

Gastrik MALT Lenfoma

Hilmi ATASEVEN¹, H. Mehmet TÜRK², İlhami YÜKSEL¹

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği¹, Ankara

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Onkoloji Bilim Dalı², Gaziantep

Primer gastrik lenfomalar (PGL) nadir görülen bir hastalık olup mide malignitelerinin yaklaşık %5'ini oluşturur. Gastrointestinal sistem (GİS) lenfomaları nadir görülmesine rağmen ekstranodal lenfomaların en sık yerleşim yeri gastrointestinal sistemdir. PGL'nin çoğunluğu B hücreli lenfomalar olup ya low-grade mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT lenfoma, MALToma) ya da high-grade diffüz large cell lenfoma olarak karşımıza çıkar. Midenin diğer tip lenfomaları ise daha nadirdir. Malign lenfoma primer olarak mideyi etkileyebilir veya yaygın hastalığın bir parçası olarak mideyi tutabilir. Sekonder lenfomada da yine en yaygın tutulan yer midedir. MALT lenfomaları genel olarak yavaş seyirli, lokalize hastalıklardır. Başvuru ve tanı sırasında hastalar sıklıkla klinik olarak evre I veya evre II aşamasındadırlar. Nadir olarak daha ileri evrede olabilirler. Sistemik semptomlar seyrek- tir (1, 2).

EPİDEMİYOLOJİ

Gastrik MALTomalar PGL'nin yaklaşık yarısını oluşturur. İnsidans, *H. pylori* enfeksiyonunun insidansına uygun olacak şekilde değişir. *H. pylori* enfeksiyonu insidansının çok yüksek olduğu Kuzeydoğu İtalya'da, insidans İngiltere'den 13 kez fazladır. Ortalama görülme yaşı 60-65 olup daha erken yaşlarda da görülebilir. Erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat fazla olduğu söylenebilir de eşit olduğunu ifade edenler de vardır (3, 4).

ETYOPATOGENEZ

Organizma GİS mukoza yoluyla dış çevre ile ilişkide olduğu ve mukoza deriye göre daha zayıf bir bariyer teşkil ettiği için GİS'in özel bir immün siste-

mi ve lenfoid dokusu vardır. Bu lenfoid doku "mucosa-associated lymphoid tissue - mukoza ilişkili lenfoid doku" (MALT) olarak adlandırılır. Primer GİS lenfomalarının büyük bir çoğunluğu, ya normal fizyolojik şartlar altında (GİS'in peyer plaklarından olduğu gibi) ya da enfeksiyon veya otoimmün proseslere cevap olarak inflamasyon bölgesinde oluşan MALT'dan ortaya çıkar (5, 6).

MALT lenfomaları, barsakların Peyer plakları gibi MALT'in doğal olarak bulunduğu bölgelerde sık görülmez. İlginç bir şekilde, midede *H. pylori* kolonizasyonu, akciğerlerde foliküler bronşiektazi, otoimmün hastalıklar, Sjögren hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve orbitanın reaktif veya inflamatuvar hastalıkları gibi MALT'in bir hastalık nedeniyle kazanıldığı yerlerde daha siktir (4, 5, 7).

Gastrik MALT lenfomalı vakaların, histolojik incelemede yaklaşık %90, serolojik çalışmada ise %98 *H. pylori* ile enfekte olduğu görülür. Vaka kontrol çalışmaları önce *H. pylori* enfeksiyonu ve takiben gastrik lenfoma gelişmesi arasındaki ilişkiyi göstermiştir (4). *H. pylori* dünyada en sık rastlanan enfeksiyonlardan biridir. Kronik gastrit ve peptik ülser yanında MALT lenfoma gibi malign hastalıklara da yol açabilir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü tarafından grup 1 kanserojen olarak tanımlanmıştır (8, 9).

