

## PRİMER GASTRİK LENFOMALAR

M. Hadi Yaşa • Ahmet Bektaş • Necati Örmeci

### ÖZET

Mide, Non-Hodgkin lenfoma (NHL)'lerin extranodal olarak en sık görüldüğü bölgedir. NHL'in lokalize bir şekli olan primer gastrik lenfomalar (PGL), primer gastrointestinal lenfomaların yaklaşık %60'ını, bütün mide malignitelerinin ise %1-3'ünü oluşturur.

MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lenfoma ise ilk kez Isaacson tarafından tanımlanan ve son yıllarda özellikleri daha iyi ortaya konan bir lenfoma grubudur. Yüksek veya düşük dereceli olabilen MALT lenfomalar midenin primer lenfomaları içinde en büyük grubu oluşturmaktadırlar. MALT lenfomalarında en önemli histopatolojik özellik lenfoepitelyal lezyonların varlığıdır. İmmünoproliferatif ince barsak hastalığı da MALT lenfomanın bir sub grubudur.

Endoskopi, endoskopik biyopsi ve sitoloji ile endoskopik ultrasonografi PGL'in tanısında kullanılan başlıca tanı yöntemleridir.

PGL'in tedavisinde herkesin kabul ettiği kesin bir protokol yoktur. Tedavide erken evrelerde cerrahi tedavi küratifdir. Ancak küratif cerrahi şans yok ise kemoterapi ya da radyoterapi uygulanır. Erken evrelerde prognoz iyidir.

**Anahtar kelimeler:** Primer gastrik lenfoma, tanı, sınıflandırma, tedavi, prognoz

### SUMMARY

The stomach is the most common extranodal site for Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). Primary gastric lymphoma that is a localized form of NHL, is rare neoplasms that represent from 1 to 3 percent of all gastric malignancies and at least 60 percent of all primary gastrointestinal lymphomas.

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the stomach has been well characterized in recent years as described by Isaacson. MALT lymphomas occur most commonly in the stomach and may be high or low grade. A feature of MALT lymphomas is the presence of lymphoepithelial lesions formed. Immuno-proliferative small intestinal disease is a subtype of MALT lymphoma.

Endoscopy, multiple biopsies, brush cytology endoscopic ultrasonography is helpful in diagnosis. There is no agreed treatment protocol. If surgery is not curative, chemotherapy and radiation therapy should be administered. The prognosis of the primary gastric lymphoma is better if diagnosed earlier.

**Key words:** Primary gastric lymphoma, diagnosis, classification, treatment, prognosis.

Lenfomalar bilindiği gibi lenforetiküler sistemin malign tümörleri olup başlıca Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomalar olarak 2 ana grupta incelenirler. Büyük çoğunluğu primer olmak üzere Non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık %10-40 (%20)'unda extranodal tutulum gözlenir(1).

Etyolojisi tam olarak bilinmeyen lenfomalar, maligniteye bağlı ölümler arasında 5. sırayı alır(1).

Bütün Non-Hodgkin lenfomaların %4-12'sini, primer extranodal lenfomaların ise %40-50 ile en büyük grubunu oluşturan primer gastrointestinal lenfomalar (PGİL), değişik klinik ve patolojik görünlere sahip heterojen bir gruptur (2). Tüm gastro-

intestinal sistem malignitelerinin %2-4'ünü gastrointestinal lenfomalar oluşturur.(3,4,5).

Primer gastrik lenfoma (PGL) ise gastrointestinal lenfomaların en sık görülenidir. PGL, PGİL'in %35 ile 79'unu oluşturmaktadır (4,6,7).

PGİL'da 2 farklı tip tanımlanmıştır. Batı ülkelerinde gastrointestinal tutulum lokaldır ve %50-60 ile en sık mide tutulumu gözlenir. Mide, vakaların tamamında tek başına tutulur(6,7). Vakaların %20-30'unda ise ince barsak tutulumu vardır. Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerinde ise gastrointestinal sistemde diffüz tutulum daha sıktır ve vakaların %50'sinden fazlasında ince barsak tutulumu gözlenir(2,7). Sar-

pel ve ark. nın yaptığı çalışmada Türkiye'de mide lenfoması, gastrointestinal sistem lenfomalarının %51.6' sını meydana getirmektedir. Dinçol ve ark.nın çalışmasında ise mide lenfomalarının oranı %39.3 olarak bulunmuştur(7).

PGL ilk kez 1950 yılında Palmer tarafından tanımlanmıştır(8).PGL, mideden orijin alan, periferik ya da mediastinal lenf nodu bulunmayan, primer olarak hepatik, splenik ve kemik iliği tutulumu gözlenmeyen lenfomaları tanımlamaktadır(9).

PGL malign lenfomanın lokalize bir şeklidir. Midenin özellikle distal kısmını sık, proksimal kısmını ise nadir tutar.Antrum en sık tutulan bölgedir ve vakaların yaklaşık %58 inde lezyon antrumu tutar. (10,11). Semptomlar ve radyolojik bulgular nonspesifiktir. Gastrointestinal sistem lenfomasında gastrointestinal sistemin diğer lezyonlarında olduğu gibi belirgin bir klinik özellikler yoktur. Bazen adenokarsinom ile ayırt edilemezler. Semptomlar ani başlayabilir. En sık görülen semptomlar; abdominal ağrı, kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık, bulantı-kusma, hazımsızlık, gastrointestinal kanama, yutma güçlüğü ve ateştir(12). Hastalar seyrek olarak perforasyon ve obstrüksiyon gibi akut bir klinikle de doktora başvurulabilirler (13,14). Dworkin ve ark. tedavi başlamadan önceki semptomların başlama süresini 10.3 ay olarak bildirmişlerdir (14).

