

## Marjinal Zon Lenfoma Tedavi Rehberi

### Epidemiyoloji

Marjinal Zon Lenfoma (MZL) non-Hodgkin Lenfomalar (NHL) arasında 3. En sık görülen lenfoma alt tipidir. Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) tipi NHL'lerin %7'sini oluşturmaktadır. Ortanca görülme yaşı 60 yaşdır ve kadınlarda erkeklere göre biraz daha fazla görülür. [1]

Üç ana alt tipe ayrılmaktadır: [2]

1-MALT tipi ekstra nodal MZL

2-Splenik MZL (SMZL)

3-Nodal MZL (NMZL)

En sık MALT lenfoma alt tipi görülürken en nadir NMZL alt tipi görülür.

### Tanı:

### Tedavi öncesi değerlendirmeler

- Öykü ve fizik inceleme, sistemik semptomların varlığı.
- Tam kan sayımı ve çevresel kan yayması.
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-RP.
- Kan biyokimyası: Glukoz, BUN, kreatinin, LDH, ürik asit, AST, ALT, ALP, albumin, bilirubin.
- Viral serolojik değerlendirme (HBV, HCV, HIV). Özellikle immunokemoterapi sonrası Hepatit B reaktivasyon riski nedeniyle risk faktörü olmayan hastalarda HbsAg ve anti-HBc, risk faktörü olan ya da önceden hepatit B öyküsü olanlarda HbeAg. Pozitiflik saptandığında viral yük değerlendirilmeli ve gastroenteroloji ile konsülte edilmelidir.
- ECOG performans değerlendirmesi.
- Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi.
- Elektrokardiyografi (EKG) ve kardiyak işlevlerin değerlendirilmesi (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu). (Antrasiklinli tedavi planlanan hastalarda)

- Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu kuşkusuz olan hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ve kranyal Manyetik Rezonans (MR).
- Fertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili gerekli danışmanlıklar.
- Gerek görülen hastalarda kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu.
- Kontrastlı toraks ve tüm batin bilgisayarlı tomografisi (BT). Bazı olgularda PET-BT faydalı olabilir.
- Protein elektroforezi

### **MALT Tipi Gastrik MZL**

Evreleme amaçlı mideden çok sayıda biyopsi alınması önem taşır. Helicobacter pylori (HP) histolojik, üre nefes testi veya dışkıda anitijen ile değerlendirilmelidir. Endoskopik ultrason mide duvar kalınlığını ve lokal lenf nodalarını belirlemek amacıyla önerilir. Uluslararası prognostik indeks (IPI) bu hasta grubunda yeterli bilgi vermemektedir. Hastalar ayrı bir evreleme sistemine sahiptir. Lugano gastrointestinal lenfoma evreleme sistemi çoğunlukla kullanılan evreleme sistemidir (Tablo 1).

**Tablo 1:** Lugano gastrointestinal (GI) evreleme sistemi [3]

|   |
|---|
| <b>Evre I:</b> Tümör GI yolda sınırlı. Tek primer veya çok sayıda bağımsız lezyon olabilir  |
| <b>Evre I<sub>1</sub>:</b> İnfiltrasyon mukozaya sınırlı  |
| <b>Evre I<sub>2</sub>:</b> Muskularis propria, subserosa, serosaya veya ikisine birden infiltrasyon   |
| <b>Evre II:</b> Tümör batin içine yayılmış.   |
| <b>Evre II<sub>1</sub>:</b> Lokal lenf düğümlerinin tutulumu (gastrik lenfoma için paragastrik, intestinal lenfoma için paraintestinal lenf düğümü tutulumu)                                |
| <b>Evre II<sub>2</sub>:</b> Uzak lenf düğümlerinin tutulumu (paraaortik, paracaval, pelvik veya çoğu tümör için inguinal lenf düğümleri; intestinal lenfoma için mezenterik lenf düğümleri) |
| <b>Evre II<sub>E</sub>:</b> Tümör komşu organ veya dokunun serozasını penetre etmiş   |
| <b>Evre III:</b> Bu sistemde evre III hastalık yoktur.  |
| <b>Evre IV:</b> Disemine ekstra nodal tutulum veya supradiyafragmatik lenf düğümü tutulumu.   |