Sağlıklı kişilerde normalde midede MALT yoktur (4). Gastrik MALT lenfomasının oluşabilmesi için, önce midede MALT oluşması gerekir (5, 10). Midede MALT oluşması *H. pylori*'nin antijenik uyarısıyla oluşur. Kazanılmış gastrik MALT'lı hastaların küçük bir yüzdesinde malign transformasyon oluşur ve genellikle yavaş seyirli bir lenfoma ile sonuçlanır. *H. pylori* non-neoplastik T lenfositlerini uyararak si-

tokinlerin salınımına, bu da B lenfositlerinin proliferasyonuna yol açar. Daha sonra devreye girecek diğer etkenlerle benign MALT'da lenfomaya dönüşüm olur. Ancak tüm *H. pilori* enfeksiyonlarında MALT lenfoması gelişmediğinden MALT'ın lenfomaya dönmesi için henüz bilinmeyen genetik veya çevresel diğer faktörlerin rolü olmalıdır. Vakaların çoğunda eradikasyon tedavisi ile regresyon görülmesi kronik *H. pilori* enfeksiyonu ile malign sürecin ilerlediğini düşündürmektedir (4, 5). *H. pilori* enfeksiyonu MALT lenfomanın grade ve invazyon derinliği ile korele olmasına rağmen lenfomanın progresyonu ile ilişkili değil gibi görünmektedir. Ancak mukozaya ve submukozaya sınırlı MALToma'da *H. pilori* enfeksiyonu sıklığı, daha ilerlemiş vakalardan daha yüksek bulunmuştur (11).

Hepatit C virüsü (HCV) ile MALToma arasındaki ilişkiden de bahsedilmektedir. Öyle ki, HCV MALT lenfoma oluşumunun ilk adımı olan edinsel gastrik MALT oluşumuna yol açabilmektedir (12). Bu ve başka bir çalışmada HCV'nin MALT lenfomagenesisinde rol alabileceği ifade edilmektedir (13).

Yardımcı T hücreler, sitokinler ve hücre hücre etkileşimi yolu ile değişik B hücrelerin proliferasyonunu destekler. Bu B hücreler, T cell veya diğer antijenlerle reaktif olabilen aynı antijenler için spesifik olabilir. Gastrik MALToma dokusunda CD4+ T hücreler, *H. pilori* antijenleri ile reaktifler. Malign B hücreler non *H. pilori* antijenleri ile veya kendi kendine reaktif olabilir (4).

GENETİK

11 ve 18 numaralı kromozomlar arasındaki translokasyon, [t(11;18)(q21;q21)], MALT lenfomalarında en sık görülen yapısal kromozom bozukluğudur. Olguların yaklaşık 1/3'ünde bulunur. Bu translokasyon sonucunda 11. kromozomdaki API2 geni ile 18. kromozomdaki MLT geni füzyona girer. Oluşan füzyon proteini (API2-MLT) 11q21'de yer alır ve MALT lenfomalannın oluşumunda rolü olabilir. cIAP2 olarak da adlandırılan API2, "inhibitors of apoptosis" (IAPs) ailesine mensuptur. Bunlar aktive olmuş "karpazlar" inhibe ederler. Bu yolla da *apoptoz inhibisyonu* yaparlar (1, 4, 5).

MALT lenfomalannın ikinci sıklıkta saptanan agresif biyolojik davranış ile birlikte olan sitogenetik yapısal anomali 1. ve 14. kromozomlar arasındaki translokasyondur: t(1;14)(p22;q32). Seyrek görülen bu translokasyon sonucu apoptoz modülatörü bir gen olan BCL10 ile ilgili sonuçlar ortaya çıkar. Normalde BCL10 CARD (caspase recruitment

domains) içeren proteinlerin kodlamasını yapar. BCL10 proapoptotik ve NF-kB aktive edici bir genidir. Mutasyona uğrayan BCL10 pro-apoptotik işlevini kaybeder ve MALT B hücrelerine çoğalma avantajı sağlarken NF-B aktivasyonu spesifik hedeflerin transkripsiyonunu artırarak anti-apoptotik ve proliferatif uyarımları sağlar (4, 5, 11).

Nodal veya primer dalak lenfomasında şimdiye kadar t(11;18) veya t(1;14) bildirilmemiştir. Bu durum bu tümörlerin MALT lenfomasından biyolojik farklılığına işaret eder. t(11;18) gastrik MALTomalı hastaların %24'ünde görülür.

