



www.kinderkrebsinfo.de

Non-Hodgkin Lymphom (NHL) – Kısa Bilgiler

Copyright © 2011 Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Autor: Dipl. Biol. Maria Yiallourou, erstellt am 04.02.2010, Freigabe:
Dr. med. Birgit Burkhardt; PD Dr. med. Alexander Claviez, zuletzt bearbeitet:
03.01.2012, Türkische Übersetzung: Sait Kont

Kinderkrebsinfo wird von der Deutschen Kinderkrebsstiftung gefördert





Hastalık Tablosu

Non-Hodgkin Lenfomu (NHL), vücudun lenfatik sisteminde rastlanan (**lenfatik sistem**), hastalıklardan biridir. Adına maligne **lenfom** denilir. „Maligne lenfom“ avramı „kötü huylu lenfom düğümü şişkinliği“ anlamında kullanılır. Tıp dilinde bundan kasıt vücudun lenfatik sistemi hücrelerinden kaynaklanan ve esas belirti olarak lenf düğümleri şişkinliği (lenfom) oluşturan büyük bir kanser hastalıkları grubudur.

Maligne lenfomlar, doktor ve patalog doktor Thomas Hodgkin tarafından **Hodgkin lenfomu** (Morbus Hodgkin) ve Non-Hodgkin lenfomu diye ikiye ayrılmıştır ve doktorun kendisinin ismini taşımaktadır. Bu NHL hastalık grubuna, Morbus Hodgkin olmayan kötü huylu lenfomların hepsi dahil edilir. Hastalıklar arasındaki fark, ancak doku örneklerinin incelenmesiyle belirlenebilir.

Non-Hodgkin lenfomları, **lenfositler** denilen ve özellikle vücudun lenfatik dokusunda rastlanan bir grup beyaz kan hücrelerinin kötü huylu değişikliğe uğraması neticesinde (kontrolden çıkma) oluşur. Lenfatik doku vücudun her tarafında bulunduğundan, dolayısıyla NHL vücudun her tarafında ortaya çıkabilir. Bu hastalığa en çok **lenf düğümleri** içinde rastlanır ama lenfatik diğer doku ve organlarda da (örneğin dalak, **timüs bezesi**, bademciklerde ve ince bağırsakta **Peyer-Plaques** alanında) rastlanabilir.

NHL ancak pek ender hallerde vücudun belirli bir yerinde sınırlı olarak bulunur. Genellikle oluşma yerinden diğer organlara ve dokulara, örneğin **kemik iliğine**, karaciğere ve **merkezi sinir sistemine** yayılır. Bundan dolayı **lösemi** hastalıklarında olduğu gibi bu hastalık grubu da kötü huylu sistem hastalığı diye tanımlanır. Özellikleri bakımından akut lenfoblastik lösemi (ALL) ile akrabadırlar.

Çocuklarda ve gençlerde rastlanan NHL yüksek derecede kötü huyludur (yüksek maligne NHL), yani oluşma noktalarından çabucak vücudun her tarafına yayılır, organlara ve dokulara saldırır ve bu saldırı neticesinde ağır hastalıklara sebeboldur. Bu ağır hastalık tedavi edilmezse, hastanın ölümüne sebep olur.



Hastalığın rastlanma sıklığı

Mainz kentindeki Alman Çocuk Kanseri Veri Bankasının açıklamalarına göre Almanya’da her sene yaşları 0 ile 14 yaş arasında bulunan yaklaşık 130 çocuk ve gençte Non-Hodgkin lenfomu NHL hastalığı tespit edilmektedir. Dolayısıyla NHL hastalıkları çocuk ve gençlerde rastlanan kötü hastalıkların yaklaşık % 7 kadarını oluşturmaktadır. Hastalığın rastlanma oranı 14 yaş üstü gençlerde belirgin derecede daha yüksektir.

NHL her yaşta belirebilir, ama yetişkin yaşlarda daha çok görülür. Çocuk ve gençlerde bu hastalığa genellikle beşinci yaştan sonra rastlanır. Üç yaşından önce NHL hastalığına pek ender rastlanır. Öte yandan bu hastalığa erkek çocuklarda, kız çocuklarına nazaran yaklaşık iki kat daha sık rastlanır. Ama bu bilgiler NHL hastalığının türüne göre çok değişebilir.



