-kusma
- GİS kanamsı (gizli)
- Erken doyma



Mide Lenfomaları

Endoskopik Değerlendirme

- Polipoid kitle (ülser $\pm$)
- Benign görünümlü ülserler
- Noduller
- Mukozal katlantılar (serebriform)



Mide Lenfomaları

- MALT (Western) Mide Lenfoması
(ekstranodal marjinal zon B hücreli)
- Diffüz Büyük Hücreli Mide Lenfoması



Mide Lenfomaları-MALT

- H. Pilon enfeksiyonu ile ilişkilidir
- Unifokal-ülser- protruze(polipoid-eksofitik) sıktır
- Multifokal-diffüz lezyonlar nadirdir
- Antrum ve prepilorik bölgede sıktır
- Fundus ve kardiya tutulumu nadirdir.
- İleri vakalarda yakın bölge (direk yayılım ile organ penetrasyonu) ve mezenterik tutulum, gözlenebilir.



Mide Lenfomaları-MALT

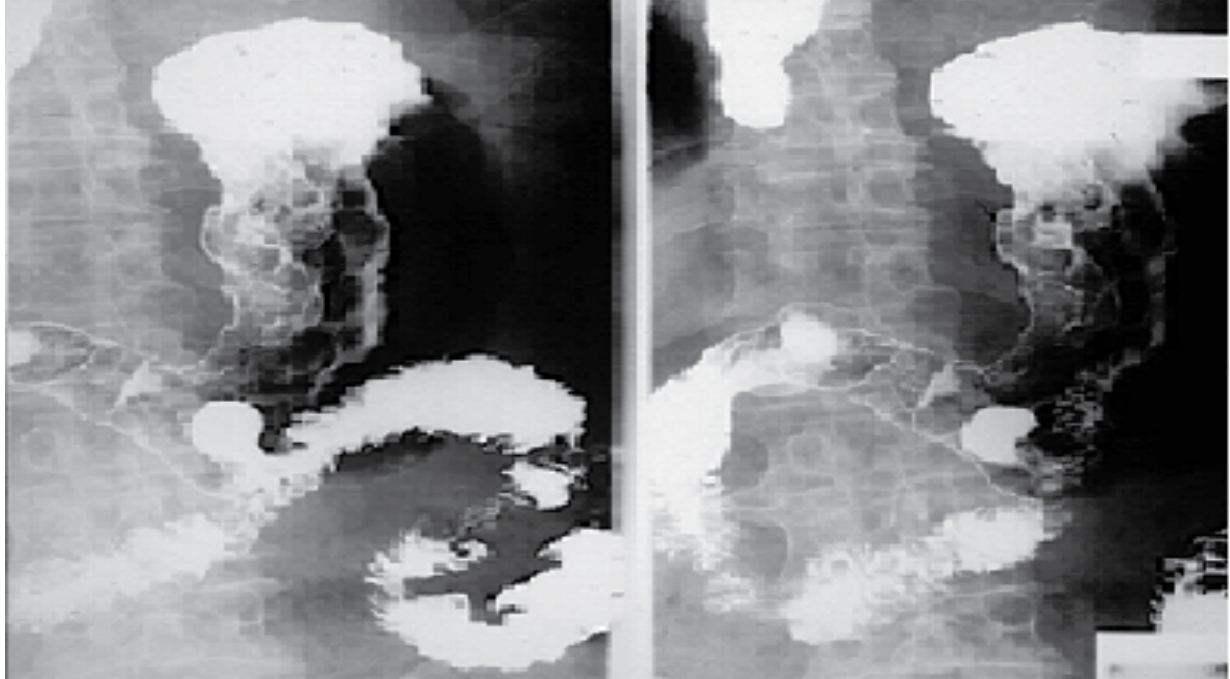
- Non-neoplastik reaktif lenfoid folliküllerin küçük–orta boy sentrositlerce kuşatılması ve gastrik bezleri invazyonu ve destrüksiyonu “**Lenfoepitelyal Lezyon**” karakteristiktir.
- İmmuno histokimyasal çalışmalar B hücre fenomeni gösterir.



Mide Lenfomaları-DLBCL

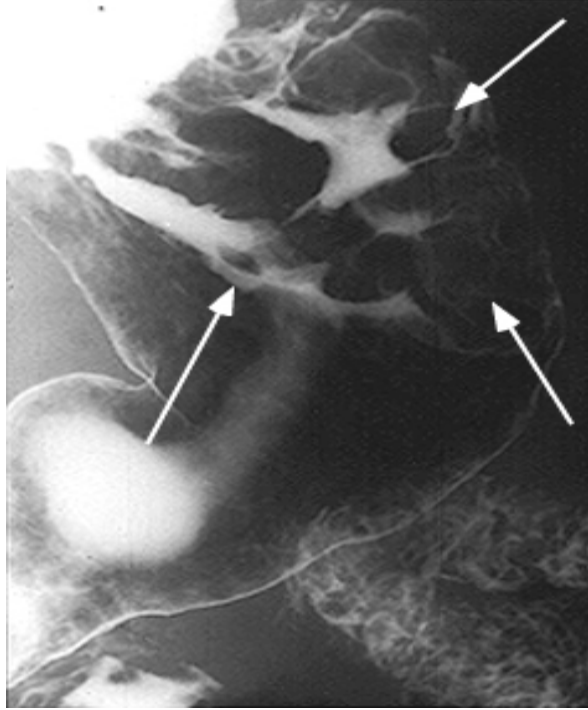
- Sentroblastik ve plasmablastik hücreler folliküllerin dışında toplanır
- Reaktif folliküler ve lenfoepitelyal lezyon izlenmelidir.
- Yoksa; nodal DLBCL taranmalıdır.

Mide Lenfomaları



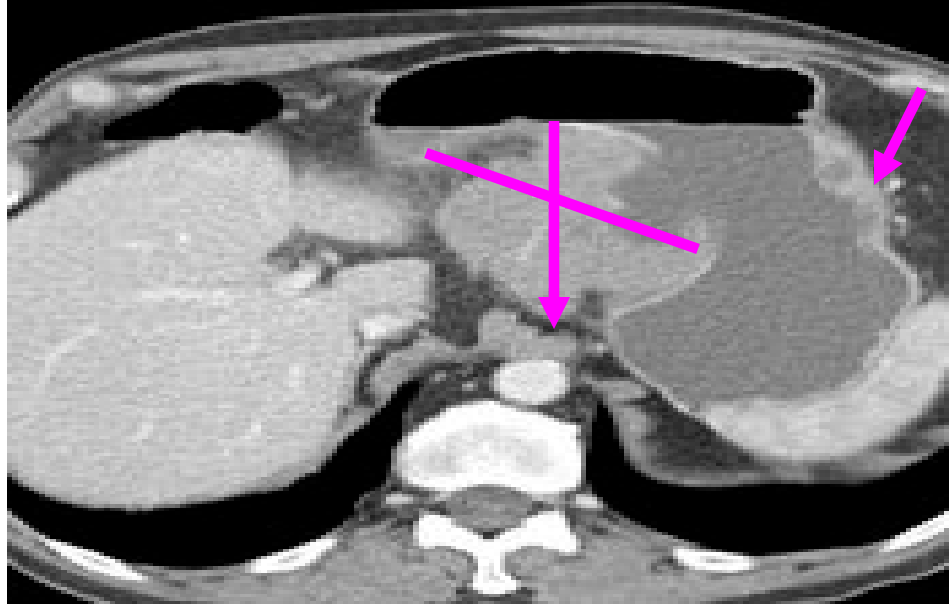
GİS MALT lenfomalı hasta; tüm midede yaygın noduler
(çift kontrast baryum grafisi)

Mide Lenfomaları



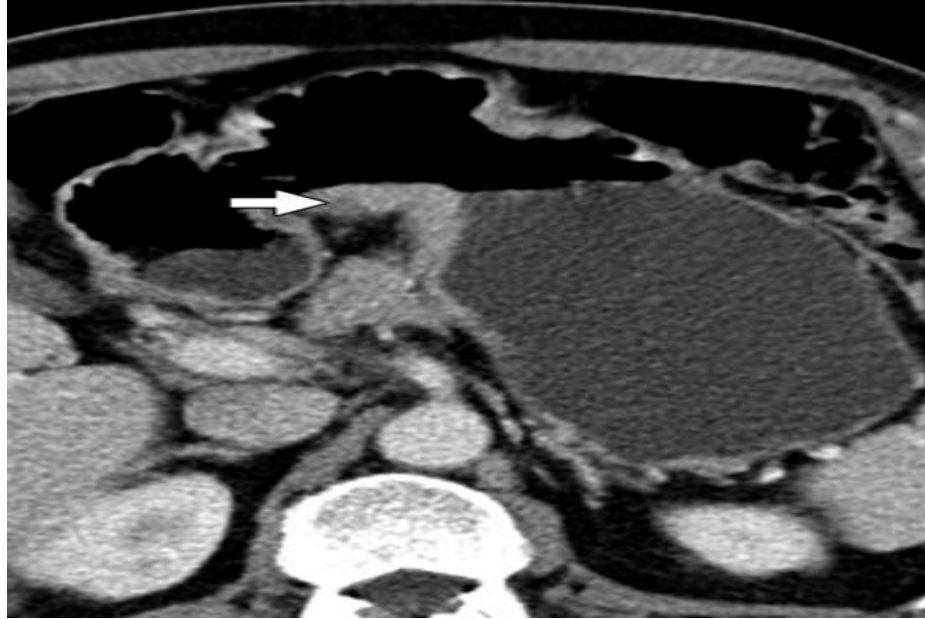
Üst GİS incelemede mide dokusunda katlanmalar, yoğun ve düzensiz kalınlaşmalar (oklar)

Mide Lenfomaları



Tipik mide lenfoması; mide duvarında kalınlaşma (2-4cm) tümörün mide duvarı boyunca yandan ve submukozal yayılımı

Mide Lenfomaları



56 yaşında erkek hasta (MALT Lenfoma): CT'de mide angulusta sirküler büyüme lezyonu ile Mide Ca taklit ediyor. GİS lenfomalarda çoğu zaman lumen daralması yoktur.

Mide Lenfomaları

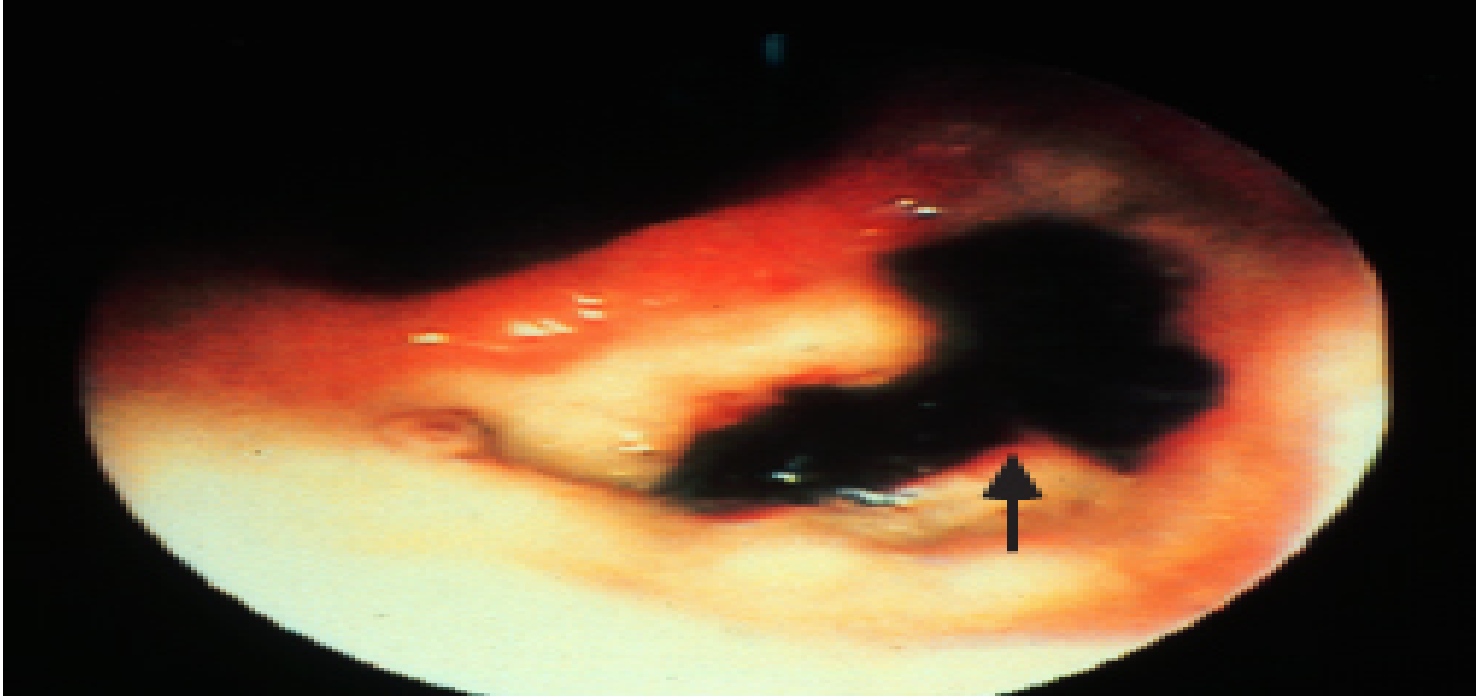


Mide fundusunda malign ülser

Mide Lenfomaları

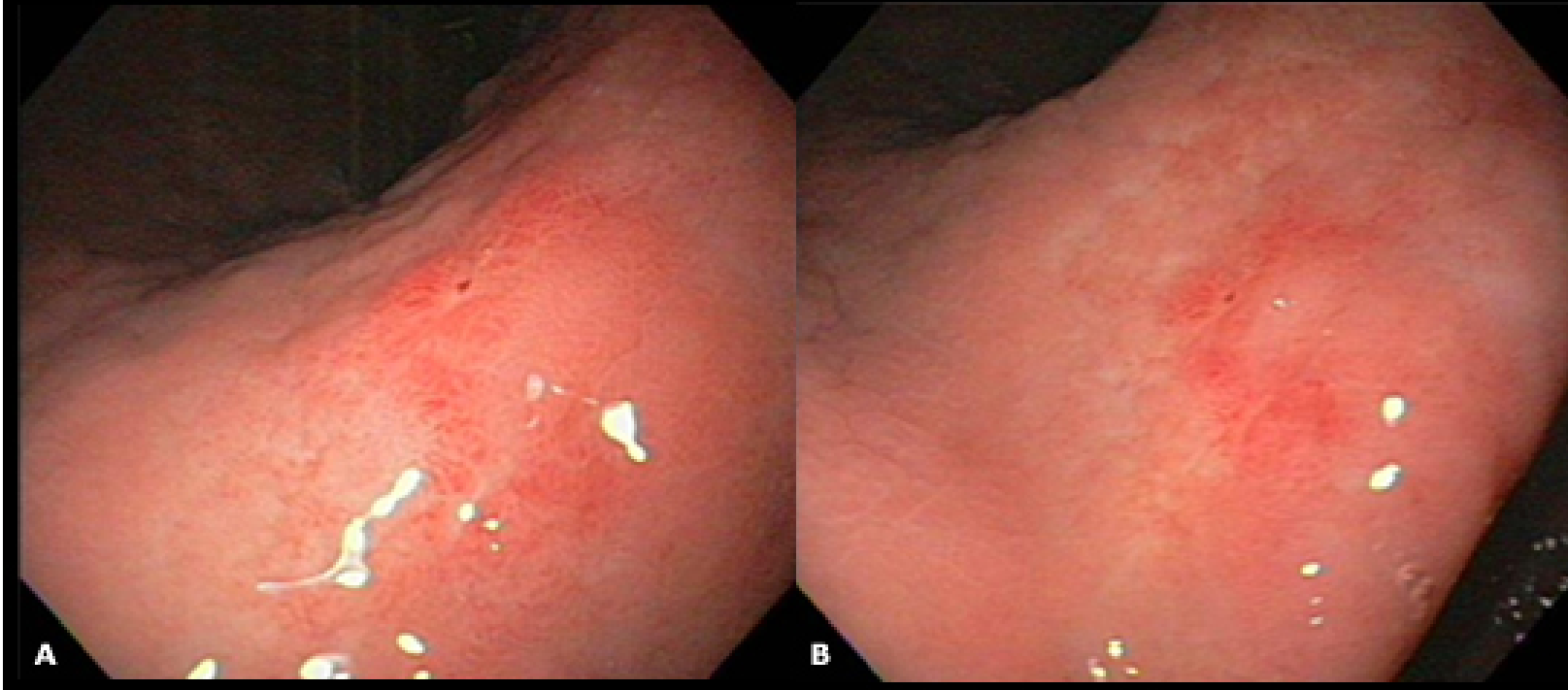


Mide Lenfomaları



Mide antrum bölgesinde benign görünümlü derin ülser krateri ve yakında büyük kant pıhtısı ile birlikte taze kanama odağı.
Histoloji MALT lenfoma ile uyumlu

Mide Lenfomaları



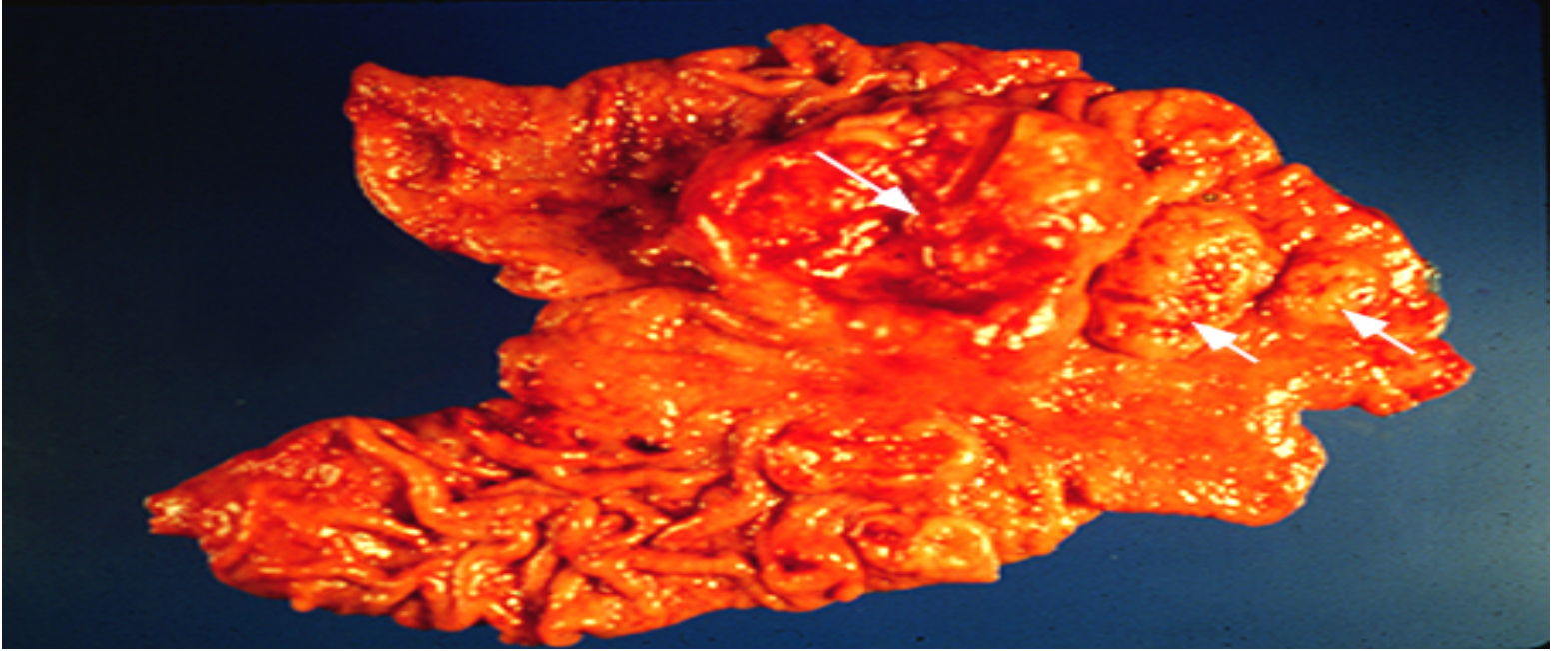
Üst endoskopide yüzeyel ülserler ve incisura'yı çevreleyen eritem, mukozal kalınlaşma,
Histoloji MALT lenfoma ile uyumlu

Mide Lenfomaları



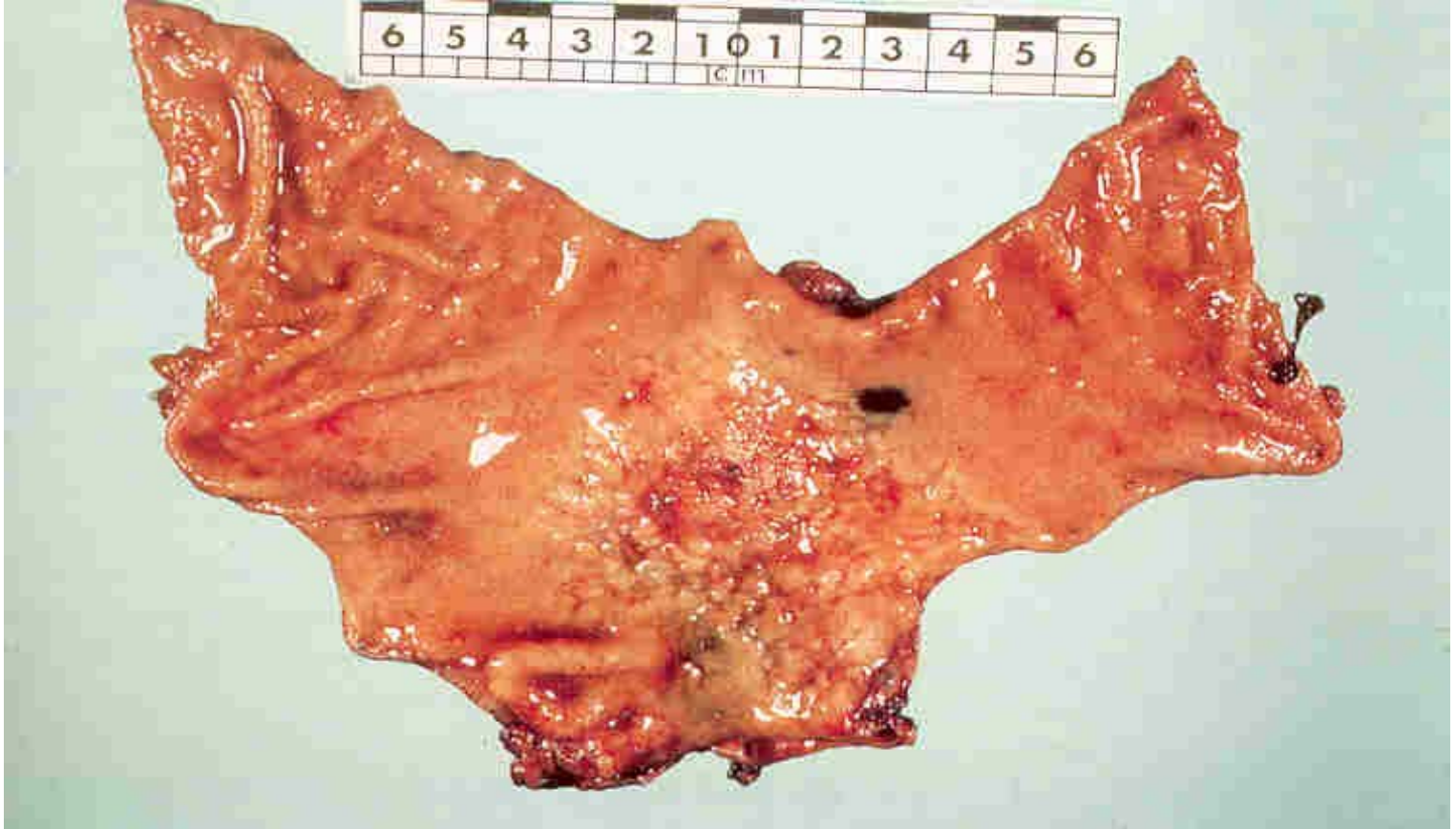
Longitudinal kesi "Yüksek dereceli MALTOMA: annüler ülserler ve infiltrasyonu ile mide duvarında kalınlaşma

