

# Primer Gastrik Lenfomada Cerrahi Tedavinin Yeri

## ROLE OF SURGICAL TREATMENT IN PRIMARY GASTRIC LYMPHOMA

Eray KARA \*, Adem GÜLER\*\*, Sınan ERSİN\*, Erhan AKGÜN\*, Gökhan İÇÖZ\*

\* Uzm.Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD,

\*\* Prof.Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, İZMİR

### Özet

Primer gastrik lenfomanın etiyolojisi, tanısı ve tedavisi hâlen netlik kazanmamıştır. Çalışmamızda, 1989-1997 yılları arasında kliniğimizde, histopatolojik olarak primer gastrik lenfoma tanısı nedeniyle cerrahi uygulanan 23 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar, preoperatif semptomları, yöntemleri, cerrahi tedavi, postoperatif erken dönem mortalite ve morbidite yönünden incelendi ve sonuçlar literatür eşliğinde gözden geçirildi.

Çalışmamızdaki olguların %78'ine rezektif cerrahi girişim uygulanırken, %22 olguya laparotomi+biyopsi/gastroenterostomi uygulandı. On olguya (%43) postoperatif kemoterapi uygulandı. Mortalite görülmediği hu seride, morbidite oranımız %26 olarak belirlendi.

Gastrointestinal sistemin immünolojisi ve ektranodal lenfomaların oluşumu hakkında bilgi sahibi olduğunca, özellikle erken evre ve MALT tümörleri için, optimal ve daha az invaziv tedavi seçenekleri geliştirilecektir. Bugün için görünen, cerrahinin primer gastrik lenfomanın tanısı, evrelenmesi ve tedavisinde hala en önemli rolü oynadığı ve hastalığa multidisipliner yaklaşımın büyük kısmını oluşturduğudur.

**Anahtar Kelimeler:** Primer gastrik lenfoma, Cerrahi

T Klin Gasitroenterohepatoloji 1998, 9:121-125

Primer gastrik lenfoma (PGL), malign gastrik lezyonların yaklaşık %1-4'ünü oluşturmaktadır. Hastalığın görülme sıklığının az olması nedeniyle tedavi konusunda kesin görüş birliği mevcut değildir (1). Zaman içerisinde PGL için önerilen tedavi stratejilerinde değişim söz konusu olmuştur.

**Geliş Tarihi:** 24.08.1998

**Yazışma Adresi:** Eray Kara.MD  
286 Sk No:4/10 Meltem Apt.  
PI<:35280. Hatay, İZMİR

T Klin ,I Ousveucrohe/Mlol 199S, 9

### Summary

The etiology, diagnosis and treatment of primary gastric lymphoma are by no means clear. In the study, 23 patients, who were performed surgery due to histopathologically confirmed primary gastric lymphoma, between 1989 and 1997 at our department were retrospectively evaluated. All patients were evaluated in terms of preoperative symptoms, diagnostic methods, surgical treatment, early postoperative mortality and morbidity and the results were reviewed under literature. Primary surgical resection was performed in 78% of the patients and laparotomy+biopsy and/or gastroenterostomy was performed in 22%. Postoperative chemotherapy was performed in nine patients (%39). In the present study with no seen mortality, morbidity rate was 27%.

As more is learned about the immunology of the gastrointestinal tract and the natural history of extranodal lymphomas, especially the early stage and MALT tumors, perhaps optimal and less invasive treatment regimens will become modified. At present, it appears that surgery still plays an important role in diagnosis, staging and treatment of primary gastric lymphoma and is an integral part of multidisciplinary approach to this disease.

**Key Words:** Primary gastric lymphoma, Surgery

T Klin J Gastroenterohepatol 1998, 9:121-125

Gastrik lenfomanın klinik ve histopatolojik özelliklerinin yanı sıra tedavi ve prognozu gastrik kanserden oldukça farklıdır (1).