Non-Hodgkin Lenfomu hastalığının şekilleri (NHL)

Mikroskopik görünüm tablosunun belirli özelliklerine göre lenfom hücreleri incelendiğinde NHL hastalığının üç esas hastalık şekli belirlenmiştir:

- **Lenfoblastik B ve T hücre lenfomları** (B-LBL, T-LBL): Bunlar **T-lenfositlerin** ve **B-lenfositlerin** olgunlaşmamış ön hücrelerinden (**lenfoblastlar**) kaynaklanır ve dolayısıyla akut lenfoblastik lösemi (ALL) ile yakın akraba sayılırlar. Çocuklarda rastalanan NHL hastalıklarındaki oranı % 20-25 kadardır.
- **Olgun B hücre lenfomları ve olgun B-ALL** (B-ALL diye de adlandırılır): Bunlar olgun B-lenfositlerden kaynaklanır ve çocuklardaki rastlanma oranı % 60 kadardır ve dolayısıyla çocuk ve gençlerdeki NHL hastalığının çoğunluğunu oluştururlar.
- **Büyük hücreli anaplastik lenfomlar** (ALCL): Bunlar tüm NHL hastalıklarının yaklaşık % 10 nu oluşturmaktadır.

Bu üç NHL ana hastalık grubu kısmen bazı alt gruplara ayrılır. Bunun da ötesinde burada sözü edilmeyen bazı diğer ve pek ender rastlanan NHL türleri de mevcuttur.

Bu çeşitli NHL hastalıkları, hastalık gelişmesi ve iyileşme ihtimali (prognoz) bakımından kısmen birbirinden farklılardır. Ama maalesef çocuk ve gençlerde rastlanan NHL hastalıklarının hemen hemen tümü yüksek derecede kötü huyludur (yüksek maligne NHL). Bu noktada yetişkinlerde rastlanan NHL türleri kısmen değişik bir durum arz etmektedir. Yetişkinlerdeki NHL türleri kısmen düşük maligne olarak adlandırılırlar ve çocuk ve gençlerdekine kıyasla çabucak yayılmazlar. Burada belirtilen gerçekten dolayı çocuk ve gençlerdeki NHL tedavisi, yetişkinlere uygulanan tedaviden belirgin boyutta değişik gerçekleşir.



Sebepleri

Non-Hodgkin lenfomu hastalığının oluşma sebepleri günümüze kadar pek bilinmemektedir. Gerçi hastalığın lenfatik sistemin belirli hücrelerinin yani **lenfositler** habis huylu değişikliğe uğramaları (kontrolden çıkma) nedeniyle olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda bu kontrolden çıkma eşliğinde hücrenin kalıtımında değişiklikler olduğu da bilinen bir gerçektir. Ama **genetik** değişikliklerin neden belirdiği ve bazı çocuklarda hastalık oluşturduğu ve diğerlerinde oluşturmadığı henüz anlaşılammıştır. Muhtemelen birçok faktör bir araya gelip ortaklaşa etki ettikten sonra bir Non-Hodgkin lenfomu hastalığı oluşmaktadır.

Bazı belirli kalıtsal veya sonradan alınan **immün arızalarına** sahip çocuklarda bir NHL hastalığına yakalanma riskinin belirgin boyutta daha yüksek olduğu da bilinmektedir. Bu durum, vücudun immün sistemini bastıran uzun süreli bir terapi alan hastalar (örneğin bir **kök hücre nakli** yapılanlarda) için de benzerdir. NHL hastalığına sebepler arasında **kromozom** değişiklikleri de sayılır. **Bunlar gen ürünleri** denilen maddelerin (örneğin proteinlerin) yanlış regülasyonuna yol açabilirler. Bu yanlış regülasyon ise hücre büyümesinde hasara yol açar. NHL hastalığının oluşumunda **virüsler**, **radyoaktif ışınlar** ve bazı kimyasal maddeler ve ilaçlar da bir rol oynayabilir. Öte yandan hastaların çoğunda hastalığın meydana gelmesini tetikleyen faktörlerin bulunup bulunmadığı hususu kesin bilinmemektedir.



