

# Primer Gastrointestinal Non-Hodgkin Lenfomalar

PRIMARY GASTROİNTESTİNAL NON-HODGKİN'S LYMPHOMAS

Dr.Ali ÜNAL, Dr.Tahir E. PATIROĞLU, Or.Abdullah SAĞLAM, Dr.Ömer ÖZBAKİR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi \*İç Hastalıkları, \*\*Genel Cerrahi ABD, KAYSERİ

## ÖZET

1982-1991 yılları arasında İç Hastalıkları ve Genel Cerrahi kliniklerinde primer gastrointestinal non-Hodgkin lenfoma (GI-NHL) tanısı ile takip edilen 22 vaka, histolojik grade, klinik evre ve yaşam süresi yönünden retrospektif olarak incelendi. En sık görülen semptomlar; karın ağrısı (%64), kilo kaybı (%55) ve bulantı-kusma (%27) idi. Vakaların 14'ünde (%64) midede, 6'sında (%27) ince barsakta, 2'sinde (%9) kolonda lezyon tesbit edilmiştir. 7 vaka (%32) evre IE, 7 vaka (%32) evre IIE, 2 vaka evre IIIE, 6 vaka (%27) evre IV idi. 7 vakada radikal tümör rezeksiyonunu takiben kemoterapi uygulanmıştır. Bu vakalardan 6'sı 1 yıldan fazla yaşarken, sadece kemoterapi uygulanan 4 vakadan ikisi 1 yıldan fazla yaşamıştır. I. evre ve II. evre vakalarda 1 yıllık yaşam % 100 bulunurken, III. ve IV. evre vakalarda %40 bulunmuştur. GI-NHL'da erken klinik evre, düşük histolojik grade ve cerrahi rezeksiyon yapılabilmesi, yaşam süresini olumlu yönde etkilemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Gastrointestinal non-Hodgkin lenfoma, Cerrahirezeksiyon, Kemoterapi

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993, 4:104-108

Primer gastrointestinal non-Hodgkin lenfoma (GI-NHL), mide veya barsaklardan menşee alan, periferik ve mediastinal adenopatinin bulunmadığı, direkt yayılım hariç hepatik ve splenik tutulumun olmadığı, lösemik fazın bulunmadığı lenfomalardır (1,2). Ekstranodal

**Geliş Tarihi:** 31.10.1992

**Kabul Tarihi:** 14.4.1993

**Yazışma Adresi:** Dr.Ali ÜNAL

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları,  
KAYSERİ

## SUMMARY

Records of 22 patients with primary gastrointestinal non-Hodgkin's Lymphoma (GI-NHL) who were admitted to the Department of Internal Medicine and the Department of General Surgery between 1982-1991 were reviewed. Patients were analysed in respect to histological type, clinical stage, course as well as for the factors affecting prognosis. Major symptoms at the admission consisted of abdominal pain (64%), weight loss (55%), nausea and vomiting (27%). The localization of the lesions was 14 (64%) in the stomach, 6 (27%) in the small intestine, and 2 in the large intestine. 7 patients presented with stage IE, 7 with stage IIE, 2 with stage IIIIE, and 6 with stage IV. Radical tumor resection followed by multiagent chemotherapy was applied to 7 patients. 6 patients who had received both surgical resection and chemotherapy lived more than one year. Survival was over one year in just 2 out of 4 patients who had received chemotherapy only. One year survival rate was 100% in patients with stage I and II, and reduced to 40% in patients with stage III and IV. It was concluded that early clinical stage, low histological grade and surgical resectability were good prognostic factors in patients with GI-NHL.

**Key Words:** Gastrointestinal non-Hodgkin's Lymphoma, Surgical resection, Chemotherapy

Turk J Gastroenterohepatol 1993, 4:104-108

yerleşimli NHL'ların içinde ilk sırayı GI-NHL almaktadır. Tüm non-Hodgkin lenfomaların %4-18'ini, tüm ekstranodal lenfomaların ise yaklaşık %30'unu GI-NHL teşkil etmektedir (3). Endoskopi ve baryumlu grafilerle lezyonların çoğunu göstermek mümkündür. Klinik evre, histolojik grade, seroza infiltrasyonu, bölgesel lenf bezi tutulumu, ilk tedavide komplet remisyon elde edilmesi ve küratif rezeksiyon yapılabilmesi, prognozu etkileyen en önemli faktörlerdir (3,4,5).