Bugün için cerrahi rezeksiyon sonrası kemoterapi, radyoterapi veya her ikisinin kombine uygulanması veya yalnızca cerrahi ya da kemoterapi/radyoterapi uygulanmasını öneren çalışmalar olmakla birlikte gastrik lenfomanın tedavisi halen tartışma konusudur (2,3).

Çalışmamızda, primer gastrik lenfomalı olgularda kliniğimizde uygulanan tedavi şekillerini ve erken dönem sonuçlarımızı sunarken literatür

eşliğinde gastrik lenfomadaki farklı tedavi modalitelerinin yanında cerrahi tedavinin güncelliğini ve önemini irdelemeyi amaçladık.

### Hastalar ve Metod

Bu retrospektif çalışmada, 1989-1997 döneminde kliniğimizde primer gastrik lenfoma nedeniyle tedavi edilen 23 olguyu değerlendirmeye aldık. Çalışmamıza dahil edilen onu kadın, onüçü erkek toplamı 23 olgunun yaş ortalaması 51.4 (16-82) idi. Preoperatif dönemde hastaların başvuru nedenleri arasında epigastrik ağrı ve kilo kaybı en önemlileri idi (Tablo 1).

Preoperatif dönemde olguların tümüne üst GİS endoskopisi ve batin USG uygulanırken; %60 olgu (n=14) ek olarak torakoabdominal BT ile incelendi. Yine bu dönemde olguların yalnızca onu (%43) endoskopik inceleme sonrasında histopatolojik olarak gastrik lenfoma tanısı aldı. Preoperatif dönemde olgular; palpe edilemeyen yüzeysel lenf nodları, posteroanterior akciğer filmlerinde ve torakoabdominal tomografilerde mediastinal lenf nodlarının bulunup bulunmaması, lökosit sayıları, GİS dışında intrabdominal organ tutulumları yönünden incelendi.

Primer lenfoma tanısı alan hastalar yaş, cins, tümör yerleşimi, lenf nodu tutulumu, uygulanan cerrahi tedavi, postoperatif erken dönem morbidite ve mortalite yönünden değerlendirildi.

### Sonuçlar

Serimize dahil edilen 23 olgunun 18'sine (%78) rezektif cerrahi tedavi uygulandı. Yedi olguya (%30) total gastrektomi, sekiz olguya (%34) subtotal gastrektomi, beşine (%22) tümör rezeksiyonu olmadan laparotomi + gastroenterostomi ve/veya biyopsi, dokuz olguya mide rezeksiyonu ile birlikte splenektomi ve omentektomi, iki olguya (%8) eşlik eden safra kesesi taşı nedeniyle kolc-

Tablo 1. Preoperatif dönemdeki klinik yakınmalar

Semptom	n	%
Epigastrik ağrı	16	48
Kilo kaybı	11	31
GİS kanaması	3	8
Kitle	3	8
Aies	2	6

Tablo 2. Uygulanan cerrahi girişimler

Operasyon	n		
Mide rezeksiyonu			
*Total	7		
*Subtotal	8	18	78
*Proksimal	3		
Laparolomi+biyopsi ve/veya (jaslroenterüslomi			22
Mide rezeksiyonu +			
*Splenektomi+••omentektomi	9		
*Kolesistektomi	1	12	
*Parsiyel kolon rezeksiyonu	1		

sistektomi, bir olguya (%5) tümör invazyonu nedeniyle parsiyel kolon rezeksiyonu ve üç olguya (%13) proksimal gastrektomi uygulandı (Tablo 2).

Japon sınıflamasına göre; tümör lokalizasyonu, dört olguda üst 1/3 (C), beş olguda orta 1/3 (M) ve 11 olguda alt 1/3 (A) midede idi (4). Ortalama tümör çapı 6.8 cm (2-11 cm) olarak belirlendi.

Sano's klasifikasyonuna göre tümör makroskopik olarak 12 olguda (%52) ülseratif tip, allı olguda (%27) protrude tip ve beş olguda (%23) ise superfisyal paternde idi (5).

