

Primer Gastrointestinal Lenfoma Hastalarının Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi

İnci ALACACIOĞLU*, Mehmet A. ÖZCAN*, Murat MERAL**, Özden PIŞKİN*,
Fatih DEMİRKAN*, Güner H. ÖZSAN*, Sermin ÖZKAL***, Bülent ÜNDAR*

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

*** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Bilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü'ne Eylül 1998 ile Nisan 2004 arası başvuran 24 primer gastrointestinal sistem (GİS) lenfoma hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Kadın erkek oranı 1/1 olup, ortanca yaş 64'tü. Ortalama izlem süresi 43.8 aydı. 18'inde (%75) diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), 6'sında (%25) mukoza ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marjinal zon B hücre lenfoması (MALT/MZBHL) mevcuttu. %83.3'ünde (20 olgu) hastalık mideye sınırlıydı. Olguların %45.8'i evre I-II, %54.2'si evre III-IV'tü. Hastaların %54.2'sine cerrahi ve kemoterapi, %37.5'ine yalnızca kemoterapi, %4.2'sine radyoterapi, %4.2'sine radyoterapi ve kemoterapi uygulanmış, %4.2'si tedaviyi reddetmişti. Ortanca sağkalım süreleri 60±20 aydı. DBBHL'lar IPI'ye göre sınıflandırıldığında düşük ve orta-düşük risk grubunda yer alan olguların sağkalım sürelerinin, orta-yüksek ve yüksek grupta yer alanlara göre (120±44.9ay x 34±26.1 ay) (p=0.01), evre I ve II GİS lenfomalarının sağkalım sürelerinin ileri evre olgulara göre (120±43.5 ay x 25±10 ay) (p=0.001) uzun olduğu izlendi. DBBHL ile MALT olguları arasında, cerrahi ve kemoterapinin birlikte uygulandığı grup ile yalnızca kemoterapi alan grup arasında tüm sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç olarak GİS lenfoması klinik ve demografik özellikleri açısından heterojen bir hastalık olup, optimal tedavi yaklaşımı henüz net değildir.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma, Gastrointestinal, MALT, Diffüz büyük B-hücreli lenfoma

ABSTRACT

Clinical Characteristics and Treatment Results of Primary Gastrointestinal Lymphoma Patients: Single Center Experience

Twenty-four primary gastrointestinal (GI) lymphoma patients diagnosed between September 1998 and April 2004 in hematology department of Dokuz Eylül University Faculty of Medicine were evaluated retrospectively. The female to male ratio of patients was 1/1 with a median age of 64 years. Mean follow-up period was 43.8 months. There were 18 patients (75%) with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), 6 patients (25%) with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT/MZBHL). In 83.3% of patients, disease was limited to the stomach. 45.8% of the patients were in stage I-II and 54.2% in stage III-IV. The median overall survival (OS) was 60±20 months. The OS of patients with low and low/intermediate IPI score and OS of patients with stage I-II were higher than OS of patients with high/intermediate IPI score and OS of patients with stage III-IV (120±44.9 months x 34±26.1 months, p=0.01; 120±43.5 months x 25±10 months, p=0.001 respectively). There was no significant differences between OS of the patients treated with chemotherapy alone and treated with chemotherapy and surgery in both DLBCL and MALT lymphoma group. In conclusion, GI system lymphoma is a heterogenous disease with variety of clinic and demographic features and optimal treatment is not yet established.

Key Words: Lymphoma, Gastrointestinal, MALT, Diffuse large B-cell lymphoma

GİRİŞ

Primer gastrointestinal sistem (GİS) lenfoması, ektranodal lenfomaların en sık görülen tipi olup, tüm Hodgkin dışı lenfoma (NHL) tiplerinin % 4-20'sini, ektranodal lenfomaların ise % 30-45'ini oluşturur (1-3).