Kliniğimizde, GI-NHL tanısı ile takip edilen 22 vaka, klinik özellikleri ve yaşam süresi yönünden retrospektif olarak incelendi.

## MATERYEL VE METOD

1982-1991 yılları arasında iç hastalıkları ve genel cerrahi kliniklerinde; primer olarak gastrointestinal sistemden başlayan ve GI-NHL tanısı konulan 22 vaka retrospektif olarak incelendi. Başlangıçta lenfoma tanısı konan ve daha sonra gastrointestinal sisteme yayılımın olduğu vakalar çalışmaya alınmadı. Klinik evrelendirme Ann-Arbor sınıflamasına göre, histopatolojik sınıflandırma ise Working Formulation'a göre yapıldı (6-7). Vakalar; laparotomi, klinik evre, histolojik grade, cerrahi rezeksiyon, uygulanan kemoterapi ve yaşam süresi yönünden incelendi.

## BULGULAR

Hastaların 11'i (%50) erkek, 11'i (%50) kadın, yaşları 12 ile 73 arasında (ort: 42) idi (Tablo 1). En sık görülen semptom, karın ağrısı (%64), kilo kaybı (%55), ve bulantı-kusma (%27) idi. Fizik muayenede, vakaların 10'unda (%45) batında kitle, üçünde ise splenomegali tesbit edilmiştir (Tablo 2,3). Ultrasonografide vakaların 10'unda (%45) batında kitle, üçünde (%14) splenomegali, 6'sında (%27) ise abdominal lenfadenopati tesbit edilmiştir. Mide lenfoması olan 14 vakanın 12'sinde endoskopi yapılmış ve lezyon görülen 8 vakada (%67) biyopsi ile histopatolojik tanı konmuştur (Şekil 1,2). Lezyon tesbit edilemeyen 4 vakanın ikisinde körlemesine alınan mide mukoza biyopsileri normal rapor edilmiştir. Bu vakalara diagnostik laparotomi ile tanı konmuştur.

14 vakada (%64) midede, 6 vakada (%27) ince barsakta, 2 vakada (%9) kalın barsakta yerleşme tesbit edilmiştir. Üç vakaya genel durum bozukluğu nedeniyle laparotomi yapılamamıştır. Ann Arbor sınıflamasına göre vakaların 7'si (%32) evre IE, 7'si (%32) evre IIE, ikisi (%9) evre İNE, 6'sı ise (%27) evre IV idi. En az 1 yıl süreyle takip edilen 11 vakada 1 yıllık yaşam %73 bulunmuştur. I. ve II. evre vakalarda 1 yıllık yaşama %100 olurken, III. ve IV. evre vakalarda %40 olmuştur (Tablo 4).

Working formulation'a göre 17 vakaya (%77) Intermediate Grade Lenfoma (IGL), üç vakaya (%14) High Grade Lenfoma (HGL), iki vakaya (%9) ise Low Grade Lenfoma (LGL) tanısı konmuştur. Vakaların 17'sinde (%77) histolojik tip "Large Cell" idi (Şekil 1). Tüm vakalara kemoterapi başlanmış, Working Formulation'a göre LGL tanısı konulanlara; CVP (Cyclophosphamide, Oncovin, Prednizolon), IGL tanısı konulanlara; BNCOP (Bleomycin, Novantrone, Cyclophosphamide, Vincristin, Prednizolon), HGL tanısı konulanlara; m-BACOD (Methotrexate, Bleomycin, Cyclophosphamide, Vincristin, Dexamethasone) tedavi protokolü uygulanmıştır. Laparotomi yapılan 19 vakanın 14'ünde tümör, küratif amaçla çıkarılmış (Şekil 3), 5 vaka ise inoperabl kabul edilmiştir.