MALT lenfomalannın görülen en sık sayısal sitogenetik anomali trizomi 3'tür. Olguların %60'ında saptanabilir. Nodal ve primer splenik lenfoma gibi başka lenfoma tiplerinde de görüldüğünden MALT'omaya spesifik değildir. Gastrik MALT lenfomalannın %16'sında c-myc somatik mutasyonu tespit edilmiştir. Bir tümör supressör molekülü olan p53, low-grade MALT lenfomalannın düşük bir yüzdesinde görülürken high-grade lenfomalannın büyük bir çoğunluğunda bulunmaktadır (4-6).

PATOLOJİ

Genellikle *H. pilori*'nin neden olduğu kronik inflamasyondan sonra gelişen PGL mukozaya ve submukozadan kaynaklanmaktadır. Histolojik ve immunhistokimyasal olarak değerlendirme yapıldığında MALT lenfomalannın B hücreli NHL olduğu görülmektedir. Mukozanın sentrosit benzeri hücrelerle infiltrasyonu ve lenfoepitelyal lezyonların varlığı MALT lenfomalannın ayırt edici özelliğidir. Bunlar tümör hücrelerinin mukozadaki bezlere ve kriptlere invazyonu ve onların zedelemesiyle oluşan lezyonlardır (14).

MALT lenfomalannın en sık görüldüğü organ midedir (2). Hastaların çoğunda Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi, *H. pilori* gastriti, Borrelia gibi otoimmün, enflamatuvar veya enfeksiyöz hastalıklar vardır. Tükürük bezleri, tiroid, timus, konjunktiva, gözyaşı bezleri, orbita, akciğer, meme, böbrek, cilt, karaciğer ve prostatta da rastlanır (5, 7, 15-17). AIDS, immunsupresyon, radyoterapi, çölyak hastalığı gibi bazı immün yetersizlik durumlarında insidansında artma görülmektedir (18).

Histolojik olarak düşük grade, orta grade ve yüksek grade şeklinde sınıflama yapılabilir. Histolojik sınıflama için çeşitli sistemler kullanılmıştır. Primer veya sekonder olduğunu tespit etmek için sistemik değerlendirme gerekir. Primer nodal lenfoma tanısı alan hastalarda ekstranodal yerleşim titizlikle

aranmalıdır. Zira bu olguların bir kısmı ektranodal olan bir MALT lenfomasının nodal yayılımı olabilir (19).

Gastrik lenfomalar makroskopik olarak, ülser (tek veya multiple, yalnız veya diğerleri ile kombine olabilir, en sık görülenidir), polipoid, granülodü-ler ve infiltratif lezyonlar şeklinde görülebilir. Lezyonların görünümü, normal görünümlü mukoza, ince nodüler görünüm veya çok büyük ülserlelere kadar değişebilir.

Erken lenfomalar daha büyük tümör oluşturma ve multifokal olma eğiliminde olsalar da endoskopik olarak lenfoma ve adenokanser ayırımı yapmak zor olabilir. Lenfomalar midede daha çok antrum ve korpusu tutar. İleri hastalık durumlarında SSS, kemik, KC, böbrekler, over ve AC gibi ekstraintestinal bölgelere yayılabilir (4, 20).

Kronik gastrit ve peptik ülerde görülebilen gastrik mukozanın lenfositik infiltrasyonu pseudolenfoma olarak adlandırılır. Klinik ve endoskopik olarak mide adenokanser veya lenfomayı taklit edebilir. Mikroskopik olarak low-grade lenfomadan kolaylıkla ayırt edilemez. İmmunhistokimyasal ve moleküler biyolojik yöntemler tanı doğrulamak için kullanılabilir. Bunların çoğunun gerçekte low-grade lenfoma olduğu gösterilmiştir (21).

KLİNİK

Asemptomatik olabileceği gibi tanıdan aylar ve yıllar öncesinden başlayabilen üst abdominal ağrı ve erken doyma hissi olabilir. Bulantı-kusma, iştahsızlık, dispepsi gibi nonspesifik şikayetlere ilaveten halsizlik, yutma güçlüğü, gece terlemesi, kilo kaybı, anemi ve GİS kanama (hematokezya, melena) görülebilir. Bu nonspesifik bulgular tanının gecikmesine ve komplikasyonlardan sonra tanının konmasına neden olabilir (4, 5).