Tümörler histopatolojik olarak değerlendirildiğinde; 19 olguda (%86) diffüz büyük hücreli, üç olguda (%13) küçük hücreli ve bir (%5) olguda miks tip lenfoma saptandı.

Serimizdeki olgular, modifiye Musshoff klasifikasyonu ile evrelendirildi ve olguların yedisi (%30) erken evre (LE-IIIE) olarak değerlendirilirken, geri kalan 16 olgu (%70) ileri evre (IIIE-IVE) olarak kabul edildi (5).

Primer olarak cerrahi tedavi uygulanan olguların 12'sine (%52) postoperatif adjuvan kemoterapi protokolleri ilave edildi. Laparotomi - biyopsi + gastroenterostomi uygulanan bir olgumuzda postoperatif altıncı günde GİS kanaması gelişmesi üzerine radyoterapi uygulandı ve hasta 21.gün sonra taburcu edildi.

Hastaların 16'sında (%70) yandaş sistem hastalığı mevcuttu. Bunların %38'ini (n=6) kardiyovasküler sistem hastalıkları, %18'ini (n=3) diabetes mellitus ve %50'sini (n=8) kronik obstruktif akciğer hastalığı oluşturmaktaydı.

Tablo 3. Morbidite nedenleri

Komplikasyon	n	%
Atelectazi	1	17
İnünom	1	17
Cilt altı enfeksiyonu	1	17
Atrial fibrilasyonu	1	17
GİS kanaması	1	17
Toplam	6	100

Serimizde hastaların hastanede kalış süresi ortalama 10.4 (6-21) gün olarak belirlendi. Postoperatif 30 gün içinde mortalitemizin olmadığı çalışmamızda morbidite oranımız %26 olarak belirlendi. En sık morbidite nedeni ise atelectazi ve cilt altı enfeksiyonu idi (Tablo 3). Serimizde ortalama hasta takip süresi 26 ay (14-39) olarak belirlenirken, üç yıllık genel sağkalım oranı %65.1 iken; rezektif cerrahi uygulanan olgularda üç yıllık sağkalım oranı %83.3 olarak belirlendi.

### Tartışma

Gastrik lenfoma oldukça nadir rastlanan bir hastalık olmakla birlikte gastrointestinal non-Hodgkin lenfomalı olguların %45-75'inde midenin, primer olarak tutulan organ olduğu bildirilmektedir (2). Son yıllarda hastalığın insidansında artış söz konusudur.

Günümüzde gastrik lenfomanın tedavisi tam olarak belirlenmiş değildir. Bugün halen farklı görüşler ileri sürülmektedir. Farklı tedavi modaliteleri için karşılaştırılmalı sağkalım verileri ne yazık ki yeterli değildir ve bu konudaki çalışmalar sınırlıdır. Gastrik lenfoma için önerilen cerrahi, kemoterapi ve/veya radyoterapi gibi farklı tedavi modalitelerinin sağkalım analizlerindeki objektif sonuçlarını gösteren yeterli veriye henüz sahip olunamamıştır. Son yıllarda, erken evre gastrik lenfomalı olgular için cerrahi rezeksiyon sonrası KT ve/veya RT tercih edilen güncel tedavi seçeneği haline gelmiştir (2,3).

Primer gastrik lenfomada cerrahi tedavi, tek başına veya radyoterapi ve kemoterapi ile kombine edilerek uygulanabilir (2,3,6). Ancak yine son çalışmakır ve önerilen tedavi protokollerine göre, cerrahinin sahip olduğu geleneksel tedavi seçeneği önceliği değerini yitirmeye başlamış ve cerrahi daha çok komplikasyon oluşmuş vakalarda ilk başvuru yöntem haline almıştır (7,8).