Bir yıldan fazla süreyle takip edilen vakalar, yaşam süresi yönünden değerlendirilmeye alınmıştır. 7 IGL vakasından 5'i (%71) bir yıldan fazla yaşarken, 2 HGL'dan birisi ve 2 LGL'dan birisi bir yıl-

Tablo 1. Hastaların yaş, cins, histolojik tip, klinik evre ve yaşam süresi yönünden dağılımı

No	Adı	Yaş	Cins	Lokal	Hist.Grade	Evre	Tedavi	Takip	Prognoz
1.	M.K.	66	K	Mide	IG	IE	C+K	18	Y
2.	A.D.	30	K	Mide	IG	IE	C+K	20	Y
3.	C.D.	70	K	Mide	IG	IV	K	7	Ö
4.	İ.O.K.	40	E	Mide	IG	IE	C+K	25	Y
5.	H. A.	76	K	Mide	IG	IV	K	—	—
6.	D.U.	67	E	Mide	HG	IE	C+K	—	—
7.	M.O.	68	E	İB	IG	IV	K	—	—
8.	B.G.	28	E	İB	IG	IV	C+K	7	Ö
9.	S.G.	21	K	İB	LG	IV	K	6	Ö
10.	N.Ç.	17	E	İB	LG	IE	K	46	—
11.	LB.	35	K	KB	IG	IE	C+K	89	Y
12.	Ş.Ö.	45	K	Mide	HG	IE	K	12	Ö
13.	M.K.	50	E	Mide	IG	IE	C+K	—	—
14.	İ.K.	19	E	İB	IG	IE	C+K	—	—
15.	B.K.	12	E	İB	HG	IV	K	—	—
16.	D.U.	60	E	Mide	IG	IE	K	—	—
17.	H.Y.	KB	K	KB	IG	IE	C+K	—	—
18.	M.Ö.	34	K	Mide	IG	IE	C+K	18	Ö
19.	İ.P.	60	K	Mide	IG	IE	C+K	8	—
20.	M.E.	32	K	Mide	IG	IE	C+K	12	Y
21.	İ.B.	30	E	Mide	IG	IE	C+K	2	Y
22.	M.G.	73	E	Mide	IG	IV	C+K	6	Y

Kısaltmalar: LG: Low Grade, IG: Intermediate Grade, HG: High Grade, İB: ince Barsak, KB: Kalın Barsak, C: Cerrahi rezeksiyon, K: Kemoterapi, Ö: Öldü, Y: Yaşiyor, (-): Takip yok.

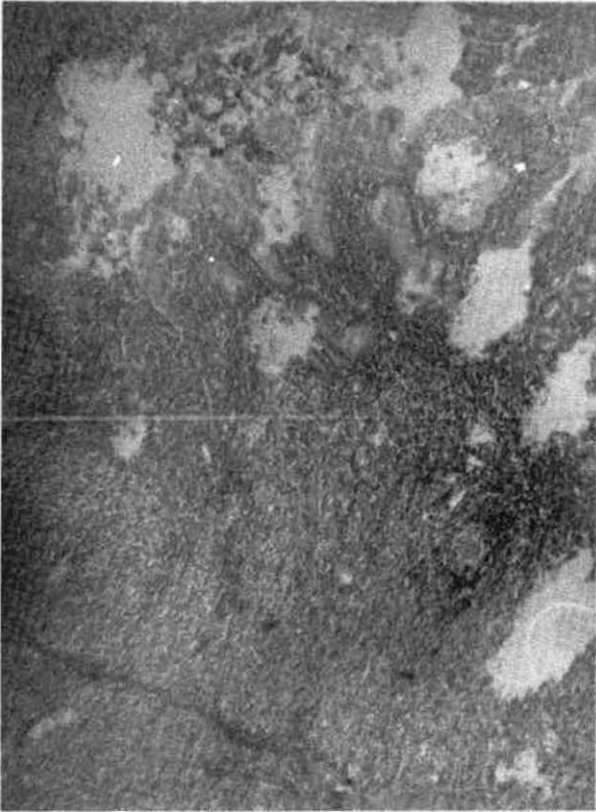
dan fazla yaşamıştır. Cerrahi rezeksiyon+kemoterapi uygulanan 7 vakanın 6'sı (%86) 1 yıldan fazla yaşarken, sadece kemoterapi uygulanan 4 vakanın ikisi (%50) bir yıldan fazla yaşamıştır. Vakaların ikisinde, kronik ishal ve malabsorbsiyon bulguları nedeniyle yapılan immunoelektroforezle alfa ağır zincir hastalığı tesbit edilmiştir.