Hastalık belirtileri

Yüksek derecede maligne ve saldırgan karakterli Non-Hodgkin lenfomları (NHL), yüksek büyüme hızları sebebiyle çabucak **tümör** oluşmasına sebebiyet verirler. Bu tümörlerin bazıları görülebilir durumdadır bazıları ise buldukları konum sebebiyle çeşitli semptomlara yol açarlar. Yavaş büyüyen ve uzun zaman belirti göstermeyen NHL türlerine çocuk yaşta pek ender rastlanmaktadır.

Kötü huylu NHL hastalıklarının ilk belirtileri genellikle beklenmedik boyutta **lenf düğümleri** içinde büyümelerdir. Bunlar genellikle ağrılara neden olmazlar. Büyüyen lenf düğümleri kafada, boğazda, ensede, alt kolda veya üst bacakta, koltuk altlarında, kasıklarda veya vücudun birçok yerinde eş zamanlı olarak tespit edilebilirler. Hastalık dışardan gözle görülmeyen veya ellenemeyen lenf düğümleri bölgelerinde de belirebilir örneğin göğüs veya karın bölgesinde.

Karın bölgesindeki büyük lenf düğümleri karın ağrılarına, sindirim arızalarına, kusmaya ve/veya sırt ağrılarına neden olabilir. Bazı durumlarda bağırsak tıkanmasına da rastlanabilir. Lenf düğümleri göğüs kafesinde de, örneğin iki akciğer lomu arasındaki **mediastinum** denilen bölgede belirirse, oradaki organlara yani akciğere ve nefes borusuna gittikçe artan şekilde bir bastırma olacağından, solunum şikayetlerine ve nefes tıkanıklığına neden olabilir. Benzeri semptomlar **timüs bezesi** ve/veya akciğerin ve solunum yollarının bu hastalığa tutulması sebebiyle de görülebilir.

Çoğunlukla diğer lenfatik ve lenfatik olmayan organ ve dokular da hastalanabilir. Lenfom hücrelerinin saldırısı nedeniyle dalak ve karaciğer büyüme gösterebilir (Splenomegali aynı şekilde Hepatomegali). NHL hastalarında **beyin zarı** da hastalanabilir. Bunun neticeleri baş ağrılarına, yüz felcine, görme bozukluklarına ve/veya kusma durumlarına neden olabilir. Hastalıklı lenfom hücreleri kemiklere nüfuz ederse kemik ağrılarına neden olurlar.

Bazı hastalarda doğru işlev gören beyaz kan hücreleri sayısı azalır. Bu azalma neticesinde hastalar daha çabuk enfeksiyona tutulabilirler. Hastalık yoğun şekilde **kemik iliği** içine de yayılmışsa, kırmızı kan hücrelerinin ve/veya kan parçacıklarının sayısı azalabilir. Bu durum anemi hastalığına yol açabilir. Kan parçacıklarının azlığı, noktasal olarak kanama eğilimine (petek) neden olabilir.

NHL hastalık belirtileri genellikle birkaç hafta içerisinde gelişir ve hastadan hastaya çok değişik bir görünümde veya şiddette görülebilir. Öte yandan yukarıda belirtilen hastalık işaretlerinin birinin veya birden fazlasının belirmesi, illaki bir NHL hastalığı olduğu anlamına gelmeyebilir. Bu hastalık belirtilerinin bir çoğu bir lenfom ile hiç bir alakası olmayan ve kısmen pek ciddi sayılmayacak bazı hastalıklarda da ve **enfeksiyon** durumunda görülebilir. Ama şikayetler belirlediğinde,



bunların sebebini açıklamak için, mümkün olan en kısa sürede bir doktora danışılması tavsiye edilir. Şayet gerçekten bir NHL hastalığı mevcutsa, derhal gereken tedaviye başlanmalıdır.