Mide Lenfomaları

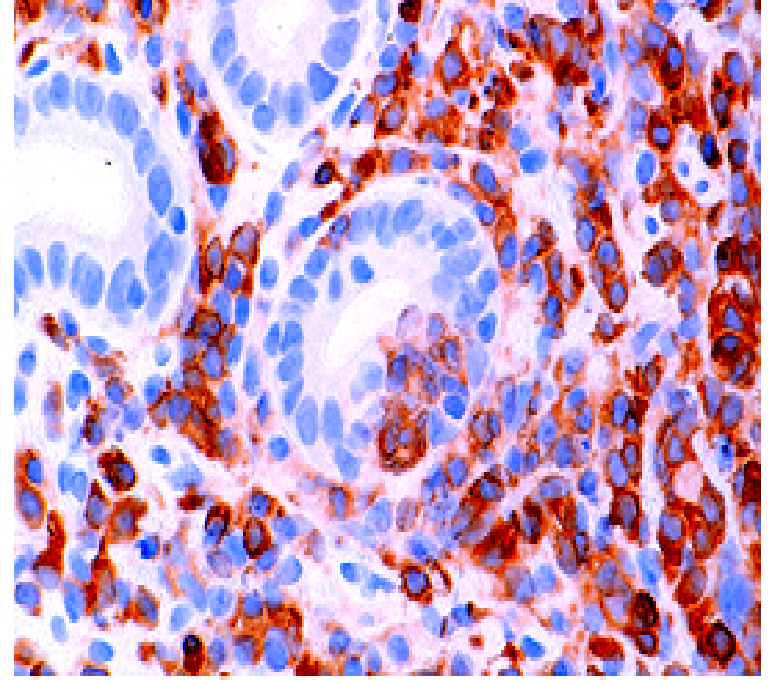
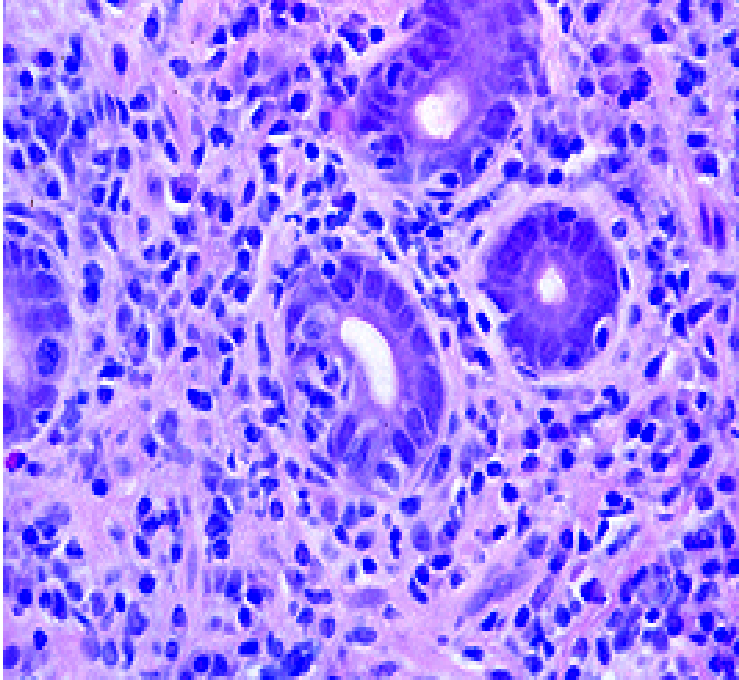


Mide MALTOMA: karsinom benzeri ülser lezyon(büyük ok)
yakın mukozada çeşitli büyüklükte noduller(küçük oklar)

Mide Lenfomaları

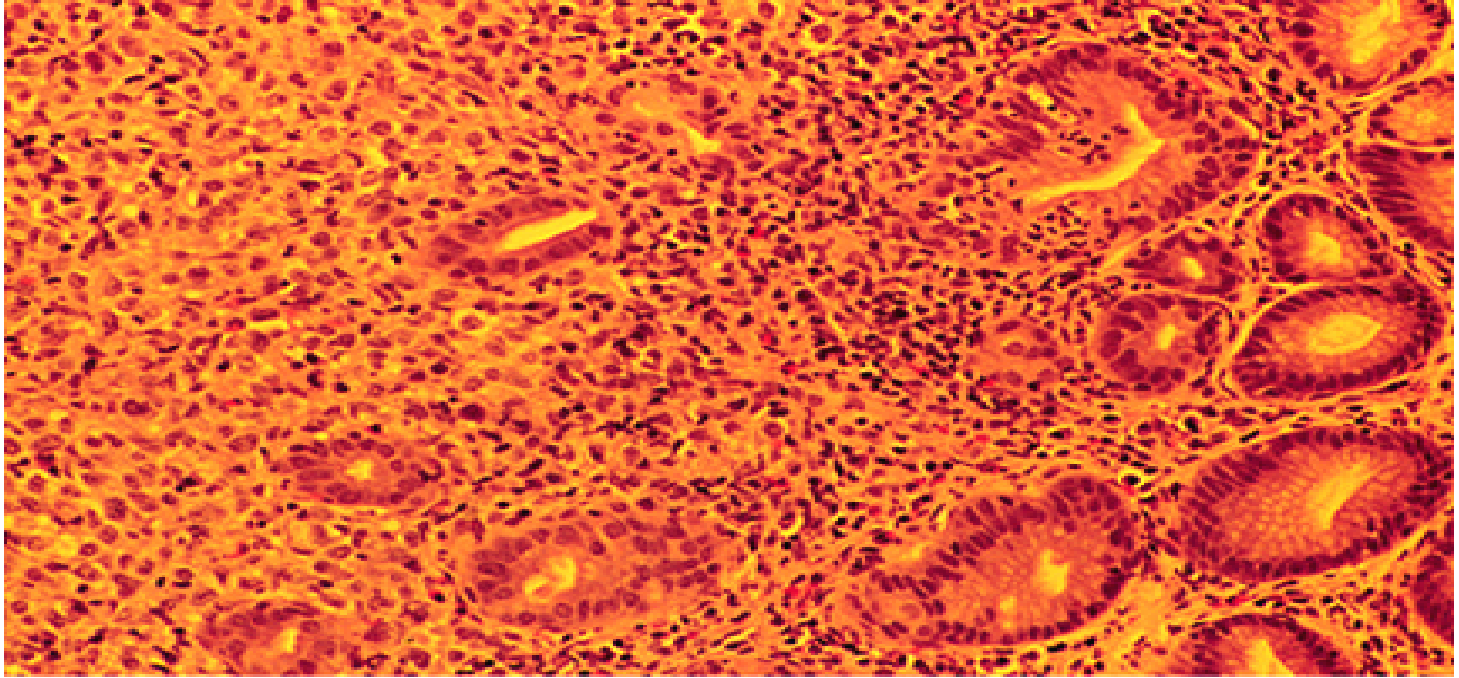


Mide Lenfomaları



Düşük Dereceli B Hücreli Lenfoma (Mide MALT): lenfoma hücrelerinin bezleri infiltrasyonu ve işgali ile bezlerin kaybolması. (Lenfoepitelyal lezyon). Monoklonal CD20+ B hücrelerinin infiltrasyonu

Mide Lenfomaları



Yüksek Dereceli Mide DLBC Lenfoması: monoton mononükleer hücre infiltrasyonu midenin histolojik yapısında bozulma,



BARSAK LENFOMALARI

- IPSID Lenfomalar (Akdeniz tipi MALT)
(immunoprpliferatif small intestin disease)
- Non-IPSID Lenfomalar (Batı tipi MALT)



BARSAK LENFOMALARI

IPSID Lenfomalar (Akdeniz tipi MALT)

- Genç erişkinlerde ve erkeklerde siktır
- Karın ağrısı, kilo kaybı, malabsorbsiyon, kronik diyare, clubbing, ayak ve bilek ödemi ile tanınır.
- Düşük sosyo ekonomik durumlar
- HLA Aw19, B12, A19 haplotipleri ile ilişkilidir.
- Proksimal ince barsakta genellikle diffüz bazan yamalı lezyonlar saptanır



BARSAK LENFOMALARI

IPSID Lenfomalar (Akdeniz tipi MALT)

- Alfa Ağır Zincir Paraproteinemi %75
- Diffüz bazan kaldırım taşı yamalı infiltrasyon
- Proksimal ince barsak tutulumu sıktır
- Laktoz İntoleransı
- Asit
- Ateş
- Organomegali olabilir



BARSAK LENFOMALARI

Non-IPSID Lenfomala (Batı tipi MALT)

- Orta yaş (~37yaş) ve çoğunlukla erkeklerde
- Açıklanamayan karın ağrısı ile birlikte abdominal kitle, tıkanma ve perforasyonla tanınır.
- Çoğunlukla laparotomi ile unifokal lezyon,
- Laparotomi ile tanı sırasında en-block resection yapılması tavsiye edilir.
- Distal ince barsakta sıklıkla tutar



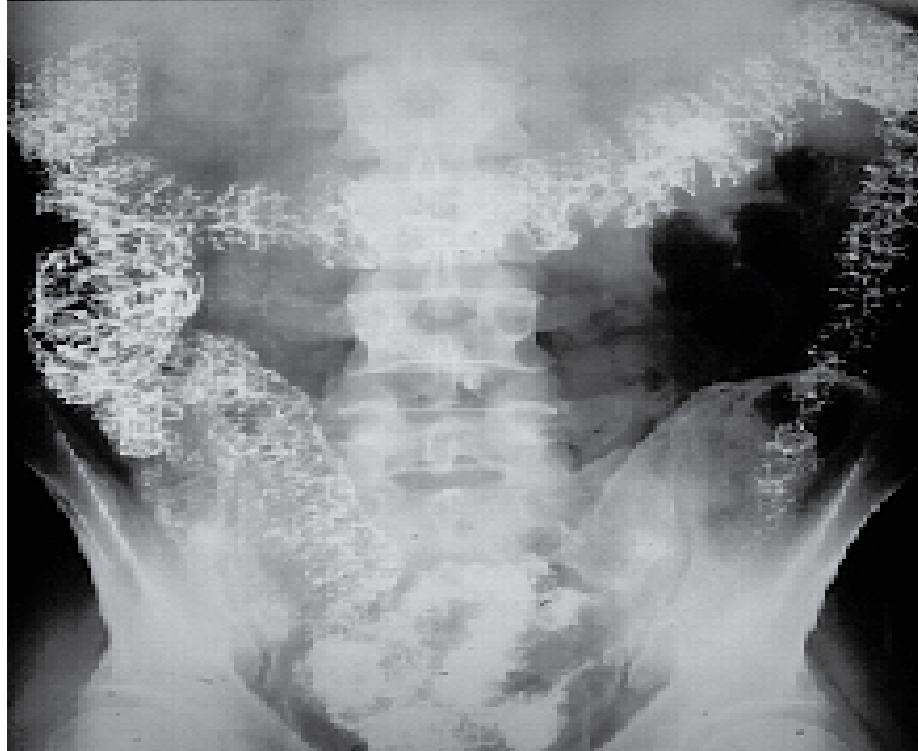
BARSAK LENFOMALARI

Non-IPSID Lenfomala (Batı tipi MALT)

Eşlik Eden Durumlar

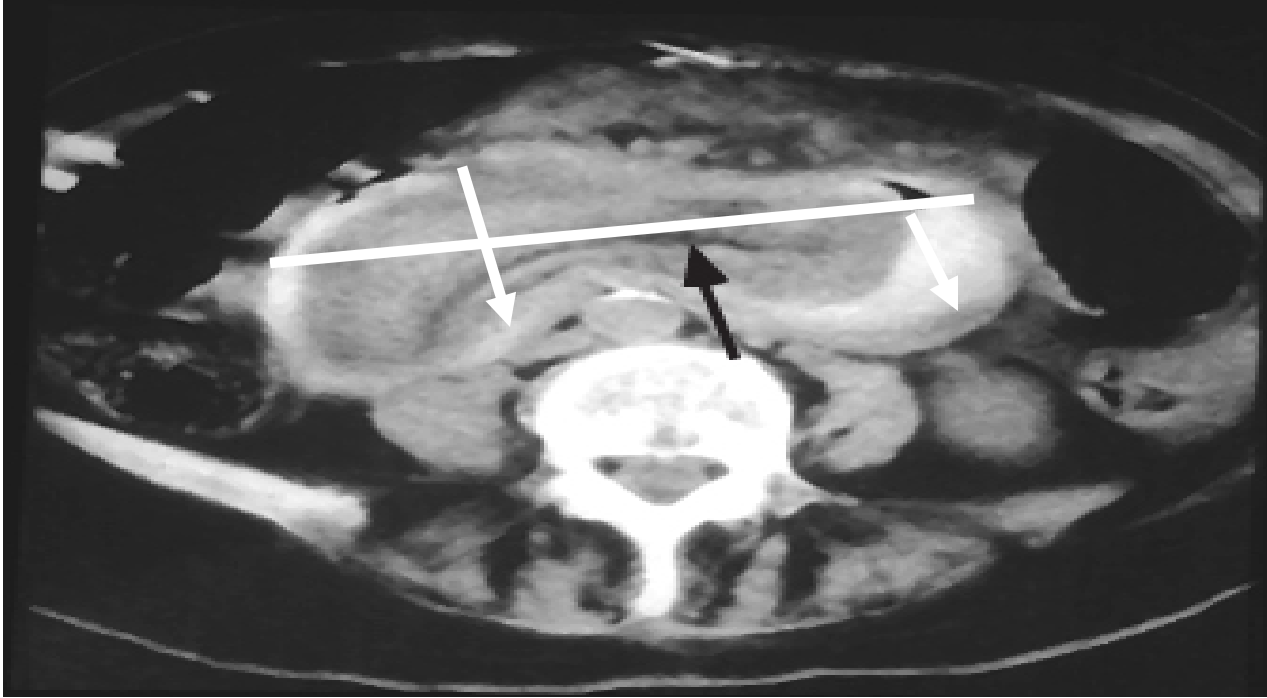
- Otoimmün Hastalıklar
- AIDS
- Uzun Süreli İmmunosupresyon
- Crohn Hastalığı
- Radyasyon Tedavisi
- Noduler lenfoid Hiperplazi

BARSAN LENFOMALARI



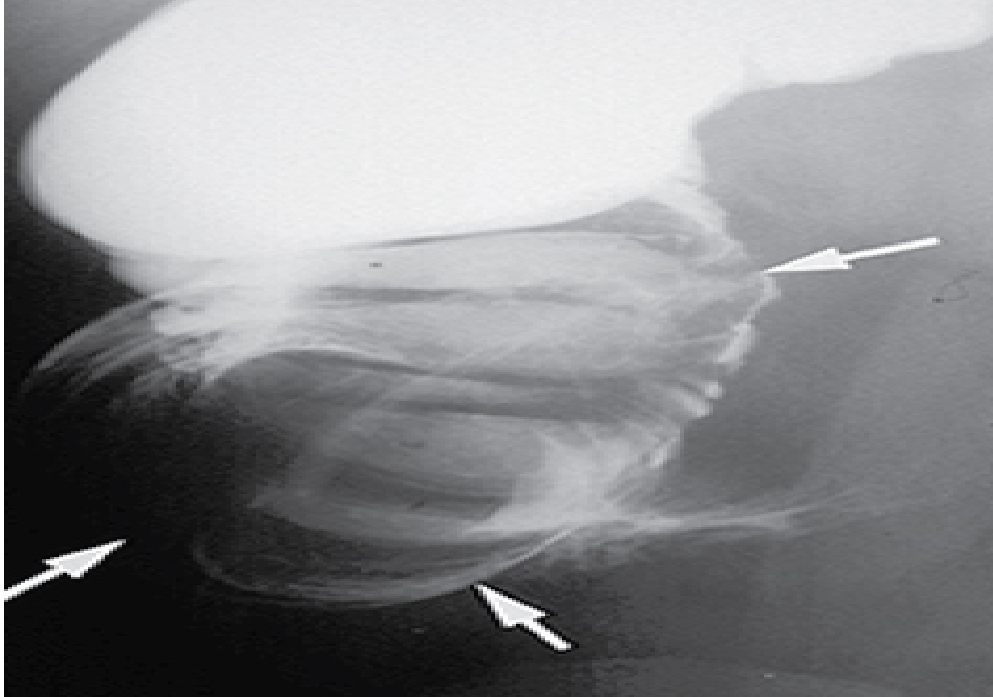
**BARYUM BOŞALTIDIKTAN SONRA TÖM KOLON VE İLEUMDA DİFFÜZ
NODULLER (HİSTOPATOLOJİ: NON HODKING LENFOMA)**

BARSAK LENFOMALARI



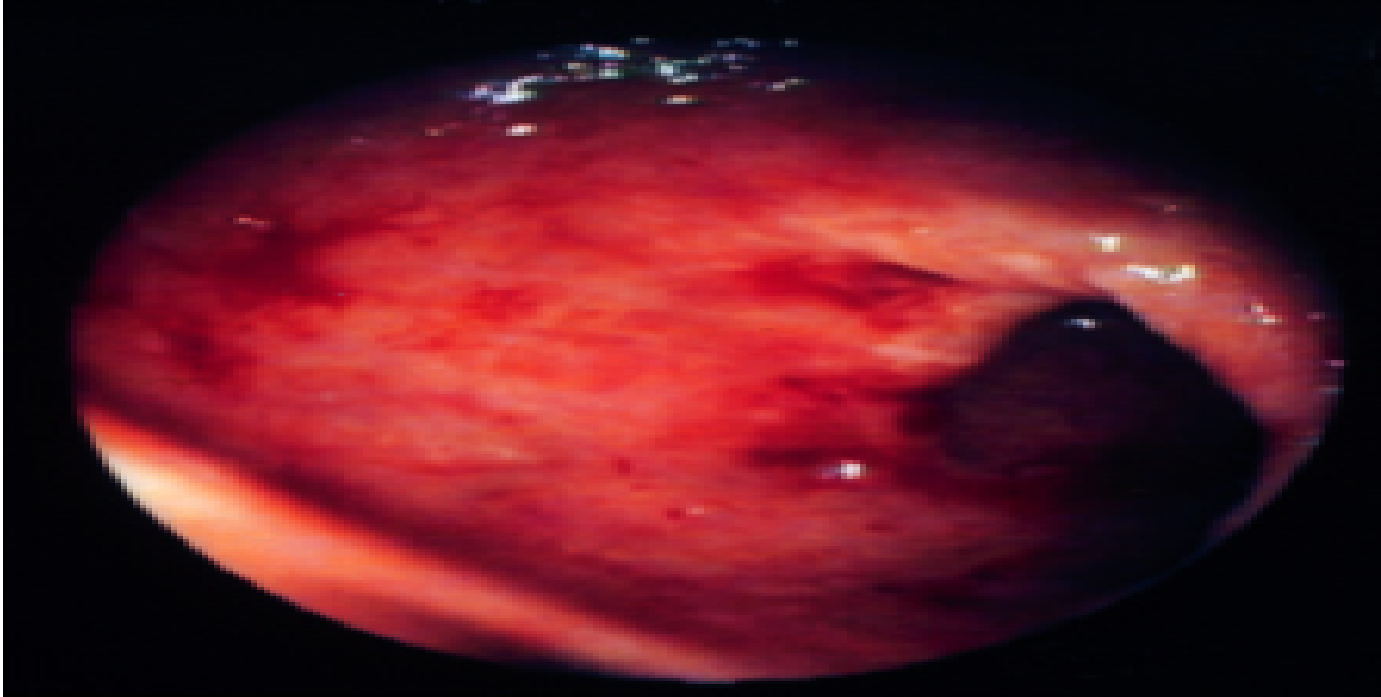
ABDOMİNAL CT: İNCE BARSAK DİSTANDÜ LOOP LUMENİNDE KİTLE.
İNTRALUMİNAL KİTLE İÇİNDE MEZENTERİK YAĞ ALANLARI.
(İNCE BARSAK İNTUSEPSİYON)

BARSAK LENFOMALARI



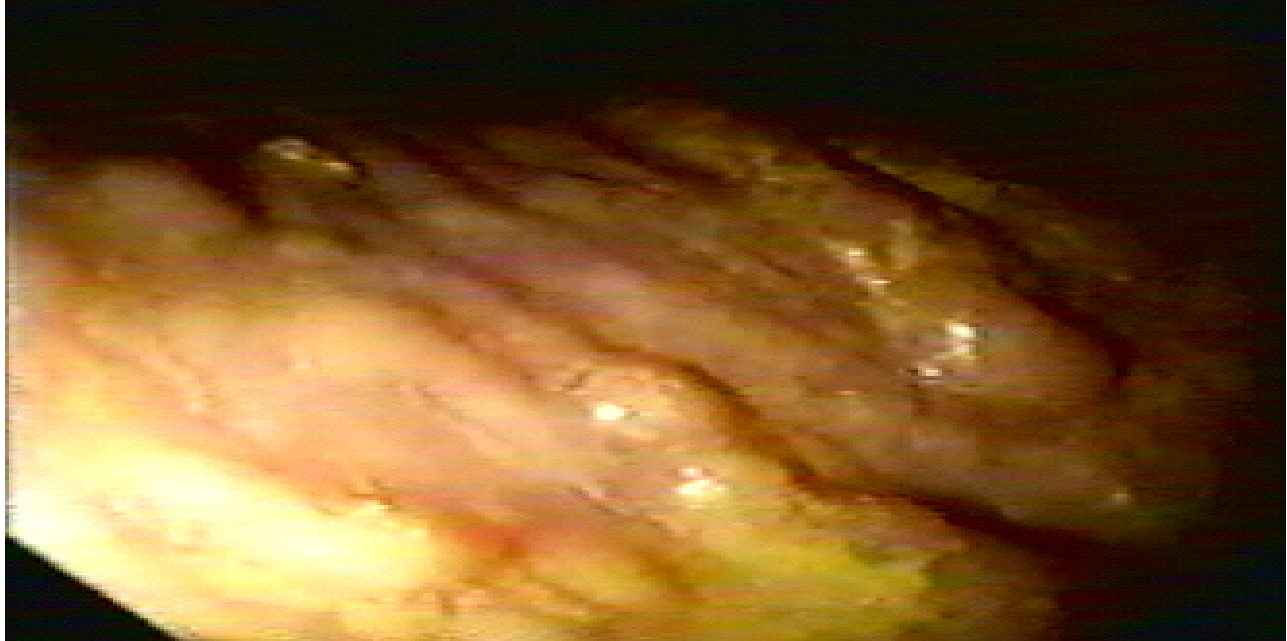
ÇEKUMDA BÜYÜK YUMUŞAK DOKU KİTLESİ (OKLAR)
İNTUSEPSİYONA SEBEP OLUYOR.
[TERMİNAL İLEUM LENFOMASI]