PGL'da fizik muayene bulguları da non-spesifiktir.Epigastrik hassasiyet, abdominal kitle, hepatomegali, asid ve splenomegali görülebilen başlıca fizik muayene bulgularıdır (12). Laboratuvar tetkiklerinde orta derecede bir anemi, radyografide %60 oranında nonspesifik malignite bulguları, ultrasonografide duvar kalınlaşması veya kitle tesbit edilebilir(12). Lokal yayılımdaki biyolojik davranışları da gastrik karsinomaya benzer (15).

PGL, her yaşta görülebilir (13,14).Ancak en sık 60-70 yaşlarında görülür(14). Türkiye'de görülme yaşı batı ülkelerine göre ortalama 10 yıl daha düşüktür(7).Erkeklerde biraz daha sık görülür(14).

Primer gastrik lenfomalarda lezyon genellikle büyük boyutlardadır. Ortalama tümör çapı yaklaşık 7 (1-18 cm) cm'dir. Vakaların %20' sinde midenin 2/3 sinden fazlası tutulmuştur (6,15,16).Hastaların büyük kısmı Evre 2 veya 3'te iken doktora başvurmaktadır.Evre 1'de iken doktora başvuranların sayısı yaklaşık %20 kadardır(17). Ayrıca tümör submukozal tabakaya geçmişse tutulan alanın sınırları sıklıkla belirgin değildir (15).Doktora başvuran hastaların % 70 inde serozal infiltrasyon ve perigastrik lenf nodu tutulumu vardır (16).

Primer gastrik lenfoma bütün primer gastrik malignitelerin yaklaşık %2-8(5)' ini meydana getirir. Son çalışmalara göre primer gastrointestinal sistem lenfomalarında, özellikle de mide lenfomasında gittikçe artış olduğu bildirilmektedir.(5,6,13,16).

PGL vakalarının büyük çoğunluğu Non-Hodgkin lenfomadır ve B hücre kökenlidir.Primer T hücreli lenfoma midede nadir görülür(18). Histopatolojik olarak en sık görülen tip Rappaport Sınıflandırmasına göre diffüz histiyositik tiptir(18).

Gastrik lenfoma, karsinomaya göre daha çok multisentrik görünümündedir. Duodenun invazyonu lenfomada daha siktir. Bazen lezyon tüm mide duvarını linitis plastikadaki gibi infiltre eder ve duvarda kalınlaşmalar meydana getirebilir (19).

### SINIFLANDIRMA

Primer gastrik lenfomaların sınıflandırılmasında son yıllarda sıklıkla Isaacson'un yeni sınıflandırması kullanılmaktadır(3,20). Bu sınıflandırmada MALT (mukoza ile ilişkili lenfoid doku) tipi lenfoma da dikkate alınmıştır. Isaacson sınıflandırması:

B hücre kökenliler:

-MALT tipi lenfoma(Low grade/high grade)(Akdeniz lenfoması da bu gruptadır)

-Malign lenfoma,sentrositik

-Burkitt benzeri lenfoma

-Periferik lenf nodlarıyla ilişkili düşük veya yüksek gradeli lenfoma

T hücre kökenliler:

-Entorapati ile ilişkili T hücreli lenfoma

-Enterpati ile ilişkisi olmayan diğer tipler

### TANI

Primer gastrik lenfomanın tanısı genellikle kolay konulamaz. Klinik ve radyolojik bulgular nonspesifiktir(19). Thorling ve ark. büyük epigastrik kitlesi olan hastalarda semptomlar uzun süredir varsa ve hasta debil gözükmüyorsa gastrik lenfoma düşünülmesi gerektiğini bildirmişlerdir(19). Shim ve ark. radyolojik görüntülemeye geniş mukozal katlantı veya duodenal tutulum görülen hastalarda lenfomadan şüphelenilmesi gerektiği görüşündedirler (19).

Gastrik ülserli hastaların özellikle dispeptik şikayetleri varsa tekrarlayan kontrollere çağırılması erken teşhis için avantaj olarak görülebilir. Ancak bu spesifik değildir. Stato ve ark. erken lenfoma vakalarının ancak %20'sine doğru teşhis konulabileceğini belirtmektedirler (15). Fork ve ark. ise endoskopik

biopsi ile vakaların ancak %44'üne doğru tanı koyabildiklerini bildirmişlerdir(21). Schultze ve ark. ise endoskopik biyopsinin sensitivitesinin yüksek (%85) ancak spesifitesinin sadece %60 dolaylarında olduğunu bildirmişlerdir(15). Calletti ve ark. ise endoskopik biyopsi ile mide kansinonlarının %93'ünde lenfomalarının ise %84 ünde doğru sonuç elde etmişlerdir (15). Seifert ve ark. dört hafta ara ile beş ile on kez tekrarlanan endoskopik biyopsi ile doğru tanı oranını %98.5'a çıkardıklarını bildirmişlerdir. Oysa ilk endoskopik muayenede doğru tanı hastaların ancak %50 sinde gerçekleşmiştir. Bazen bir hastaya lenfoma tanısı konmadan önce yirmi civarında biyopsi almak gerekmektedir(15).

Tanıda yanlış negatif biyopsi sonuçları da sıklıkla bildirilmektedir. Yanlışlıkla undifferansiye kansinom olarak değerlendirilenlerin oranı zaman zaman %40-50'lere çıkmaktadır(1). Bu nedenle gerektiğinde sık aralıklarla biyopsiler tekrarlanmalıdır. (14,16,19). Endoskopik tanıda bazı zorluklar vardır (14,16,19):

1. Lenfoma mukozadan çok submukozoda büyür

2. Geniş ülser lezyonların üzerindeki nekrotik materyal yanlış negatif sonuçlara neden olabilir.

3. Az sayıda hücre örneği elde edildiğinde anaplastik kansinom ile ayırım yapmak oldukça zordur.

Fırça sitolojisi adenokarsinomda tanısında oldukça önemli iken gastrik lenfomada faydası sınırlıdır. Çünkü lenfoma genelde submukozal büyümektedir. Gastrik lenfomada fırça biyopsisinin etkinliği %15-83 arasında değişmektedir. Fırça biyopsisi ile endoskopik gastrik biyopsi beraber değerlendirildiğinde doğru tanı oranı artmaktadır(19,21,22).