Gastrik lenfoma diğer gastrik malignitelere göre daha iyi prognoza sahiptir. Son çalışmalara göre, "Helicobacter pylori" ile gastrik enfeksiyon ve gastrik lenfoma arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla erken evrede ve H.pylori (T) olan olgularda organizmanın eradikasyonu tamamlanıncaya kadar antibiyotik kullanılması gerektiği ve tümörün regresyona uğrayacağı düşünülmektedir (9,10,11). Bizim çalışmamızın kapsadığı yıllar içerisinde bu konuda sağlıklı veriler toplayamamıza rağmen endoskopik tetkik sonrası %47 olguda (n=11), HP(+) olarak saptandı ve bu olgulara postoperatif dönemde antibiyoterapi uygulandı.

Midinin malign lezyonlarında, özellikle erken evre mide malignitelerinde uygulanacak cerrahi rezeksiyonun, kesin histolojik tanı, doğru patolojik evreleme, hemoraji ve peritörasyon gibi hayatı tehdit edebilen komplikasyonlardan korunma ve sağkalım oranlarında belirgin bir iyileşmeyi sağladığı konusunda görüşler mevcuttur (12,13). Malign dokunun homojenitesi olmadığından biyopsi, tümörün tüm özelliklerini yansıtmazken, kitle eksizyonunun ve histolojik incelemenin malign lezyonlardaki güvenilirliği tartışılmazdır. Dolayısıyla ile radyografik ve ultrasonografik gelişmelere rağmen, gastrik lenfomanın evrelemede cerrahiden daha iyi bir metod olmadığı kabul edilmektedir (14).

Ayrıca bazı yazarlar tarafından gastrik rezeksiyonun, RT ve KT sırasında tümör nekrozu ve sonrasında hemoraji ve perforasyon riskini ortadan kaldırdığı ileri sürülmektedir (13,14). Maligniteli olgularda acil cerrahi girişimlerin beraberinde getireceği relatif olarak yüksek mortalite ve morbidite oranları gözönüne alınırsa, cerrahi rezeksiyon sonrası RT ve/veya KT uygulanmasının daha yararlı olacağı şeklinde yorumlar mevcuttur (13). Bizim düşüncemiz de bu yönde olmakla birlikte, kesin yargıya varabilmek için farklı tedavi protokollerinin karşılaştırıldığı geniş seri verilerinin toplanmasının doğru olacağı kanısındayız.

Primer malign lenfomalı olguların cerrahi tedavisi için rezektif cerrahinin tipi yönünde halen tartışmalar devam etmektedir. Cerrahların çoğu, mideye lokalize tümörler (Evre I-II) için R<sub>0</sub> rezeksiyonun yeterli olacağını savunurken; cerrahi sınırı temiz gelen olgularda subtotal gastrektominin

yeterli olacağı öne sürülmektedir (11-13,15). Serimizde yedi olguya total gastrektomi ve onbir olguya subtotal gastrektomi uygulanmıştır. Total gastrektomi uygulanan olgulardaki sağkalım oranlarının belirgin farklılık göstermediği bildirilmektedir. Bunun yanında, lokal ileri olgularda geniş rezeksiyonun önemi kanıtlanmamıştır (10,13,14). Dolayısıyla cerrahi rezeksiyonun tipi tamamıyla hastanın durumuna, cerrahın deneyimine ve doğru yapılmış pccoperatif evrelemeye bağlıdır. Ancak pnmer gastrik lenlonialı olgularda esas olanın tedavinin rezektif cerrahi > KT ve/veya RT şeklinde olması gerektiğini düşünürüz.

Son yıllarda, gastrik lenfoma ile ilgili yayınlanan bazı çalışmalara göre, bu hastalığın bazı gastrik adenokanserlerde olduğu gibi H.pylori enfeksiyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Bu hastalık multifokaldır ve düşük-grade veya yüksek-grade (büyük hücreli tip) lenfoma ile birlikte ortaya çıkabilmektedir (11). Bizim çalışmamızdaki olguların % 22'sinde (n=5) MALT tipi lenfoma saptandı. Düşük-grade B-hücreli gastrik lenfomanın, H.pylori'ye yönelik antibiyoterapi ile regresyona uğradığı bildirilmektedir (10).