Diyagnoz

Doktor veya çocuk doktoru muayene edilen insanın hastalık geçmişinde (**anamnez**) ve **bedensel muayene** kapsamında, muhtemelen bir kan tahlili, **ultrason muayenesi** ve/veya **röntgen muayenesi** sonrasında Non-Hodgkin lenfomu olabileceğine dair veriler elde ederse, hastayı özellikle çocuk ve gençlerde kanser ve kan hastalıkları uzmanı bir kliniğe (pediatrik onkoloji ve hematoloji) havale edecektir. Çünkü NHL şüphesi durumunda önce hastanın NHL hastası olup olmadığı ve hangi hastalık türüne sahip olduğu konusunda bir kanaate varılması gerekir. Ayrıca hastalığın vücutta hangi yayılma safhasında olduğunun da anlaşılması gerekir.

Diyagnoz genellikle hastalıklı bir **lenf düğümünün** veya hastalıklı diğer bir dokudan numune alınıp incelenmesiyle yapılır. Şayet vücut boşluklarında sıvı akması mevcutsa, örneğin karında su toplanırsa (asites) veya göğüs kafesinde sıvı toplanırsa (plöra akması), bu sıvılardaki hücreleri alıp incelemek ve dolayısıyla bir cerrahi müdahaleden kaçınmak mümkündür. Hastalık **kemik iliği** içine yayılmışsa, bir **kemik iliği ponksiyonu** yapmak yeterlidir. **Ponksiyon** yaparak (kemik iliğinde, vücut boşluklarında sıvı toplanmasında) veya cerrahi müdahale ile elde edilen doku örnekleri **sitolojik**, **immünolojik** ve **genetik** metodlarla incelenir. Bu muayene ve incelemeler, hastanın hangi NHL türünden şikayetçi olduğunu tespit etmeye yarar. Hastalığın hangi türünün mevcut olduğunu anlamak çok önemlidir çünkü, tedavi planlanması buna bağlıdır. Değişik NHL tipleri hücresele ve **moleküler** düzeyde birbirinden farklıdır ve ayrıca hastalığın gelişmesi, iyileşme beklentisi (prognoz) ve tedavi imkanı belirgin ölçüde değişik bir görünüm arz edebilirler.

Şayet gerçekten NHL belirlenmişse, hastalığın nerelere ve hangi organlara yayıldığına bilinmesi tedavi planlanması için önemlidir. Bu konuda bir kanaate varabilmek için çeşitli **resim veren metodlardan** faydalanılır. Bu amaçla örneğin **ultrason muayenesi**, **röntgen muayenesi**, **manyetik rezonanz tomografisi (MRT)**, **bilgisayar tomografisi (CT)**, **positron emisyon tomografisi (PET)** ve iskelet sintigrafisi (**sintigrafi**) kullanılır. **Merkezi sinir sistemi** içinde de hastalığın etki gösterip göstermediğini saptıyabilmek için ayrıca beyin omurilik sıvısından (**likuor**) bir numune alınır ve lenfom hücreleri mevcudiyeti konusunda incelenir (**lumbal ponksiyon**).

Tedaviye ön hazırlık amacıyla ayrıca kalp fonksiyonları kontrol edilir (**elektrokardiyografi (EKG)** ve **ekokardiyografi**) muayeneleri ve beyin fonksiyonları muayenesi (**elektroensefalografi, EEG**) yapılır. Böyle başlangıç verilerine dayanarak muhtemelen tedavi boyunca belirebilecek değişiklikleri daha iyi değerlendirebilmek mümkündür. Geniş kapsamlı laboratuvar muayeneleri hastanın genel sağlık durumunu kontrol etmeye yarar ve ayrıca bunun yanı sıra



NHL sebebiyle bazı organların (örneğin böbrekler ve karaciğer) fonksiyonlarının etkilenmeleri veya metabolizma arızaları olup olmadığı tespit edilebilir. Bu durumlar ve veriler tedaviden önce veya tedavi esnasında özellikle dikkate alınmalıdır. Muhtemelen yapılması gerekebilecek **kan nakli** konusunda ayrıca hastadaki **kan grubu** da belirlenmelidir.

Yukarıda sayılan bütün muayeneler her hasta için aynı boyutta gerekli olmayabilir. Terapinin planlanması için yetkili tedavi timiniz hangi diyagnostik yöntemlerin size veya çocuğunuza uygulanmasının gerektiği konusunda sizi bilgilendirecektir.