BARSAK LENFOMALARI



ENDURE KOLON MUKOZASI DAĞINIK ÜLSERLER İNFLAMATUAR
HASTALIK DÜŞÜNDÜRMEKTE.. TANI: LENFOMA

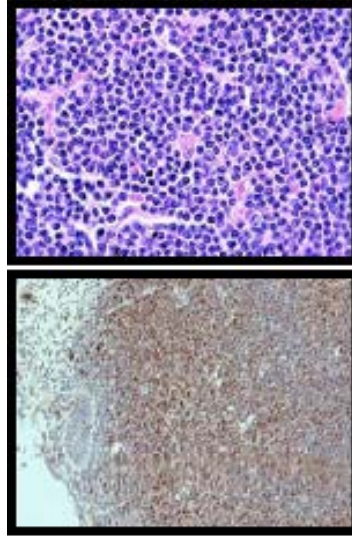
BARSAK LENFOMALARI



**KİLO KAYBI-ANEMİ İLE BAŞVURAN 95 YAŞINDA HASTA,
BİYOPSİ SONUCU:LENFOMA**

GIS: MANTLE HÜCRELİ LENFOMA

CD 19/20/22+CD5+
FMC7+, HLA-DR++
SIg++, $\lambda > \kappa$
Cyclin D1+
Cd10, Cd23 ve
BCL-6 negatif



NHL %6,

K/E oranı=3:1

Ortanca yaş:63

B semptomu <%50

Ekstranodal tutulum %90: GIS, KI, KC,

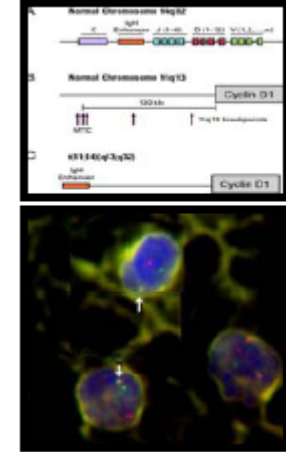
Genetik belirteç

Sitogenetik %70

T(11;14) (q13;q32)

FISH >%95

PCR%40



GIS de

Makroskobik polipler±

Lezyon (-) ise

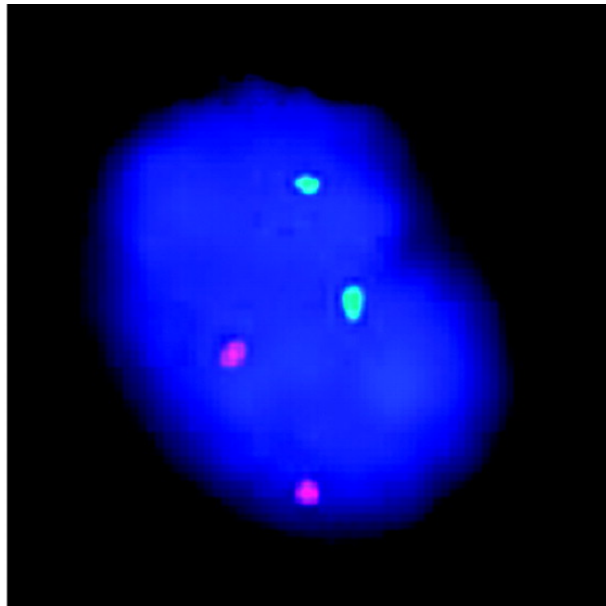
rastgele biyopsi



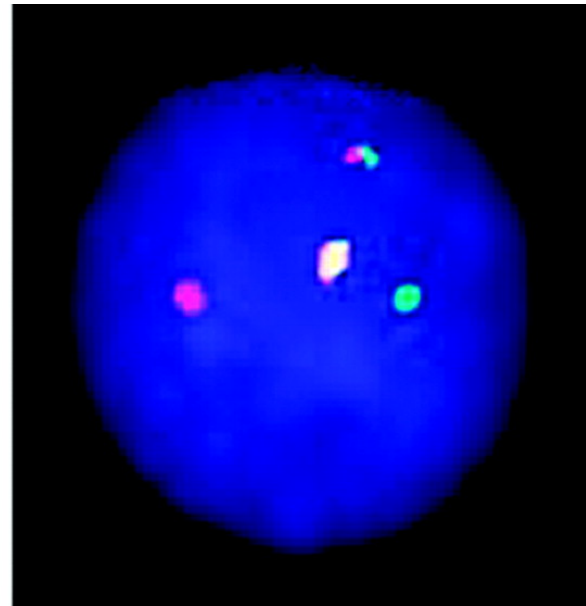
GIS: MANTLE HÜCRELİ LENFOMA

(FISH)

A



B



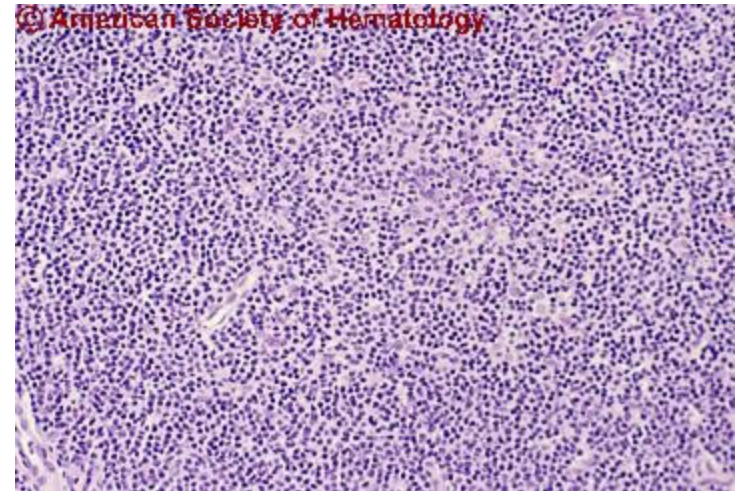
Witzig, T. E. J Clin Oncol; 23:6409-6414 2005

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

GIS: MANTLE HÜCRELİ LENFOMA



Noduler tip



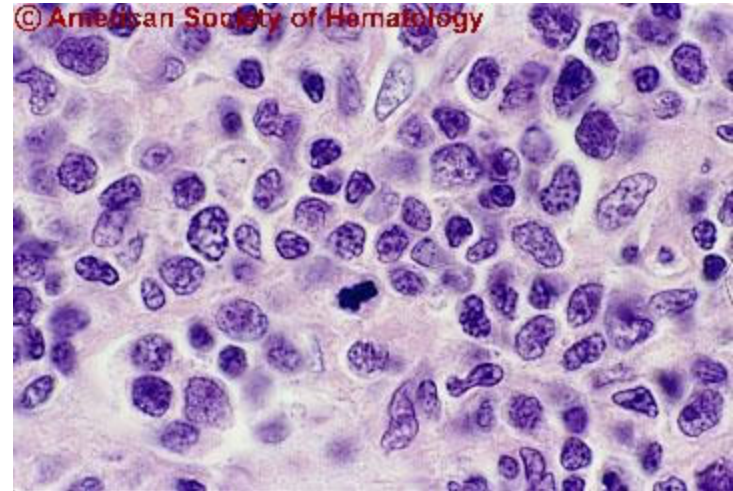
Diffüz tip

MCL: morfoloji

GIS: MANTLE HÜCRELİ LENFOMA



Klasik

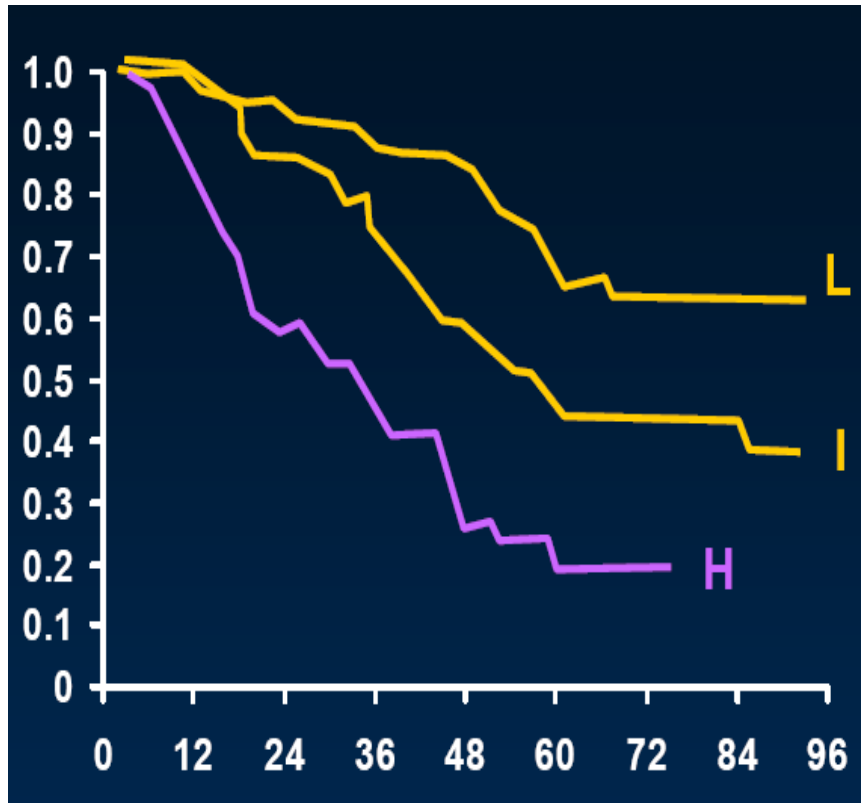


Blastoid

MCL: sitoloji

GIS: MANTLE HÜCRELİ LENFOMA

Toplam Yaşam ve MIPI



- ▶ Yaş
- ▶ LDH
- ▶ BK
- ▶ ECOG

Optimal Skor: 5,7-6,2

- Düşük Risk: $<5,7$
- Orta Risk: $>5,7 < 6,2$
- Yüksek Risk: $>6,2$

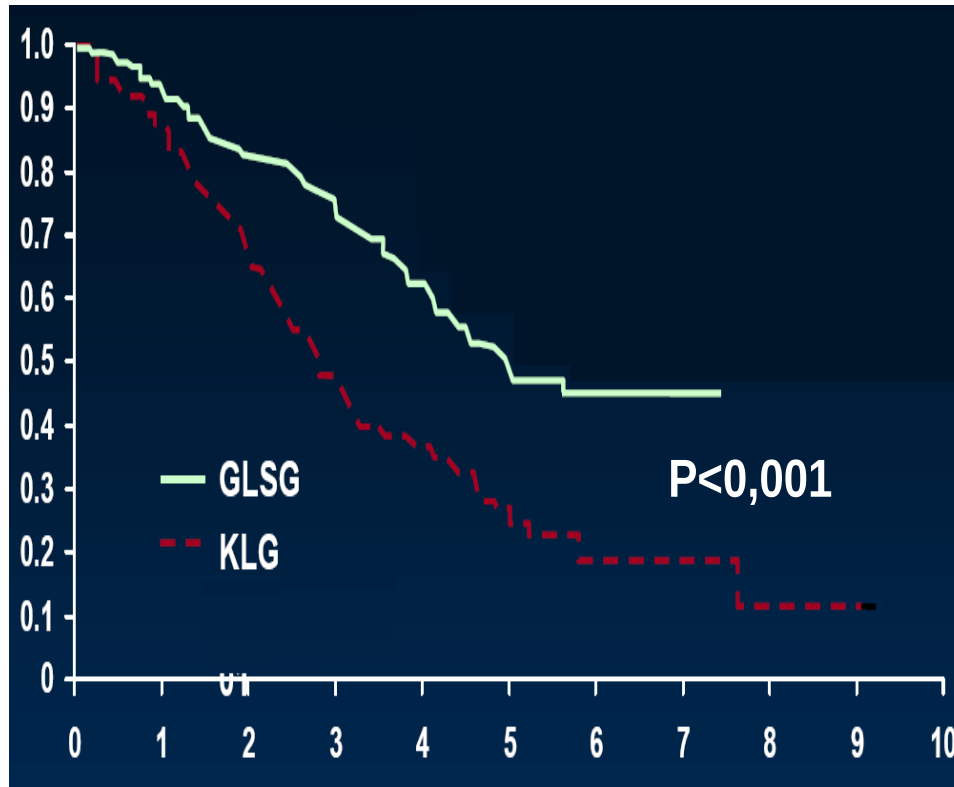
Hoster et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 2008;111:558-565.



GIS: MANTLE HÜCRELİ LENFOMA

Geçen On'lu yıllarda Değişen Yaşam Oranları

GLSG Kohort (1996-2004) & KLG Kohort (1975-1986)



Herrmann et.al. ASH 2006. #2446

Ortanca TY(yıl)

GLSG: 4,8y

KLG: 2,7

5-yıl TY(%)

GLSG: % 47

KLG: % 22



GIS: MANTLE HÜCRELİ LENFOMA

- Mide, ince barsak ve kolon tutabilir
- “Lenfomatöz Polipozis”
- Ortalama yaş 55, erkeklerde fazla
- Integrin alfa4 beta 7>>>>>MAd-CAM-1



GIS: MANTLE HÜCRELİ LENFOMA

31 vakalık Prospektif klinikopatolojik çalışmada

- Mide %57
- Duedenum %52
- Jejunum-ileum % 87
- Kolon %90
- Rectum % 69
- Hem kolon hemde ince barsakta polip 31/ 28
- Kemik İliği % 52



GIS: MANTLE HÜCRELİ LENFOMA

- Semptomlar tutulan alan ile ilişkilidir.
- Karın ağrısı
- Diyare
- Hematokezya
- Kilo Kaybı
- Halsizlik

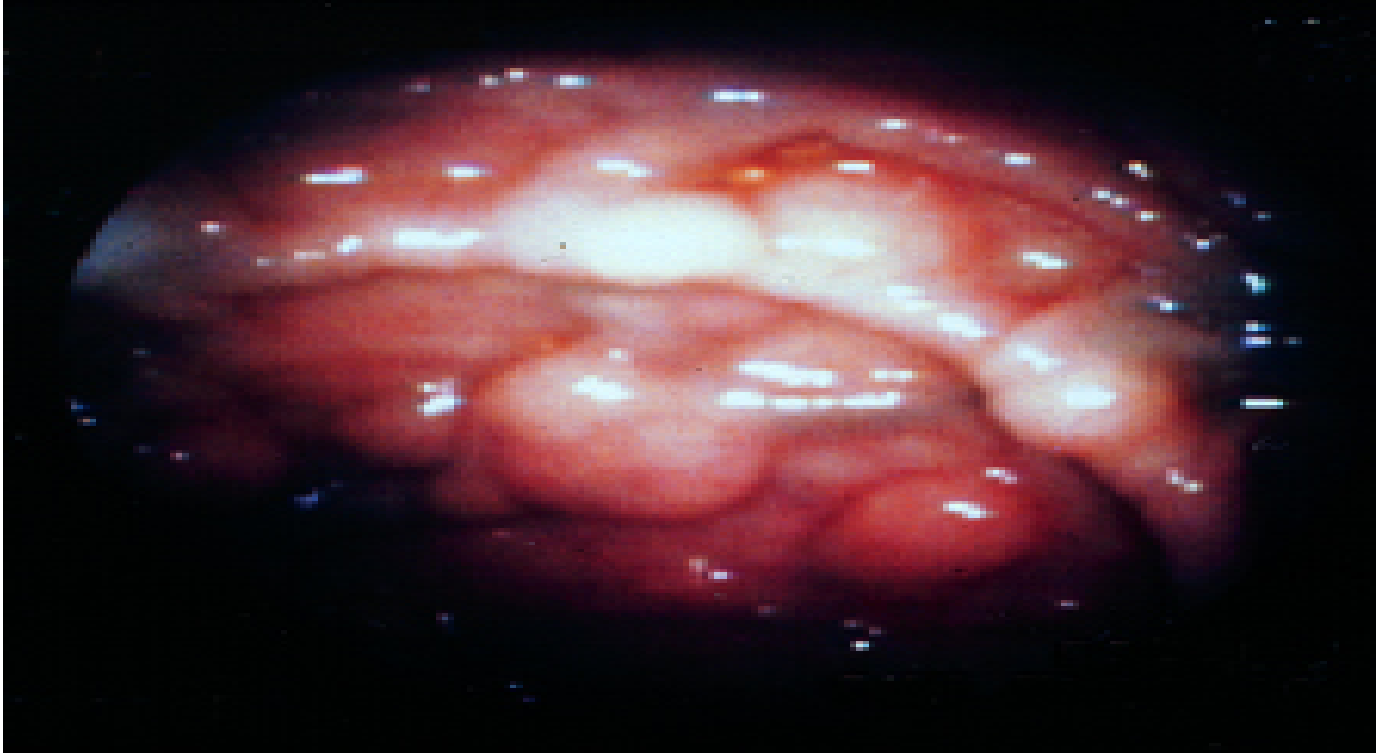


GIS: MANTLE HÜCRELİ LENFOMA

Tanısal Girişimler

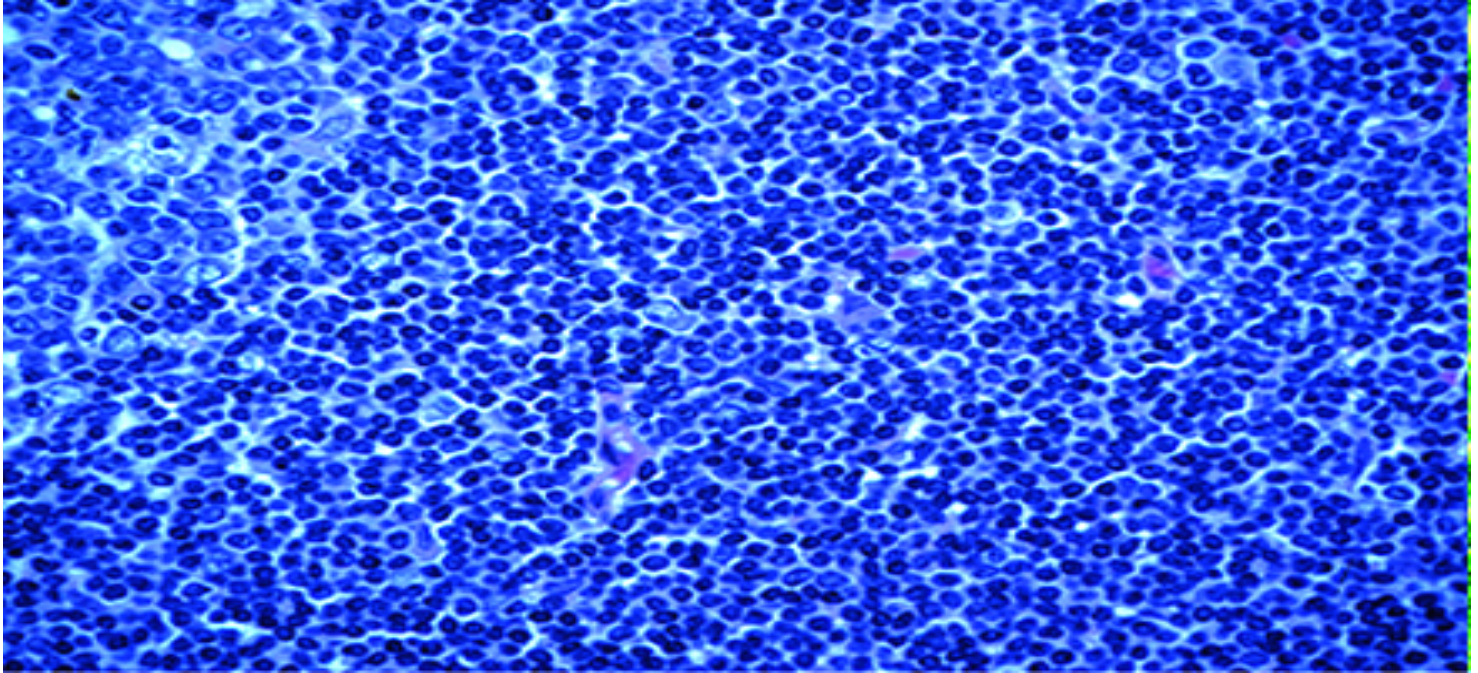
- Kolonoskopi
- Endoskopi
(ezofago-gastro-duodenostomi&enteroskopi)
- Kapsul endoskopi
- CT klavuzlu igne biyopsisi

GIS: MANTLE HÜCRELİ LENFOMA



Proksimal kolonda çok sayıda polipoid lezyonlar:
Histoloji MANTLE HÜCRELİ LENFOMA

GIS: MANTLE HÜCRELİ LENFOMA



Küçük-orta ve kısmen düzensiz çekirdekli lenfositlerin yaygın proliferasyonu üst sol köşede kalıntı germinal merkez:
MANTLE HÜCRELİ LENFOMA



GIS: BURKITT VE BURKITT BENZERİ LENFOMALAR

- Endemik (African) Burkitt
- Sporadik (Western) Burkitt

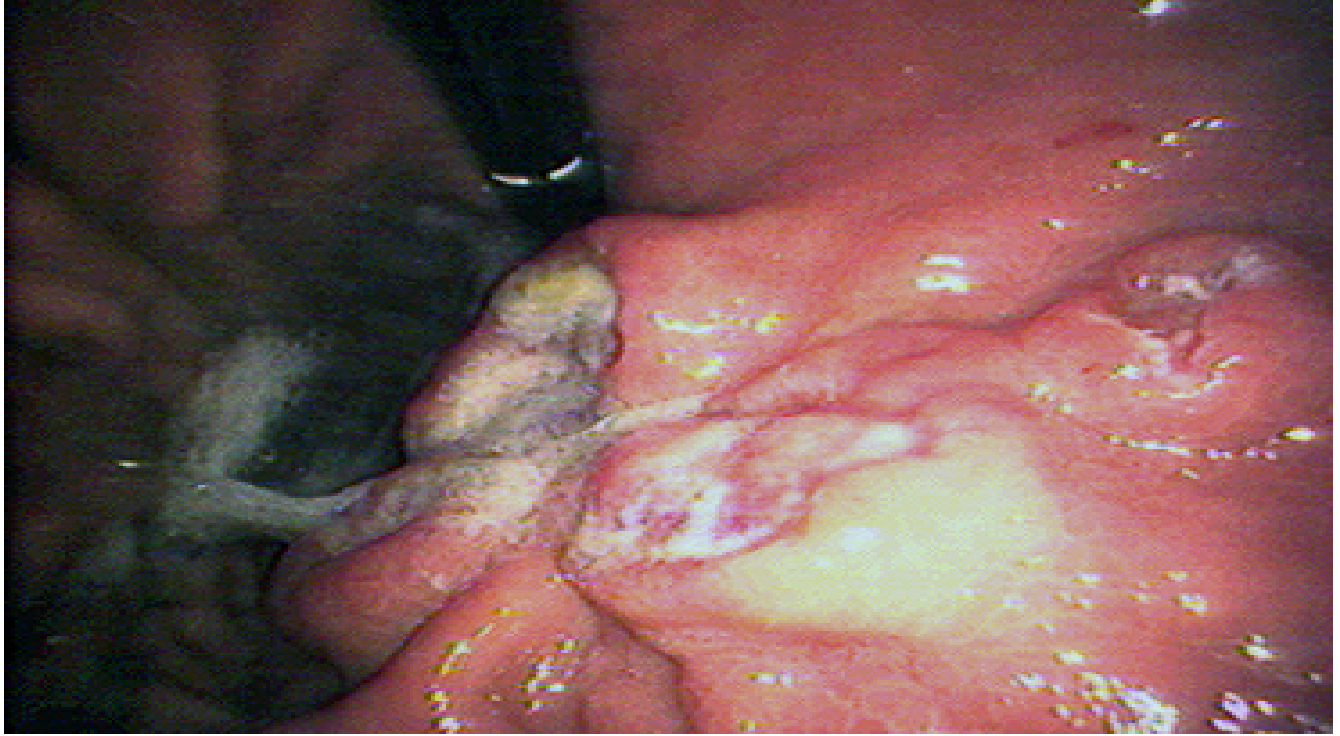


GIS: BURKITT VE BURKITT BENZERİ LENFOMALAR

Sporadik Burkitt ;