Endoskopik ultrasonografide ise doğru tanı oranı %97'lere çıkmaktadır. Calletti ve ark. endoskopik ultrasonografinin invazyon derinliği tespitindeki sensitivitesini %92 olarak bulmuşlardır. Metastatik perigastrik lenf nodu değerlendirilmesinde ise sensitivite %44 iken spesifite %100 dür. Endoskopik ultrasonografide bu gelişmeler sayesinde evreleme için laparotomi yapılması artık eski önemini kaybetmiştir. Endoskopik ultrasonografi rezeksiyon sınırını tespit etmede cerraha yol göstericidir (3,14,15).

Primer gastrik lenfoma tanısı konduktan sonra sistematik lenfoma varlığı da araştırılmalıdır. Kemik iliği biyopsisi, lenfangiografisi, akciğer grafisi, abdominal bilgisayarlı tomografi ve mümkünse çölyak, mezenterik, paraaortik ve ilyak lenf nodları biyopsisi alınmalı ve dikkatli bir şekilde değerlendirilerek doğru evreleme yapılmalıdır(4). Ancak Evre I'de dok-

tora başvuranların oranı genellikle %20'yi pek geçmez (19,23).

## EVRELEME

İyi bir evreleme sistemi hastalığın yeri ve yayılımına göre prognostik bilgileri de vermelidir. Birçok değişik evreleme sistemi nodal lenfoma için kullanılmıştır. Ancak standart bir evreleme sistemi yoktur(3,14). 1993'te Lugano'da düzenlenmiş olan 5. Uluslararası Malin Lenfoma Konferansında Blackledge Evreleme Sistemi extra-nodal lenfoma için ideal bir evreleme sistemi olarak tavsiye edilmiştir (3): Buna göre:

Evrel: Serozal penetrasyon olmadan gastrointestinal sistemde sınırlı bulunan tümör

a- Tek primer yerleşim

b- Multipl lezyonlar

Evrell: Primer yerleşimden karın içine yayılan tümör

Evrell 1: Lokal(gastrik/mezenterik lenf nodu tutulumu+)

Evrell 2: Uzak(paraaortik/parakaval lenf nodu tutulumu+)

Evrell E: Etraf dokuların da tutulumu ile giden seroza penetrasyonu

-Perforasyon/peritonit görülebilir.

EvrelVE: Dissemine ektranodal tutulum veya diyafragma üstü nodal tutulum ile giden gastrointestinal sistem lezyonu

## MALT LENFOMALAR

Low grade nodal lenfomaların, afferent lenfatikler tarafından lenf nodlarına taşınan antijenlere karşı cevap olarak geliştiği bilinmektedir. İlk kez 1983 yılında Isaacson ve Wright, midenin extranodal low grade lenfomalarının da benzer görünüme sahip olduklarını ileri sürerek gastrointestinal kanal, tükrük bezleri, akciğer ve tiroide MALT ve MALT lenfoma kavramlarını gündeme getirdiler (24,25). Aynı araştırmacılar MALT lenfomanın, spesifikleşmiş mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun neoplazik gelişimi olduğunu belirttiler(24,25).

MALT, mukoza ile ilişkili lenfoid doku olup gastrointestinal sistem, akciğer, tükrük bezleri, göz yaşı bezi, tiroid ve diğer salgı yapan dokuların mukozasında gelişen özelleşmiş bir immün sistem parçasıdır(1,24,26). Normalde midede lenfoid doku yokken mukozal alanlarda görülmesinden MALT sorumludur. MALT lenfoma, kronik immün sistem sti-

mulasyonu sonucu gelişir. Tipik MALT lenfomalar düşük gradeli, küçük B hücreli malignitelerdir (1,26). Primer gastrik lenfomaların %20-40'ını MALT lenfomalar oluşturur ve bunların hemen hepsi de B lenfosit kökenlidir(18).Ancak midenin low grade MALT lenfomaları histolojik olarak değişerek high grade-büyük hücreli lenfomaya dönüşerek daha malign bir duruma gelebilirler.High grade lenfomaların, 1/3'ü low grade alanlar içermektedir(1,26).

Isaacson ve Wright, MALT lenfoma gelişiminde öncülük eden spesifik lenfoid dokunun, dış çevreden kaynaklanan antijenlerle direkt kontak sonucunda permeabl olan mukozal alanlarda geliştiğini göstermişlerdir(23).

İlginç bir şekilde MALT lenfomaları genellikle lenfoid dokunun bulunmadığı alanlarda ortaya çıkmaktadırlar(27).Mide mukozası, yoğun lenfoid doku ihtiva eden barsak mukozasından farklıdır.Fonksiyonel olarak mide lenfoid bir organ değildir(18,25).Midenin, bebek ve çocuklarda lenfosit ve plazma hücrelerinden tamamen yoksun olduğu da gösterilmiştir(18). Bununla beraber yaş arttıkça kişide kronik inflamasyonlar gelişir.Bu kronik inflamasyonlar özellikle mukozada lenfosit birikimlerine ve lenf follikülü oluşumlarına yol açar.Bunlar zamanla daha derin tabakalarda da oluşabilir(18).Bu lenfosit birikimleri MALT lenfoma gelişiminde ilk basamağı oluşturur(18).Tükrük bezleri, tiroid ve midenin MALT lenfomaları hemen daima sıra ile sialadenitis, Hashimoto Tiroiditi ve Helikobakter pylori (Hp) enfeksiyonlarından sonra gelişmektedir (24).