Primer GİS lenfomalarının prognostik faktörlerini belirlemek için pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda olgu sayıları oldukça az olup, çoğunlukla temeli cerrahiye dayanan modaliteler ile tedavi edilmişlerdir (4-8). Tutulum yeri, histolojik tip, immünofenotipik özellikler ve evre, tedavi yaklaşımları açısından önemlidir.

1983'te Isaacson ve Wright'ın mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoma (MALT) tanımlamasını literatüre kazandırmalarından sonra, son yirmi yılda primer GİS lenfomalarının teşhis ve tedavileri oldukça değişmiştir (9). Helikobakter pilori eradikasyonu ile gastrik MALT lenfomada anlamlı regresyon elde edilmesi, ultrasonografik endoskopiler ve alınan biyopsiler ile hastalığın net yayılımının tesbit edilebilmesi, cerrahinin morbiditesi ve hastanın yaşam kalitesi de göz önüne alındığında antibiyoterapi, kemoterapi, radyoterapi gibi invaziv olmayan tedavileri popüler kılmaktadır (10,11). Yine de bazı araştırmacılar halen gerçek evrelemeyi yapabilmek, tü-

mör yükünü azaltmak ve perforasyonu önlemek için gastrik ve diğer intestinal lenfomalarda cerrahiyi tercih etmektedirler.

Bu retrospektif çalışmada, GİS lenfomalı olgularımızın demografik özellikleri, klinik izlemleri ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bölümü'ne başvuran, Eylül 1998 ile Nisan 2004 arası tanı almış ve primer lezyonları gastrointestinal sistemde olan 24 primer GİS lenfoma olgusu retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar hakkındaki bilgilere hastane arşivindeki ve Hematoloji Bölümü'ndeki dosyalar taranarak ulaşıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, tanı anındaki evreleri, uygulanan tedavi biçimleri, tedaviye yanıt durumları, takip süreleri kaydedildi. Hastaların yaşam durumlarına ilişkin son verileri telefon edilerek güncellendi.

Olgular Musshoff'un (12) GİS lenfomalar için geliştirdiği modifiye Ann-Arbor sınıflama sistemine göre evrelendirildi. Tüm veriler SPSS 10 istatistik programına kaydedildi. Diffüz büyük B hücreli lenfoma olgularında uluslararası prognostik indeks (IPI) (13) göre risk sınıflaması yapıldı. Prognostik faktör sayısına göre hastalar düşük risk (prognostik

faktör sayısı: 0-1), düşük-orta risk (prognostik faktör sayısı: 2), orta-yüksek risk (prognostik faktör sayısı: 3) ve yüksek risk (prognostik faktör sayısı: 4-5) olarak gruplandırıldı. Genel sağkalım, tanı anından ölüme kadar ya da son izlem süresine kadar geçen süre, progresyonsuz sağkalım ise teşhis anından tedavi başarısızlığına veya relaps/progresyon zamanına ya da ölüme kadar geçen süre olarak ifade edildi ve yaşam eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı.

SONUÇLAR

Hastaların klinik, laboratuvar ve histolojik bulguları Tablo 1’de verildi. Hastaların 12’si erkek, 12’si kadın olup, kadın erkek oranı 1/1’di. Ortanca yaşları 64 olup, yaşları 34 ile 80 arasında değişiyordu. Ortalama izlem süresi 43.8 aydı (3-135 ay). 24 olgunun 18’inde (%75) diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), 6’sında (%25) mukoza ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marjinal zon B hücre lenfoması (MALT/MZBHL) tanısı mevcuttu. Gastrik lenfoma olgularının tümü endoskopik biyopsiler ile tanı almıştı. Çalışmanın kapsadığı dönemde endoskopik ultrasonografi mevcut değildi. Tüm olgular göz önüne alındığında, %83.3’ünde (20 olgu) hastalık midede sınırlıydı. %62.5’inde laktat dehidrogenaz seviyeleri normaldi. B semptomu varlığı 24 hastanın 10’unda (%41.7) tesbit edildi. Tanı anında olguların %45.8’i evre I-II, %54.2’si evre III-IV’tü. DBBHL olgularının geriye dönük uluslararası prognostik indeksi (IPI) değerlendirildiğinde, %44.4’ü (8 hasta) düşük, %16.7’si (3 hasta) orta-düşük, %22.2’si (4 hasta) orta-yüksek, %16.7’si (3 hasta) ise yüksek risk grubunda yer alıyordu. 6 MALT olgularının 3’ünde helicobakter pilori pozitifliği kaydedilmiş ve hepsine de primer tedavilerinden bağımsız helicobakter pilori eradikasyon tedavisi verilmişti.