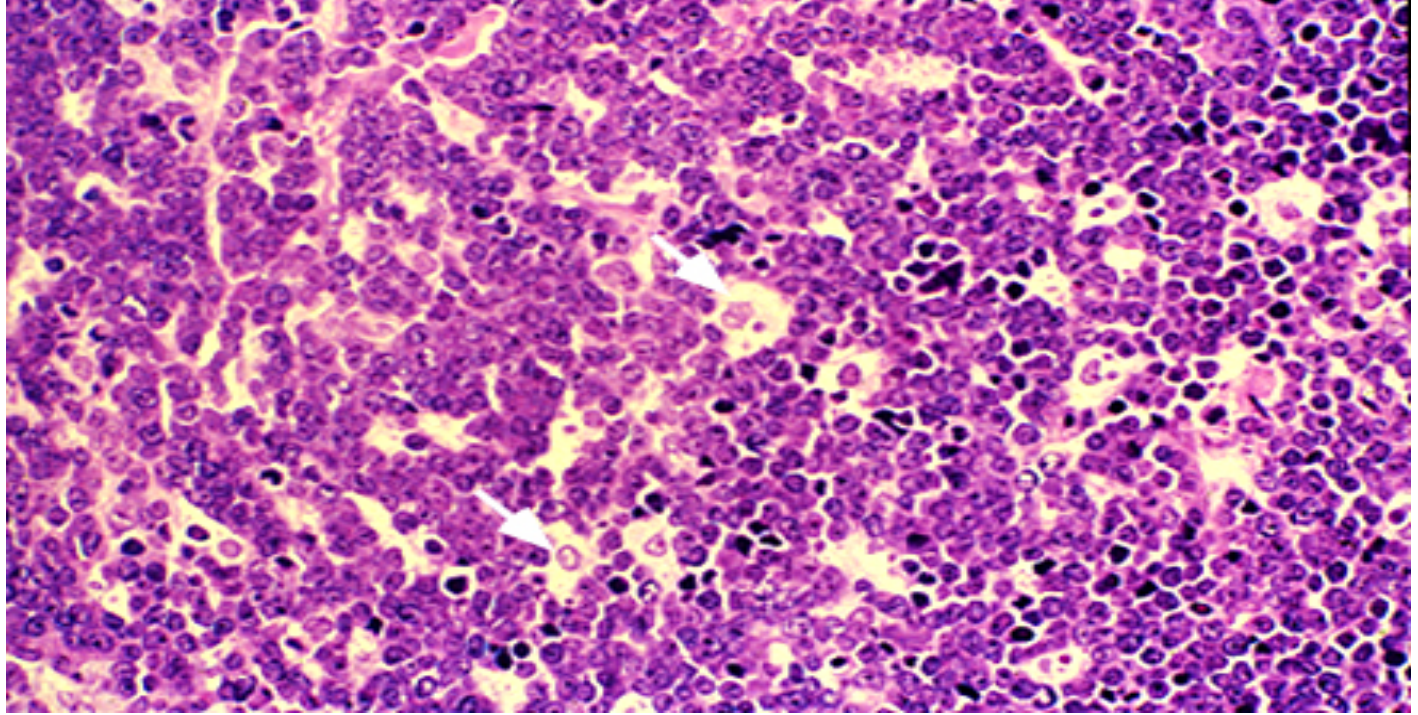
- Gastrointestinal semptomlar
- Kemik iliği tutulumu sıktır
- Periferik kan yayması tanısal olabilir
- Laparotomi ve invaziv radyoloji katkısı olur
- Kontrast radyografi ve CT
- PET CT tedavi cevabı ve takip

GIS: BURKITT VE BURKITT BENZERİ LENFOMALAR



Karın ağrısı olan hastada lobule ülser çıkıntıları, biyopsi: BURKITT

GIS: BURKITT VE BURKITT BENZERİ LENFOMALAR



Sporadik BURKITT: undifferansiye küçük hücreler, arada boyalı makrofajlar (Yıldızlı Gökyüzü Patreni)



ENTEROPATY İLİŞKİLİ T HÜCRELİ LENFOMA

- Ortalama yaş 60
- Karın ağrısı, kilo kaybı
- Kanama-obstruksiyon-perforasyon ve peritonitis ile kendini gösterir.
- Kitle görüntüsü olmayabilir.
- Gluten enteropatisi (celiac sprue)
- hikayesi çocukluğa kadar gidebilir, yoksa da araştırılmalıdır.



ENTEROPATY İLİŞKİLİ T HÜCRELİ LENFOMA

- İntraepitelyal T lenfositlerinin intestinal tümörüdür.
- Sıklıkla jejunum ve ileum tutar.
- Kolon, mide ve GİS dışı tutulum olsada çok nadirdir.
- Çölyak ve mezenterik LAP olabilir.
- Endoskopik Jejunal biyopsi tanısaldır.
- Villus atrofisi ve kript hiperplazisi karakteristiktir.



ENTEROPATY İLİŞKİLİ T HÜCRELİ LENFOMA

İmmunofenotipik Tip (Tip I EATL) : %80-90

- Pleomorfik büyük-orta hücreler CD3+, CD56-, CD8±
- Değişik oranlarda CD30+
- Kuzey Avrupada sıktır, çölyak ile ilişkilidir.

Monomorfik Tip (Tip II EATL) : %10-20

- Küçük orta boy hücreler. CD3+, CD56+, CD8+,
- Sporadiktir, Asya'da sıktır ve çölyak ile ilişkili değildir.

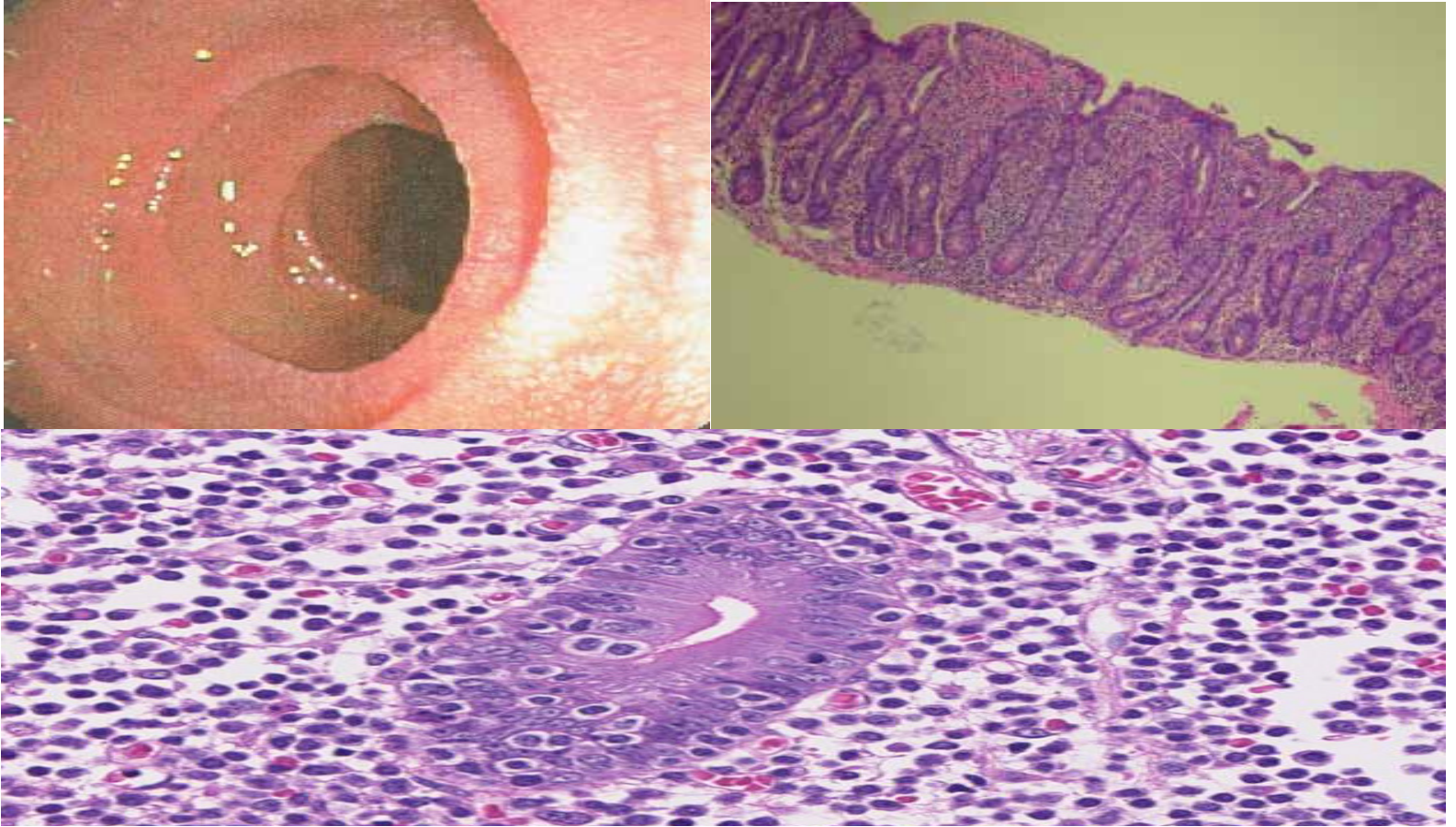
CD4 ve CD5 her iki tipte (-)



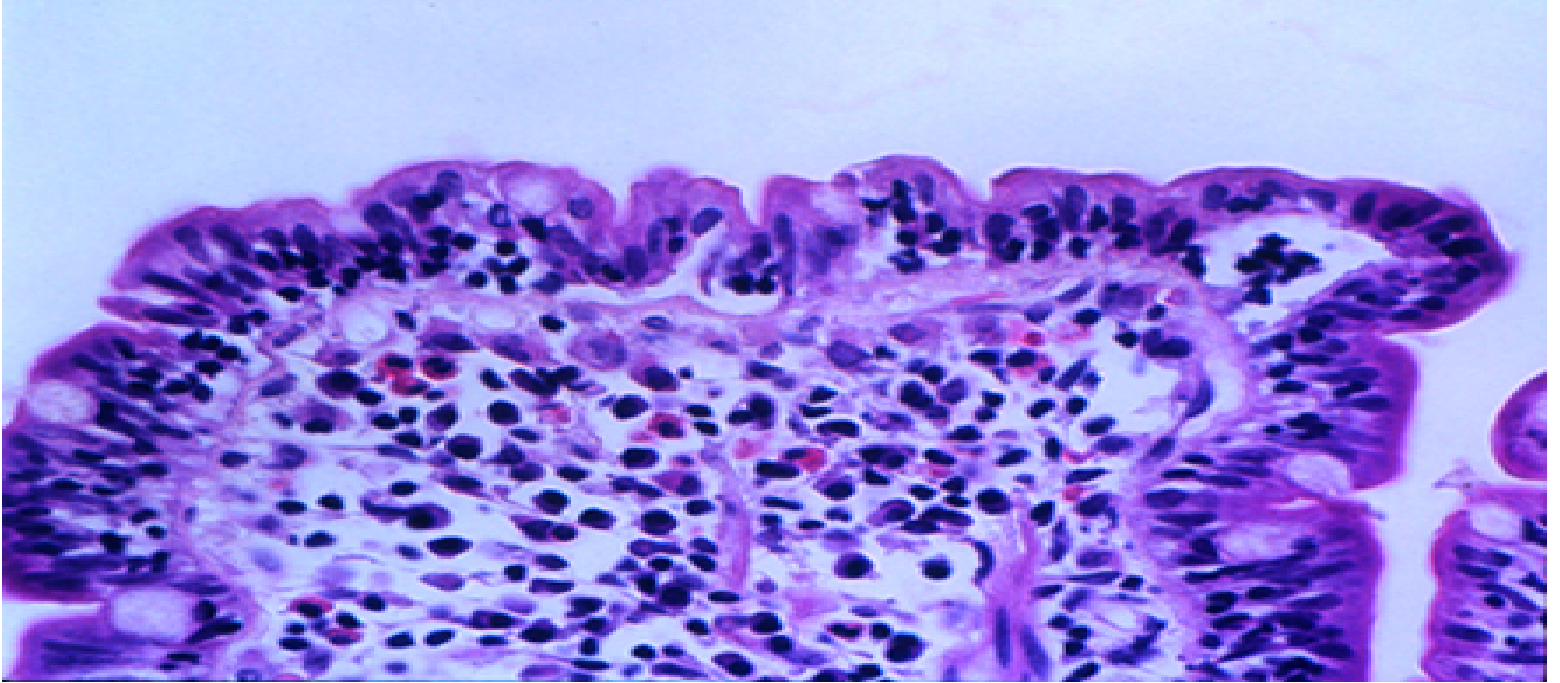
ENTEROPATY İLİŞKİLİ T HÜCRELİ LENFOMA

- Tip I: Zeminde reaktif eozinofiller ve histiyositler arasında büyük-anaplastik tümör hücreleri azınlıkta olabilir.
- Tip II: Nisbeten orta büyüklükte hücreler hakimdir. İnflamatuvar zemin olmaz, nadiren nekrotik alanlar olabilir.
- HLA DQ2 ve DQ8 Tipli 'de %80-90 iken Tip II'de %30-40 sıklıkla rastlanır
- Kromozom 9q33-34 kazanılması her iki tipte sıktır.
- Her iki tip klinik seyri dirençli çölyak bulguları (Tip I) dışında benzer

ENTEROPATY İLİŞKİLİ T HÜCRELİ LENFOMA

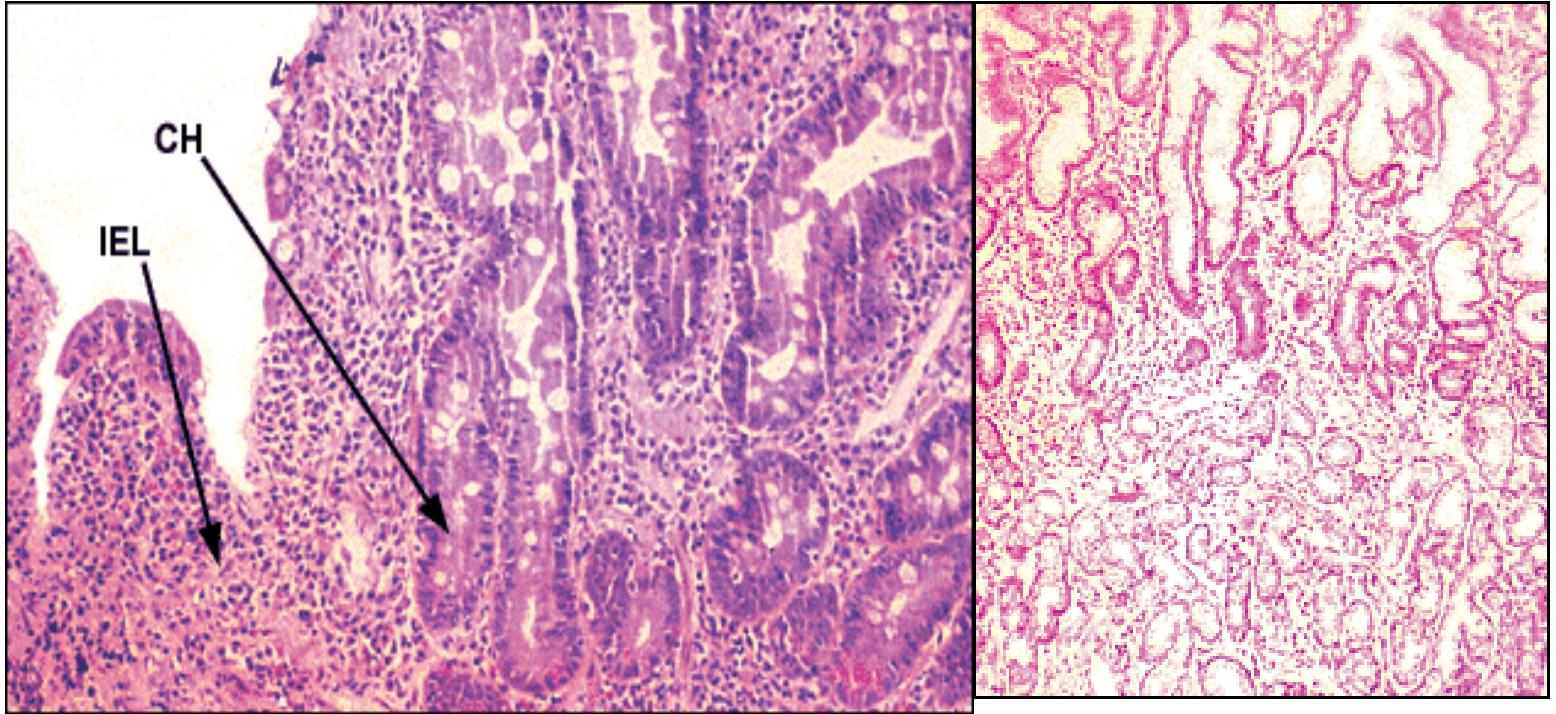


ENTEROPATY İLİŞKİLİ T HÜCRELİ LENFOMA



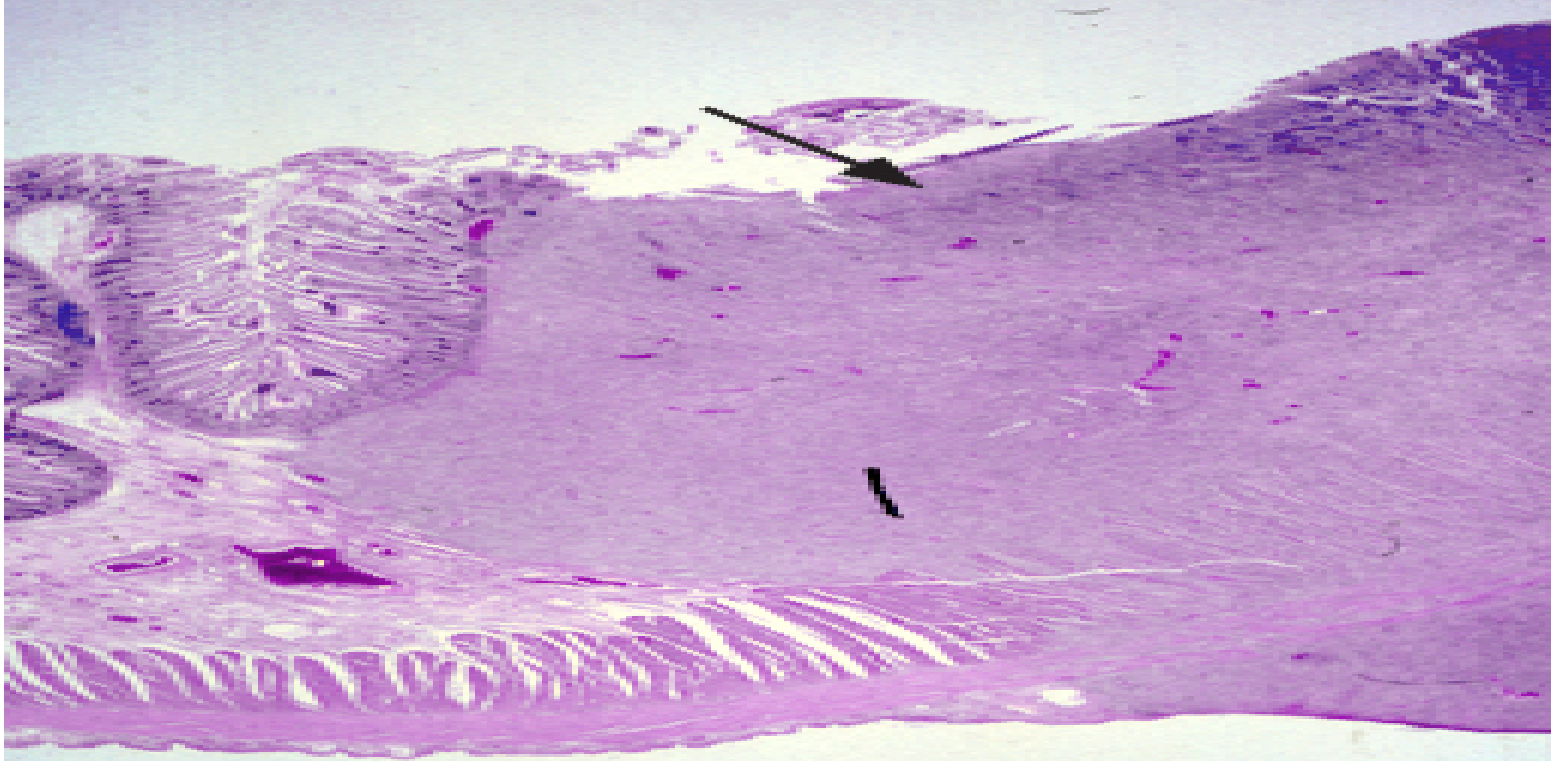
İNCE BARSAK : T hücrelerinden oluşan intraepitelyal infiltrasyon.

ENTEROPATY İLİŞKİLİ T HÜCRELİ LENFOMA



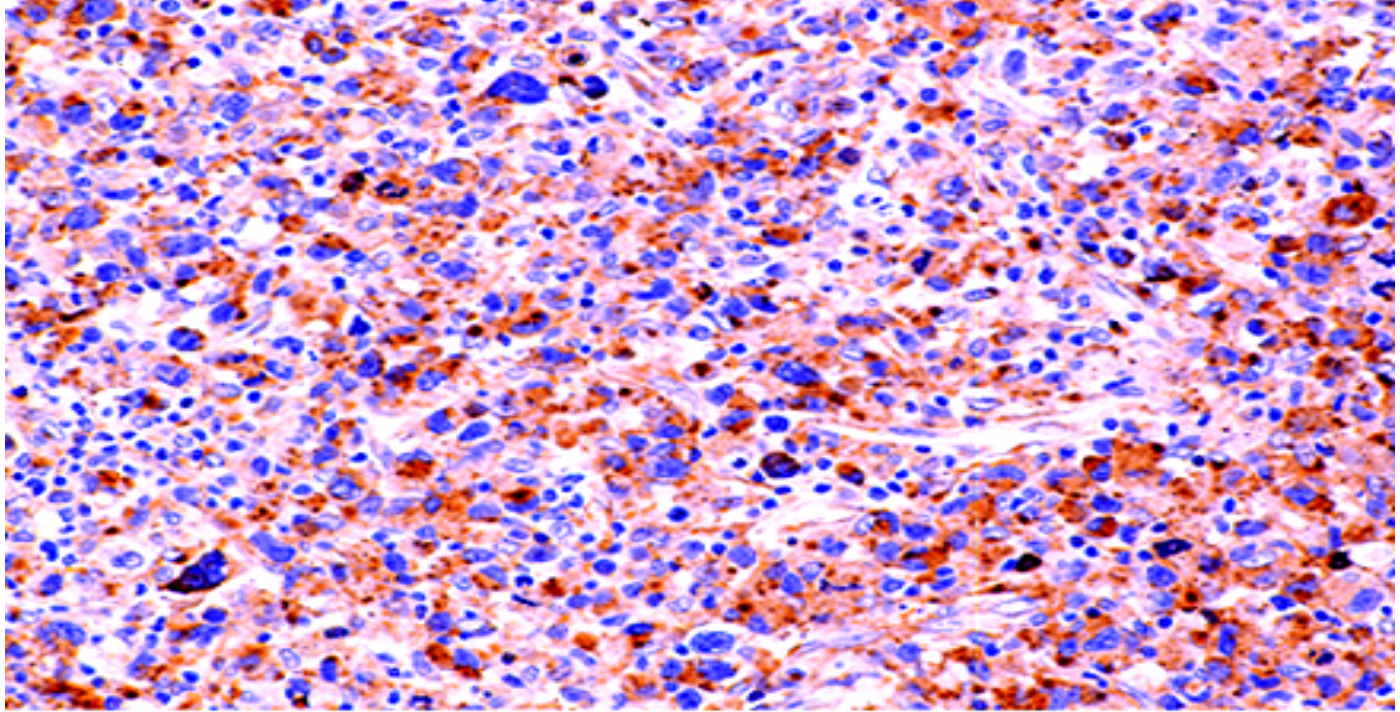
DİSTAL DUEDENUM (Çölyak Hastalığı): intraepitelyal lenfositler (IEL) ve kript hiperplazisi. Sağda normal biyopsi örneği.