**Tedavi:**

### **a-Lokalize HP (+) mide MALT lenfoması (Lugano evreleme sistemi Evre I-II)**

HP eradikasyonuna genelde iyi yanıt verirler. Tedaviden 6 hafta sonra 2 hafta PPI almadığı dönemde yapılan invazif olmayan bir yöntem olan üre nefes testinde HP eradikasyon sağlanamadıysa ikinci sıra eradikasyon tedavisi uygulanmalıdır. [4] Eradikasyon tedavisi lokal antibiyotik dirençlerine göre tercih edilmelidir. Ülkemizde Klaritromisin, Metronidazol ve Levofloksasin direnci %30'a varan oranlarda görülmektedir. [5] Klaritromisin direnci yüksek olan bölgelerde Maastricht IV konsensus bildirisine göre birinci basamakta Bizmut içeren dörtlü kombinasyonların kullanılması önerilmektedir. [6](Tablo 2)

HP eradikasyonu ile tam remisyon elde edilip uzun süre remisyon kontrolü sağlanabilir. [7] HP eradikasyonu sonrası lenfoma yanıtları 12 aya kadar geciken dönemlerde olabileceğinden erken dönemde tedavi başarısızlığı düşünülmemelidir. Tedavi sonrası multiple biyopsi ile 2-3 ayda bir, sonraki 2 yıl yılda 2 kez yakın endoskopi takibi önerilir. Sebatiyen fakat stabil seyreden veya tekrarlayan (uzak metastaz ve/veya büyük mide tümörü olmayan) hastalarda bekle gör politikası izlenebilir.

#### **Özetle:**

- 1-HP eradikasyonu tüm hastalara yapılmalıdır.
- 2-HP eradikasyonundan 6 hafta sonra güvenilir bir yöntemle HP eradikasyonu değerlendirilmelidir.
- 3-Üç ay sonra endoskopik USG ile multiple biyopsi alınmalı lenfoma yanıt değerlendirmesi yapılmalıdır. İlk bir yıl takip bu sıklıkta devam etmelidir.
- 4-Asemptomatik hastada lenfoma yanıtı için bir yıl beklenebilir.

**Tablo 2:** HP eradikasyon tedavi alternatifleri [6]

| <b>Birinci sıra tedavi</b>                              |
|---|
| Bismuth dörtlü tedavi, 14 gün (PPI+M+T+B /14)           |
| Klaritromisin-içeren tedavi, 14 gün (PPI+A+K+M /14)     |
| <b>İkinci sıra tedavi</b>                               |
| Levofloksasin-içeren üçlü tedavi, 14 gün (PPI+A+L /14)  |
| Levofloksasin -içeren tedavi, 5 gün (PPI+A+L+M /5)      |
| Levofloksasin -bismuth tedavisi, 14 gün (PPI+A+L+B /14) |

A, Amoksisilin; B, Bismuth tuzu; K, Klaritromisin; L, Levofloksasin; PPI, Proton pompa inhibitörü; T, Tetrasiklin

### **b- Lokalize HP (-) mide MALT lenfoması (Lugano evreleme sistemi Evre I-II)**

HP eradikasyonu bu hasta grubuna da uygulanmalıdır ancak bu grubun HP eradikasyonundan yanıtının çok daha az olacağı gerçektir. [4] Onkolojik tedavi yaklaşımı antibiyoterapiden 2-3 ay sonra yapılan endoskopi kontrolünde hastalık devam etmesi durumunda düşünülmelidir.

[4] Lokalize hastalıkta radyoterapi tercih edilen tedavi yöntemidir. Deneyimli merkezde tutulu alan radyoterapide (3-4 haftada 24-35 Gy) çok iyi sonuçlar elde edilmektedir. [8-10] Radyoterapi yapılamıyacak hastalarda alkilleyici ajanlar (Chlorambucil vb), pürin analoglarının Rituximab ile kombinasyonları uygulanabilir. Tedaviye Rituximab eklenmesi progresyonsuz sağ kalımı iyileştirmekle birlikte genel sağkalıma bir etkisi bulunmamıştır. [11] Midede çok merkezde tutulum olması nedeniyle cerrahi sonrası nüksler sık görüldüğünden cerrahi tedavi morbidite de göz önüne alınarak önerilmemektedir. [10] Cerrahi bu hastalarda komplikasyonların (kanama, perforasyon vb) tedavisinde uygulanmalıdır.

### **c-Sistemik hastalığı olan mide MALT lenfoması (Lugano evreleme sistemi Evre III-IV)**

Bu grup hasta kanaması, semptomu yoksa ve kitlesel (bulky) tümörü bulunmuyorsa tedavisiz izlenebilir, aksi halde kemoterapi ve/veya immunoterapi ile tedavi edilmelidir. Cyclophosphamide, Chlorambucile, Fludarabin, Rituximab monoterapileri veya kemoimmünoterapi kombinasyonu kullanılabilir. Tedaviye Rituximab eklenmesinin genel sağ kalıma etkisi gösterilememiştir. [11] Antrasiklin içeren kemoterapi protokolleri bu hasta grubuna önerilmezken, bu tedavi yaklaşımı yüksek tümör yükü olan veya yüksek dereceli lenfomaya dönüşen hasta grubunda önerilir.