Tedavi

Non Hodgkin lenfomu (NHL) olabileceği şüphesi varsa veya bu şüphe kanıtlanmışsa, hasta derhal bir çocuk onkolojisi tedavi merkezine havale edilmelidir. Oradaki yüksek kaliteli uzman personel (doktorlar ve bakım personeli) kanser hastası çocukların tedavisi konusunda uzmandır ve en yeni tedavi yöntemlerini tanımaktadır. Böyle klinik doktorları çalışma grupları çerçevesinde konunun uzmanı diğer meslektaşlarıyla daima ve yakın bir bağlantı içerisinde ve hastalarını beraberce geliştirdikleri ve sürekli daha iyi tedavi planlarına göre tedavi ederler. NHL hastalığından şikayetçi hastaların tedavisinin amacı, mümkün olduğunca yüksek oranda hastaları iyileştirmek ve bunun yanı sıra mümkün mertebe düşük derecede yan etkilerden ve sonraki kötü sonuçlardan hastaları korumaktır.

Tedavi metodları

NHL hastalığının tedavisinin merkezinde **kemoterapi** bulunmaktadır. Bunun anlamı, hücre büyümesini önleyen ilaçlar (sitostatikler) yardımıyla tedavi uygulamaktır. Hastaların bir kısmında kemoterapiden sonra hastalıklı bölgelere düşük dozajlı ışın tedavisi yani **radyoterapi** uygulanır (örneğin kafatasında).

NHL hastalıkları **sistemik** hastalık olduğundan, ve vücudun tümünü kapsayabileceğinden, ameliyat yöntemi genellikle uygun bir tedavi opsiyonu oluşturmamaktadır. Cerrahi bir müdahale, örneğin hastalıklı bir **lenf düğümü** alınması, ancak diyagnostik amaçlı yapılır. Küçük tümörlerde gerçi cerrahi yolla tümörü tamamen almak mümkün olabilir. Böyle bir durumda hastaya daha düşük yoğunlukta kemoterapi uygulanır. Ama **sitostatik** tedaviden ancak pek ender vakalarda (örneğin sadece ciltte NHL bulunması durumunda) feragat edilebilir.

Ender vakalarda, örneğin hastalık kemoterapiye ve radyoterapiye beklenen yanıtı vermezse veya hastalık tekrar tekrarlırsa, bunların ötesinde yüksek dozajlı bir kemoterapi (**yüksek dozajlı kemoterapi**) ve bunun akabinde **kök hücre nakli** yöntemlerine başvurulabilir. Örneğin **antikor** terapisi gibi diğer tedavi yöntemleri de klinik araştırmalarında incelenmektedir.

Kemoterapi yoğunluğu ve uygulama süresi, radyoterapi gerekliliği veya kök hücre nakli gerekip gerekmediği ve nihayet hastalığa ilişkin **prognoz**, özellikle diyagnoz esnasında hastalığın vücutta hangi boyutta dağılmasına ve hastalığın tedaviye vereceği yanıtı bağlıdır.



Tedavi süreci

Non-Hodgkin lenfomu (NHL) hastaları şikayetçi oldukları NHL tipine göre, farklı tedavi planlarına uyularak tedavi edilirler.

Terapi prensip olarak birçok büyük terapi bölümlerine ayrılır. Terapi sürelerinin uzunluğu, kullanılan ilaç kombinasyonları, terapi yoğunluğu ve amaçları bakımından birbirinden farklıdır. Bu ayarlama yapılırken lenfomun türü, hastalığın gelişme devresi ve icabında birçok diğer faktörler (tümöre cerrahi müdahale edilebilirlik, hastalığın hangi organlara yayıldığı) dikkate alınır. Bunlar hastadan hastaya bireysel olarak değişen hastalık durumlarıdır. Hastalık hangi ölçüde ilerlemişse ve yeniden türeme ihtimali varsa, o duruma göre daha yoğun tedavi uygulanır.

Lenfoblastik Non-Hodgkin-Lenfomu (LBL)

Lenfoblastik lenfomlu hastalar için çok kademeli bir tedavi stratejisi uygulanması (akut lenfoblastik lösemi terapi stratejisine benzer) başarı göstermiştir.