ENTEROPATY İLİŞKİLİ T HÜCRELİ LENFOMA



İNCE BARSAK (EİTH Lenfoma): tüm duvar boyunca serozaya kadar yaygın mukoza replasmanı

ENTEROPATY İLİŞKİLİ T HÜCRELİ LENFOMA



EITH Lenfoma: Kuvvetli CD45Ro (+) immunoreaktif T Hücreleri



TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Erken Evre Mide MALT Tedavi I-Antibiyotik Tedavisi

TABLE 2. Studies Treating Low-Grade Gastric MALT Lymphoma With *H. pylori* Eradication

Author	Reference	Year	Number of Patients	Complete Remission Rate
Wotherspoon	32	1993	6	83
Bayerdorffer	33	1995	33	70
Roggero	40	1995	25	60
Savio	41	1996	12	92
Fischbach	35	1996	15	93
Montalban	36	1997	9	89
Pinotti	39	1997	49	67
Neubauer	37	1997	50	80
Nobre-Leitao	38	1998	17	100
Steinbach	42	1999	28	50
Thiede	44	2000	84	81
Fischbach	34	2000	36	89
Stolte	43	2001	120	81

Helikobakter pilori eradikasyonunun düşük dereceli MALT lenfomada yüksek tam cevap oranı 20 den fazla çalışmada gösterilmiştir.

Erken Evre Mide MALT Tedavi

I-Antibiyotik Tedavisi

H. pylori eradikasyon rejimleri

Rejim 1	Rejim 2	Rejim 3
Proton pompa inhibitörü 2x1caps/gün	Proton pompa inhibitörü 2x1caps/gün	Proton pompa inhibitörü 2x1caps/gün
Amoksisilin 2x1 gr/gün	Metranidazol 2x500 mg/gün	Tetrasiklin 4x500 mg/gün
Klaritromisin 2x500 mg/gün	Klaritromisin 2x500 mg/gün	Metranidazol 4x500 mg/gün
		Bismuth 4x525 mg/gün

Tedavi 10-14 gün arasında kullanılır. Rutin uygulamada Rejim 1 tercih edilirken, rejim 2 penisilin alerjisi olan hastalar için tercih edilmektedir.



Erken Evre Mide MALT Tedavi

I-Antibiyotik Tedavisi

- H. pylori eradikasyonu ile lenfomanın gerilemesi arasındaki zaman 4 hafta-14 ay arasında değişir.
- Tedavi sonrası izlem 3-6 aylık üst endoskopi+biyopsi ile yapılmaktadır.
- Ureaz testi veya C-üre inhalasyon testi ile izlenebilir
- Eğer eradikasyon tedavisi başarısız olursa, ikinci bir eradikasyon tedavisi düşünülebilir.



Erken Evre Mide MALT Tedavi

I-Antibiyotik Tedavisi

- Eradikasyon tedavisi >%90 başarılı
- %50-100 histolojik tam cevap
- %10 nüks?

Endoskopik takip

- Tedavi cevabı?
- Altta yatan bir agresif lenfoma ?



Erken Evre Mide MALT Tedavi

II-Antibiyotik Tedavisine dirençi veya HP (-)

HP (-) olgular antibiyotik tedavisine cevap vermez; Bu olgularda tekli tedavi (RT-KT-RTX bazan cerrahi)

- Radyasyon tedavisi
 - Schecter,1998: PFS: 2y (% 100)
 - Tsang,2001: PFS: 5y (% 100)
 - Yahalom,2002: PFS: 4y (% 89)
- Optimal RT doz ve teknik?
- Indolen bir fenomen için bazan kabul edilemez yan etkiler
- Uzun dönem güvenlik (malignite, gastrik ve renal toksisite, vs)



Erken Evre Mide MALT Tedavi

II-Antibiyotik Tedavisine dirençi veya HP (-)

- Nakamura [Cancer 2005;104:532-540]
 - Siklofosfamid 100 mg/gün oral tek ilaç tedavi ile antibiyotik dirençli olgularda % 89 tam cevap elde etti
 - Tekli tedavi cevapları RT ile kıyaslanabilir düzeyde, üstelik kullanım kolay ve yan etki azdır.
- Levy M [J Clin Oncol 2005;23:5061-5066]
 - Oral alkilleyici Cy ve klorombusil- cevabında t (11;18) önemlidir.
 - t (11;18) negatif olgularda %89, Tam cevap
 - t (11;18) pozitif olgularda %42, Tam cevap
- Alkilleyici ilaçlar t (11;18) negatif olgularda seçilmelidir.



Erken Evre Mide MALT Tedavi

II-Antibiyotik Tedavisine dirençi veya HP (-)

- Jager G [J Clin Oncol 2002;20:3872-3877.]
 - Faz II çalışma, (n=19)
 - Tek ilaç 2-klorodoeksiadenozin, (Nükleozid Analogu)
 - HP(-) veya AB dirençli İlk sıra tedavi kemoterapi
 - Tüm Hastalarda cevap (+)
 - %84 tam cevap
- Streubel B [Oncology 2004;66:476-480]
 - t (11;18) varlığı ile 2-klorodoeksiadenozin cevap oranı değişmediğini gösterdi.

2-klorodoeksiadenozin HP (-) veya eradikasyona dirençli olgularda iyi bir seçenek olarak görülmekte.



Erken Evre Mide MALT Tedavi

II-Antibiyotik Tedavisine dirençi veya HP (-)

Martinelli G [J Clin Oncol 2005;23;1979-1983]

- N=27 hasta, rituksan
- HP(-) veya AB dirençli İlk sıra tedavi kemoterapi
- %46 patolojik ve klinik tam cevap
- %31 kısmi cevap
- 33 ay takipte 2 hasta nüks
- t (11;18) ile cevap ilişkisiz.

Rituksimab HP (-) veya eradikasyona dirençli olgularda ilk sıra tedavide iyi bir seçenek, ileri vakalarda kombinasyon tedavilerine eklenebilir



İleri Evre Mide MALT Tedavi

- Diğer indolent lenfomalar (örn.FL) kategorisinde tedavi edilir.
- Kemoterapi (tekli-kombinasyon $\pm$ Rituksimab)
- Platin analogları ve nüklezid analogları ümit verici
- Bu konuda çalışmalara ihtiyaç var



İleri Evre Mide MALT Tedavi

- Aviles A. [Med Oncol 2005; 22:57-62]
 - N=241 Üç kola randomize
 - Cerrahi (total gastrektomi)
 - Radyoterapi (30Gy tüm abdomen + 40 Gy üst abdomen)
 - Kemoterapi (3 sıra CHOP21 + 4 sıra COP14)
 - Ortanca takip 7.5 yıl
 - Tüm kollarda tüm hastalar tam cevap (+)

•EFS (5y)

–C %52

–RT %52

–KT % 87 ($p<0.001$)

•OS (5y)

–C %80

–RT %75

–KT % 87 ($p=0.4$)



İleri Evre Mide MALT Tedavi

- 18 hasta
- Ortanca yaş 59
- Evre I, 12
- Evre II, 3
- Evre IV, 3
- Mide (n=11)
- Akciger (n=2)
- Cilt (n=3)
- Paratiroid (n=2)
- RTX: 375 mg/m²
- FLD: 25/mgm² Veya 40mg/m² po
- ORR % 100
- CR % 94
- 1y OS %100
- 1y PFS %93
- 15 ay takip

Montalban et al. EHA 2008 abs# 0265



Mide MALT Tedavi

Literatüre göre tedavi önerileri

- Erken Evre HP (+) MALT = Eradikasyon tedavisi
 - Eradikasyon (-) ise = tekrar dene
 - Bu arada kliniko-patolojik cevabı endoskopi-biyopsi ile izle (3-6 ay)
 - 12 ayda rergesyon yoksa = tekli tedavi [RT veya KT veya Rituksimab]
 - Bu takipte progresyon varsa= erken modifikasyon
 - 12 ayda çok iyi makroskobik cevap yanında rezidu varsa 3 aylık endoskobik takip ile izlenebilir



Mide MALT Tedavi

Literatüre göre tedavi önerileri

- HP(-) ve t(11;18) vakalarda eradikasyon önerenler olmakla beraber bu durumda çok yakın takip cevapsız ise erkenden kombinasyon KT veya RT protokole yerleştirilmelidir.
- İleri evre vakalar indolen lenfomalar gibi tedavi edilir.
 - Antrasiklili KT + R
 - Nüklesid Analogu + R

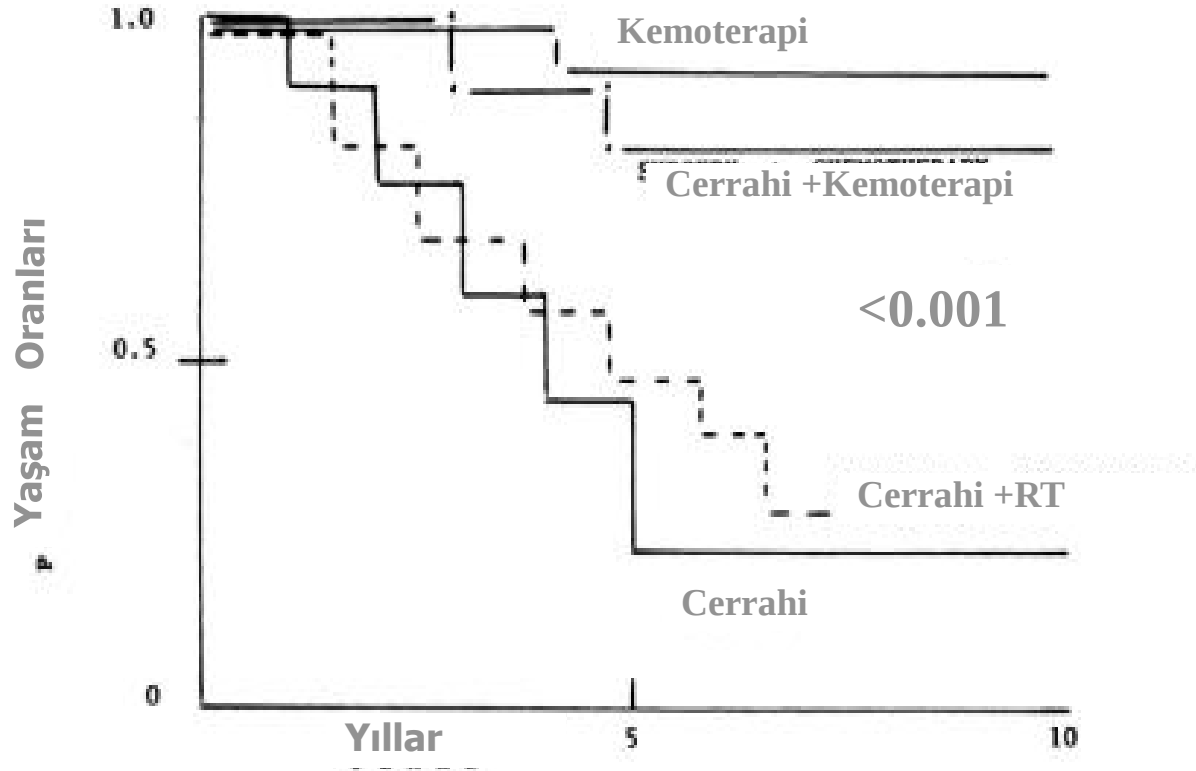


Mide DLBCL Tedavi

- Rituximab+Antrasiklin standart
 - CHOP (adriyamisin)
 - CEOP (epirubisin)
 - CNOP (mitoksantron)
- Nodal DLBCL sonuçları aktarılmıştır, elde veri yoktur.
- HP eradikasyonu özellikle düşük dereceli MALT histolojik komponenti olanlarda mutlaka tedaviye eklenmelidir.

Mide DLBCL Tedavi

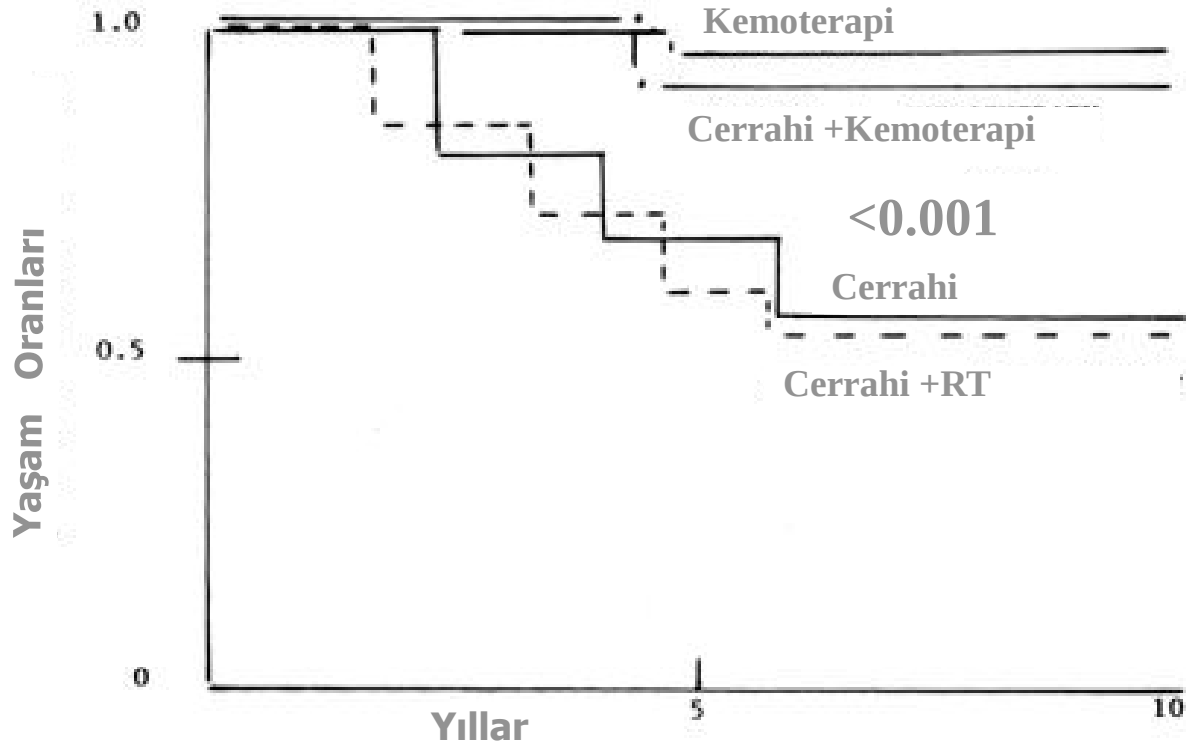
Olaysız yaşam oranları



Kemoterapi ve cerrahi-KT ; cerrahi-RT ve cerrahiden üstün

Mide DLBCL Tedavi

Toplam yaşam oranları





Mide DLBCL Tedavi

- Retrospektif ve prospektif çalışmalarda kombinasyon KT±RT ile benzer veya üstün sonuçlar sağlanması cerrahi sorgulanır hale getirmiştir.
- Cerrahi (gastrektomi) özellikle kanama-obstruksiyon-perforasyonlu erken evre vakalarda etkinliği gösterilmiştir.
- Konsolidasyon RT tartışmalıdır. Prospektif bir çalışmada CHOP14 +IFRT (40Gy) 42 ay %91 yaşam bildirilmiştir.



Mide DLBCL Tedavi

- Nüks ve dirençli vakalarda hastanın yaş ve performansı uygun ise YDT+OKİT kemosensitif vakalarda ...
- Yeni Kombinasyonlar, Radyoimmunoterapi prospektif faz II çalışmalarda nüks ve dirençli vakalar test edilmelidir...



BARSAK LENFOMALARI TEDAVİSİ

Akdeniz tipi intestinal MALT lenfoma:IPSID

- Çok az bilgi var
- Erken evrede yakalanan vakalarda C Jejunu tedavisi regresyon sağlayabilir. Ampisilin-metranidazol-tetrasiklin
- Radyasyon tedavisi ve/veya kombinasyon KT tedavinin esasıdır.
- Raporlarda sonuçlar çelişkili olup prognoz kötüdür, ancak KT+tetrasiklin ile % 70 5y yaşam bildirilmiştir.



BARSAK LENFOMALARI TEDAVİSİ

Akdeniz tipi intestinal MALT lenfoma:IPSID

- Tanısal laparotomi en-block resection ve komşu LN eksplorasyonu önerilir.
- Diffüz intestinal tutulum nedeni ile cerrahi reseksiyon nadiren endikedir.
- Küratif cerrahi eksizyona rağmen 5 yıllık yaşam oranları Evre IE için % 45 Evre IIE için %19.
- Rezeksiyondan 5-10 yıl sonra sıklıkla nüks eder.



BARSAK LENFOMALARI TEDAVİSİ

Batı tipi intestinal MALT lenfoma

- Yapılan 3 seri çalışmada
 - LNH-84 (yedi ilaç kombinasyonu): DFS4y %62, OS 4y % 78
 - CHOP (EvreIE ve IIE): DFS 5y %54, OS 5y %59
 - CHOP ± Reseksiyon OS 2y %94 ve perforasyon çok nadir.
- Radyasyon+cerrahi tedavi ileri evre vakalarda uygulanmıştır.
unresektabl vakalarda RT iyi palyasyon sağlar



ENTEROPATY İLİŞKİLİ T HÜCRELİ LENFOMA TEDAVİSİ

- Antrasiklin içeren rejimlere rağmen 1-yıllık DFS yaklaşık %20 ve medyan sağkalım 7,5 aydır.
- Kombine kemoterapi protokolleri daha çok tercih edilmektedir.
- Tanı anında intestinal perforasyon sıklığının yüksek olması nedeniyle operasyon sırası ve sonrasında komplikasyon oranı yüksektir.
- Glutensiz diyet önerilmektedir.



MCL: İlk sıra tedavi önerileri

- ❑ R-CHOP
 - Özellikle yaşlı daha yoğun bit tedaviyi tolere edemeyenler için
- ❑ R-HyperCVAD
- ❑ R-EPOCH
- ❑ İlk sıra konsolidasyon
 - OKİT
 - AKİT (klinik çalışma)



MCL: İkinci sıra tedavi önerileri

- ☐ Bortezomib
- ☐ Kladribin
- ☐ FCMR $\pm$ R İdame
- ☐ FMR
- ☐ FC $\pm$ R
- ☐ PCR
- ☐ Talidomid +R

FCMR: fludarabin-siklofosfamid-mitoksantron-rituksimab;

PCR: Pentostatin-siklofosfamid-rituksimab

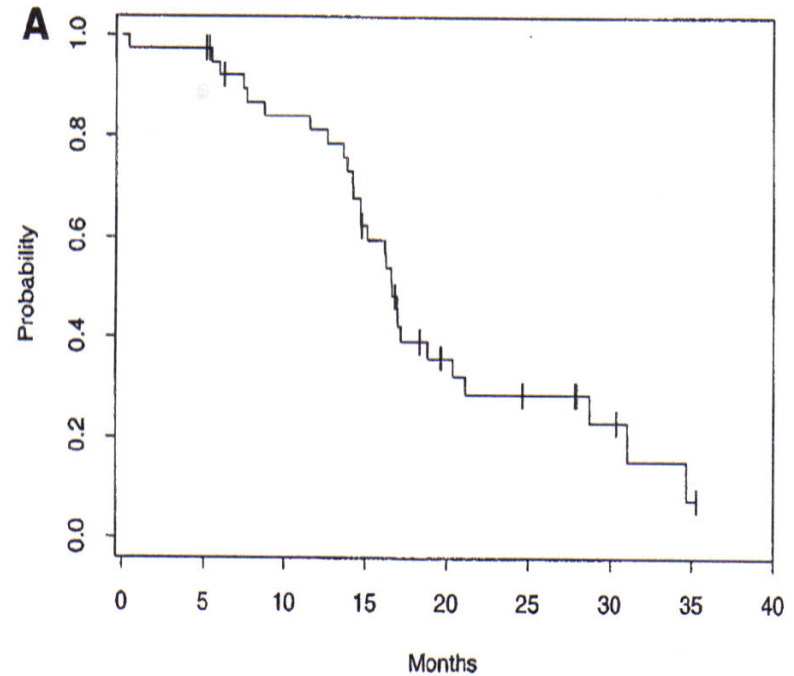


MCL: Tedavi yaklaşımı

- Başlangıçta indolent (yavaş gidişli) olarak tanımlandı
- 3 ayrı SWOG çalışmasında düşük dereceli (low grade) lenfomaların geriye dönük analizinde MHL seyrinin hiç de yavaş seyirli olmadığı gösterildi.
- 376 hastalık bir seride yapılan analizde 10 yıllık yaşam diğer gruplarda yaklaşık %35 iken 36 MHL hastasında bu oran sadece %8 idi.
- Sonuç: MHL kötü prognostik özelliklere sahip agresif bir lenfomadır.

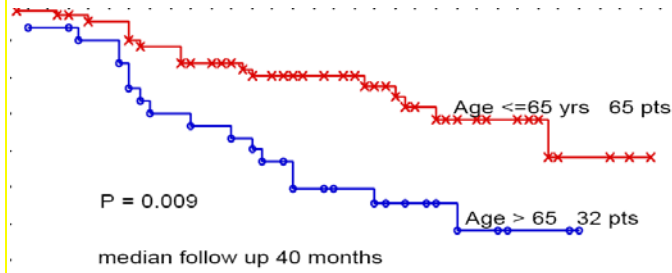
Başlangıç (İndüksiyon) Tedavileri

- CHOP + Rituxan
 - 40 hasta (yeni tanı)
 - %48 TC, % 48 KC
 - %36 PCR ile moleküler remisyon (siklinD1)
 - Ortanca progresyonsuz yaşam 16.6 ay
- 36 ayda tüm hastalar nüksetti
 - Klinik ve moleküler TC progresyonsuz yaşam üzerine etkisiz.
 - Akut lösemi gibi postremisyon tedavi ??





Akut lösemi tedavisi :R-hyperCVAD



Yaş,B2MG,LDH,IPI>2 FFS de anlamlı idi

R-hyper-CVAD tedavisi alanlarda 65 yaştan daha genç hastalar ileri yaş vakalara göre daha uzun remisyonda kalmaktadır.

Klinik cevap (n=9)	Hastalar (%)
TOPLAM CEVAP	97
► TC-TyC	87
► KC	10
3-yıl TY (ortanca takip: 40 ay)	82
3-yıl PY (ortanca takip: 40 ay)	64

Diğer kemoterapi protokollerine göre daha uzun remisyon elde edilmiş, ancak hala plato yok..