Mide malt lenfoma yanıt değerlendirme biyopsilerinde GELA'nın aşağıdaki histolojik verilerinin dikkate alınması önerilir. (Tablo 3)

**Tablo 3:** Gastrik MALT lenfomalarda HP eradikasyonu sonrası histolojik yanıt GELA kriterieri [12]

| Yanıt | Tanım                              | Histolojik özellikler   |
|-------|------------------------------------|---|
| CR    | Tam histolojik remisyon            | Normal veya boş LP ve/veya boş veya seyrek plazma hücreleri ile fibrozis ve LP'de küçük lenfoid hücreler. LEL yok                     |
| qMRD  | Muhtemel minimal rezidüel hastalık | Boş LP ve/veya lenfoid hücre agregatları ile fibrozis veya LP/MM ve/veya SM'de lenfoid nodüller. LEL yok.                             |
| rRD   | Yanıtlı rezidüel hastalık          | LP'deki bezleri çevreleyen yoğun, difüz veya nodüler lenfoid infiltratlarla birlikte boş LP ve/veya fibrozis. Fokal LEL veya LEL yok. |
| DY    | Değişiklik yok                     | Yoğun, difüz veya nodüler lenfoid infiltrat, LEL genellikle mevcut  |

LEL, lenfoepitelyal lezyonlar; LP, lamina propria; MM, muskularis mukoza; SM, submukoza

### Mide Dışı MALT Lenfoma

Sjögren sendromuna sekonder tükrük bezinde, Chlamydia psittaci'ye bağlı göz adneksinde, Borelia burdoferie'ye bağlı deride, Hashimoto tiroiditine bağlı tiroitte MALT lenfoma olabilir. Göz adneksinde olması durumunda Doksisisiklin (2 x 100 mg 3 hafta boyunca) ile C. psittaci eradikasyonu önerilir. [13] Lenfomanın antibiyoterapiye yanıtı 3-12 ay kadar sonra görülebilir. Yanıt değerlendirmesinde hastaların fotoğraf takibi ve MRI incelemesi önerilir. Yanıt vermeyen veya semptomatik erken girişim gerektiren Evre I-II hasta grubunda tutulu alan radyoterapi tercih edilen tedavi yöntemidir. Akciğer, meme, tiroid, bağırsaktan kaynaklanan lezyonlarda tanı amaçlı girişimde kitlenin tümüne eksizyon komorbiditeye yol açmayacaksa yapılan cerrahi rezeksiyon tümörün tümünü içerebilir. Cerrahi sınırlarda tümör mevcut ise radyoterapi düşünülebilir. Seçili hastalarda tedavisiz izlem ve tek ajan Rituximab tedavisi uygulanabilir.

Deride MZL tanısı olan hastalar tedavi çoğunlukla gerekmezken, cerrahi sınırı negatif olan eksizyonlar da tedavi edici olabilir. Kemoterapi sadece ileri evre hastalarda uygulanmalıdır. Evre III-IV olan hastalar Folliküler lenfoma gibi tedavi edilmelidir.

MZL hasta grubunda otolog kemik iliği nakli (OKİT) tedavisi üzerine homojen data bulunmamaktadır. Yaygın hastalığı olanlarda OKİT için Folliküler lenfoma hastalarındaki yaklaşıma benzer şekilde karar verilmelidir.