MALT lenfoma, glandüler epiteliyal dokuları tutan, lokalize extranodal bir lenfoma türüdür. Özellikle Helikobakter gastritisi ile birlikte midede sık görülür(4). MALT bulunan hastaların büyük çoğunluğunda kronik Helikobakter pylori enfeksiyonu vardır(28). Yapılan çalışmalarda MALT lenfomaların %95-100'ünde Hp pozitif bulunmuştur (4,24,28,29,30). Midede gelişen lenfoid folliküller, kronik Helikobakter pylori ve Helikobakter heilmani enfeksiyonlarına karşı spesifik bir immünolojik reaksiyon sonucu oluşurlar.Hp gastritisi ve MALT lenfoma gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren deliller de vardır(28). Griffiths ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada MALT lenfoma dışındaki lenfomaların hiç birinde lenfositik gastritis tesbit edilmemiştir(4). Lenfositik gastritisin primer gastrik MALT lenfomadaki görülme sıklığı non-ülser dispepsi ve kronik aktif gastritisten daha fazladır (4).

Midede intestinal peyer plaklarına benzeyen lenfoid doku oluşumu gastrik MALT lenfoma gelişimi

minde öncü rol oynamaktadır(29). Gastrik MALT lenfomasının şöyle geliştiği düşünülmektedir:

Ekzojen bir faktör olan Helikobakter pylori enfeksiyonuna sekonder olarak midede kronik immün sistem stimülasyonu oluşur.Önce Hp tarafından T lenfositleri spesifik olarak aktive edilir.T lenfosit aktivasyonu ile sitokinler salgılanır.Özellikle İnterlökin-2 ve diğer sitokinler B lenfositlerini stimüle ederek B lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonuna yol açar(18,29).Böylece lenfoid bir organ olmayan midede lenf follikülleri oluşur (4,18,28,29).Daha sonra sentrosit benzeri (centrocyte-like) küçük hücreler lenfoid folliküllerin etrafını sarar(24).Sonuçta T lenfositlerinin başlattığı bu immün stimülasyonu gastrik MALT lenfoma oluşumu ile sonuçlanır (28,29,31). Tükrük bezi ve tiroid MALT lenfomasında da gastrik MALT lenfomadakine benzer şekilde mikrobiyal ajanların, olayı presipite ederek lenfoma gelişimine yol açtığı düşünülmektedir(29).

MALT lenfoma, sentrosit benzeri hücrelerin extranodal alanda lenfoepiteliyal lezyon oluşturması ile karakterizedir(32).Gastrik MALT lenfomanın önemli histopatolojik görünümü lenfoepiteliyal lezyonların varlığıdır.Bu lezyonlar agregasyona uğramış ve kümeler oluşturmuş lenfoma hücrelerinin, yani sentrosit benzeri hücrelerin glandüler dokuyu infiltre etmesi ve bu infiltrasyonun mukozal epitel alanlarına da yayılarak sonunda epitel hücrelerinin harabiyete uğraması ile karakterizedir(23,32).Hp mide mukozasında hücrelerde proliferasyon ile birlikte hem epiteliyal, hem de hematopoetik hücrelerde DNA'da oksidatif bir hasar da oluşturmaktadır. Sonuç olarak glandüler yapılar ve epitel harabiyete uğramaktadır (23,32). Folliküller de kendiliğinden reaktive olurlar.Follikül merkezleri selektif olarak folliküler lenfomadakine benzer şekilde malign lenfositler tarafından işgal edilebilirler.MALT lenfomaları, folliküler lenfomalardan lenfoepiteliyal lezyonların varlığı ve immuno-histokimyasal özellikleri ile ayrılırlar(24).

MALT lenfomanın sitolojik görünümü non-üniformdur. En karakteristik hücreler, sitoplazmaları orta derecede soluk görülen küçük ve orta büyüklükteki hücrelerdir. Nükleus irregülerdir ve küçük çentikli hücrelere benzer.Bunlara sentrosit benzeri hücreler denir.Vakaların çoğunda plazma hücre differansiyasyonu mevcuttur.Bazı vakalarda bol miktarda soluk sitoplazmalı monositoid B hücreleri görülür.Olgularda T hücre komponenti de nadiren olabilir(33). Sentrosit benzeri tümör hücrelerinin diffüz infiltrasyonu, yaygın immunoblastlar ve sayısız

plazma hücrelerinin özellikle submukozada görülmesi, plazmasitik hücrelerin monoklonal plazma hücrelerine differansiasyonu Low grade B cell gastrik MALT lenfomaların karakteristik özelliklerinden-  
dir(34).

Lenfoepiteliyal lezyon, low grade ve sekonder high grade bütün MALT lenfomalarda bulunan en önemli özelliktir. Reaktif lenf follikülleri ise low grade MALT lenfomada %80, sekonder high grade MALT lenfomada ise %48 oranında görülür(34).

Low grade gastrik MALT lenfomasında immunglobülinlerin salınımı da sözkonusudur. Malign hücreler B hücre antikorlarını salgırlar. Pek çok vakada IgM yapısındaki antikorlar salgılanır. IgA daha az salgılanır. IgG ise nadiren salgılanır. Hafif zincirin varlığı bunların monoklonal orjinli olduğunu göstermektedir(29,33).

MALT lenfomalar, küçük hücreli lenfositik lenfoma, mantle cell lenfoma ve follikül merkez hücreli lenfomadan ayrılmalıdır(24). MALT lenfomada en yaygın görülen fenotipler: Yüzey İmmünglobülin pozitifliği, IgD tipini içermemesi, B hücre markerlarından CD19, CD20 ve CD22'nin pozitif, CD5 ile CD23'nin ise negatif olmasıdır(4,24).