SWOG 0213:

Yeni tanı MCL'da R-hyperCVAD

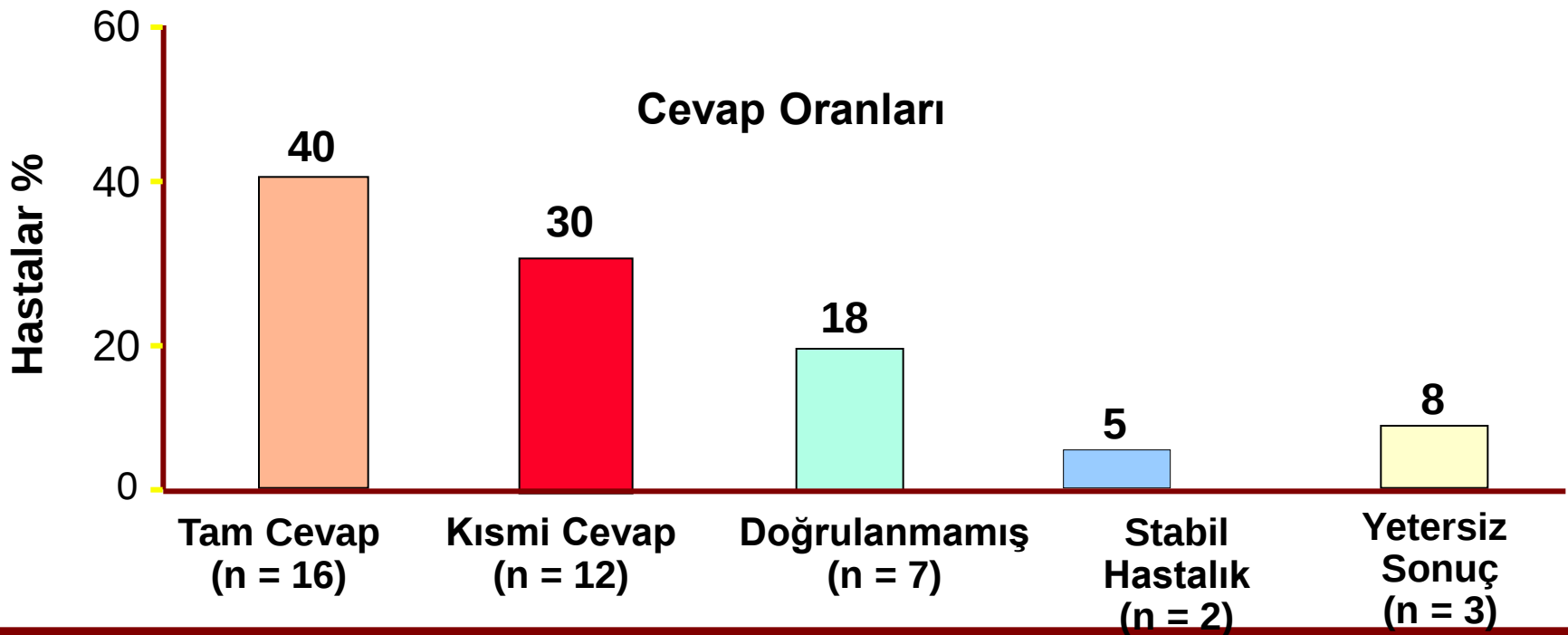
- ❑ Çok merkezli prospektif randomize çalışma
- ❑ N=49 [ekim 2002 & eylül 2006]
- ❑ 8 kür hyperCVAD-R [21 gün]
- ❑ Evre III/IV %49



SWOG 0213: Epner EM, et al. ASH 2007. Abstract 387.

Yeni tanı MCL'da R-hyperCVAD

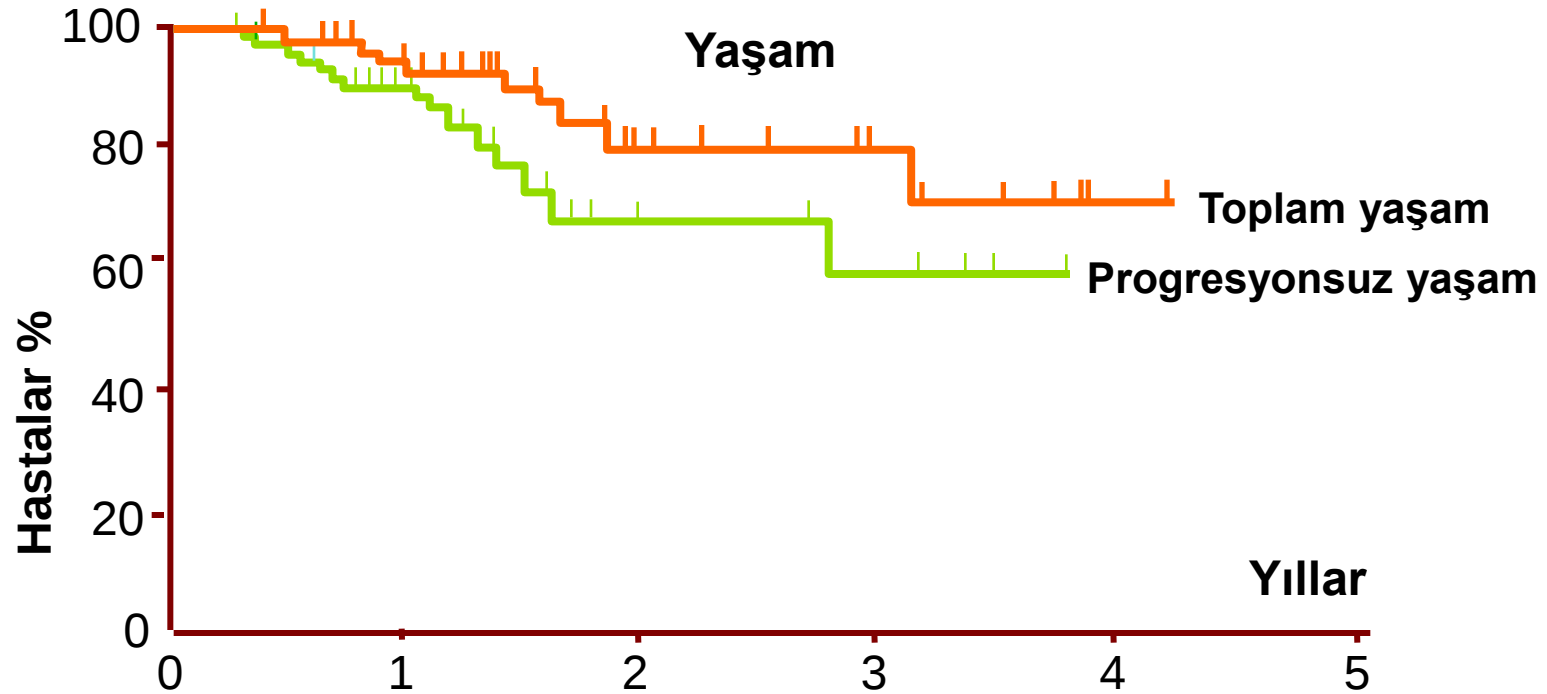
- Toplam cevap oranı %88
(değerlendirmeye alınan 40 hastada)





SWOG 0213:

Yeni tanı MCL'da R-hyperCVAD



- 2y progresyonsuz yaşam % 63
- MDACC 2y progresyonsuz yaşam % 64, 3y TY % 80 idi.



SWOG 0213:

Yeni tanı MCL'da R-hyperCVAD

Yan Etki	Derece 3, %	Derece 4, %
• Lökopeni	2	83
• Nötropeni/granulositopeni	11	74
• Trombositopeni	19	68
• Anemi	60	13
• İnfeksiyon (+nötropeni)	32	2
• Hiperglisemi	15	2
• Ataksi	4	2
• Miyalji/artralji	0	2

- Çoğu yaşlılar olmak üzere 46 vakanın 22 (%48) toksisite sonucu tedavi planını tamamlayamadı.



R-hyperCVAD (Özet)

- R-HyperCVAD-MTX-AraC ilk sıra tedavide oldukça etkili
- Bu etki <65y hastalarda daha iyi
- Toksisite yönetilebilir ve çoğunlukla hematolojik

>65 yaş hastalarda toksisite ve yüksek nüks hala önemli bir sorun olmaktadır.



MCL: postremisyon tedavi

MCL-2 çalışması : Intensif Immünokemoterapi + OKİT

- MCL-2: Randomize faz II çalışmanın final sonuçları
- 6 kür doz-intens immunokemoterapi +4 kür konsolidasyon
 - İndüksiyon: R+maxi-CHOP
 - Konsolidasyon: YD-ara-C
- Cevap veren hastalara OKİT [invivo ayıklamalı (purging) BEAM veya BEAC]

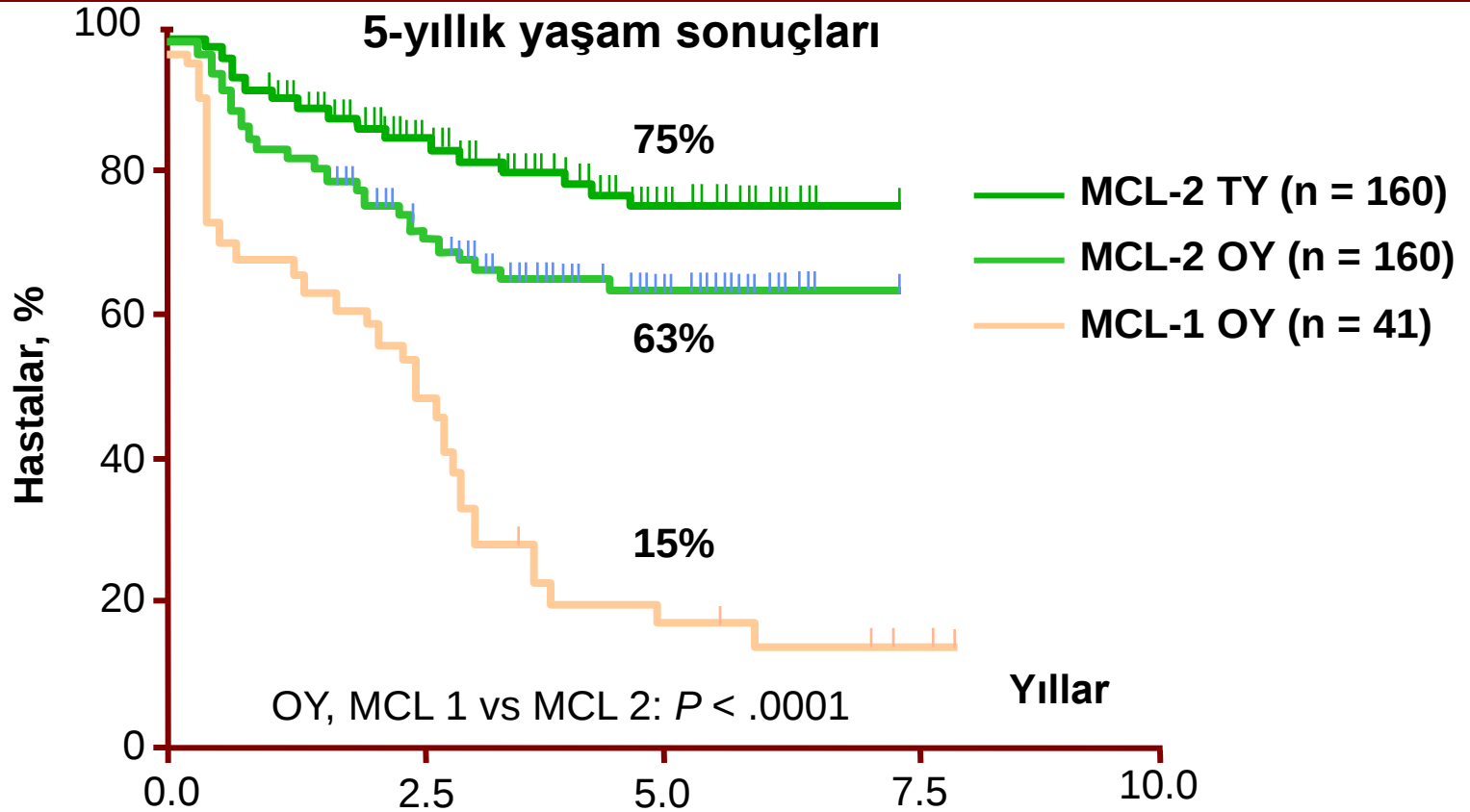
Sonuçlar MCL-1 ile karşılaştırıldı.
MCL-1: (4 kür maxi-CHOP)

- BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan)
- BEAC (carmustine, etoposide, cytarabine, cyclophosphamide)



MCL: postremisyon tedavi

MCL-2 çalışması : Intensif Immünokemoterapi + OKİT

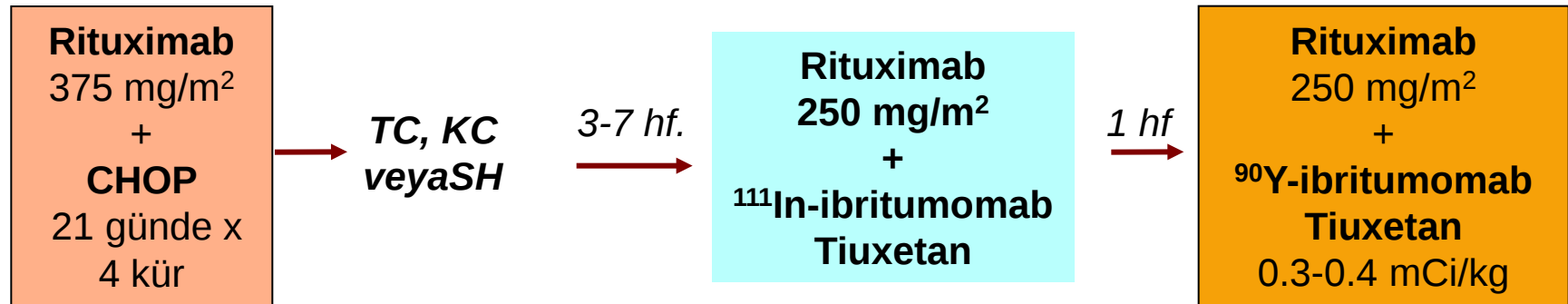


Postremisyon tedavisi ile MCL hastalarda yaşam analizlerinde plato elde edildi



MCL: Yeni postremisyon stratejileri

ECOG 1499: İbritumomab Konsolidasyon (R-CHOP --> RIT)



Yeni tanı almış evre II-IV 56 MCL hasta
RCHOP+ ibritumomab konsolidasyon



MCL: Yeni postremisyon stratejileri

ECOG 1499: İbritumomab Konsolidasyon (R-CHOP --> RIT)

ECOG 1499: faz II çalışma R-CHPO>>RIT

Klinik cevap	Hastalar, %
4 R-CHOP sonunda TpC	72
TC	14
KC	58
Ibritumomab sonrası TpC	84
TC	45
KC	39

ibritumimab ile:

29 hastadan 12;
KC>>>TC,

3 stabil hastalık; >>2
KC; >>> 1 TC

Febril atak gözlenmedi, Ortanca Hastalıksız yaşam 27 ay :%71
İleri takip sonuçları bekleniyor.....



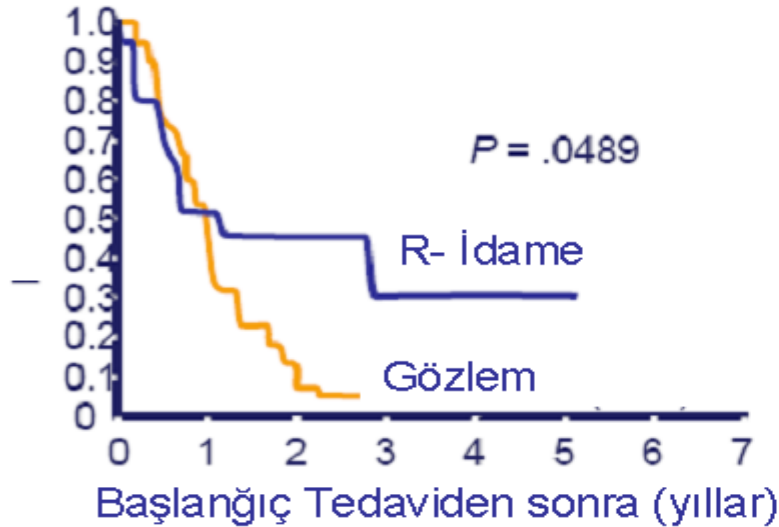
MCL: Yeni postremisyon stratejileri

Rituksimab İdame tedavi

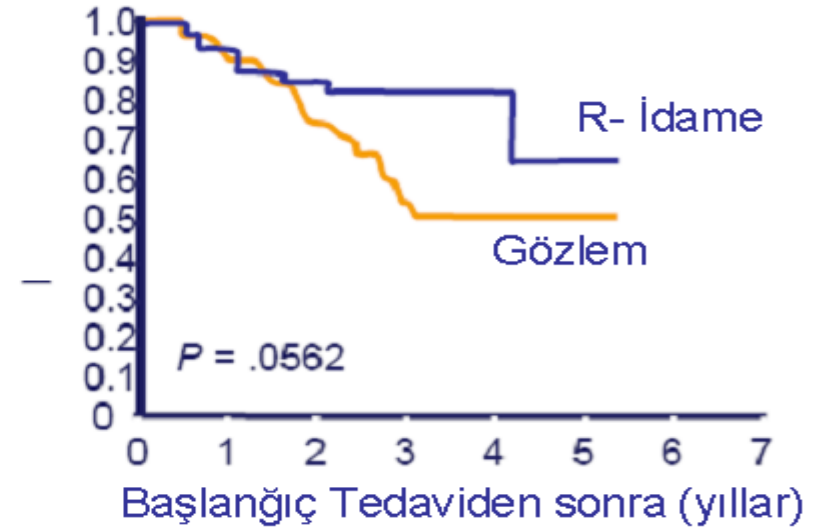
176 hasta değerlendirildi
139 hasta idame öncesi Rtxb almış
Progresyonsuz yaşamda anlamlı düzelme

Rtxb tedavisinden sonra
TpYda iyileşme eğilimi....
Rtxb idame iyi tolere edildi.,.,.,.

R-FCM den sonra cevap süresi



R-FCM den sonra toplam yaşam





Dirençli-Nüks MCL: Yüksek doz RIT+OKİT

Dirençli-nüks 16 hasta

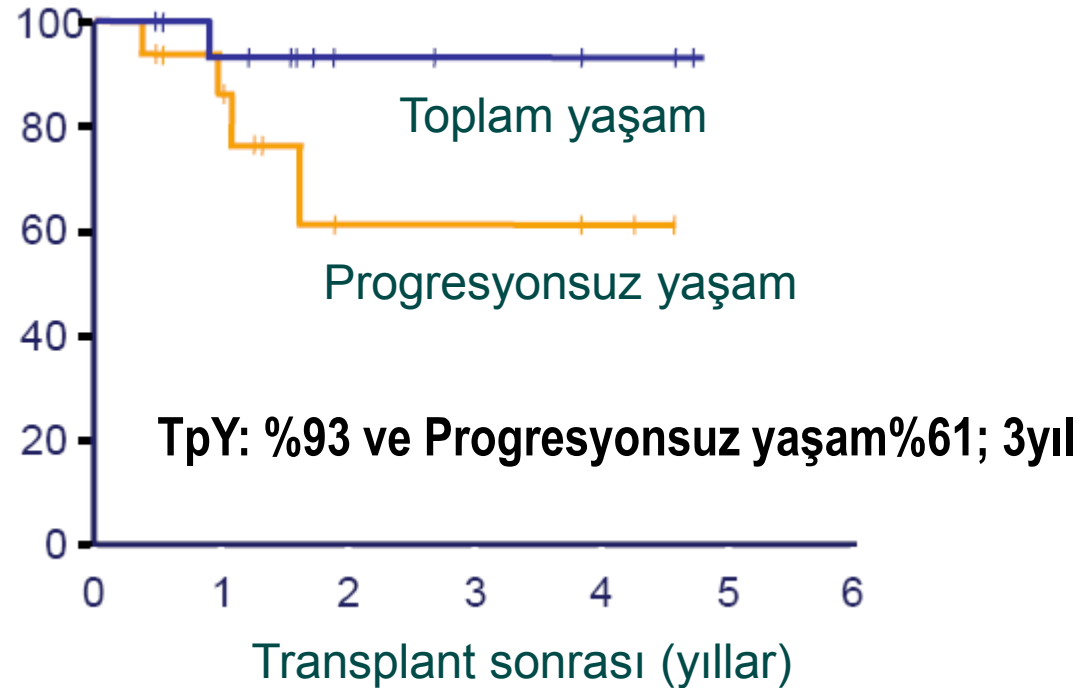
>Tositumomab

1.7mg/kg. ^{31}I ile 20-25 Gy

10.gün

>YD Etoposid-siklofosfan

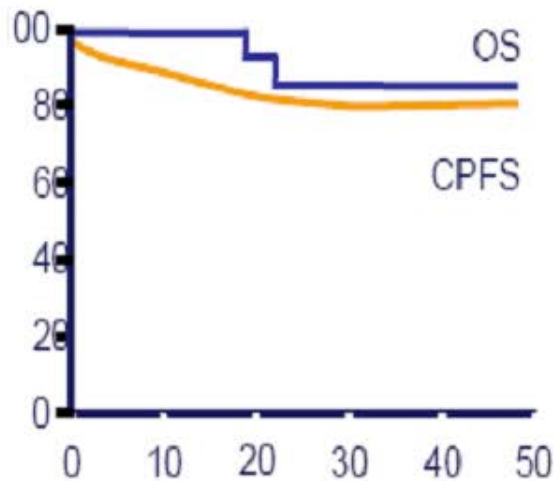
>OKİT



TpC: %100 ve TC: %91, TİM gözlenmedi

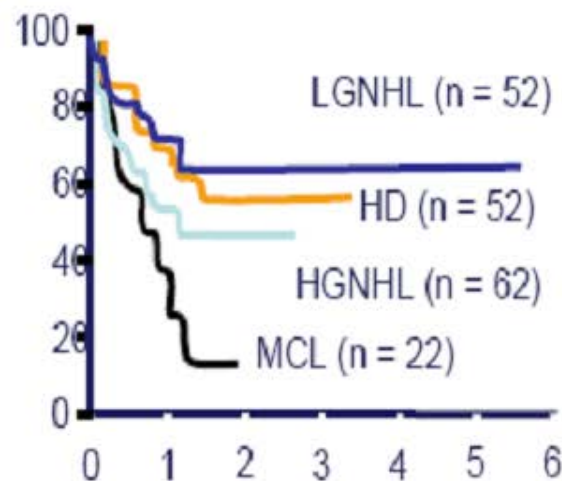
MCL: Allo KIT

MDACC



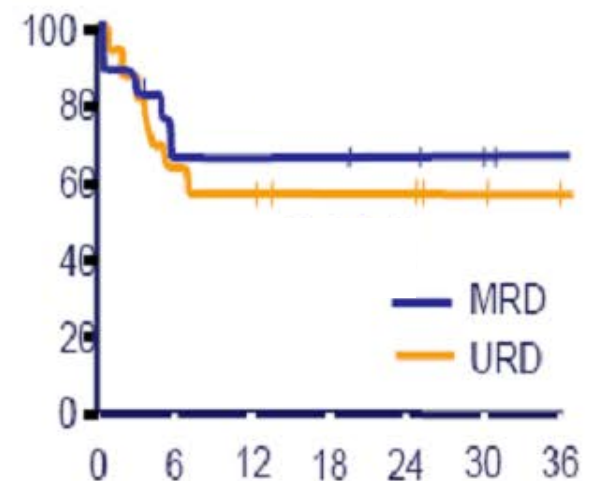
Khouri IF, et al. J Clin Oncol.
2003;44:7-4412.