**Tablo 2.** En sık görülen semptomlar

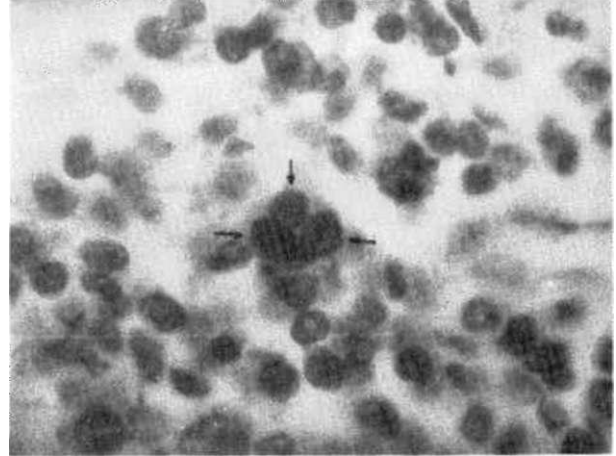
Semptom	Sayı	%
Karın ağrısı	14	64
Kilo kaybı	12	55
Bulantı kusma	6	27
GİS kanaması	3	14
ishal	2	9

**Tablo 3.** Fizik muayene bulguları

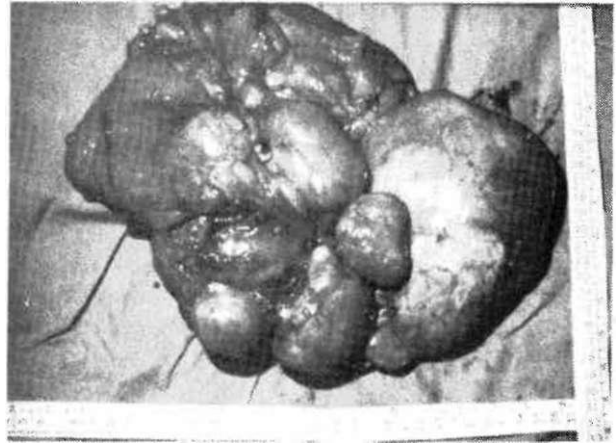
	Sayı	%
Abdominal kitle	10	45
Splenomegali	3	14
Bulgu yok	9	41



**Şekil 1.** İnce barsak duvarında mukoza bezlerinin arasını infiltr etmiş lenfoid hücreler (HE x 100).



**Şekil 2.** Anti LCA (Leucocyte Common Antigen) antikoruna ile yapılan immünohistokimyasal boyama ile pozitif reaksiyon veren hücreler (immünohistokimyasal boyama x 400).



**Şekil 3.** Mide duvarından kaynaklanmış multipl tumoral oluşumlar görülmektedir.

**Tablo 4.** Hastalığın evresi ve yaşama süresi

Evre	Hasta sayısı	1 yıllık yaşam (%)
kil	6	6(%100)
III+IV	5	2 (%40)
Toplam	11	8 (%73)

## TARTIŞMA

GI-NHL, ektranodal non-Hodgkin lenfomalar içerisinde ilk sırayı almakta ve tüm ektranodal lenfomaların %30'unu teşkil etmektedir (3). Risdall, 92 non-Hodgkin lenfomanın klinik ve laboratuvar testleri ile %18'inde GİS tutulumu tesbit ederken, otopside bu oranı, %45.5 bulmuştur (8). Bu oran farklılığı, lenfomalarda GİS tutulumunun gerçekte bildirilenlerden daha yüksek olduğunu göstermektedir. Solidoro (9), 147 NHL'dan 24'ünde (%16.3) endoskopik biyopsi ile gastrik veya duodenal tutulumu göstermiştir. Bizim mide

lenfoması tanısı koyduğumuz vakalardan 12'sine daha önce endoskopi yapılmış ve bunların 8'inde (%67) endoskopik biyopsi ile tanı konmuştur.

