

# Gastrik Lenfoma

Dr. Ayşe ÇARLIOĞLU<sup>1</sup>, Doç. Dr. Cansel TÜRKAY<sup>2</sup>

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı<sup>1</sup>, Gastroenteroloji Anabilim Dalı<sup>2</sup>, Ankara

**G**astrik lenfoma mukozal alanlardan, lenf nodlarından ortaya çıkar. Mukozal lenfoid doku tümörleri olarak adlandırılır. Gastrik lenfoma hem primer gastrik lenfoma, hem de sistemik lenfoma ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Sistemik lenfomanın ekstra nodal olarak en yaygın tutulum yeri gastrointestinal sistemdir (1-3).

Primer gastrik lenfoma hastalığın ileri devresinde, sistemik semptomlar olmadan nonspesifik belirtilerle ortaya çıkabilir. Gastrik lenfomanın teşhisi ve klinik özellikleri lenfomanın tipine ve orjin aldığı yere bağlıdır (4-6).

Pseudolenfoma terimi, malign hastalığa dönüşümün olmadığı yoğun mukozal lenfosit infiltrasyonu ile barabar olan reaktif lenfosit hiperplazisidir. Günümüzde moleküler teknoloji ile klonal belirleme yapılarak, monoklonal lenfoma ve reaktif poliklonal lenfoid hiperplazinin rutin olarak aynı yapılmaktadır (7-9).

Primer gastrik lenfoma, lenfomalann % 10'unu, gastrik neoplazmlann % 3'ünü oluşturur. Primer gastrik lenfoma en sık 55-60 yaşlarında pik yapar. Erkeklerde kadınlara göre 1.7 kat daha fazla görülür (10-12).

Primer gastrik lenfoma, gastrik malignansiler içinde adenokanserlerden sonra ikinci sırada yer alır. Amerika'da primer gastrik lenfoma gastrik malignansiler içinde % 5 oranında görülmektedir. AIDS'lilerde bu oran 5 kat daha artmaktadır (13-16).

Hodgkin hastalığının aksine, Hodgkin dışı lenfomalarda gastrointestinal sistem tutulumu daha siktir (% 95). Primer gastrik lenfoma % 90 B, % 8 T hücre

re kaynaklıdır. B hücre lenfomalannın çoğu büyük hücreli türündendir. Akdeniz lenfoması, Burkitt lenfoması ve diğer lenfoma türleri nadirdir. Gastrointestinal sistem tutulumu lenfomalann seyri sırasında sekonder olarak ortaya çıkabileceği gibi, bazen de hastalık önce gastrointestinal sistem tutulumu olarak başlar (17).

Primer GİS lenfomalannın yaklaşık % 46'sı mide-den kaynak alır. Coğrafya dağılımı organ tutulumlarını da etkiler. Primer gastrointestinal sistem lenfomalann Orta Doğu ülkelerinde sık görülür. Batı tipi primer GİS lenfomalann en sık mide daha sonra ince barsak yerleşimli iken, Orta Doğu yerleşiminde önce ince barsak, sonra mide gelir (18-20).

Primer GİS lenfomalann B ve T lenfosit kaynaklı olabilir. Gastrik lenfoma hücreleri, patolojik olarak, ileoçekal bölge payer paıklarında B hücrelerinde gösterilmiştir (21-22).

Pek çok düşük ve yüksek grade lenfoma, lenfosit ve plazma hücreleri ile mukozal infiltrasyon gösterirler. Bu lenfomalann Marjinal zon B tipi lenfoma, MALT tipi lenfoma, MALTOMA olarak adlandırılırlar. Ekstranodal lenfomalann en sık (% 25-40) görüldüğü yer gastrointestinal sistem ve özellikle midedir. Mide mukozanın lenfoid dokusunun lenfoması olan MALTOMA tüm gastrik malignansilerin % 4-8'ini oluşturur. MALTOMA kromozom translokasyonu (11;18) gösterir (23). Helicobacter pylori (H pilori)'nin gastrik lenfomalarda özellikle MALTOMA'da patogeneze rol aldığı savunulmaktadır. Düşük gradeli lenfomada % 90'dan çoğunda H pilori enfeksiyonu pozitifdir. H pilori primer olarak MALTOMA ile birlikte dir. Gastrik lenfomalann yaklaşık % 40-50'si düşük grade gastrik MALT tipi lenfoma histolojisindedir. Önceden MALT tipi lenfoma

veya ekstra nodal marjinal zon lenfoma olarak adlandırılıyordu (24-26).