MALT lenfomaları karakteristik olarak bcl-1 ya da bcl-2 gen loküslerini de içermezler(24).

Low grade gastrik lenfomalar tipik olarak soluk bir infiltratif yüzey ve sıklıkla bir veya daha fazla ülserle karakterizedir. Tipik olarak antrum tutulumu görülmesine rağmen gastrektomi materyali üzerinde yapılan araştırmalarda ana tümör kitlesinden uzakta da küçük lenfoma odaklarının bulunduğu gösterilmiştir(33).

MALT lenfomaların %42'si gastrointestinal kanalda ve çok büyük çoğunluğu da midede görülür(4).

Gastrik MALT lenfomada nonspesifik dispeptik yakınmalar vardır. Çoğunlukla orta yaşın üzerinde görülürse de genç yaşlarda da nadiren görülebilir(24).

Endoskopide gastritis ve ülser görülmesi, kitle lezyonu görülmesinden daha sıktır. Endoskopik ultrasonografi tutulumun sınırlarını tesbit etmede faydalıdır. Evreleme genellikle hastalığın sınırlarını belirler. Hastaların çoğu evre IE'dedir. Hastaların yaklaşık %20'sinde proksimal lenf tutulumu vardır(Evre IIE). Nodal Low grade B hücreli lenfomada kemik iliği tutulumu karakteristik bir özellik olmasına rağmen MALT lenfomada kemik iliği tutulumu sadece %5-10 vakada görülür. Low grade gastrik MALT lenfoması uzun süre lokalize kalma eğilimindedir(25). Bu durum MALT lenfomasının gelişiminin, mevcut mikro çevredeki antijenlerle ilişkili olduğu düşüncesini desteklemektedir (4,33).

Primer gastrik MALT lenfoma ile Helikobakter pylori ilişkisi:

Birçok bulgu, gastrik MALT lenfomanın Hp ile ilişkili olduğunu göstermektedir(18). Hp, gastrik MALT lenfomalıların tamamına yakınında pozitifdir (24,29). Personet ve ark. mide lenfoması tespit edilmeden önce bu hastalarda Hp infeksiyonunun olduğunu göstermişlerdir(1). Yapılan çalışmalarda, sadece Hp'nin neden olduğu kronik gastritis vakalarında lenfoid folliküller tesbit edilmiştir(18,24). Bir başka çalışmada ise gastrik MALT lenfoma dışındaki lenfomaların hiçbirinde lenfositik gastritis tesbit edilmiştir(31).

İtalya'da yapılan bir çalışmada, gastrik MALT lenfomanın yüksek yoğunlukta bulunduğu bölgelerde, Hp infeksiyonu da yüksek oranda tesbit edilmiştir.(10,18,35).

1993 yılında ilk kez Wotherspoon ve arkadaşları Hp eradikasyonundan sonra Low grade gastrik MALT lenfomada gerileme olduğunu göstermişlerdir(36). Stolte(29) ve Wotherspoon(37) iki ayrı çalışmada Hp eradikasyonu ile midedeki lenfoid folliküllerin de tamamen kaybolduğunu göstermişlerdir. Bu gözlemlerden sonra gastrik MALT lenfoma tedavisinde Hp eradikasyon tedavisi gündeme girmiştir(28,29).

Low grade primer gastrik MALT lenfomalı hastalarda, Hp eradikasyonu ile tümörde regresyon görülmesi, bu tümörün gelişmesinde Hp'nin direkt veya indirekt stimülasyon etkisi bulunduğunu düşündürmektedir(28,29).

MALT lenfomanın barsakları tutan bir subgrubu olan ve immunoproliferatif ince barsak hastalığına bağlı olarak gelişen Akdeniz tipi barsak lenfomasının bakteriyel bir enfeksiyon ile ilişkili olduğu ve bu nedenle antibiyotiklerden fayda gördüğü daha önceleri bilinirdi(18). Diğer extranodal MALT lenfomalar olan tiroid ve tükrük bezleri lenfomaları da daima kronik inflamatuvar süreçler olan sialadenitis ve Hashimoto Tiroiditisinden sonra gelişmektedir(18). Bütün bunlar gastrik MALT lenfomanın inflamatuvar bir süreç ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (18,28).

Hp'nin gastrik MALT lenfoma gelişiminde tetikleyici ya da sürükleyici etkisi olduğuna inanılmaktadır(18).

Hp, B tipi kronik gastritis vakalarının çok büyük

bir kısmında olaya neden olan etyolojik faktördür(18).Hp eradikasyonu ile kronik inflamasyon gelirler ve mukozal-submukozal sahadaki lenfosit yoğunluğunda da dramatik olarak azalma görülür(18,28).Gastrik Non-Hodgkin lenfomaların çoğunun kronik inflamasyon zemininde geliştiği bilindiği için gastrik MALT lenfoma ile Hp infeksiyonu arasındaki ilişki çok muhtemel görülmektedir(18).

Low grade B hücreli gastrik MALT lenfomada, sellüler proliferasyon Hp tarafından stimule edilmektedir.Bu Hp'nin spesifik bir etkisidir.Hp'nin MALT dışındaki low grade veya high grade lenfomalar üzerine etkisi yoktur(29).

### TEDAVİ

Günümüzde primer gastrik lenfomanın tedavisi konusunda genel olarak kabul edilmiş bir tedavi şekli yoktur(3,14,38). Geçmişte cerrahi tedavi optimal tedavi olarak tanımlanmış, kemoterapi ve radyoterapi komplikasyonlarından korunmak için gerekli olduğu bildirilmiştir (1,16).