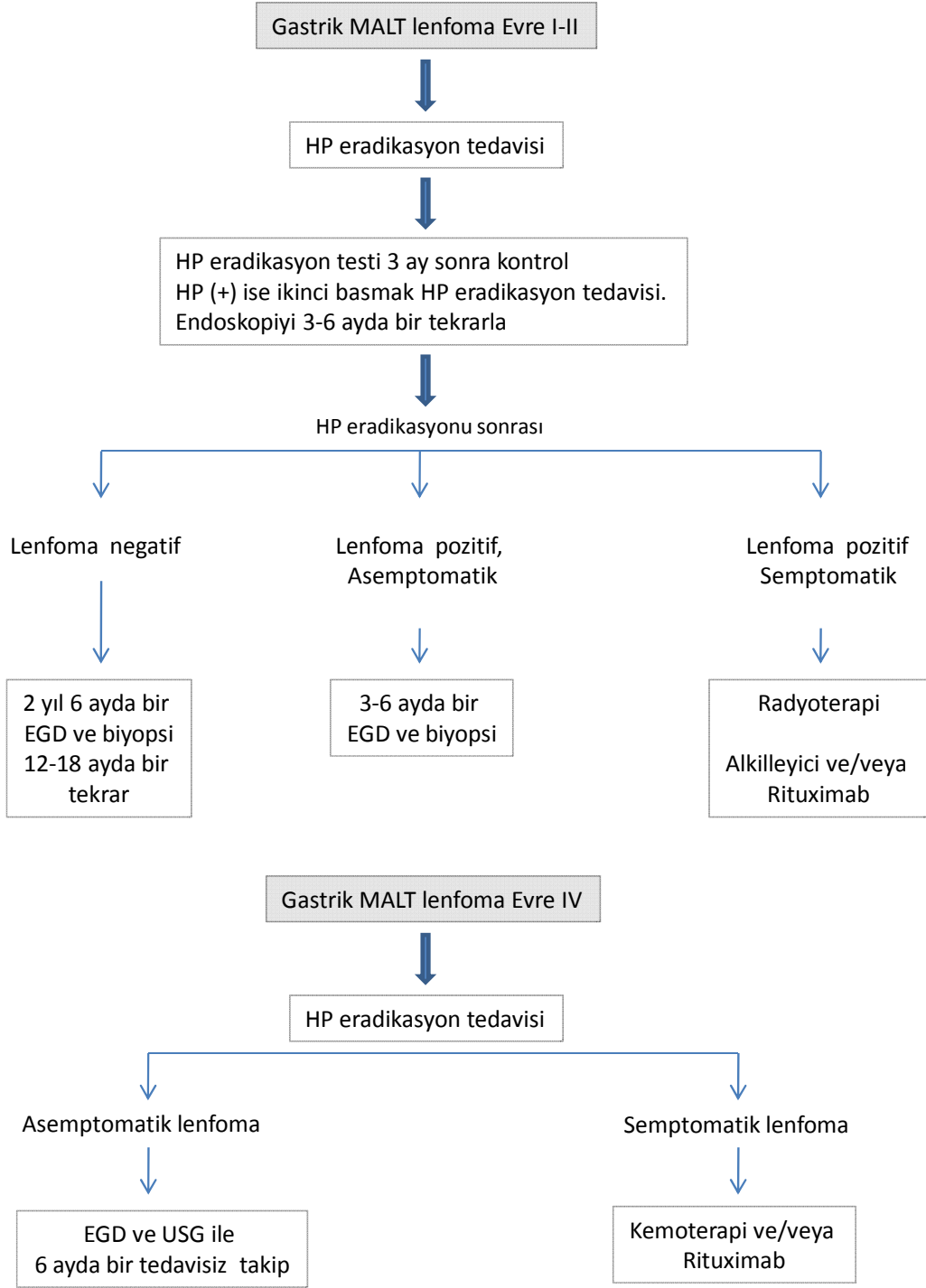
Büyük B hücreli lenfomaya (BBHL) transforme olan hastalar BBHL rehberinde önerildiği şekilde tedavi edilmelidir.

### Splenik Marjinal Zon Lenfoma Tedavisi

Hepatit C virüsü (HCV) birlikteliği sıklıkla eşlik etmektedir ve HCV tedavisi ile SMZL'da iyileşme görülebilir. [14] SMZL için tedavi sadece semptomatik hastalarda gerekmektedir. Tedavisiz izlem ile hastaların takibi önerilir. Hastalar semptomatik olması durumunda British Columbia Grubu verileri splenektomiye ön plana almaktadır. [15-17] Hastalarda kemik iliği tutulumu ve malin hücrelerin periferik kanda dolaşımı devam etmekle birlikte bu hasta grubunda anemi, trombositopeni ve nötropeni düzelterek yıllarca (ortalama 8 yıl) mevcut durum sorunsuz izlenebilir. [18] Kemoterapi cerrahi uygulanamayacak hastalarda veya cerrahi sonrası progrese olan hastalarda gündeme gelebilir. Kemoterapi tedavisi alkilleyici ajanlar (Chlorambucil veya Cyclophosphamide), Fludarabine veya Rituximab bazlı rejimler ile olabilir. [19-21] Bendamustin, cerrahiye aday olmayan hasta grubunda etkinlik ve güvenilirlik profili ile öne çıkan alternatiflerdendir. [22]