## KLİNİK ÖZELLİKLER

Gastrik lenfoma 50-60 yaşları arasında pik yapar. Erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. Hastalık iyi tanımlansa da, teşhis şüpheli edilirse konulabilir (27-30).

### Gastrik Lenfomada Predispozan Faktörler (31);

- *H. pylori* ile birlikte olan kronik gastrit
- Otoimmün hastalıklar
- İmmün yetmezlik sendromları (örnek: AIDS)
- Uzun dönem immünsüpresif tedaviler (örnek: transplantasyon sonrası)

Gastrik lenfomada peptik ülser hastalığı, gastrik adenokarsinoma ve nonülser dispepside olduğu gibi nonspesifik gastrik semptomlar olabilir (32).

### En Yaygın Semptom Ve Bulgular (33);

- Epigastrik ağrı ve hassasiyet
- Anoreksia
- Kitle
- Diyare, malabsorbsiyon
- Kilo kaybı
- Bulantı ve/veya kusma
- Gizli GİS kanaması (hematemez veya melena bilinmeden)
- Erken doyma

Hastaların % 93'ünde ağrı predominant semptom olabilir. Teşhisten önceki semptomlar tamamen değişkendir. Teşhis birkaç gün ile 6 yıl arasında değişebilmektedir (34). Fizik muayene genellikle normaldir. Hastalığın ilerlemesiyle periferik LAP veya ele gelen kitle ile ortaya çıkabilir. Anemi veya yüksek sedimentasyon hızının etiyolojisi araştırılabilir.

## TEŞHİS

Gastrik adenokarsinoma gibi gastrik lenfomaların da erken dönem klinikleri sılıktır. Gastrik lenfoma ileri evrede ise gastrik kanser gibi bulgu verir. Gastrik lenfomanın en güvenilir teşhis metodu üst GİS endoskopisi ve biyopsisidir. Ama üst GİS endoskopisi hastanın dispeptik şikayetleri olması halinde yapılabilmektedir. Endoskopi kesin teşhisi sağlayabilir.

### Üst GİS Lenfomalarında Radyolojik Bulgular (35);

- % 70'in üzerinde vakada kitle veya dolma defekti
- % 40 vakada ülser lezyon
- % 20 vakada diffüz infiltrasyon

Bu bulgular gastrik lenfoma şüphesini arttırabilir, ama hiç biri diagnostik değildir. Lezyonun duodenuma infiltrasyonu şüpheli artırır, patognomonik değildir. Gastrik lenfoma radyolojik olarak gastrik adenokarsinoma, Menetrier hastalığı, kronik aktif gastrit, segmentel hipertrofi, peptik ülser hastalığını taklit edebilir. Böylece hastalara ancak gastroskopi ve biopsi ile tanı konabilir.

### Gastrik Lenfomada Endoskopik Bulgular (37);

- Kitle veya polipoid lezyon (ülser olmadan)
- Benign gastrik ülser
- Nodularite
- Beyindeki katlantılar tarzında kalınlaşma

Hiç bir lezyon biyopsisiz anlamlı değildir. Geleneksel biopsi ile gastrik lenfomanın infiltre ettiği submukoza, mukoza etkileri olmadan tanımlanabilir. Jumbo biyopsi, snare biyopsi mukoza ve submukozayı değerlendirmektedir. Snare biyopside genişlemiş mide foldlarının görülmesi tanıda yardımcıdır. Endoskopik ultrason (EUS) primer gastrik lenfomanın evrelendirilmesinde en iyi teknik olarak görülmektedir (38).

### Gastrik Lenfomada Endoskopik USG Özellikleri (39);

- Lokalize nonhomojen polipoid matriks
- Hipoekoik infiltrasyon
- Superficial ülserasyon ile mide duvar kalınlaşması
- Multipl hipoekoik kitle lezyonları

Püspök ve arkadaşlarının primer gastrik lenfomanın takip ve değerlendirilmesinde histolojik sonuçları endosonografik bulgular ile karşılaştırmışlar (36). Bu çalışmada endosonografik olarak primer gastrik lenfoma tanısı alan 33 hastanın, tedavi sonuçları 3-6 ay boyunca izlenmiş. Duvar kalınlığının  $\leq 4$  mm ve 5 tabakalı yapının korunduğu, ekojenitede artma ve şüpheli lenf nodlarının bulunmaması endosonografik remisyon olarak değerlendirilmiş. Bu çalışmada endosonografik değerlendirmelerin hiç biri komplet histolojik remisyonu gösterememiş. Gastrik lenfomada endoskopik sonografi bulguları; histoloji, gastroskopi+biyopsi işlemleri ile karşılaştırıldığında daha az güvenilir olarak bulunmuş.