Önemli terapi elemanları şunlardır:

1. **Ön terapi (sitoreduktif ön devre):** Bu hazırlık tedavinin başlatılmasına yarar ve (azami bir haftalık) bir ile iki ilaçtan oluşan kısa bir **kemoterapi** şeklinde gerçekleşir. Bu tedavinin amacı lenfomlu hücrelerin sayısını adım adım ve dolayısıyla organizmayı yormayacak şekilde azaltmaktır. Bunun adım adım yapılması önemlidir, çünkü imha edilen lenfom hücreleri bertaraf edilirken bazı metabolizmayı değiştiren maddeler yani atıklar (örneğin **üre asidi**) organizmaya yayılır ve bunlar özellikle büyük sayıda belirdikleri takdirde böbreklere zarar verebilir. Buna **tümörliz sendromu** denir.
2. **İndüksiyon terapisi:** Bu terapi bilhassa yoğun bir kemoterapiden oluşur ve çok sayıda ilaç kullanılır. Amacı birkaç hafta zarfında lenfom hücrelerinin çoğunu imha etmek, yani **remisyon** hedefine ulaşmaktır.
3. **Konsolide terapisi:** Bu terapi devresinde diğer ilaç kombinasyonlarıyla vücutta hala arta kalan lenfom hücrelerini imha etmek ve hastalığın yeniden nüksetmesi riskini düşürmektir.
4. **Reindüksiyon terapisi** (Sadece nüksetme riski yüksek hastalarda, III. ve IV. hastalık devresinde uygulanır): Bu terapi indüksiyon terapisine benzeyen yoğun bir kemoterapiden oluşur. Hedef bütün lenfom hücrelerini imha etmektir.
5. **ZNS terapisi:** Bu terapi türü önlem olarak (profilaktik) veya terapötik tedavi amaçlı olarak merkezi sinir sistemi (ZNS) tedavisinde kullanılır. Hedefi lösemi hücrelerinin beyine veya kemik iliğine yerleşmelerini veya dağılmalarını önlemektir. Uygulama genellikle sinir suyu kanalına (**intratekal kemoterapi**)



birçok ilacın zerk edilmesi, gerekirse ek olarak kafatasına **radoterapi** yoluyla ışınlanması (şayet merkezi sinir sistemi hastalanmışsa) şeklinde gerçekleştirilir.

6. **Sürekli terapi:** Bu terapi türü daha hafif bir kemoterapiden oluşmaktadır ve uzun sürer. Terapi **ambulant** gerçekleştirilir. Hedefi mümkün olduğunca uzun bir terapiyle daha evvel uygulanan yoğun terapiye rağmen imha edilemeyen lenfom hücrelerini bertaraf etmektir. Bu uygulamayla hastalığın tekrar nüksetmesi önlenmeye çalışılır.

Kök hücre nakli uygulanmamış hastalarda terapi toplam süresi, şayet terapi esnasında veya sonunda nüksetme olmamışsa, iki senedir.

Olgun B hücresi Non-Hodgkin-Lenfomu (B-NHL) ve akut B hücresi lösemisi (B-ALL)

B-NHL veya B-ALL hastalarında tedavi süre ve yoğunluğu birinci derecede mevcut lenfom türüne ve hastalığın yayılma devresine bağlıdır. Ayrıca mevcut tümörün diyognoz amacıyla operasyon yoluyla alınıp alınmamasına da bağlıdır. Burkitt lenfomlu hastalarda tedavi düzenlenmesi ayrıca belirli bir kan değerine bağlıdır (laktat dehidrogenaz değeri, kısaca LDH değeri). Diyognoz esnasında **mediastinum** veya **timüs bezesi** hastalanmış olan hastalar için de aynı durum geçerlidir (primer mediastinal veya timüs NHL). Öte yandan NHL hastalığının bu alt türü ancak nadir görülür.