GI-NHL, en sık midede, ikinci sıklıkta ise ince barsakta lokalize olmaktadır (3,4,5,10,11). Yılmaz ve ark. (12) ise. 88 GI-NHL'nın incelemesinde, lezyonların 38'nin (%43) ince barsakta, 26'nın (%30) midede, 24'nün (%27) kalın barsakta olduğunu tesbit etmişlerdir. Köseli ve ark (13)'nün yayınladığı GİS'de yerleşmiş 32 malign lenfoma vakasından, %31'i midede, %22'si ince barsakta, %12.5'i kalın barsakta bulunmuştur. Histolojik tiplendirmede ise birinci sırayı "Large Celi" malign lenfoma almaktadır (10,14). Bizim vakalarımızın, %64'ü midede, %27'si ince barsakta, %9'u ise kalın barsakta lokalize idi. Vakalarımızın 17'sinde (%77) histolojik tiplendirmede "Large Celi" malign lenfoma tanısı konuldu.

GI-NHL'da; erken klinik evre, düşük histolojik grade, rezeksiyon yapılabilmesi ve ilk tedavide komplet remisyon elde edilmesi, prognozu etkileyen en önemli faktörlerdir (3,4,5,10,15). İki yıllık yaşam oranı, I. evrede %70-75, II. evrede ise %31-39 olarak bildirilmektedir (10,11). 51 vakalık bir seride 5 yıllık yaşam incelendiğinde; sadece mide duvarı invaze ise %62, komşu lenf nodu tutulumu varsa %50, uzak lenf nodu tutulumu varsa %25 bulunmuştur (15). Bizim vakalarda da I. evre ve II. evrede bir yıllık yaşam oranı, III. ve IV. evreden daha yüksek bulunmuştur (%100 ve %40).

Yapılan diğer çalışmalarda, total 5 yıllık yaşam %38-60 arasında bildirilmektedir (3,5). GI-NHL'da, cerrahi rezeksiyon sonrası yapılan kombine kemoterapi ile çok iyi sonuçlar bildirilmiştir (5,10,16). Cerrahi rezeksiyon yapılabilenlerde 5 yıllık yaşam %60 bulunurken, palyatif rezeksiyon yapılanlarda %17 bildirilmiştir (5). Diğer bir çalışmada, 133 GİS lenfomasında iki yıllık yaşam incelenmiş, radikal tümör rezeksiyonu yapılanlarda %57, ileri evre ve rezeksiyon yapılamayanlarda ise %8 bulunmuştur (10). Salles ise cerrahi rezeksiyon ve kemoterapi uygulananlarda %78 komplet remisyon bildirmiştir (14). Bizim vakalarda da cerrahi rezeksiyon yapılabilen ve erken evrelerde bir yıllık yaşam oranı, rezeksiyon yapılamayan ve ileri evre vakalardan daha fazla bulunmuştur.

GI-NHL'da, lokalize ve rezektabl vakalarda, radyoterapinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Cerrahi rezeksiyon sonrası lokalize radyoterapi ile %39, cerrahi rezeksiyon sonrası tüm batin radyoterapisi ile %73 vakada iki yıllık yaşam elde edilmiştir. Bu vakalarda tüm batin radyoterapisi tavsiye edilmektedir (11). Bir diğer çalışmada 51 GI-NHL'da 5 yıllık yaşam, cerrahi rezeksiyon yapılanlarda %33, cerrahi rezeksiyon + radyoterapi yapılanlarda %67 bulunmuştur (15). Bir başka çalışmada ise postoperatif radyoterapi yapılanlarla yapılmayan vakalar arasında, yaşam süresi yönünden fark bulunmadığı iddia edilmiştir. Bu vakalarda 5 yıllık yaşam %57 bulunurken,

prognozu etkileyen en önemli faktör, seroza tutulumu ve bölgesel lenf bezi tutulumu olmuştur (2).

Vakalarımızda, endoskopi yapılan mide lenfomalarının çoğunluğunda (%67) tanı konabilmiştir. Endoskopi ile biyopsi alınan 12 vakanın 4'ünde tanı konamamış olması ve rastgele alınan iki biyopsinin normal değerlendirilmiş olması; tüm vakalarda lezyonu göstermenin mümkün olmadığını göstermektedir. Bu vakalarda diagnostik laparotomi, rezeksiyon yapılabilmesi açısından da gerekli olmaktadır. Ayrıca, ultrasonogram ile vakaların 10'unda (%45) batında kitle ve üçünde (%14) splenomegali, 6'sında (%27) abdominal lenfadenopati tesbit edilmiş olması, batin ultrasonografisinin tanıda yerinin önemli olduğunu göstermektedir.