**Gastrik Lenfomada Evreleme (40);**

Özellikler	Ann Arbor	Mussoff	Blackledge	5 yıllık survey
GİS'te sınırlı	IE	IE	I	80
İnfradiyafragmatik nodal tutulum	IIIE			40
Bölgesel LAP (Ör: gastrik)		IIIE1	II1	50
Ekstrajeyonel nod (para aortik)		IIIE2	II2	35
Seroza + komşu organ tutulumu			IIIE	15
İntra-supradyafragmatik nodal tutulum	IIIE	IIIE		30
Ekstra nodal tutulum (GİS yok)	IVE	IVE	IV	5

Neyazık ki hem CT hem endoskopik USG'nin peri-gastrik lenf nodu tutulumu hakkındaki verileri sınırlıdır. EUS lenfoma tipi ile uygunluk gösterir. Bir çalışmada; yapılan EUS ve histolojik inceleme sonucunda, superfisial veya diffüz yayılımın yavaş infiltrasyon gösteren maltoma, kitle ile ortaya çıkan agresif yayılımın büyük hücreli veya diffüz mikscell tip olduğu görülmüştür (41).

Gastrik lenfoma ve mideyi koruyucu tedavinin değerlendirilmesinde endosonografinin yeri ile ilgili yapılan çalışmalarda sonuçlar farklıdır. Lügering ve arkadaşlarının 24 hasta ile yaptığı bir çalışmada histolojik remisyon bulguları ile sonografik bulguların benzer (duvar kalınlığında azalma, ekojenitede artma) olduğu söylenmiştir. Çalışmalar kitle oluşturan lenfomanın endosonografik olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (42).

EUS CT'ye üstün olabilir. EUS benign ve malign ayrımını suboptimal olarak yapabilir. EUS ile aspirasyon biyopsisi % 90 doğruluk sağlar (yalnız EUS % 60 doğruluk sağlar). Hatta flov sitometri ile daha yüksek oran elde edilebilir. EUS ve aspirasyon biyopsisi lenf nodu değerlendirmesinde büyük başarılar göstermiştir (43).

Endoskopik ultrason ile alınan aspirasyon biyopsisi veya endoskopik mukozal rezeksiyon daha büyük oranda teşhis kapasitesine sahiptir.

Bütün hastalara bölgesel lenf nodu tutulumu, uzak metastazlar açısından abdominal, pelvik, torakal CT çekilir. CT'de nodal tutulum değerlendirilir. Elde imkan varsa endoskopik USG ile derin intramural penetrasyonlar gösterilebilir.

Laparotomi gastrik lenfoma değerlendirmesinde altın standarttır ve şüpheli, kesin olmayan EUS veya CT bulguları, sistemik hastalığı olmayan her hastaya uygulanabilir (45-47).

**TEDAVİ**

Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki *H. pilori* tedavisi ile bazı hastalarda MALT tipi gastrik lenfomalar gerilemektedir. Seçilmiş vakalarda bu oran % 50-80 olarak bulunmuştur. *H. Pilori* eradikasyonundan sonra tümörün tam remisyona girdiği gösterilmiştir. Bu tedavi ile ince barsak, rektum lenfomalarının bile gerilediği görülmüştür (48).

Yüksek dereceli lenfomalar eradikasyon tedavisine nadir cevap vermektedir. Geniş mukozal alan kaplayan lezyonları olan veya yüksek dereceli lenfomalarda agresif tedavi ile birlikte antibiyotik tedavisi verilebilir. Eradikasyon tedavisi *H. pilori* (+) olgulara başlanır. Bunun için de her 4 haftada bir endoskopi ve biyopsi alınmalıdır. Bu uygulama 3-6 ay boyunca uygulanmalıdır (49).