### **Nodal Marjinal Zon Lenfoma Tedavisi**

NMZL, HCV ile birlikte görülebilir ve HCV (+) hastalarda kemoterapi kararı öncelikle anti-viral tedavi değerlendirildikten sonra verilmelidir. [23] IPI ve FLIPI NMZL'da hastalarda riski öngörebilmektedir. NMZL için tedavide bir görüş birliği bulunmamasına karşın Folliküler lenfoma rehberinde önerildiği şekilde tedavi edilebilir. Erken evre hastalıkta cerrahi ve radyoterapi uygulanabilir. İleri evre hastalıkta oral alkilleyici ilaçlar, pürin analogları ve immünokemoterapi hastalığı kontrol altına almakta oldukça etkilidir. Antrasiklin içeren kemoterapi protokolleri yüksek tümör yükü olan hastalara için rezerve edilmelidir. Bendamustin ve Rituximab kombinasyonu indolent lenfomalarda R-CHOP ile aynı etkinlikte bulunması nedeniyle ilk sıra tedavide tercih edilebilir. [24] Dirençli ve/veya tekrarlayıcı hastalığı olan genç hastalarda OKİT tedavisi değerlendirilebilir. [25] Agresif lenfomaya dönüşen hastalarda BBHL rehberine göre tedavi edilmelidir.



Referanslar

1. *A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project.* Blood, 1997. **89**(11): p. 3909-18.
2. Swerdlow SH, C.E., Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition.* Vol. 2. 2008, Lyon, France: IARC Press.
3. Rohatiner, A., et al., *Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma.* Ann Oncol, 1994. **5**(5): p. 397-400.
4. Ruskone-Fourmestaux, A., et al., *EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT.* Gut, 2011. **60**(6): p. 747-58.
5. Caliskan, R., et al., *Antimicrobial resistance of Helicobacter pylori strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey.* Rev Soc Bras Med Trop, 2015. **48**(3): p. 278-84.
6. Malfertheiner, P., et al., *Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report.* Gut, 2012. **61**(5): p. 646-64.
7. Stathis, A., et al., *Long-term outcome following Helicobacter pylori eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type.* Ann Oncol, 2009. **20**(6): p. 1086-93.
8. Wirth, A., et al., *Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study.* Ann Oncol, 2013. **24**(5): p. 1344-51.
9. Yahalom, J., *MALT lymphomas: a radiation oncology viewpoint.* Ann Hematol, 2001. **80 Suppl 3**: p. B100-5.
10. Koch, P., et al., *Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96).* J Clin Oncol, 2005. **23**(28): p. 7050-9.
11. Zucca, E., et al., *Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study.* J Clin Oncol, 2013. **31**(5): p. 565-72.
12. Copie-Bergman, C., et al., *Gela histological scoring system for post-treatment biopsies of patients with gastric MALT lymphoma is feasible and reliable in routine practice.* Br J Haematol, 2013. **160**(1): p. 47-52.
13. Ferreri, A.J., et al., *Chlamydophila psittaci eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexae lymphoma: final results of an international phase II trial.* J Clin Oncol, 2012. **30**(24): p. 2988-94.
14. Hermine, O., et al., *Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection.* N Engl J Med, 2002. **347**(2): p. 89-94.
15. Thieblemont, C., et al., *Splenic marginal-zone lymphoma: a distinct clinical and pathological entity.* Lancet Oncol, 2003. **4**(2): p. 95-103.
16. Chacon, J.I., et al., *Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients.* Blood, 2002. **100**(5): p. 1648-54.
17. Xing, K.H., et al., *Outcomes in splenic marginal zone lymphoma: analysis of 107 patients treated in British Columbia.* Br J Haematol, 2015. **169**(4): p. 520-7.
18. Thieblemont, C., et al., *Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients.* Clin Lymphoma, 2002. **3**(1): p. 41-7.
19. Kalpadakis, C., et al., *Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma.* Hematol Oncol, 2007. **25**(3): p. 127-31.
20. Lefrere, F., et al., *Fludarabine: an effective treatment in patients with splenic lymphoma with villous lymphocytes.* Leukemia, 2000. **14**(4): p. 573-5.
21. Tsimberidou, A.M., et al., *Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone.* Cancer, 2006. **107**(1): p. 125-35.



22. Cheson, B.D., et al., *Bendamustine produces durable responses with an acceptable safety profile in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2010. **10**(6): p. 452-7.
23. Vallisa, D., et al., *Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience*. J Clin Oncol, 2005. **23**(3): p. 468-73.
24. 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*. Lancet, 2013. **381**(9873): p. 1203-10.
25. Thieblemont, C. and B. Coiffier, *Management of marginal zone lymphomas*. Curr Treat Options Oncol, 2006. **7**(3): p. 213-22.