Vakaların çoğunda fizik muayenede bir özellik tespit edilemeyebilir. Bununla birlikte epigastrik hassasiyet ve palpabl kitle bulunabilir. Ateş, hepatosplenomegali, sarılık ve lenfadenopati diğer muayene bulguları olabilir. İleri evrede malnütrisyon görülebilir. Gastrik obstrüksiyon ve perforasyon daha az sıklıkla görülür. Klinik, diğer mide tümörleri, peptik ülser, safra kesesi, pankreas hastalıkları gibi diğer abdominal patolojileri taklit edebilir (4, 20, 21).

TANI

Klinik ve radyolojik bulgular nonspesifik olup özofagogastroduodenoskopi ve endoskopik biyopsi

primer tanı yöntemidir. Tanı için tekrarlayan endoskopi ve biyopsiler gerekebilir. Bununla birlikte endoskopik mukozal rezeksiyon yapılması histolojik sonucu artırır (4).

Radyolojik değerlendirmede, gastrik duvar kalınlaşması, atipik ülser deformiteleri, obstrüksiyon ve kitle görülebilir. Bunlar nonspesifik bulgular olmakla beraber görüldüğünde lenfoma akla gelmelidir.

Abdominal bilgisayarlı tomografide (BT) mide duvar kalınlaşması ve kitle saptanabilir (%85). Mural kalınlaşmanın görülmesi mide adenokanserden ayırabilir. BT'de low-grade lenfomaların %75'i infiltratif formda, geri kalanı ise polipoid formdadır. Vakaların %50'sinde lenfadenopati (LAP) saptanır (21, 23).

Ultrasonografide (USG) de mide duvar kalınlaşması görülebilir. Ayrıca evrelemede yardımcı olur. Diğer intraabdominal organlar değerlendirilirken LAP varlığı da gösterilebilir (4).

Magnetik rezonans görüntüleme (MRI), düzensiz kalınlaşmış mukozal foldları, irregüler submukozal infiltrasyonu veya ekzofitik tümörü gösterebilir. Yine mezenterik kitle ve LAP'lar tespit edilebilir (24).

Endoskopik ultrasonografi (EUS), lezyonun boyutunu ve invazyonunu değerlendirmede kıymetlidir. İleri evrede bulgular benzer olmasına rağmen erken evrede lenfoma ve karsinoma ayırımında değerli olabilir. EUS'de infiltratif mide kanseri mide duvarında vertikal bir büyüme gösterme eğiliminde iken, lenfomalar horizontal uzanma gösterme eğilimindedirler. EUS ile de perigastrik LAP gösterilebilir. EUS, tümörün histolojik özelliklerini öngörmek, intramural tümör infiltrasyonunun derinliğini belirlemek ve tedavi sonrasında tümör regresyonunu değerlendirmek için kullanılan önemli bir tanı ve takip aracıdır. EUS ile yapılan evreleme, tedaviyi düzenlemede etkili olan bir yöntemdir (Tablo 1), (1, 10, 25-27).

Tablo 1. Gastrik MALToma'da EUS evrelemesi

Evre	Tutulmuş yeri	Açıklama
T1	A	Yüzeysel mukoza
	B	Derin mukoza
T2	Submukoza	Üçüncü (hiperekoik) tabaka
T3	>Submukoza	Dördüncü (M.Propriya) ve beşinci (Seroza) tabakalara yayılım

EVRELEME

Tedavi planı ve sekonder tutulumu olan sistemik lenfomayı ayırt etmek için önemli ve gereklidir. Özellikle duodenuma mikroinvazyonu dışlamak için evreleme süreci *endoskopi* ve *biyopsi* ile başlanmalıdır. Bu maksatla AC grafisi, toraks, abdomen ve pelvik CT, indirekt laringoskopi ve kemik iliği biyopsisi diğer yapılacak olan değerlendirmelerdir. Bütün bunlara rağmen evreleme için açık cerrahi nadiren de olsa gerekebilir (4, 19). Çeşitli evreleme sistemleri Tablo 1-3'de görülmektedir.