Önemli terapi elemanları şunlardır:

1. **Ön terapi (sitoredüktif ön devre):** Bu devre çok kısa (beş günlük) bir **kemoterapi** devresinden ibarettir. Tümörleri ameliyatla tamamen alınmış hastalar hariç hemen hemen bütün hastalara esas terapi öncesinde uygulanır. Hedefi adım adım ve organizmayı mümkün mertebe yormayacak şekilde lenfom hücrelerini azaltmak ve **tümörliz sendromu** durumundan kaçınmaktır.
2. **Yoğun terapi** (iki ile altı, ender hallerde yedi terapi kursundan oluşmaktadır): Bu terapi türünde tekrar tekrar çok kısa ve yoğun kemoterapi uygulanır ve bu kapsamda birçok ilaç **intravenöz** ve **oral** ve **intratekal** (**merkezi sinir sistemi** tedavi amaçlı) olarak vücuda zerkedilir ve verilir. Hedef her terapi kursuyla mümkün olduğunca çok lenfomlu hücre imhasıdır. Merkezi sinir sistemleri de hastalanan hastalara ayrıca yoğun bir intratekal tedavi uygulanır.

Bu terapi kural olarak altı haftayla yedi ay kadar bir zaman alır. Ön şart terapi bitiminde nüksetme olmaması ve/veya **yüksek dozajlı kemoterapi** ve akabinde **kök hücre nakli** gerekmiş olmamasıdır. Hastalık standart tedaviye beklenen yanıtı vermezse kök hücre nakli gerekebilir.

B-NHL ve B-ALL hastaları için ayrıca Rituximab ilacıyla bir **antikör** terapisi uygulama imkanı da mevcuttur. Rituximab ilacı sentetik oluşturulmuş (rekombinant) bir antikördür. Bu antikör **B lenfosit** üst yüzeyine (CD20 **antigen** üzerine) yerleşir ve bu lenfositin imhasını gerçekleştirir.



Büyük hücreli anaplastik lenfom (ALCL)

Bu hastalığın tedavisi birinci derecede hastalığın yayılma durumuna (hastalık devresine) ve hangi organlara ve dokulara yayılmış bulunmasına bağlıdır. Örneğin cilt, akciğer, karaciğer, dalak veya göğüs boşluğu gibi bazı organlara hastalığın yayılması özel bir risk faktörü oluşturmaktadır ve bundan dolayı tedavi planlanmasında gereken şekilde dikkate alınmalıdır (yüksek riskli hastalar).

Önemli terapi elemanları şunlardır:

1. **Ön terapi** (sitoredüktif ön devre): Bu devre genellikle beş günlük kısa bir **kemoterapi** devresinden oluşur ve esas terapinin başlatılmasına yarar. Bu devrede birkaç ilaç kullanılır. Hedefi adım adım ve organizmayı mümkün mertebe yormayacak şekilde lenfom hücrelerini azaltmak ve **tümörliz sendromu** durumundan kaçınmaktır.
2. **Yoğun terapi** (üç ile altı kemoterpi kursundan oluşur): Bu terapi türünde tekrar tekrar çok kısa ve yoğun kemoterapi uygulanır ve bu kapsamda birçok ilaç kullanılır. İlaçlar **systemik** olarak yani bir **damar** yoluyla veya tablet olarak verilir. Hedef her terapi kursuyla mümkün olduğunca çok lenfom hücrelerini imha etmektir. **Merkezi sinir sistemi** de hastalanmışsa (çok ender görülür) ayrıca bir intratekal tedavi uygulanır ve gerekirse kafatasına **radoterapi** yapılır.

Terapi toplam süresi kural olarak on hafta (daha önce tümör tamamen alınmışsa I. hastalık devresinde) ve beş ay (standart hastalarda ve yüksek riskli hastalarda) kadar sürmektedir. Terapi boyunca veya terapi bitiminde yeniden nüksetme olmamışsa ve/veya hastalara **yüksek dozajlı kemoterapi** ve bunun akabinde **kök hücre nakli** gerekmemişse yukarıda belirtilen tedavi süreleri geçerlidir (on hafta ile altı ay kadar). Hastalık sadece cilde yayılmışsa (çok ender) böyle hastalara kemoterapi uygulanmaz.