Tüm hastaların tedavi şekilleri ve ortanca sağkalım süreleri Tablo 2’de verildi. Olguların %54.2’si (13/24) opere edilmiş (6 hastada total gastrektomi, 6 hastada subtotal gastrektomi, 1 olguda hemikolektomi) (12/18 DBBHL, 1/6 MALT lenfoma) ve ardından 4 olgu dışında, antrasiklin içeren kemoterapi almışlardı. Hastalara kemoterapi olarak epirubisin, adriamisin, siklofosamid, vinkristin ve pred-

Tablo 1. GİS lenfomalı hastaların demografik özellikleri

	GİS lenfoma hastaları N=24
Cinsiyet	
Erkek	12
Kadın	12
Yaş	
Medyan (min-max)	64 (34-80)
Tutulmuş yeri	
Mide	20 (%83.3)
Mide+duodenum	2 (%8.3)
Kolon	2 (%8.4)
Histolojik Tip	
DBBHL	18 (%75)
MZBHL/MALT	6 (%25)
Evre	
I	7 (%29.2)
II1	2 (%8.3)
II2	2 (%8.3)
III	4 (%16.6)
IV	9 (%37.5)
IPI (DBBHL olgularında)	
Düşük risk	8 (%44.4)
Düşük-orta risk	3 (%16.7)
Orta-yüksek risk	4 (%22.4)
Yüksek risk	3 (%16.7)
B semptomu	
Var	10 (%41.7)
Yok	14 (%58.3)
LDH (laktat dehidrogenaz)	
<480 (u/L)	15 (%62.5)
≥480 (u/L)	9 (%37.5)

Tablo 2. Tüm olguların tedavi şekilleri ve ortalanca sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri

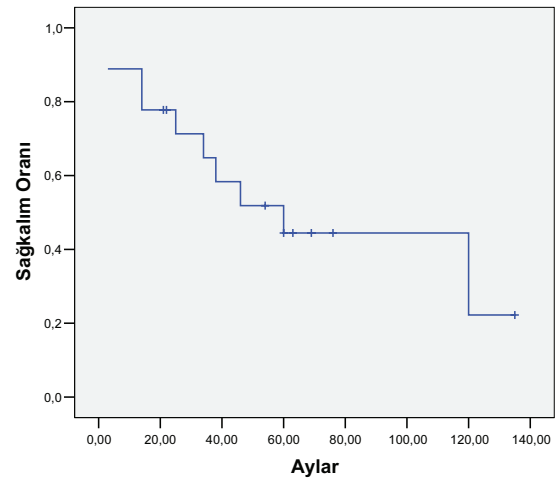
Uygulanan tedaviler	Tüm N=24 hastalar (n:24)	DBBHL hastaları (n:18)	MALT lenfoma hastaları (n:6)	Tüm hastalar için tüm sağkalım/progresyonsuz sağkalım ortalanca süreleri
Cerrahi+kemoterapi	13 (%54.2)	12 (%66.7)	1 (%16.7)	120±44.8 ay/ 115±41 ay
Kemoterapi	8 (%37.5)	4 (%22.2)	4 (%66.7)	14±0.6 ay/ 10±2.8 ay
Radyoterapi+kemoterapi	1 (%4.2)	1 (%5.6)	0	38 ay /30 ay
Radyoterapi	1 (%4.2)	0	1 (%16.7)	60 ay (tam remisyonda halen yaşıyor)
Diğer (tedaviyi ret)	1 (%4.2)	1 (%5.6)	0	3 ay