PROGNOZ ÖLÇÜTLERİ

Mide duvarına derin infiltrasyon prognozu olumsuz etkiler ve lokal lenf bezlerine yayılma ile yakın ilişki gösterir. Transformasyon olumsuz bir prognoz ölçütüdür. t(11;18) (q21;q21) ve BCL10 nükleer ekspresyonu olanlarda *H. pilori*'nin antibiyotikle tedavisine yanıt alınamamaktadır. Bununla birlikte *H. pilori* negatif t(11;18) (q21;q21) olan bir hastanın *H. pilori* eradikasyon tedavisine cevap verdiği bildirilmiştir. Histolojik değerlendirmede large cellerin büyük oranda bulunması da kötü prognozla ilişkilidir.

Düşük grade, 65 yaş altı, cerrahi sınırın temiz olması ve başlangıçta başarılı tam remisyon iyi prognoz ile ilişkilidir.

Tümördeki B lenfositlerde CD19 ve CD20'nin pozitif olması da prognostik bir göstergedir. Eğer CD19 ve CD20 % 50 den daha fazla pozitifse daha fazla agresif ve ilerlemiştir ve tek başına *H. pilori* eradikasyon tedavisine cevap vermesi olası değildir (4, 5, 28, 29).

TEDAVİ

Gastrik lenfomanın tedavisi tartışmalı olup belirli bir standardizasyon yoktur. Yaş, eşlik eden hastalık, histoloji ve evreye göre değişir. Bazı merkezler tek başına cerrahiye benimserken bazıları da radyoterapi, kemoterapi veya kombine tedaviyi tercih ederler (Tablo 3).

Mide MALT lenfoması ile *H. pilori* arasındaki ilişki nedeniyle hastalık hangi evrede olursa olsun enfeksiyonun etkin tedavisi gerekir. Sadece *H. pilori* tedavisi ile hastalık tedavi edilebilir. Antibiyotikle erken evre olgularda kür sağlanabileceği bildirilmektedir (14, 29). Çocuklarda nadir görülse de, düşük evreli MALT lenfoma olgularının *H. pilori* enfeksiyonu ile ilişkili olduğu ve bakterinin eradikasyonu sonrasında olguların %70-80'inde hastalığın gerilediği hatta iyileştiği saptanmıştır. Bu nedenle, bu olgularda cerrahi girişim veya kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi yöntemlerinden önce eradikasyon tedavisi denenmelidir (9). Ancak olguların yaklaşık 1/3'ü bu tedaviye yanıt vermezler.

Moleküler genetik çalışmalar göstermiştir ki t(11;18) (q21;q21) ve bcl-10 ekspresyonu apopitoz yoluna olan etkileriyle tedaviye cevabı bozmaktadır. *H. pilori* eradikasyonuna direncin bir sebebi de trizomi 3 olabilir. *H. pilori* negatif hastalarda t(11;18) (q21;q21) oranı çok yüksektir. *H. pilori* negatif erken evre MALTomalı hastalarda bile eradikasyon tedavisi başarılı sonuçlar verebilir (6).

H. pilori eradikasyonuna hangi evrenin cevap vereceği henüz bilinmemektedir. Hastalığın invazyonunu belirlemede EUS kullanılması (Tablo 1) *H. pilori* eradikasyonu için tedaviyi öngörebilir; zira EUS çalışmalar göstermiştir ki tümör submukozadan ileriye geçmişse yanıt vermemektedir

Tablo 2. Gastrointestinal lenfomada staging sistemleri

Lugano Stage Sistemi	TNM Staging Sistem	Ann Arbor Staging Sistem	Tümör Tutulumu
	T1 N0 M0	IE	Mukoza, submukoza
Stage I Gİ trakta sınırlı	T2 N0 M0	IE	Muskularis propria
	T3 N0 M0	IE	Seroza
Stage II I1: lokal nodal tutulum	T1-3 N1 M0	IIIE	Perigastrik lenf nodları
Batına yayılım	T1-3 N2 M0	IIIE	Daha uzak bölgesel lenf nodları
Stage IIE Komşu organ veya dokuların içeren serozanın penetrasyonu	T4 N0 M0	IE	Komşu yapıların invazyonu
Stage IV Yaygın ektranodal tutulum veya birlikte supradiafragmatik tutulum	T1-4 N3 M0	IIIE	Diyafragmanın her iki yanında lenf nodu tutulumu
	T1-4 N0-3 M1	IVE	Uzak metastaz