Hastalık sadece mideye lokalize ise hastada cerrahi girişim (gastrektomi) uygulanabilir. Erken evredeki hastaların yaklaşık % 95'ine cerrahi uygulanabilir. Bu olguların yaklaşık % 80'den fazlasına küratif cerrahi uygulanabilmekte olup 5 yıllık sağ kalım % 50 civarındadır.

Cerrahiye ek olarak radyoterapi ve kemoterapi uygulanabilir. Kombine kemoterapi siklofosfamid + doksorubisin + vinkristin + prednizon (CHOP)'dan ibarettir. Kemoterapi sırasında primer lezyon bölgesinde olabilecek perforasyon, kanama gibi komplikasyonlar olasılığına karşı o bölgenin cerrahi rezeksiyonu yapılabilir. Bu gerekçeler dışında rezeksiyon yapılması ile yapılmadan kemoterapi verilmesi arasında sağkalım süreleri bakımından anlamlı bir farklılık yoktur. Ancak radyoterapi ve kemoterapinin hastalığın daha ileri evresine bırakılması gerektiğini savunanlar çoğunluktadır (50).

## KAYNAKLAR

1. Reeman C, Berg JW, Cutler SJ, et al. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29:252.
2. Cogliatti SB, Schmid V, Schmacher U, et al. Primary B-cell gastric lymphoma: A clinicopathologic study of 145 patients. *Gastroenterology* 1991; 101: 1159.
3. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue: Factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1628.
4. Muller AF, Maloney A, Jenkins D, et al. Primary gastric lymphoma in clinical practice 1973-1992. *Gut* 1995; 36: 679.
5. Haber DA, Mayer RJ. Primary gastrointestinal lymphoma. *Semin Oncol* 1988; 15: 154.
6. Menum LS. Gastric lymphoma: A radiologic diagnosis. *Gastrointest Radiol* 1976; volume needed 157.
7. Chang KJ, Katz KD, Durbin TE, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 694.
8. Wiersema MJ, Kochman ML, Cramer HM, et al. Endosonography-guided real-time fine-needle aspiration biopsy. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 700.
9. Vilmann P, Hancke S, Henriksen FW, Jacobsen GK. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of lesions in the upper gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 230.
10. Suekane H, Iida M, Fujishima M, et al. Diagnosis of primary early gastric lymphoma. Usefulness of endoscopic mucosal resection for histologic evaluation. *Cancer* 1993; 71: 1207.
11. Tio TL, Hartog Jager FC, Tijtgat GN. Endoscopic ultrasonography of non-Hodgkin lymphoma of the stomach. *Gastrointest Endosc* 1986; 91:401.
12. Suekane H, Iida M, Yao T, et al. Endoscopic ultrasonography in primary gastric lymphoma: Correlation with endoscopic and histologic findings. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 139.
13. Fujishima H, Misawa T, Maruoka A, et al. Staging and follow-up of primary gastric lymphoma by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1991; 6: 719.
14. Harada N, Wiersema M, Wiersema L. Endosonography guided fine needle aspiration biopsy (EUS FNA) in the evaluation of lymphadenopathy: Staging accuracy of EUS FNA versus EUS alone. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: AB31.
15. Takeshita A, Ashikawa T, Watanuki S, et al. Endoscopic and clinicopathological features of primary gastric lymphoma. *Patogastroenterology* 40: 485, 1993.
16. Pluda J M, Venzon D J, Tosato G, et al. Parameters affecting the development of non-Hodgkin's lymphoma in patient with severe human immunodeficiency virus infection receiving antiretroviral therapy. 1. *Clin. Oncol.* 11: 1099, 1993.
17. Parente F, Rizzardini G, Cemuschi M, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and AIDS: Frequency of gastrointestinal tract associated with human T-cell lymphoma of the gastrointestinal involvement. in a large Italian series. *Scand. J. Gastroenterol.* 29: 315, 1993.
18. Dancygier H. AIDS and the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 18:174, 1996.
19. Muller A F, Maloney A, Jenkins D, et al. Primary gastric lymphoma in clinical practice 1973-1992. *Gut* 36: 679, 1995.
20. Kath R, Donhuijsen K, Hayungs J, et al. Primary gastric nonHodgkin's lymphoma: A clinicopathological study of 41 patients. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 121:51, 1995.
21. Chan J K C, Ng, C S., and Isaacson P,G. Relationship between high-grade lymphoma and low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) of the stomach. *Am. J. Pathol.* 136:1153, 1990.
22. Radaszkiewicz T, Dragosics B, and Bauer, P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: Factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 107: 1159 1991.
23. Nakamura T, Nakamura S, Yonezumi M, et al. Helicobacter pylori and the t (11; 18) (q21;q21) translocation in gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 301-9.
24. Kyzekova J, Hlour J. The effect of eradication therapy on histological changes in the gastric mucosa in patients with non-ulcer dyspepsia and Helicobacter pylori infection. Prospective randomized intervention study. *Hepatogastroenterology.* 1999; 46: 048-56.
25. Hsu PI, Lai KH, Tseng HH, et al. Impact of Helicobacter pylori eradication on the development of MALT, gland atrophy and intestinal metaplasia of the antrum. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih j Taipei.* 000; 63: 79-8.
26. Tepes B, Kavcic B, Zaletel LK, et al. Two- to four-year histological follow-up of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication. *J Pathol.* 1999; 188: 4-9.
27. Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al. Eradication of Helicobacter pylori infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995; 122: 767-9.
28. Takeshita A, Ashikawa T, Watanuki S et al. Endoscopic and clinicopathological features of primary gastric lymphoma. *Patogastroenterology* 40: 485, 1993.
29. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1993; 342: 575-7. 2.
30. Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 1997; 113: 1 087-90.