nisolon (CEOP, CHOP veya CVP) içeren rejimler uygulanmıştı. 1990 ve 1994'te DBBHL tanısı almış iki hastaya da CHOP-bleomisin ve arabinosid-C, etoposid içeren rejimler dönüşümlü olarak uygulanmış, biri halen remisyonda izlemdeyken, diğer hasta (çekuma sınırlı) 60.ayda yine remisyonda hastalık ilişkisi olmayan başka bir nedenle kaybedilmişti. Cerrahi uygulanan hastaların ikisi operasyon sonrası tam remisyona girmiş olup, ardından 4-6 kür kemoterapi almışlardı. Cerrahi ve kemoterapinin birlikte uygulandığı 13 hastanın 8'inde (%61.5) tam remisyona, 4'ünde (%30.7) kısmi remisyona elde edilmiş, biri (%7.8) stabil kalmıştı.

Dört olgu DBBHL, 4 olgu MALT olmak üzere 8 hastaya (%33.3) yalnızca kemoterapi uygulanmış, 3'ünde (%37.5) kısmi remisyona, 3'ünde (%37.5) tam remisyona elde edilirken, birinde (%12.5) yanıt alınamamış, bir MALT (%12.5) hastası tedavi alınırken kaybedilmişti. 2004'te tanı almış bir evre IIIA DBBHL olgusunun rituximab içeren fakat kardiyak problemi nedeni ile antrasiklin içermeyen kemoterapi aldığı ve 22.ayda halen tam remisyonda izlendiği görüldü.

Cerrahi ve kemoterapinin birlikte uygulandığı grup ile (13 hasta) yalnızca kemoterapi alan grup (8 hasta) arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı

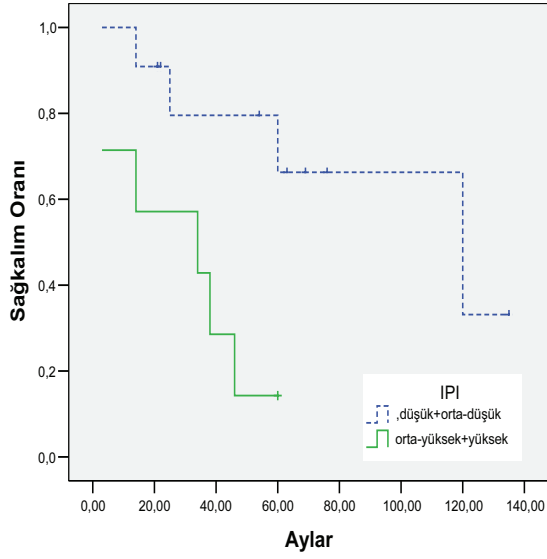
Tüm Sağkalım



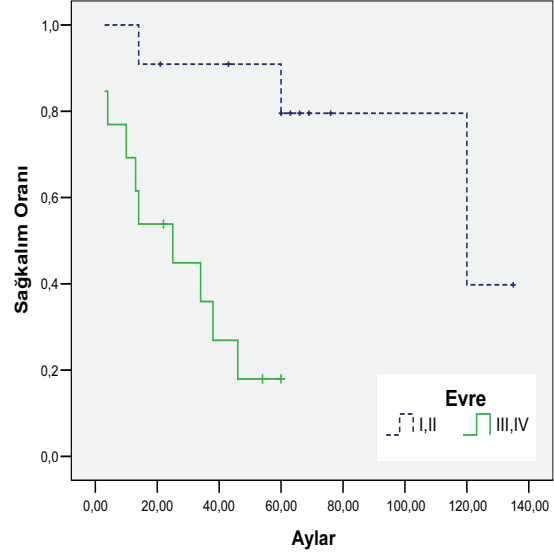
Şekil 1. Toplam sağkalım oranı

fark izlenmedi (Sırayla ortalanca sağkalım süreleri: 120±44.8 ay x 14±0.6 ay; p=0.053).