Tablo 3. MALT lenfomada stage ve tedavi

Lugano Stage	Tedavi
I, Mukoza ve submukozaya sınırlı hastalık	Yalnızca antibiyotik
I, Muskularis mukoza ve serozanın etkilendiği hastalık	Uygun tedavi tam bilinmiyor
II E	Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi
IV	Semptomatik hastalar için kemoterapi
	Seçilmiş vakalarda radyasyon veya cerrahi ile lokal tedavi

(Tablo 2) (27). Bir araştırmaya göre de tümör mukoza ve submukozadaysa tam remisyon oranı %75 iken, lokal yayılım (muskularis mukoza, seroza veya perigastrik lenf bezleri tutulumu) olmuşsa bu oran %38'e inmektedir. Antibiyotik tedavisi sonrası tümör gerilediği halde PCR ile yapılan çalışmalarda uygulanan %50-70 kadandanda monoklonal lenfositlerin sürdüğü bilinmektedir. Bu durum tedavi verilmesi gerektiği anlamına gelmemekle birlikte bu hücrelerin relapsda sorumlu olabileceği unutulmalıdır.

Eğer kemoterapi uygulanmayan, sadece antibiyotik tedavisi verilen Evre IE bir olgu söz konusuysa antibiyotik tedavisi tamamlandıktan 4-6 hafta sonra hasta ilk endoskopik kontrole çağılır ve ardından da 6-12 hafta aralıklarla histolojik remisyon gözlenenene kadar izlenir (4, 5).

Cerrahi; patoloji için yeterli doku alındığı, batın eksplorasyonuna izin verdiği, tümör yükünü azalttığı, gastrik hemoraji ve perforasyonu önlediği için ağırsif cerrahi rezeksiyon ana tedavi olarak kalmıştır. Ancak son zamanlarda radikal gastrektomi tartışmalıdır ve ağırsif cerrahi artmış morbidite nedeniyle endike değildir. Daha küçük cerrahi ile büyük tümörlerin ve lenf nodlarının çıkarılabileceği kabul edilmektedir. Erken hastalık evresinde cerrahi ile daha iyi sonuç alınabilir. *H. pilori* eradikasyonuna cevap vermeyen Evre I low-grade lenfoma ve Evre II E olan hastalarda seçilecek tedavi cerrahi rezeksiyon olabilir. Survival oranı ve hastaliksız sağ kalım oranları tam rezeksiyon, parsiyel rezeksiyon veya kemoterapi uygulanan hastalarda benzer görünmektedir. Cerrahi tedaviye adjuvan kemoterapi eklenmesi survival oranını artırabilir. Postoperatif kemoterapi verildiği zaman cerrahi sınırın temiz olup olmamasının sağ kalımı değiştirmedeği belirtilmektedir. Ancak temiz cerrahi sınır kür şansını artırabilir. İlerlemiş hastalıkta cerrahinin mortalite ve morbiditesi yüksektir. Bu hastalarda cerrahi ya da palyatif yaklaşım arasında fark yoktur. Cerrahi rezeksiyon ile KT ve bazen de RT ile kombine tedaviler kullanılabilmektedir (28, 30-32).

Midenin korunması gerektiği ve miyokard infarktüsü, GIS kanaması, enterokutanöz fistül, malabsorbsiyon sendromu gibi postoperatif komplikasyonlardan çekinildiği zaman *kemoterapi* (KT) tercih edilebilir. Klorambusil ve siklofosamid gibi alkilleyi ajanlar tek başına eradikasyon tedavisine dirençli vakalarda başıyla kullanılabilir. Eradikasyon tedavisine cevaplı hastalarda adjuvan tedavi olarak klorambusil verilmesinin yarar yoktur. Siklofosamid, doxorubisin, vincristin, prednizolon dan oluşan kombine KT (CHOP) bütün evrelerdeki tümörler için en etkili tedavi rejimidir (29).