Birçok otör cerrahi rezeksiyonun halen tedavinin ilk aşaması olduğunu belirtmektedirler. Cerrahi sayesinde büyük bir patoloji materyali elde edilebilir. Bu sayede endoskopik biyopsiye göre daha geniş bir histopatolojik değerlendirme de söz konusudur. Ayrıca operasyon ile primer tümör büyüklüğü, serozal infiltrasyon, lenf nodu tutulumu, rezidüel tümör büyüklüğü gibi önemli prognostik faktörlerin belirlenmesi ile doğru evreleme yapılabilir. Kemoterapi ve radyoterapi sonrasında gelişebilecek kanama ve perforasyon gibi komplikasyonlar daha önce uygulanacak bir cerrahi tedavi ile önlenabilir.Hastalık erken evrede ise sadece rezeksiyon ile iyileşme de gerçekleşebilir ve kür elde edilebilir (3,6,14,19,35).

Lokalize tümörlerde primer rezeksiyon tedavi edicidir. El evresinde tümörlerde histolojik gradeden bağımsız olarak beş yıllık hayatta kalım oranı %60-87 arasındadır(4). Düşük gradelide ise %90'ın üzerindedir. MALT tipi düşük gradeli lenfomanın uzun süre lokalize bir hastalık olarak kalması da cerrahi tedavide avantajdır(6,23).

Gastrik lenfoma rezektabilitesi %66 ile %88 arasında değişmektedir. Operatif mortalitenin ise %2.3 ile 23.5 arasında olduğu bildirilmektedir (13,19).

Bazı araştırmacılar sadece radikal cerrahinin iyi sonuçlar verdiğini vurgulasalar da başka araştırmacılar da radikal olmayan cerrahi tedavi uygulanan hastalarda veya cerrahi sınırlarda tümör olupta radyoterapi

ve kemoterapi alan hastalarda hayatta kalım süresinin daha kötü olmadığını bildirmişlerdir (3,35,38).

Fisbach ve ark. düşük gradeli E I ve E II mide lenfomasında cerrahi rezeksiyon ile çok iyi bir prognozla küratif tedavi elde edilebileceğini bildirmişlerdir.Yüksek gradeli lenfomada ise cerrahi ve kemoterapi kombinasyonunun en uygun seçenek olduğu belirtilmektedirler (38). Hastalarda eğer direkt yayılım düşünülüyorsa splenektomi ve karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Eğer total rezeksiyon uygulanamıyorsa parsiyel rezeksiyon uygulanmalı, ek olarak radyoterapi ve kemoterapi verilmelidir. Cerrahi ekizyon sonrası rekürrens ortalama 2 yıl sonra ve sıklıkla ekstraabdominal bölgelerde meydana gelmektedir. Geç rekürrens nadirdir. Lokal rekürrens için radyoterapi bazı hastalarda uzun süre hayatta kalımı sağlamaktadır (14).

### RADYASYON TEDAVİSİ

Primer gastrik lenfomada radyasyon tedavisi lokal hastalığın eradikasyonu için primer olarak, cerrahi rezeksiyon sonrası lokal rekürrens riskini azaltmak için veya palyatif olarak uygulanmaktadır(14).

Shiu ve ark. ise 36 vakalık serilerinde 5 yıllık hayatta kalım oranı, tek başına cerrahi ile %33, cerrahi + radyoterapi ile %67 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada radyasyon dozunun yüksek tutulması gerektiğine dikkat çekmişler ve 2000 cGy üzerinde radyasyon dozu uygulanması gerektiğini bildirmişlerdir (14). Sharma ve ark. sadece radyoterapi uygulanan hastalarda evre I ve evre II'de 5 yıllık yaşam oranını %50 olarak bildirmişlerdir. Cerrahi ve radyoterapi kombinasyonu bu oran evre I için %70-100, evre II için %40-50 bulunmuştur (19). Shim ve ark. ise yaptıkları çalışmada bölgesel lenf nodu tutulumu,seroza penetrasyonu, cerrahi sınırdaki tümör pozitifliği gibi kötü prognostik faktörler varlığında hayatta kalım süresinin radyasyon tedavisi ile uzadığını bildirmişlerdir. Ayrıca 4000 cGy'nin üzerindeki dozlarda lokal kontrolün daha iyi olduğunu ve tedavinin mide yatağına ve periaortik lenf nodlarına yönlendirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Ayrıca yüksek riskli hastalarda metastaz riskini düşürebilmek için tedaviye kemoterapinin de eklenmesi gerektiğini bildirmişlerdir (14). Öte yandan Talamanti ve ark. evre I ve evre II'de sadece cerrahi ile %82.5 yıllık hayatta kalım oranı sağlarken yalnız radyoterapi uygulandığında bu oran sadece %50 bulunmuştur (14).

Literatürdeki makalelerin çoğunda rezidüel hastalık olmadığı sürece adjuvan radyasyon tedavisinin herhangi bir faydası olmadığı bildirilmektedir. Buna göre ameliyat sonrasında radyasyon tedavisinin pozitif cerrahi sınırı olan, rezeksiyon sonrasında rezidüel hastalık bulunan veya rekürrensi olan hastalarda uygulanmalıdır (14,19).

## KEMOTERAPİ

Kemoterapi, yüksek gradeli EIII ve EIV lenfomalarda tartışmasız ilk tedavi seçeneğidir. Kemoterapi ayrıca EI ve EII'de yüksek gradeli lenfomalarda lokal rezeksiyon veya radyasyonla kombine olarak kullanılır (1,38). Solidoro ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada kemoterapi ile evre III ve IV'te tedavide belirgin bir ilerleme kaydedilebileceğini bildirmişlerdir. Sheridan ve ark. ise prospektif bir çalışmalarında cerrahi sonrasında adjuvan kemoterapi ile iyi sonuçlar alındığını bildirmişlerdir (6,14,38).