Vakalarımızın ikisinde kronik ishal ve malabsorbsiyon bulguları olması nedeniyle immun elektroforez yapılmış ve alfa ağır zincir hastalığı tesbit edilmiştir. Bu vakalar sınıflandırmada low grade lenfoma olarak kabul edilmiştir (17). GİS lenfoması düşünülen vakalarda, immun elektroforezle alfa ağır zincir hastalığının aranması, tanı yönünden yararlı olabilir.

GI-NHL'da cerrahi rezeksiyonun gereksiz olduğu iddialarının aksine, komplet cerrahi rezeksiyon; GİS kanamasını, perforasyon ve obstrüksiyon insidansını azaltmaktadır. Cerrahi rezeksiyon yapılan grupta prognoz daha iyi olmaktadır (14). Bizim vakaların, küçük, heterojen ve farklı histolojik tiplerden meydana gelen ve farklı tedavi modellerinin uygulandığı bir grup olması nedeniyle istatistikî değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak; Fizik muayene ve ultrasonografi ile batında kitle ve splenomegalinin tesbit edilmesi GI-NHL'yı da akla getirmelidir. Baryumlu grafiler ve endoskopi tanıda yardımcıdır. Tedavide, lokalize lezyonların bulunduğu erken evre vakalarda cerrahi rezeksiyon yapılması ve takiben radyoterapi ve/veya kemoterapinin uygulanması, yaşam süresinin uzatılmasında en önemli faktörlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Seo S, Binkley WB, Warner TFCS. A combined morphologic and immunologic approach to the diagnosis of gastrointestinal lymphomas. *Cancer* 1982; 49:493-501.
2. Shimm DS, Dosoretz DE, Anderson T, et al. Primary gastric lymphoma. *Cancer* 1983; 52:2044-48.
3. Azab MB, Henry-Amar M, Rougier P, et al. Prognostic factors in primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1989; 64:1208-17.
4. Aozasa K, Ueda T, Kurata A, et al. Prognostic value of histologic and clinical factors in 56 patients with gastrointestinal lymphomas. *Cancer* 1988; 61:309-15.
5. Contreary K, Nance F, Becker WF. Primary lymphoma of the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1980; 191:593-8.
6. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging. *Cancer Res* 1971; 31:1860-61.

7. The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification group: National cancer institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49:2112-35.
8. Risdall R, Hoppe RT, Warnke R. Non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 1979; 44:529-42.
9. Solldoro A, Salazar F, Flor J, et al. Endoscopic tissue diagnosis of gastric involvement in the staging of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 1981 ; 48:1053-57.
10. Dragosics B, Bauer P, Radaszkiewicz T. Primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas. *Cancer* 1985; 55:1060-73.
11. Nelson DF, Cassady R, Traggis D, et al. The role of radiation therapy in localized resectable intestinal non-Hodgkin's lymphoma in children. *Cancer* 1977; 39:89-97.
12. Yılmaz H, Bulay O. Gastrointestinal traktus lenfomaları. *A.Ü.T.F.M* 1976; XXIX:I-II, 15-38.
13. Köseli I, Tanzer F. Gastrointestinal traktüs lenfomaları. *Ankara Hast. Dergisi* 1980; 15:31-47.
14. Salles G, Herbrecht R, Tilly H, et al. Aggressive primary gastrointestinal lymphomas: Review of 91 patients treated with the LNH-84 regimen. A study of the groupe d'Etude des lymphomes agressifs. *JAMA* 1991; 90:77-83.
15. Shiu MH, Karas M, Nisce L, et al. Management of primary gastric lymphoma. *Ann Surg* 1982; 195:196-202.
16. Auger MJ, Allan NC. Primary ileocecal lymphoma. A study of 22 patients. *Cancer* 1990; 65:358-61.
17. Hall PA, Jass JR, Levison DA, et al. Classification of primary gut lymphomas. *Lancet* 1988; 2:958.