EBMT



Robinson SP, et al. Blood.
2002;100:4310-4316.

FHCRC



Maris MB, et al. Blood.
2004;104:3535-3542.



MCL Tedavisinde Yeni Stratejiler..

Yeni sitostatikler

Biyolojik Ajanlar

Hedef tedavileri



Yeni Stratejiler:

İndolen MCL İlk sıra tedavi: Bendamustine-R & CHOP-R

Faz III- çok merkezli randomize:

Ortanca 18 aylık gözlem

CD20(+)
Lenfoma
(N = 315)

B + R:
Bendamustine 90 mg/m² Days 1, 2
every 28 days +
Rituximab 375 mg/qm on Day 1
Maximum 6 cycles
(n = 166)

CHOP + R:
CHOP standard on Day 1
every 21 days +
Rituximab 375 mg/qm on Day 1
Maximum 6 cycles
(n = 149)

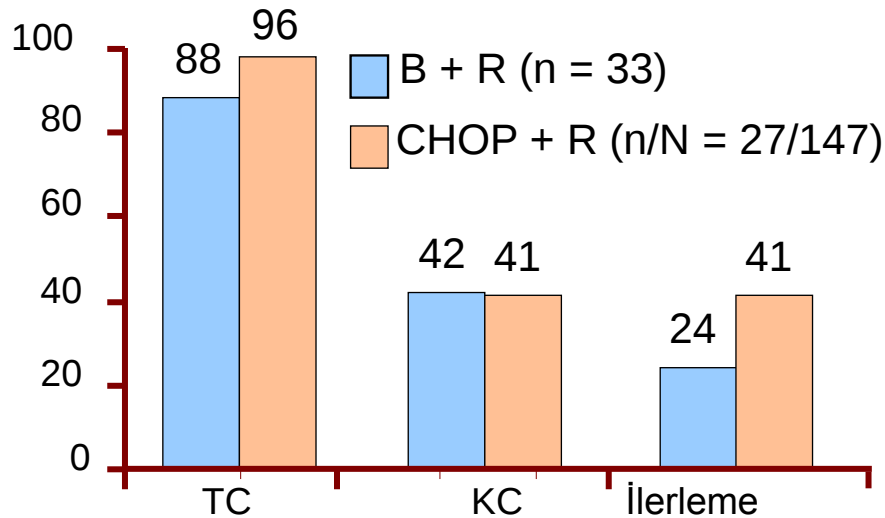
Özellikler, %	B + R (n = 166)	CHOP + R (n = 149)
yaş		
• > 70 yrs	23	25
• > 60 yrs	61	64
Stage IV disease	70	77
FLIPI score		
• 0-1	13	13
• 2	37	30
• ≥ 3	50	58
LDH > 240 U/L	36	31
Bone marrow involvement	72	70
Bulky disease	25	30



Yeni Stratejiler:

İndolen MCL İlk sıra tedavi: Bendamustine-R & CHOP-R

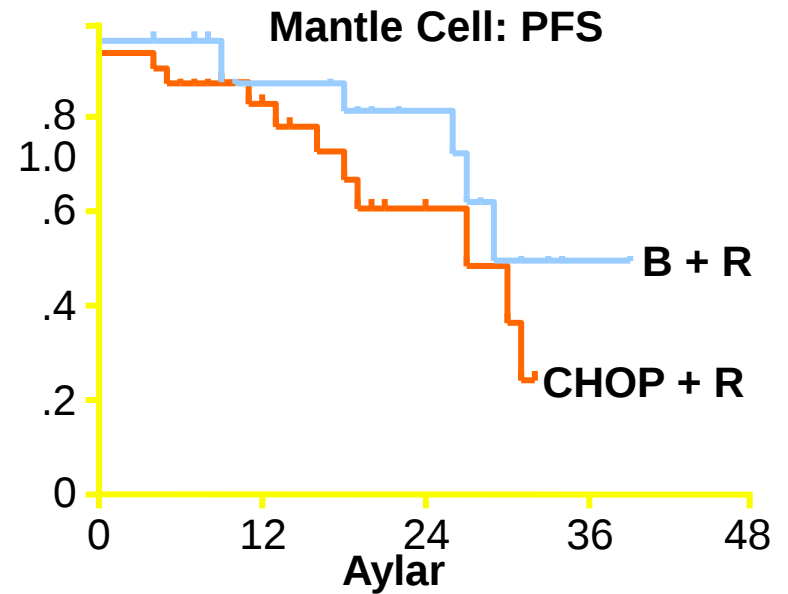
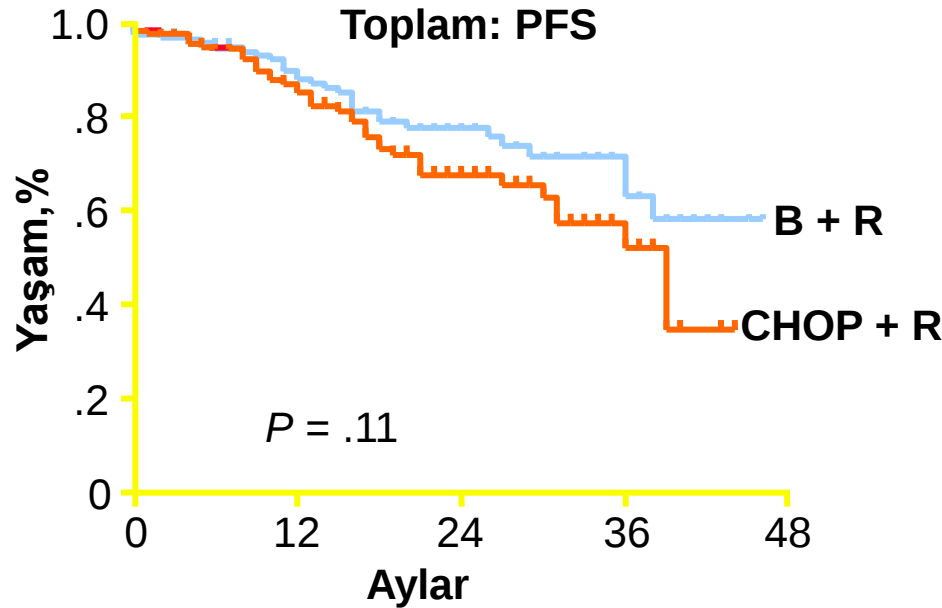
Mantle Cell Lymphoma





Yeni Stratejiler:

İndolen MCL İlk sıra tedavi: Bendamustine-R & CHOP-R



Yan Etki, %	B + R (n = 166)	CHOP + R (n = 149)
Saç Dökülmesi	0	94
Grade 3/4 lökositopeni	16	41
İnfeksiyon	23	41



Yeni Stratejiler:

PINNACLE:Relaps/Refrakter MCL'da Bortezomib

Bortezomib 1,3 mg/m²
1,4,8,11 günler/ 21 günde

Faz II prospektif çalışma ,
49 merkez ABD,BK, Almanya

1, 4, 8, 11.



TC/KC varsa ilave 4 kür
Yoksa; progresyon veya
toksisite olmadıkça 17 kür

Evreleme: İlk 6 kürde her 2 kürde bir,
sonra her 4 kürde bir; progresyon
olursa alternatif tedavi

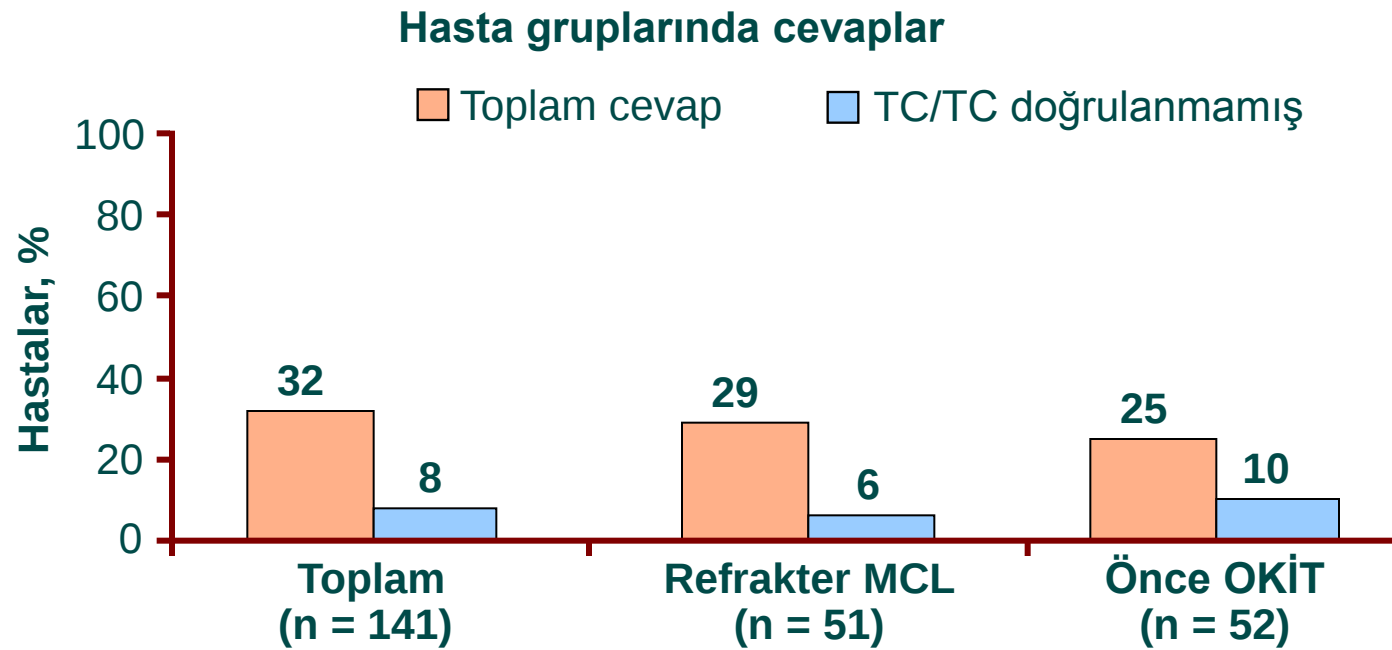
Yeni Stratejiler:

PINNACLE:Relaps/Refrakter MCL'da Bortezomib

Özellikler	Hastalar (N = 155)
Ortanca yaş, yıl	65 (42-89)
Teşhisten sonra geçen ortanca süre, yıl	2.3 (0.2-11.2)
Ortanca önceki tedaviler	1
Evre IV MCL, %	77
IPI skor ≥ 3 , %	44
KPS < 90%, %	29
LDH > normalden fazla, %	36
Kemik İliği tutulumu, %	55



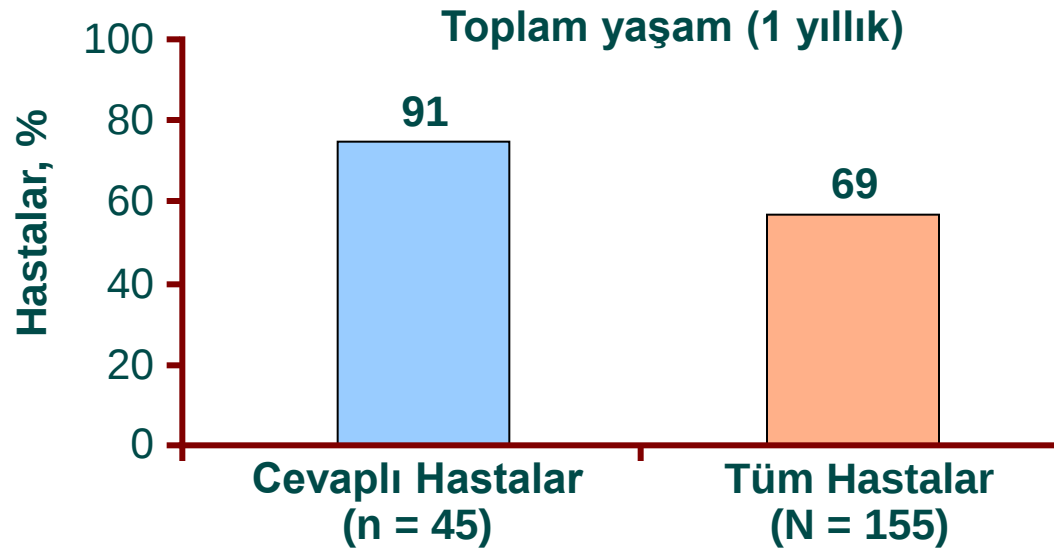
Yeni Stratejiler: PINNACLE:Relaps/Refrakter MCL'da Bortezomib





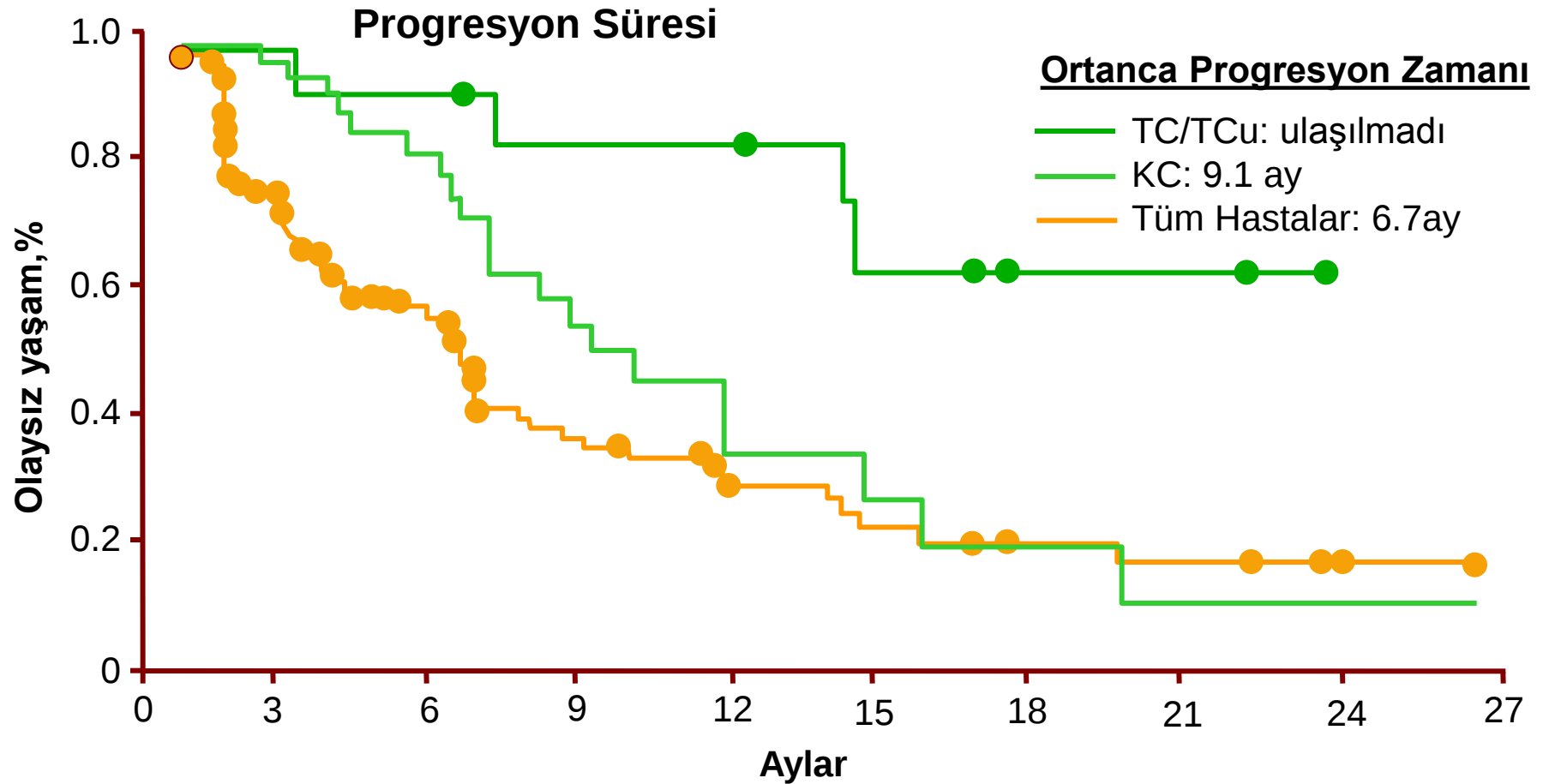
Yeni Stratejiler:

PINNACLE:Relaps/Refrakter MCL'da Bortezomib



- En yaygın yan etki : periferik nöropati derece ≥ 3
 - Hastaların % 13'de
 - Derece 4: Ortanca 4 siklus veya ~ 12 hafta da.
 - Derece 3: ~ 4-30 hafta da ortaya çıkıyor.

Yeni Stratejiler: PINNACLE:Relaps/Refrakter MCL'da Bortezomib

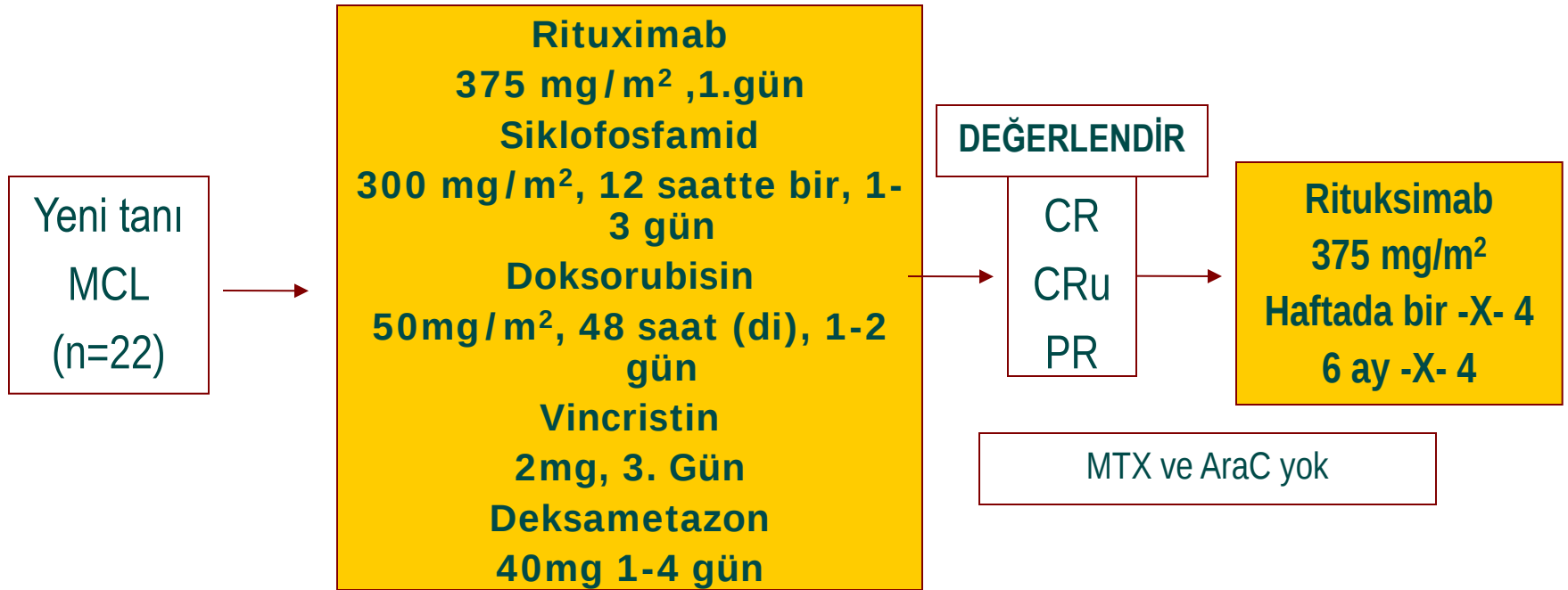




Yeni stratejiler Modifiye HyperCVAD+Bortezomib >idame RTX

Histolojik olarak gösterilmiş ve tedavi edilmemiş MCL

PS:0-2; yeterli son organ fonksiyonu



Bortezomib 1,5mg/m² 1 ve 4 gün; 21 günde bir; nöropati varsa

1.3mg/m²



Yeni stratejiler

Modifiye HyperCVAD+Bortezomib >idame RTX

Sonuçlar

- 15 hasta, ort yaş 64 (49-73)
- 13/15 evre IV
- İlk 7 hasta

Bortezomib@**1,5mg / m²**

kalanlar

Bortezomib@**1,3mg / m²**

3-4.derece PN

- Hematolojik toksisite beklendiği gibi
- 1-2.derece PN zamanla çözüldü
- Cesaret verici TC oranları

–13 hasta değerlendirildi

- 1 hasta ilerleyici hastalık
- 12 hasta TC(%92)



MCL: Yeni stratejiler

BORID çalışması

- 16 hasta ,
- ortalanca yaş 66
- Önceki tedaviler ortalanca 3 (1-7)
- Toksisite: nöropati, trombositopeni
- Standart doz Bortezomib 1,4,8,11
- Rituximab 375 mg/m² 1 gün
- Deksametazon 1-4 gün 40 mg
- 21 günde 6 kür

TpC % 81 > 1/2 TC

Ortalanca progresyonsuz yaşam 12 ay

Yüksek TC oranı



MCL: Hedef tedaviler

İlaç (Hedef)	Protokol	Sonuç/yorumlar	Kaynak
GX15 070 (Pan BCL2 inh)	(Bortezomib +GX15 070)	12 d/n hasta; 3 TC, 3 SD,4? Belirgin aktivite mevcut, tolere edildi	Goy 2007 ASH #2569
Flavopridol (siklin/CDK)	Flavopridol	d/n vakalarda aktivite var, özellikle fludarabin ile kombinasyon lizise yol açıyor	Grant 2005 ASH#1102
CCI779:temsirolimus (PI3k/mTOR yolu)	temsirolimus	d/n hasta; TpC %38 (13/34), 1TCve 12 KC, cevaba kadar geçen süre 1ay	Witzig 2005 JCO 23;5356
RAD001: everolimus (PI3k/mTOR yolu)	everolimus	Faz I MDACC çalışması, 10m iyi tolere ediliyor, aktivitesi gösterildi.	Rizzieri 2005 ASH #2546
AP23573: Deferolimus (PI3k/mTOR yolu)	Deferolimus	Hematolojik malinitelerde etkinliği gösterildi, çalışmalar devam ediyor.	Yee 2006 CCR 12;5165



Test edilen stratejiler

Bortezomib konsolidasyon>Bortezomib idame

CALG –B 50403

Rituximab: 375 mg/m² ,1.gün
Metotraxate: 300 mg/m², 2 gün
Siklofosfamid :2000 mg/m², 3 gün
Doksorubisin 50mg/m², 3 gün
Vincristin 2mg, 3. Gün
Prednisolon 100mg/m², 3-7gün
21günde bir x2 kür

Ara-C
Etoposid
Rituximab

KONSOLİDASYON

Bortezomib 1,3mg/m²
1,4,8,11 gün-
3 hafta da bir x 4kür

Bortezomib 1,6mg/m²
Haftada bir 4 hf. 4 hf
ara x 10kür

İDAME

Test edilen stratejiler

Bortezomib indüksiyon>Bortezomib idame

SWOG 0601

Bortezomib $1,5\text{mg}/\text{m}^2$ 1 ve 4 gün
Rituximab: $375\text{ mg}/\text{m}^2$,1.gün
Siklofosfamid : $750\text{ mg}/\text{m}^2$, 1 gün
Doksorubisin $50\text{mg}/\text{m}^2$, 1 gün
Vincristin 2mg, 1. Gün
Deksametazon 40mg 1-4 gün
21 günde bir

CR
CRu
PR

İDAME

Bortezomib
 $1,3\text{mg}/\text{m}^2$
1,4,8,11 gün-
3 AYx 8kür



MCL Tedavisi (özetle)

- Güncel Tedaviler
 - Mevcut tedaviler ile yaşam eğrileri hala düşmekte , kalıcı platodan uzak...
 - R-CHOP indüksiyon cevabı kalıcı değil, transplant ile konsolidasyon
 - HyperCVAD indüksiyonda etkili fakat toksik
 - R-HyperCVAD dan sonra gözlenen erken-geç relapslar konsolidasyon tedavisini gerekli kılmakta (OKİT, AKİT)
 - R-Kemo takiben Allo-KHN bazı serilerde yüz güldürmekle beraber ileri çalışmalara ihtiyaç var..
 - Yüksek doz Ara-C + OKİT ile daha uzun süreli kalıcı remisyon elde edilebilmekte...