PGL'da ilk tedaviden sonra komplet remisyon görülmesi önemlidir. Azab ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, başlangıçtaki komplet remisyon önemli prognostik faktör olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, başlangıçta komplet remisyon sağlanamayan hastaların tümünün iki yıl içinde kaybedildikleri bildirilmiştir (35).

Frazze'ye göre en uygun tedavi yaklaşımı başlangıçta rezeksiyon yapmak, komple rezeksiyon mümkün değilse lokal kontrol için radyasyon uygulamaktır. Kemoterapi ise diffüz hastalığı olanlarda ve kötü prognoz kriterlerine sahip hastalarda cerrahi tedavi sonrasında adjuvan olarak uygulanmaktadır (14). Salles ve ark.na göre kemoterapi ve radyoterapi başlangıç tedavisi olarak verilmelidir. Çünkü lenfomalar radyasyona ve sitotoksik ilaçlara hassastırlar. Sharma ve ark. da Salles'in görüşünü desteklemektedirler (3,19,38). Gobbi ve ark.da mide lenfoması tedavisinde mümkün olduğu kadar konservatif davranılması, cerrahinin de ikinci basamak tedavi olarak sürekli akılda tutulması gerektiğini savunmaktadırlar (3).

MALT lenfomada tedavi:

MALT tipi lenfoma ile diğer lenfomalar arasında tedavi yaklaşımı arasında farklılık vardır. Ancak MALT lenfomasının düşük veya yüksek dereceli tipleri arasında tedavi açısından bir farklılık olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır(3).

Klinik olarak MALT lenfomanın nodal küçük B hücreli lenfomadan ayırt edilmesi gerekmektedir.

dir.Çünkü MALT lenfomalar lokalize kalma ve lokal tedavi ile iyileşme meylinde iken, nodal küçük hücreli lenfoid neoplazmlar genelde dissemine olurlar ve çoğunlukla kürebl değildirler(1,26).

Son yıllarda yapılan çalışmalar gastrik MALT lenfomanın, Hp eradikasyon tedavisini takiben gerilediğini göstermiştir.Roggero(33) ve arkadaşları Evre IE'deki low grade gastrik MALT lenfomalı 25 hastaya Hp eradikasyon tedavisi uygulamışlar ve eradikasyonda başarılı oldukları 21 hastanın %60'ında(15 hastada) lenfomada regresyon tesbit etmişlerdir.Bu çalışmada Hp eradikasyonu için Amoxisilin+metranidazol +kolloidal bizmut veya omeprazol üçlü tedavisi uygulanmıştır.Olumlu cevap alınan 15 hastanın 8'inde ise 3-6 ay içinde tam histolojik düzelme gözlenmiştir(33). Çalışmanın sonucunda, Hp eradikasyon tedavisi ile gastrik MALT lenfomada gerileme olduğu ancak histopatolojik düzelmelerin 6 ay gibi uzun bir sürede gerçekleştiği bildirilmiştir(33).

Wotherspoon ve arkadaşları ise Hp eradikasyonu uyguladıkları 6 gastrik MALT lenfomalı hastanın 5'inde tümörün histopatolojik olarak tamamen kaybolduğunu bildirmişlerdir(36).

Uygulanan tedavilerde, tedaviye cevaptaki farklılıklar host faktörlere (enfeksiyon yaşı, genetik ya da immünolojik faktörler), salınan ürünlerin fazlalığına (sitotoksin üretimi), diyet veya çevresel ko-faktörlere (viral ürünler ve diğerleri) bağlı olabilir(18).

Stolte ve arkadaşları da Hp eradikasyonu ile reaktif lenf folliküllerinde gerileme olduğunu ve lenfoid dokunun kaybolduğunu göstermişlerdir(30).

Sonuç olarak, genel kanaat Hp eradikasyonu ile gastrik MALT lenfomanın gerilediği şeklindedir.Bu tedavi ile hastalığın tamamen ortadan kalktığını bildiren yayınlar da vardır.Ancak bu konuda kesin bir şey söylemek henüz erkendir(30).

Submukozayı aşmış ve erken gastrik MALT lenfoma dönemini geçmiş ileri evredeki lenfomalarda Hp eradikasyon tedavisinin faydası tartışmalıdır. Bunlarda Hp eradikasyon tedavisinin olumlu etkisi gösterilememiştir (30,37).

## PROGNOZ

Mide lenfomasında prognoz barsak lenfomasına göre daha iyidir (6,14,35).

Hastalığın başlangıç zamanında prognoz genelde iyidir.Bu yüzden erken teşhis önemlidir (15).

Primer gastrik lenfomada; ileri evrede olma, multisentrik başlama, lezyon çapının 5 cm'den büyük olması, ileri yaş, seroza tutulumu, uzak metas-

taz varlığı ve diffüz tipte olma kötü prognozun göstergeleridir (16,19,24,32,33). Hastanın ilk tedavide komplet remisyona girmesi, noduler tipte olma ve hastanın genç olması prognozu olumlu yönde etkiler(6,23,35).

Cinsiyetin prognoz üzerine belirgin bir etkisi yoktur. Ancak erkeklerde hayatta kalım süresi kadınlardan daha kısadır (6,35).