31. Ruskone-Fourmesttraux A, Lavergne A, Aegerfer PH, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti- Helicobacter pylori treatment. *Gut* 2001; 48: 297-303.
32. Nakomuro T, Nakamura S, Yonezumi M, et al. Helicobacter pylori and the t (11; 18) (q21;q21) translocation in gastric low-grade Bcell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 301-9.
33. Schechter NR, Porflock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998; 16: 191 6-21 .
34. Raderer M, Valencak J, Osterreicher C, et al. Chemotherapy for the treatment of patients with primary high grade gastric Bcell lymphoma of modified Ann Arbor Stages IE and IIE. *Cancer* 2000; 88: 1 979-85.
35. Fujishima H, Misawa T, Maruoka A, et al. Staging and follow-up of primary gastric lymphoma by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 71 9-24.
36. Püsbök A, Roderer M, Chott A, et al. Endoscopic ultrasound in the follow up response assessment of patients with primary gastric lymphoma. *Gut* 2002 ;51:691-694.
37. Palazzo L, Roseau G, Ruskone-Fourmesttraux A, et al. Endoscopic ultrasonography in the local staging of primary gastric lymphoma. *Endoscopy* 1993; 25: 502-8.
38. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Predictive value of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low grade and high grade MALT lymphomas after eradication of Helicobacter pylori. *Gut* 2001; 48: 454-60.
39. Tio TL, den Hartog Jager FCA, Tytgat GNJ. Endoscopic ultrasonography of non-Hodgkin lymphoma of the stomach. *Gastroenterology* 1986; 91: 401-8.
40. Levy M, Hammel P, Lamarque D, et al. Endoscopic ultrasonography for the initial staging and follow-up in patients with low-grade gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue treated medically. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 328-33.
41. Pavlick AC, Gerdes H, Portlock CS. Endoscopic ultrasound in the evaluation of gastric small lymphocytic mucosa-associated lymphoid tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1761-6.
42. Lügering N, Menzel J, Kucharzik T, et al. Impact of miniprobes compared to conventional endosonography in the staging of low-grade gastric malt lymphoma. *Endoscopy* 2001; 33: 832-7.
43. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization classification of tumours: tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
44. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. *Lancet* 345: 1591, 1995.
45. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1628-38.
46. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. *Lancet* 345: 1591, 1995.
47. Hordijk ML. Restaging after radiotherapy and chemotherapy: value of endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995; 5: 601-8.
48. Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al. Eradication of Helicobacter pylori infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann. Intern. Med.* 122: 767, 1995.
49. Ichiyoshi Y, Toda T, Nagasaki S, et al. Surgical approaches in primary gastric lymphoma and carcinoma. *Int. Surg.* 78: 103, 1993.
50. Taal B G, Burgers J M V, van Heerde P, et al. The clinical spectrum and treatment of primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Ann. Oncol.* 4: 839, 1993.
51. Feldman M, Scharschmidt B F, Sleisenger M H. Gastric Lymphoma. In *Gastrointestinal Liver Disease*. Feldman M, Scharschmidt B F, Sleisenger M H. 6th ed. 2002, 749-751.