Hastalardan bir MALT olgusuna (%4.2) radyoterapi uygulanırken, ileri yaş bir hastaya (%4.2) RT ve kemoterapi birlikte uygulanmış, bir hasta



Şekil 2. IPI'nin DBBHL hastalarının sağkalımı üzerine etkisi



Şekil 3. Hastalık evresinin tüm sağkalım üzerine etkisi

(%4.2)(80 yaşında DBBHL) tedaviyi reddetmişti.

Tüm hastaların ortanca sağkalım süreleri 60 ± 20 aydı (Şekil 1). DBBHL hastaları IPI'ye göre sınıflandırıldığında düşük ve orta-düşük risk grubunda yer alan olguların sağkalım sürelerinin, orta-yüksek ve yüksek grupta yer alanlara göre daha uzun olduğu görüldü (120 ± 44.9 ay x 34 ± 26.1 ay)($p=0.01$)(Şekil 2). Sınırlı hastalık olan evre I ve II GİS lenfomaların sağkalım süreleri 120 ± 43.5 ay iken ileri evre olguların sağkalım süreleri 25 ± 10 aydı ($p=0.001$)(Şekil 3). DBBHL ile MALT olguları arasında tüm sağkalım açısından istatistiksel fark izlenmedi ($p=0.7$).

TARTIŞMA

Primer GİS lenfomaları hasta özellikleri, histolojik alt tipleri, evreleri ve tedavi sonuçları açısından heterojenite gösterir (14). En sık tutulum bölgesi mide olup sıklığı serilerde %44 ile %75 arasında değişmektedir (1,7,8,15-18). Orta Doğu ülkelerinde ise intestinal lymphoma sıklığı yüksek bildirilmiş, immünoproliferatif ince barsak hastalıklarının (IPSID) sık görülmesine bağlı olabileceği vurgulanmıştır

(19-22). 1986'da Ürdün'den yayımlanan bir çalışmada mide tutulumu ikinci sırada yer alırken (23), yine Ürdün'den Bani-Hani ve arkadaşlarının 2005'te yayınladıkları serilerinde ise gastrik tutulumun %65.5 ile ilk sırada olduğu belirtilmiş ve bu farklılığı açıklamanın zor olmakla birlikte hasta popülasyonundaki ve hastalığı tanımlamaktaki farklılıkların bir kombinasyonu olabileceğini vurgulanmıştır (24). Bizim retrospektif çalışmamız, 24 primer gastrointestinal lenfoma hastasını içerirken, tek başına mide tutulumu olgularımızın %83.3'ünde bulunmaktadır. Literatürde erkek kadın oranının erkek lehine olduğu rapor edilirken, bizde erkek kadın oranı 1/1'dir. Bölgesel farklılıklar ile ilişkili olabilir.

DBBHL primer GİS lenfomalarında da ilk sırayı almaktadır (7,16,24-26). Son yıllardaki MALT/MZBHL sıklığındaki artış ise endoskopik girişimlerdeki teknolojik gelişmelere (endoskopik ultrasonografi vb), alınan çoklu biyopsilere bağlanmaktadır (18). Çalışmamızda da DBBHL sıklığı %75 olarak bulunmuştur. Helikobakter pilori sıklığının % 53 (27) olduğu ülkemizde HP ilintili olduğu düşünülen

MALT sıklığının bizim serimizde düşük olması erken evre MZBHL/MALT'ın alınan küçük biyopsiler ile kronik gastritten ayrımının güç olmasına (24), eradikasyon tedavilerinin sıklıkla kullanılıyor olmasına, bu bölgede tek merkez olmamamıza bağlı olmuş olabilir.