### KAYNAKLAR

- 1-Cirillo M, Massimo C, Massimo F, Guiseppa C, Ernesto T, Lino P. Primary gastrointestinal lymphoma. *Haematologica* 1992; 77: 156-61.
- 2-Domizio P, Owen RA, Shepherd NA, Talbot IC, Norton AJ. Primary lymphoma of the small intestine. *Am J Surg Pat* 1993; 17(5): 429-442.
- 3-Rossi A, Lister TA. Primary Gastric Non-Hodgkin's Lymphoma: A Therapeutic Challenge. *Eur J Cancer* 1993;29(14):1924-6.
- 4-Fisher RI, Dahlberg S, Nathwani BN, Banks PM, Miller TP, Grogan TM. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories). *Blood* 1995; 85(4): 1075-82.
- 5-Shimodaira M, Tsukamoto Y, Niva Y, Goto H, Hase S, Hayakawa T, Nagasaka T. A proposed staging system for primary gastric lymphoma. *Cancer* 1994; 73(11):2709-2715.
- 6-Fourmestaux AR, Aegerter P, Delmer A, et al. Primary Digestive Tract Lymphoma: A Prospective Multicentric Study of 91 Patients. *Gastroenterology* 1993; 105:16632-71.
- 7-Dinçol D, İçli F, Erkul S, et al. Primary Gastrointestinal Lymphomas in Turkey: A Retrospective Analysis of Clinical features and Results of Treatment *Journal of Surgical Oncology* 1992;60:1876-82.
- 8-Stolte M, Eidt S. The diagnosis of early gastric lymphoma. *Z Gastroenterol* 1991; 29:6-10.
- 9-Shim DS, Doseretz DE, Anderson T, Linggood RM, Harris NL, Wang CC. Primary gastric lymphoma. *Cancer* 1983; 52:2044-2048.
- 10-Eidt S, Stolte M. Evidence of Malignant Cycle in Early Gastric Lymphoma *Endoscopy* 1994;26:299-302.
- 11-Maor NH, Maddux B, Osborne BM. Stage IE and IIE non-Hodgkin's lymphomas of the stomach. *Cancer* 1984; 54: 2330-37.
- 12-Contreary K, Nance FC, Becker WF. Primary lymphoma of gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1980; 191(5):593-7.
- 13-Hall PA, Levison DA. Malignant Lymphoma in the Gastrointestinal Tract. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1991;8(3):163-7.
- 14-Frazze RC, Roberts J. Gastric Lymphoma Treatment, Medical Versus Surgical. *Surgical Clinics of North America* 1992;72(2):423-31.
- 15-Calletti G, Barbara L. Gastric Lymphoma: Difficult to Diagnose, Difficult to Stage. *Endoscopy* 1993; 25:528-30.
- 16-Secco GB, Fardelli R, Campora E, et al. Primary Gastric Lymphoma. *Journal of Surgical Oncology* 1993;54:157-62
- 17-Drigosics B, Bauer P, Radaszkiewicz T. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1985; 55: 1060-73.
- 18-Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelmann JH, Friedman GD. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330:1267-71.
- 19-Sherma S, Singhal S, De S, et al. Primary Gastric Lymphoma: A Prospective Analysis of 12 Cases and Review of the Literature. *Journal of Surgical Oncology* 1990;43:231-8.
- 20-Paulli M, Rossa R, Kindle S, et al. Primary Gastric CD30 (Ki-1) Positive Large Cell Non-Hodgkin's Lymphomas. *Cancer* 1993;73(3):541-9.
- 21-Fend F, Schwaiger A, Weyner K et al. Early Diagnosis of Gastric Lymphoma. *Gene Rearrangement Analysis of Endoscopic Biopsy Samples* *Leukemia* 1994;8(1): 35-9.
- 22-Sherman S, Singhal S, De S, et al. Utility of Gastric Brushing in the Diagnoses of Malignant lymphoma. *Acta Cytologica* 1994;38(2):169-74.
- 23-Gobbi PC, Diogini P, Barbieri F, et al. The Role of Surgery in the Multimodal Treatment of Primary Gastric Non-Hodgkin's Lymphomas. *Cancer* 1990;65:2528-36.
- 24-Isaacson PG. MALT lymphoma concept updated. *Ann Oncol* 1995; 6: 319-320.
- 25-Radaszkiewicz T, Drigosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992; 102:1628-1638.
- 26-Salhany KE, Pietra GG. Extranodal Lymphoid Disorders. *Hematopathology* 1992:472-85.
- 27-Baron BW, Bitter MA, Baron JM, et al. Gastric Adenocarcinoma After Gastric Lymphoma. *Cancer* 1987;60:1876-82.
- 28-Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. *Lancet* 1995; 345:1591-94.
- 29-Kitamura K, Yamaguchi T, Okamoto K, Ichikawa D, Hoshima M, Taniguchi H, Takahashi T. Early gastric lymphoma. *Cancer* 1996; 77(5): 850-857.



- 30-Hussell T, Isaacson PG, Crabtree J, Spencer J. The response of cells from low- grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342:571-74.
- 31-Griffiths AP, Wyatt J, Jack AS, Dixon MF. Lymphocytic gastritis, gastric adenocarcinoma, and primary gastric lymphoma. *J Clin Pathol* 1994; 47: 1123-1124.
- 32-Sengupta SK, sinha NS. Clinicopathological features of primary gastrointestinal lymphomas:a study of 42 cases. *Aust N Z J Surg* 1991; 61:133-136.
- 33-Roggero E, Zucca E, Pinotti G. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995; 122:767-769.
- 34-Cogliatti SB, Schmid U, Schumacher U, Eckert F, Hansmann ML, Hedderich J, Takahashi H, Lennert K. Primary B-cell gastric lymphoma: A clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology* 1991; 101:1159-1170.
- 35-Azab MB, Henry-amar M, Rougier P, et al. Prognostic Factors in Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* 1989;64:1208-17.
- 36-Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC. 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.
- 37-Wotherspoon AC, Doglioni C, Bongi M et al. Antibiotic Treatment for Low Grade Gastric MALT Lymphoma. *Lancet* 1994;343:1503.
- 38-Fisbach M, Böhm S. Options in the Therapy of Gastric Lymphoma. *Endoscopy* 1993;25:531-33.