Histolojik gradeden ilişkisiz olarak erken evre KT veya KT ve radyoterapi ile kontrol edilebilir. Ancak cerrahi ilk tedavi olarak tavsiye edenler de vardır. Ama lokal ve uzak kontrol için adjuvan KT endikedir (33). High-grade lenfomada tedaviye cevap başlangıçta daha iyi gibi görünmesine rağmen low-grade lenfomada survival daha yüksektir. Cerrahi ve KT ile uzamış remisyon sağlanabilmektedir. İleri evrelerde (Evre 3 E, 4 E) tümör davranışı ve tedavisi diğer nonHodgkin lenfomalar gibidir (4, 33).

Radyoterapi vakaların çoğunda cerrahi, KT veya her ikisine yardımcı olarak kullanılır. Bununla birlikte tek başına nadiren kullanılır. Ancak sınırlı çalışmalar primer tedavide olumlu sonuçlar bildirmektedir. Antibiyotiğe cevapsız erken evre MALTomada alternatif olarak kullanılabilir. Primer tedavi tarzı olarak radyoterapiden yararlanmış hastalarda, total gastrektomi survivali değiştirmez. Rezeksiyonla veya KT ile kombine edilmiş tedavi modaliteleri arasında survival oranı farklı değildir (34).

Monoklonal antikolar, Uluslararası Ekstranodal Lenfoma Çalışma Grubunun faz II araştırmasına göre anti CD20 antikoru (*rituximab*) relaps yapan veya *H. pilori*-negatif gastrik MALT lenfomalarda etkili olmaktadır (29, 35).