Literatürde GİS lenfomalarında erken evre, sınırlı hastalığın önemli bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (2,5,6,8,14,17,18,22,25). Evre I-II olgularımızın sağkalımlarının literatüre uygun olarak istatistiksel olarak anlamlı ölçüde uzun olduğu görülmüştür. Öte yandan hasta sayımız yorum yapmak için az olmakla birlikte tüm sağkalım açısından DBBHL ile MALT hastaları karşılaştırıldığında literatür ile benzer olarak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı söylenebilir (14). DBBHL olgularına IPI skoru uygulandığında IPI'si düşük ve orta-düşük olguların sağkalımlarının orta-yüksek ve yüksek olgulardan uzun olduğu izlenmiştir. Papaxoinis ve arkadaşları da diffüz büyük B hücreli GİS lenfoma olgularına IPI skorunu uygulamışlar fakat tüm sağkalım açısından prognostik önemini olmadığını belirtmişlerdir (14).

GİS lenfomalarının, özellikle gastrik orijinli olanların tedavilerine ilişkin farklı tedavi yaklaşımları mevcuttur. Bazı çalışmalarda primer rezeksiyon ilk seçim olarak tercih edilirken (28-30), diğer çalışmalarda cerrahi ve kemoterapinin birlikte kullanımı ile tek başına kemoterapi kullanımı arasında sağkalım açısından fark olmadığı bildirilmiştir (31-32). Bizim çalışmamız da literatürü bu yönüyle desteklemektedir. Ayrıca organ koruyucu yaklaşımların olabildiğince tercih edildiği günümüzde, lokal tedavide cerrahinin yerini radyoterapi almaktadır. Gastrik DBBHL olgularını içeren bir çalışmada (33) kemoterapi veya cerrahi-kemoterapi kombine tedavi sonuçları (10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %96 ve %91) tek başına cerrahi veya cerrahi-radyoterapi kombine tedavi sonuçlarından (Sırasıyla 10 yıllık sağkalım oranları %54 ve %53) daha yüksek bildirilmiştir. Çok merkezli gastrik MALT lenfoma olgularını içeren retrospektif bir çalışmada ise tüm sağkalım açısından farklı tedavi modaliteleri arasında fark bulunmadığı bildirilmiştir (kemoterapi, cerrahi, cerrahi ve kemoterapi veya radyoterapi)(34).

Bu yönüyle MALT lenfomanın prognozunun tedaviden bağımsız olarak iyi olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak GİS NHL'ları hastaların demografik ve klinik özellikleri bakımından değişkenlikler göstermektedir. Primer gastrik lenfoma en sık görülen tipidir. Optimal tedavi yaklaşımı halen net olmakla birlikte lokalize hastalıkta yalnızca kemoterapinin de yeterli olabileceğini söyleyebilmek için, takip süresi uzun, prospektif-randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 29:252-260,1972.
2. Aozasa K, Tsujimoto M, Sakurai M, et al. Non-Hodgkin's Lymphomas in Osaka, Japan. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 21:487-491,1985.
3. Otter R, Bieger R, Kouin PM, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a population-based registry. *Br J Cancer* 60:745-750, 1989.
4. Dragosics B, Bauer P, Radaszkiewicz T. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective clinicopathologic study of 150 cases. *Cancer* 55:1060-1073,1985.
5. Aozasa K, Ueda T, Kurata A, et al. Prognostic value of histologic and clinical factors in 56 patients with gastrointestinal lymphomas. *Cancer* 61:309-315, 1988.
6. Ruskone-Fourmestreaux A, Aegerter P, Delmer A, et al. Primary digestive tract lymphoma: a prospective multicentric study of 91 patients. *Gastroenterology* 105: 1662-1671,1993.
7. d'Amore F, Brincker H, Gronbaek K, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: a population based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation features, and prognosis. *J Clin Oncol* 12:1673-1684, 1994.
8. Liang R, Todd D, Chan TK, et al. Prognostic factors for primary gastrointestinal lymphoma. *Hematol Oncol* 13:153-163, 1995.
9. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 52:1410-1416, 1983.