Pescatore ve arkadaşları ise, düşük grade gastrik lenfomalı ve antrumunda büyük kitleleri olan dev tümürlü iki olgunun H.pylori eradikasyonu amaçlı antibiyoterapisi sonrasında endoskopide regresyonun aksine tümörün yüksek dereceli lenfoma halini aldığını göstermiştir (11).

Rezeklabl olmayan tümörler için kemoterapi ve/veya radyoterapi efektif tedavi seçenekleridir. MALT tipi lenfomalı olgularda, H.pylori enfeksiyonunun eradikasyonu sonrası regresyon bildirilmektedir. Bu olgularda cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi ile alınan sonuçlar arasında önemli farklılık olmamasının terapötik stratejiyi değiştirebileceği düşünülmektedir (15). Ancak uzun dönem takiplerin gerekliliği, yeterli hasta sayısının elde edilememesi ve yalnızca mukozayı infitre eden düşük grade Mi MALT-tipi lenfomalarda uygulanabilirliği rezektif cerrahinin endikasyonlarını sınırlandırmaktadır (15,16).

Cerrahi tedavi, özellikle seçilmiş erken evre primer gastrik lenfomalı olgularda güvenle uygulanabilecek bir tedavi modelidir. Kemoterapi veya radyoterapi ile primer olarak tedavi edilen olguların uzun dönem sağkalım oranlarına göre daha

iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir (17). Ancak cerrahi öncesi olguların seçiminde evrelemenin doğru yapılması esastır. Bu amaçla, bilgisayarlı tomografi (BT), kemik iliği biyopsisi ve endoskopik ultrasonografi, güncel kullanılan yöntemlerden bazılarıdır. Bizim çalışmamızda pccoperatif evreleme amacıyla, torakoabdominal BT, USG. endoskopi rutin olarak uygulanmıştır.

Gastrik adenokanserler ile karşılaştırıldığında lenfoma, KT'ye daha duyarlıdır (17). Kcmolerapiyi içeren multimodal tedavi yaklaşımları, gastrik lenfomada efektif olsa bile, tümör küçültücü cerrahi girişimlerin yaşam süresini arttırdığı yolunda yayınlar mevcuttur (12,17). Bunun yanında, radyoterapi ve kcmolerapmin rezeklabl olmayan primer gastrik lenfomalı olgularda yeterli tedavi olacağı ileri süren çalışmalar da mevcuttur (17).

Histolojik derecelendirmeye göre kombine radikal cerrahi ve kemoterapi protokollerinin gastrik lenfomada sağkalımı artırıcı etkisinin diğer tedavi şekillerine göre avantajlı olduğu bildirilmektedir (12,13,17). Bu düşüncenin paralelinde, %78'ine rezektif cerrahi uyguladığımız serimizdeki hastaların %43'üne (n=10) cerrahi rezeksiyon sonrası kemoterapi uygulanmıştır. Serimizdeki genel sağkalım oranı %65.1 iken, rezektif cerrahi uygulanan olgularda üç yıllık sağkalım oranı %83.3 olarak belirlenmiştir. Palyatif girişim uygulanan ve KT uygulanmayan olguların tamamı takip süresi içinde kaybedilirken; rezeksiyon ve KT uyguladığımız olguların %83'ü takip süresinde hayatlarına devam etmişlerdir. Literatürde 5-yıllık sağkalım oranlarının % 44-89 gibi farklı değerlerde bildirildiği çalışmalar mevcut olmasına karşın; ortalama %75 civarındaki bir oran primer maliğn lenfomalar için sıklıkla bildirilen sağkalım oranıdır (5,8,9). Bizim serimizdeki hasta sayısı ve veriler yeterli olmamakla birlikte sağkalım oranlarımızın literatürle uyumlu olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır.