KAYNAKLAR

1. Püspök A, Raderer M, Chott A, et al. Endoscopic ultrasound in the follow up and response assessment of patients with primary gastric lymphoma. *Gut* 2002; 51: 691-4.
2. Uncu D, Özdemir N, Karakan Ş, et al. Primer Ekstranodal Lenfomalar: Klinik Özelliklerinin Nodal Lenfomalarla Karşılaştırılması. *THOD* 2005; 2, 15.
3. Özkan D, Sop G, Deneçli AG. ve ark. Hipoproteinemi ile Birlikte Olan Primer Mide Lenfoması. *SSK İzmir Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 1997; 3 (2): 75-7.
4. Collins R. Gastrointestinal Lymphomas, Including Immunoproliferative Small Intestinal Disease. In Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management / [edited by] Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Marvin H. Sleisenger. - 7th ed. 2002: 453-9.
5. Y Kadri XXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi Mezuniyet Sonrası E_itim Kursu Malt Lenfomaları (Ekstra-nodal Marjinal Bölge Lenfomaları).
6. Raderer M, Streubel B, Wöhrer S, et al. Successful antibiotic treatment of *Helicobacter pylori* negative gastric MALT lymphomas *Gut* published online 18 Nov 2005; doi: 10.1136/gut. 2005. 083022.
7. Nagasaka T, Lai R, Harada T, et al. Coexisting Thymic and Gastric Lymphomas of Mucosa-Associated Lymphoid Tissues in a Patient With Sjögren Syndrome. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 124: 2000, 770-3.
8. Mégraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 73-88.
9. Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-71.
10. Songür Y, Tezel A, Yılmaz U ve ark. Gastrik Lenfomanın Endosonografik Tanısı. *Gastroenteroloji* 1996; 7 (1 Ek): 56.
11. Sandmeier D, Benhattar J, Bouzourene H. The natural history of a gastric low grade B cell MALT lymphoma followed during 11 years without treatment. *J Clin Pathol.* 2002 Jul; 55(7): 548-50.
12. Tursi A, Brandimante G, Chiarelli F, et al. Detection of HCV RNA in gastric mucosa-associated lymphoid tissue by in situ hybridization: evidence of a new extrahepatic localization of HCV with increased risk of gastric malt lymphoma. *Am J Gastroenterol.* 2002 Jul; 97(7): 1802-6.
13. Seve P, Renaudier P, Sascó AJ, et al. Hepatitis C virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a cross-sectional study in Lyon, France. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Nov; 16(12): 1361-5.
14. Dursun M, Göral V, Canoruç F ve ark. İki Mide Malt Lenfoma Vakasının *Helicobacter Pylori* Eradikasyonu İle Başarılı Tedavisi *Gastroenterohepatoloji Yıl: 2002 / Cilt: 13 / Sayı: 2.*
15. Hacıhanefioğlu A, Aktan M, Turgut M. ve ark. Maltoma: İki Olgu Sunumu. *İst.Tıp Fak. Mecmuası* 62: 1, 1999.
16. Pereira FO, Graf H, Nomura LM, et al. Concomitant presentation of Hashimoto's thyroiditis and maltoma of the thyroid in a twenty-year-old man with a rapidly growing mass in the neck. *Thyroid.* 2000 Sep; 10(9): 833-5.
17. Jones JR, Swaroop VS. 58-year-old woman with dry mouth and swollen parotid glands. *Mayo Clin Proc.* 2003 Sep; 78(9): 1145-8.
18. Powitz F, Bogner JR, Sandor P, et al. Gastrointestinal lymphomas in patients with AIDS. *Z Gastroenterol* 1997; 35: 179-185.
19. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
20. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-71.
21. Isaacson PG. Recent developments in our understanding of gastric lymphomas. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(Suppl 1): S1-S7.
22. Brown JA, Carson BW, Gascoyne RD, et al. Low grade gastric MALT lymphoma: radiographic findings. *Clin Radiol* 2000; 55: 384-9.
23. Choi D, Lim HK, Lee SJ, et al. Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Helical CT Findings and Pathologic Correlation *AJR*: 178, May 2002.
24. Panourgias EC, Gouliamos AD, Siakantaris, et al. The Role Of MRI In The Follow-Up Of Patients With Primary Gastric Lymphoma. *The Internet Journal of Gastroenterology.* 2004. Volume 3 Number 1.
25. Yucel C, Ozdemir H, Isık S. Role of endosonography in the evaluation of gastric malignancy. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 283-8.
26. Toyoda H, Nomoto Y, Li N et al. Endosonographic Images of Low-grade Lymphoma of Mucosa-associated Lymphoid Tissue After Radiotherapy *J Clin Gastroenterol* 2001; 33(3): 237-40.
27. 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(4): 454-60.
28. Rackner VL, Thirlby RC, Ryan JA. Role of surgery in multimodality therapy for gastrointestinal lymphoma. *Am J Surg* 1991; 161: 570-5.
29. Ahmad A, Govil Y, Frank BB. Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma *AJG* 2003; 98, 5; 975-86.

-
30. Kara E, Güler A, Ersin S ve ark. Primer Gastrik Lenfomada Cerrahi Tedavinin Yeri. Gastroenterohepatoloji Yıl: 1998 / Cilt: 9 / Sayı: 3.
 31. Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebler ME, et al. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. Gastroenterology 2000; 119: 1191-202.
 32. Popescu RA, Wotherspoon AC, Cunningham D, et al. Surgery plus chemotherapy or chemotherapy alone for primary intermediate and high-grade gastric non-Hodgkin's lymphoma: The Royal Marsden Hospital experience. Eur J Cancer 1999; 35: 928-34.
 33. Raderer M, Valencak J, Osterreicher C, et al. Chemotherapy for the treatment of patients with primary high grade gastric B-cell lymphoma of modified Ann Arbor stages IE and IIE. Cancer 2000; 88: 1979-85.
 34. El-Modir A., Glaholm J. Gastric Irradiation for Low-grade MALT Lymphoma of the Stomach: Report of Two Cases and Review of the Literature. Clinical Oncology 2002; 14: 464-7.
 35. Foxtton MR, Knight L, Knisely AS, et al. Liver transplantation for HCV-related cirrhosis in a patient with gastric mucosa-associated lymphoma (MALToMa) pretreated with rituximab. Liver Transpl. 2005 Jul; 11(7): 839-42.