10. 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* 342: 575-577, 1993.
11. Maor MH, Velasquez WS, Fuller LM, et al. Stomach conservation in stages IE and IIE gastric non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 19: 3874-3883, 2001.
12. Musshoff K. Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Strahlentherapie* 153:218-221, 1977.
13. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 329 (14): 987-94, 1993.
14. Papaxoinis G, Papageorgiou S, Rontgogianni D, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: A clinicopathologic study of 128 cases in Greece. A Hellenic Cooperative Oncology Group study (HeCOG). *Leuk Lymphoma* 47:2140-2146, 2006.
15. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue: Factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 102:1628-1638, 1992.
16. Gurney KA, Cartwright RA, Gilman EA. Descriptive epidemiology of the gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a population-based registry. *Br J Cancer* 79:1929-1934, 1999.
17. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 19:3861-3873, 2001.
18. Nakamura S, Matsumoto T, Lida M, et al. Primary Gastrointestinal Lymphoma in Japan, A Clinicopathologic Analysis of 455 patients with special reference to its time trends. *Cancer* 97:2462-2473, 2003.
19. Salem P, Anaissie E, Alam C, et al. Non-Hodgkin's lymphomas in the Middle East: a study of 417 patients with emphasis on special features. *Cancer* 58:1162-1166, 1986.
20. Al-Bahrani Z, Al-Mondhiry H, Bakir F, et al. Primary gastric lymphoma. Review of 32 cases from Iraq. *Ann R Coll Surg Engl* 64:234-237, 1982.
21. Omar YT, Al-Nakib B, Jacob GS, et al. Primary gastrointestinal lymphoma in Kuwait. An 11-retrospective analysis of 108 cases. *Eur J Cancer Clin Oncol* 21:573-577, 1985.
22. Amer MH, el-Akkad S. Gastrointestinal lymphoma in adults: clinical features and management of 300 cases. *Gastroenterology* 106:846-858, 1994.
23. Tarawneh MS. Non-Hodgkin's lymphomas in Jordanians: a histopathological study of 231 cases. *Hematology & Oncology* 4:91-99, 1986.
24. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalka I I. Primary gastric lymphoma in Jordan with special emphasis on descriptive epidemiology. *Leuk Lymphoma* 46:1337-1343, 2005.
25. Hansen PB, Voct KC, Skov RL, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in adults: a population-based clinical and histopathologic study. *J Inter Med* 244:71-78, 1998.
26. Back H, Gustavsson B, Ridell B, et al. Primary gastrointestinal lymphoma incidence, clinical presentation, and surgical approach. *J Surg Oncol* 33:234-238, 1986.
27. Us D, Hascelik G. Seroprevalance of *Helicobacter pylori* infection in an asymptomatic Turkish population. *Journal of infection* 37:148-150, 1998.
28. Mafune K, Tanaka Y, Suda Y, et al. Outcome of patients with non-Hodgkin's lymphoma of the stomach after gastrectomy: clinicopathologic study and reclassification according to the revised European-American lymphoma classification. *Gastric Cancer* 4:137-143, 2001.
29. Barlett DL, Karpeh MS, Jr, Fillipa DA, et al. Long-term follow-up after curative surgery for early gastric lymphoma. *Ann Surg* 223:53-62, 1996.
30. Economopoulos T, Alexopoulos C, Stathakis N, et al. Primary gastric lymphoma. *Eur J Cancer* 26:855, 1990.
31. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma results of the prospective German multicenter study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 19:3874-3883, 2001.
32. Binn M, Ruskone-Fourmesttraux A, Lepage E, et al. Surgical resection plus chemotherapy versus chemotherapy alone: comparison of two strategies to treat diffuse large B-cell gastric lymphoma. *Ann Oncol* 14:1751-1757, 2003.

33. Aviles A, Nambo MJ, Neri N, et al: The role of surgery in primary gastric lymphoma: Results of a controlled clinical trial. *Ann Surg* 240:44-50, 2004.
34. Pinotti G, Zucca E, Roggero E, et al. Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma. *Leuk lymphoma* 26:527-37, 1997.

Yazışma Adresi

Dr. İnci Alacacıoğlu
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Hematoloji Bilim Dalı
35340, İnciraltı
İZMİR

Tel: (0.232) 412 48 50
e-mail: inci074@yahoo.com