MCL Tedavisi (özetle)

- Güncel Tedaviler
 - Yaşlı hastalarda yeni stratejilere ihtiyaç var..
 - İdame tedavisi konusunda yeni çalışmalar gerekli
 - RIT erken sonuçları ilginç ileri takip ve yeni denemelere ihtiyaç var
 - Yeni ilaçlar; özellikle bortezomib, Bendamustin ve mTOR inhibitörleri ümit vadetmektedir



BURKITT VE BURKITT BENZERİ İNTESTINAL LENFOMA TEDAVİSİ

- Genellikle kombine kemoterapi kullanılmakla birlikte kemoterapi sırasında perforasyonu önlemek veya palyatif amaçlı cerrahi yapılabilir.
- Kötü prognozlu hastalarda OKHT ile olumlu sonuçlar alınmaktadır



ERCIYES HEMATOLOJİ DENEYİMİ

Clinicopathologic Characteristics and Therapeutic Outcomes of Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphomas in Central Anatolia, in Turkey

Bulent Eser¹, Bunyamin Kaplan², Ali Unal¹, Ozlem Canoz³, Fevzi Altuntas¹, H. Ismail. Sari¹, Ozlem Er¹,
Metin Ozkan¹, Can Kucuk⁴, Makbule Arar³, Sebnem Gursoy⁵, and Mustafa Cetin¹

Departments of ¹Hematology-Oncology, ²Radiation Oncology, ³Pathology, ⁴Surgery, and ⁵Gastroenterology, Erciyes University, School of Medicine, Kayseri, Turkey.

Hastalar: Klinikopatolojik Karakterleri

Table 1. Characteristics of 74 Patients with Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma

Patients' characteristics	Number of assessable patients	Number of patients (%)
Age	74	
≥ 60		24 (32.4)
< 60		50 (67.6)
Sex	74	
F		31 (42)
M		43 (58)
Main symptoms	74	
Gastrointestinal symptoms (Nauseae, vomiting and/or abdominal pain)		64 (86.4)
Haemorrhage		4 (5.4)
Perforation		3 (4)
Ileus		1 (1.4)
Diarrhea		1 (1.4)
Jaundice		1 (1.4)
B symptoms	74	
Present		34 (46)
Not present		40 (54)
Site of disease	74	
Stomach		51 (68.9)
Small bowel		17 (23)
Large bowel		2 (2.7)
Multiple site		4 (5.4)



Hastalar: Klinikopatolojik Karakterleri

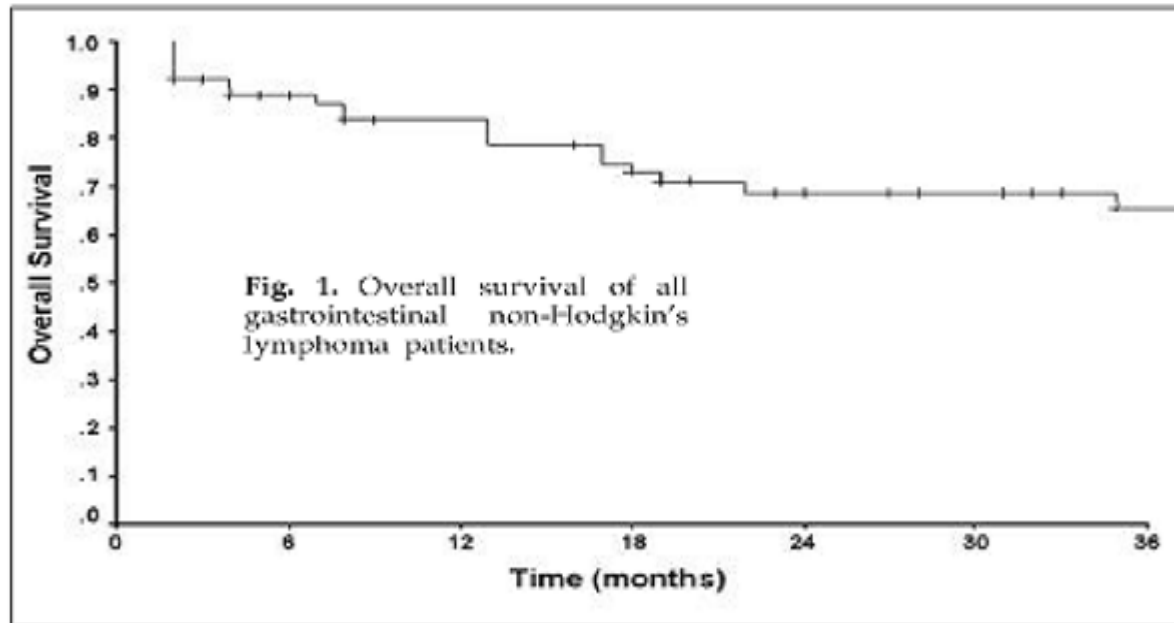
Endoscopic/surgical findings	50	
Vegetating mass		12 (24)
Ulceration		14 (28)
Ulcer-vegetating mass		21 (42)
Polyposis		3 (6)
Bulky disease (≥ 10 cm)		13 (17.6)
Histopathologic grade	74	
Low grade		6 (8.1)
Intermediate grade		54 (73)
High grade		14 (18.9)
Histopathology	66	
T cell		8 (12.1)
B cell		58 (87.9)
Lugano staging	74	
Stage I		4 (5.4)
Stage II1		19 (25.7)
Stage II2		15 (20.3)
Stage IIe		16 (21.6)
Stage IV		20 (27)

Hastalar:Tedavi seçenekleri

Tablo 2. Treatment Modalities of All Patients

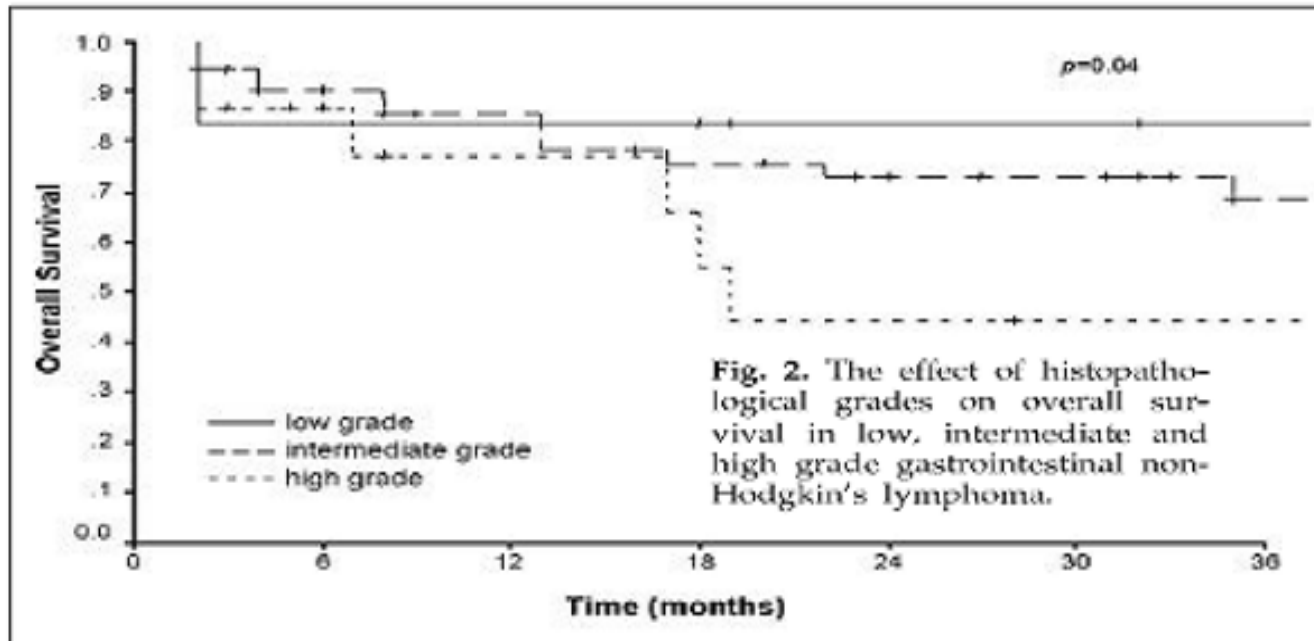
Treatment Modalities	Patients (n)	Patients (%)
Radical Surgery Alone	4	5.40
Surgery + Chemotherapy	44	59.45
Surgery + Chemotherapy + Radiotherapy	2	2.72
Chemotherapy + Palliative Surgery	5	6.75
Chemotherapy + Radiotherapy	1	1.36
Chemotherapy Alone	16	21.62
Supportive Care Only	2	2.70
Total	74	100.00

Toplam yaşam

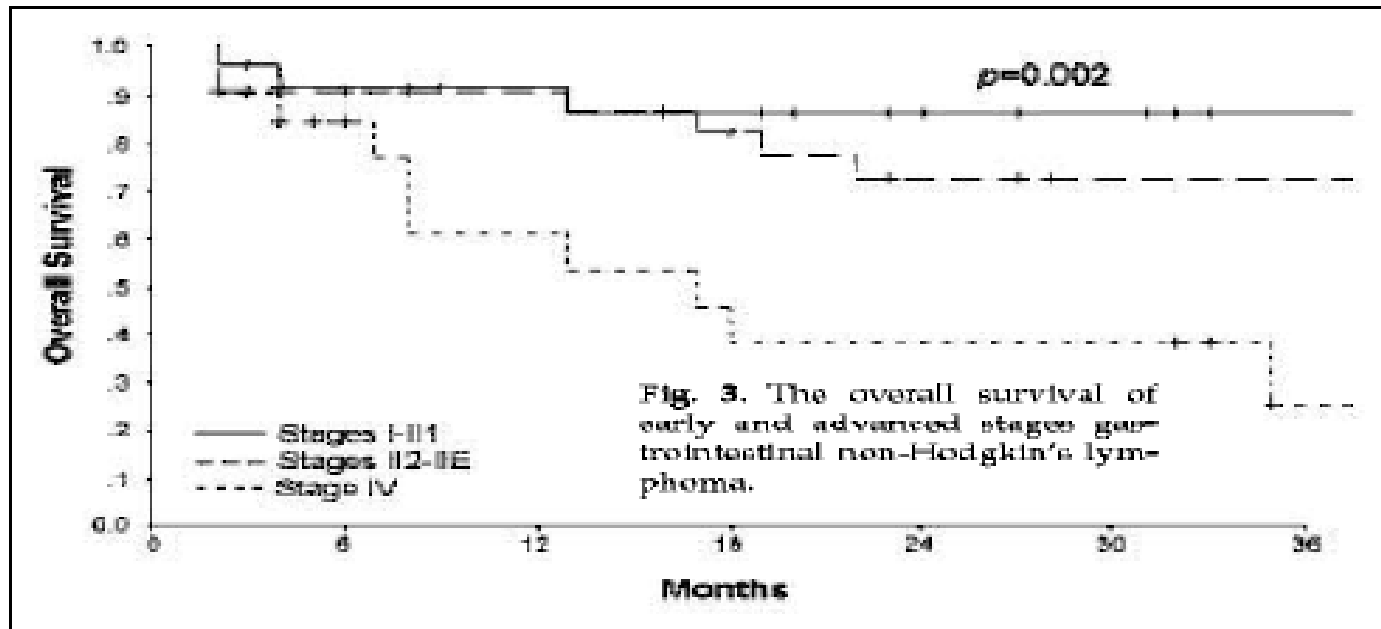


Toplam yaşam

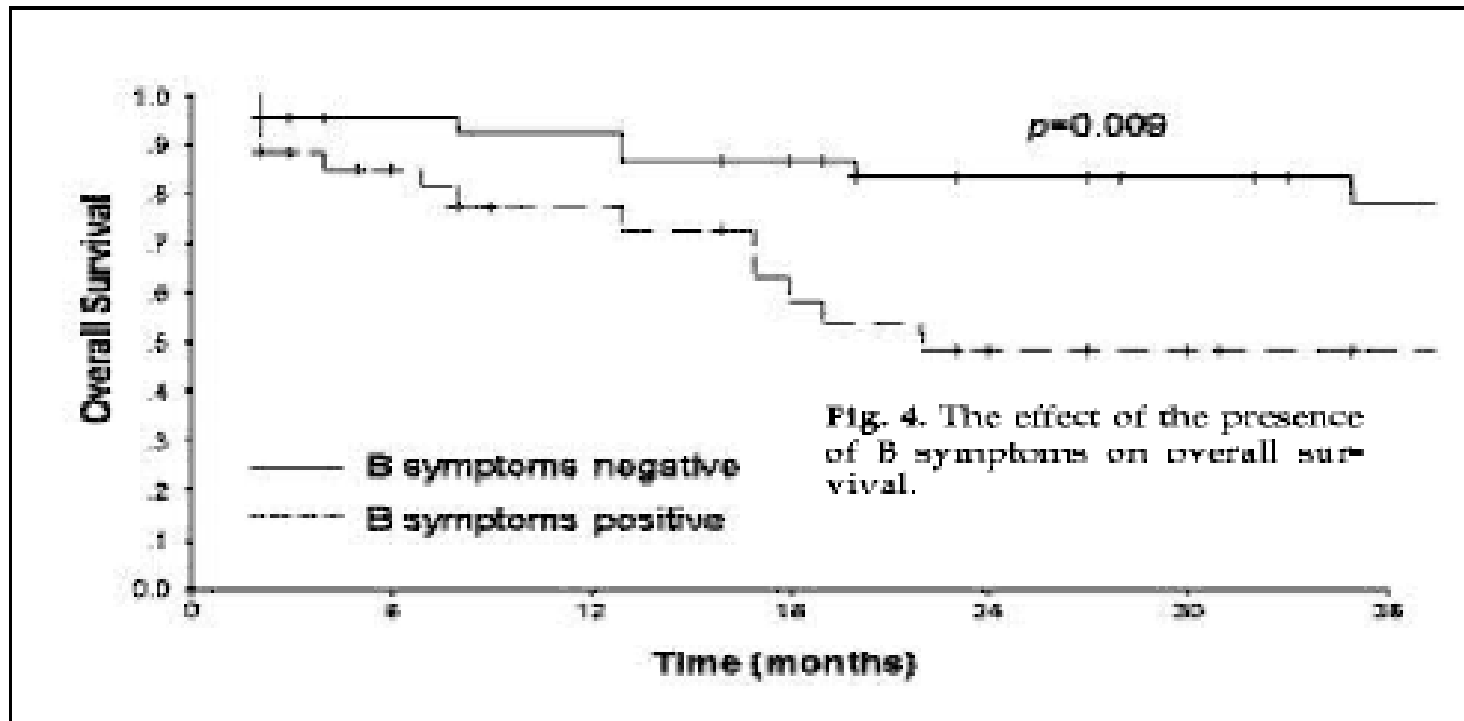
Histolojik grade & yaşam



Evre ilişkili toplam yaşam



Evre B semptom toplam yaşam ilişkisi



Toplam yaşam Multivaryant analiz

Table 3. Cox Multivariate Analysis for Overall Survival

Parameters	Odds Ratio	95% CI	p value
Sex	1.1147	0.41 - 3.05	NS
Localisation	1.5955	0.56 - 4.59	NS
Stage	2.4329	1.20 - 4.92	.01
Grade	2.0839	0.84 - 5.17	NS
Age (< 60 or ≥ 60)	.8770	0.32 - 2.40	NS
Surgery	1.0781	0.41 - 2.81	NS
B symptoms positivitiy	2.1900	0.77 - 6.24	NS

Progresyonsuz yaşam Multivaryant analiz

Table 4. Cox Multivariate Analysis for Progression Free Survival

Parameters	Odds Ratio	95% CI	<i>p</i> value
Sex	1.1927	0.49 - 2.91	NS
Localisation	.9020	0.34 - 2.38	NS
Stage	2.0050	1.12 - 3.60	.02
Grade	1.5532	0.68 - 3.54	NS
Age (< 60 or ≥ 60)	.9430	0.40 - 2.23	NS
Surgery	1.2313	0.53 - 2.85	NS
B symptoms positivitiy	2.6535	1.06 - 6.61	.04

Toplam Sağkalım

8

Bulent Eser, et al.

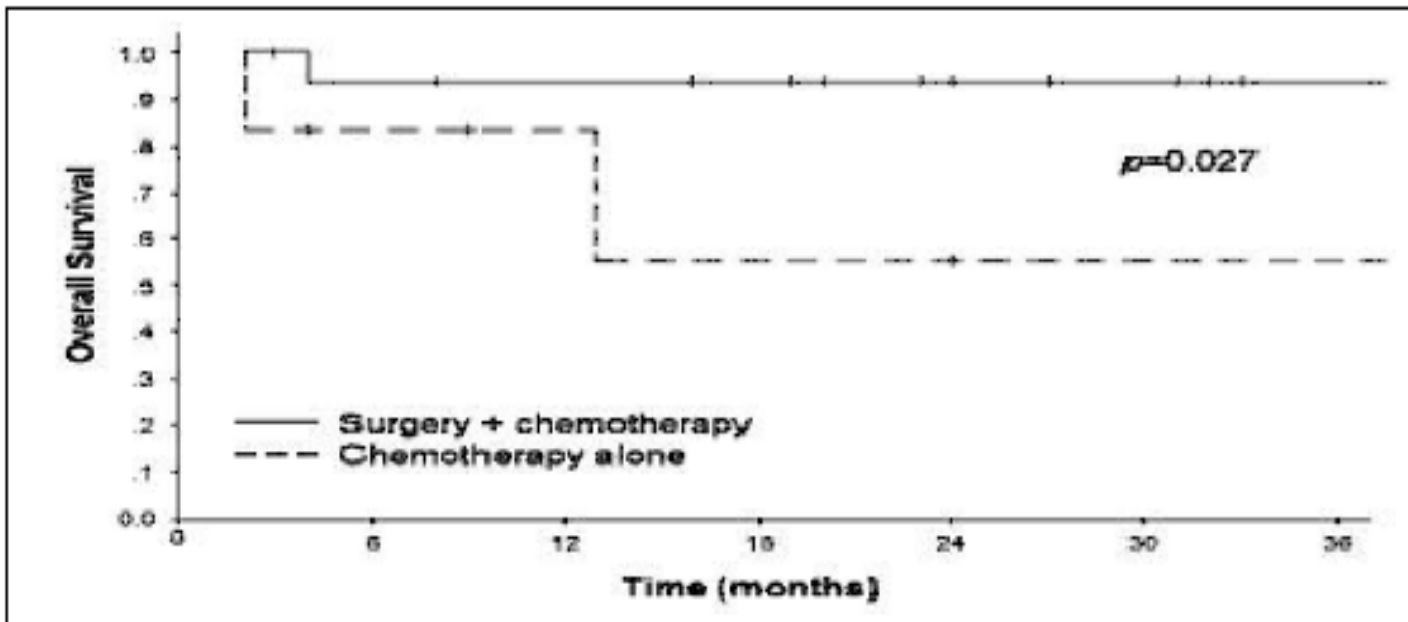


Fig. 5. The effect of surgery on the overall survival in stage I- III gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma.

Toplam Sağkalım

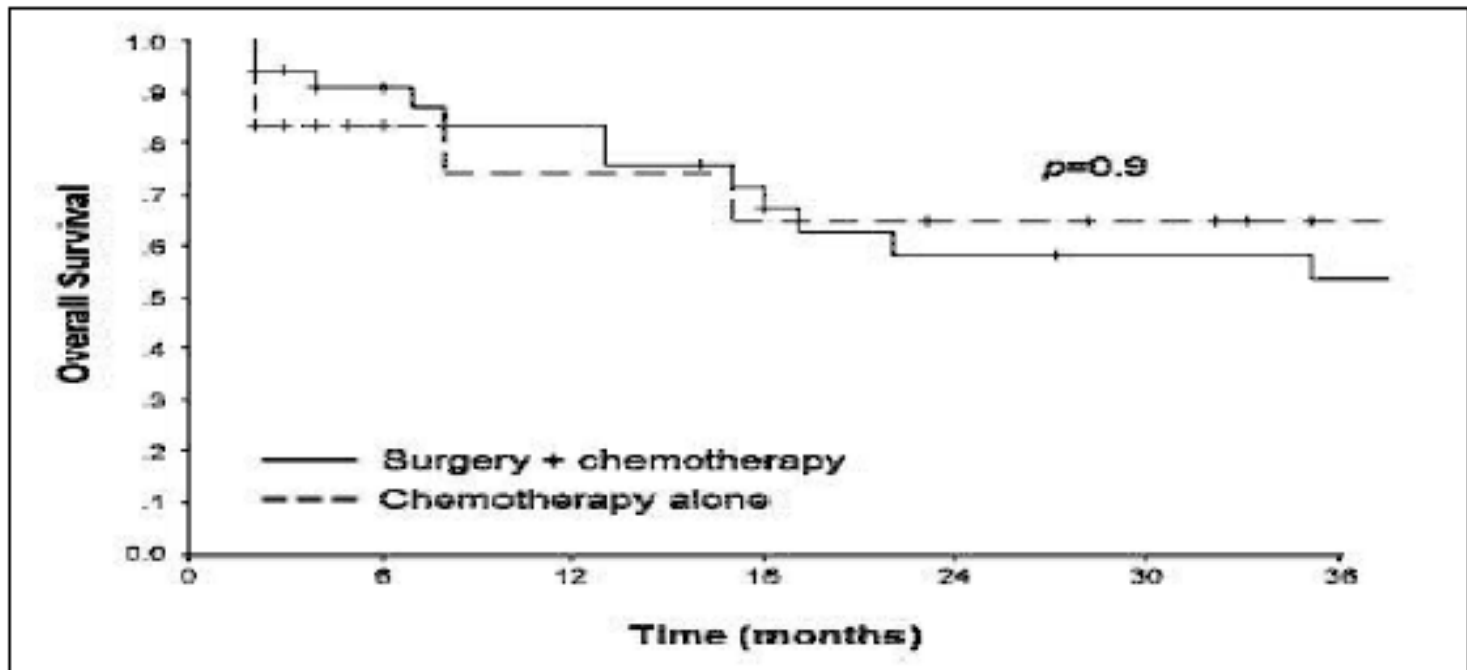


Fig. 6. The effect of surgery on the overall survival in advanced stages of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma.



Teşekkürler