Sonuç olarak; primer gastrik lenfomanın etiolojisi, tanısı ve tedavisi halen net olarak ortaya konamamıştır. Gastrointestinal traktüsün immünolojik yapısı ve ekstranodal lenfomalarm doğası hakkında bilgi edindikçe ve özellikle erken evre tümörler ve MALT lenfomaları için optimal ve daha az mvaziv tedavi şekilleri ortaya konacaktır.

Bugün için cerrahi, pnıncr gastrık lenfomann tanısı, cvrelendirilmesi ve tedavisinde önemli bir rol almaktadır ve kuşkusuz/, hastalığa multidisipliner yaklaşımın önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen olgularımızın postoperatif takip ve tedavileri, halen onkoloji konseyince öngörülen protokoller gereği yürütülmektedir ve 5 ve 10 yıllık tedavi sonuçları ise belirli bir program dahilinde veri tabanları oluşturularak toplanmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Law MiVLWilliaius SU. Wong .111. Role ol" surgery in the management ol' primary lymphoma ol' the gastrointestinal irael. J Surg Oncol 1990; 01(3): 100-204.
2. Shiou Mi1. Lourdes 7.N. Pinna A. ci al. Recent results of multimodal therapy of gastric lymphoma. Cancer 1986: 5K-! 389-99,
3. Roukos 1)11. Hoitenrolt C. P'ncke A. Ballogianuis (i , el al. Primary gastric lymphomas: A clinicopathologic study with literature review. Sing Oncol 1994: 3:1 15-25.
4. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese Classification of gastric carcinoma, first englisli cd. Tokyo: Kanehara&Co Ltd 1995.
5. Musslioff. K. Klimciie stadiieiiteiluiig der uiehl-Hodgkin-lymplionia. Srahlenlterapie i 977: 153:218-21.
6. Cogliatti. SB. Schmid I;. Schumaehar U. ct al. Primary B-cell gastric lymphoma: a cliuieopathologieal study of 145 patients, (iastroenleroiogv 1991: 101:1 159-70.
7. Maor MIL Velasquez WS. fuller I.M. Silvermintz KB. Stomach conservation in stages II. and III: gastric non-llogkui's lymphoma. .1 Clin Oncol 1990: 8:266-71,
8. 'Taal BG, Burgers JM. Primary non-l lodgktn's lymphoma of the stomach: endoscopic diagnosis and the role of surgery. Scand J Gastrocncr 1991; 188:33-7.
9. Mussel T, Issaeson PG, Crabtree .11?, et al. The response of cells from low-grade B cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue to Helicobacter pylori. Lancet 1993; 342:571-4.
10. Weber DM, Dimopoulos MA. Anandne DP ct al. Regression og gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with antibiotic therapy for helicobacter pylori. Gastroenlerol 1994; 107:1835-8.
11. Pescatore P. Heme M, Mancgold BG. Cure of gastric lymphoma with antibiotics. Gastroenterol 1995; 109:334-5.
12. Raekner VL. Thtrlby RC, Ryan ,1A. ,lr . Role of surgery in the multiniodality therapy for gastrointestinal lymphoma. Am J Surg 1991; 161: 570-5.
13. LTGobbi PG. Dioiigi P, Barbieri F et al. Idle role of surgery in the multimodal treatment of primary gastric tiioi-i lodgkin's lymphomas. Cancer 1990: 65: 2528-36.
14. Maim N, Leviiov M, Ben-Arch Y ct al. Interiuediate and high-grade gastric non-Hodgkin's lymphoma: A prospective study of non-surgical treatment with primary chemotherapy, with or without radiotherapy. Leukemia lymphoma 1995; 17:321-6.
15. Wotherspoon AC et al. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991; 338: 1175-6.
16. Cutler AF et al. Accuracy of invasive and non invasive tests to diagnose Helicobacter pylori infection. Gastroenterology 1995: 109:136.141.
17. Fourmestraux AR, Acgerter P. Declincr A ct at. Primary digestive trad lymphoma: A prospective niulliccitric study of 91 patients. Gastroenterol 1993; 105:1662-72.