Terapi optime etme araştırmaları

Almanya'da Non-Hodgkin-Lenfomu hastalığından muzdarip çocuk ve gençlerin hemen hemen hepsi **terapi optime etme araştırmaları** kapsamında tedavi edilirler (TOS). Burada söz konusu olan kontrollü kliniksel araştırmalardır. Araştırmaların hedefi hastaları en güncel bilgi seviyesine göre tedavi etmek ve aynı zamanda tedavi imkanlarını daha iyileştirmek ve geliştirmektir.

Őu sıralarda Almanya'da genellikle uluslararası katılımlı aŐađıda belirtilen çocuk ve gençlerde NHL hastalığının tedavisi amacıyla Őu terapi araştırmaları mevcuttur:

- **B-NHL BFM 04 araştırması:** BFM araştırma grubunun uluslararası multisentrik bir gözlem araştırmasıdır (BFM Almanya'nın , Frankfurt ve Münster şehirlerinin baş harfleridir, bu şehirlerdeki kliniklerde aynı terapi planları uygulanmaktadır). Bu kapsamda B hücre Non-Hodgkin lenfomu veya B-ALL hastası çocuk ve gençler söz konusudur. Araştırmaya tüm Almanya'da bütün pediyatrik onkoloji klinikleri/merkezleri ve ayrıca Avusturya, İsviçre ve Çek Cumhuriyetinde birçok klinik katılmaktadır. Araştırmanın merkezi Almanya'da Giessen Üniversite Kliniğidir (araştırma başkanı: PD Dr. med. Birgit Burkhardt, Dr. med. Wilhelm Wößmann)
- **B-NHL BFM Rituximab araştırması:** BFM araştırma grubunun multisentrik bir terapi araştırmasıdır. Bu kapsamda Rituximab tedavisi (Rituximab-Window) ve akabinde kemoterapi uygulanır. Araştırmanın hedefi olgun B hücresi Non-Hodgkin lenfomlu veya B-ALL hastalıklı çocuk ve gençlerde Rituximab ilacının etkisini araştırmaktır. Araştırmanın merkezi Almanya'da Giessen Üniversite Kliniğidir (araştırma başkanı: PD Dr. med. Birgit Burkhardt, Dr. med. Wilhelm Wößmann).
- **ALCL 99 terapi uyarlama araştırması:** EICNHL araştırma grubunun multisentrik bir terapi araştırmasıdır (European Intergroup Cooperation on Childhood Non-Hodgkin-Lymphoma). Büyük hücreli anaplastik lenfomlu hastaların tedavisini hedefler İngilizce: anaplastic large cell lymphoma; kısaca: ALCL). Araştırmanın merkezi Almanya'da Giessen Üniversite Kliniğidir (araştırma başkanı: PD Dr. med. Birgit Burkhardt, Dr. med. Wilhelm Wößmann).
- **ALCL-Relapse 2004 residif araştırması:** GPOH araştırma grubunun (pediyatrik onkoloji ve hemotoloji) bir terapi araştırmasıdır. Büyük hücreli anaplastik lenfomlu residif hastaların tedavisini hedefler (ALCL). Araştırmanın merkezi Almanya'da Giessen Üniversite Kliniğidir (araştırma başkanı: PD Dr. med. Birgit Burkhardt, Dr. med. Wilhelm Wößmann). Bu araştırma hemen hemen Avrupa Birliği'nin her ülkesinde uygulanmaktadır.



- Lenfoblastik lenfomlu çocuk ve gençler için günümüzde geçerli genel bir tedavi protokolu mevcut değildir ama bir veri toplama bankası mevcuttur (**LBL-Register**). Bu veri bankasında araştırma başkanlığı tarafından bilinen ve kendilerine aynı tür tedavi tavsiyeleri uygulanan bütün hastalar kayıtlıdır. Giessen Üniversite Kliniği, PD Dr. med. Birgit Burkhardt, Dr. med. Wilhelm Wößmann. Burada söz konusu tavsiyeler, daha evvelki ön araştırmaların neticeleri bazında tanımlanmıştır.



Prognoz

Non-Hodgkin Lenfomu (NHL) hastalıklı çocuk ve gençlerin iyileşme şansları, son otuz sene zarfında atılan önemli terapi adımları yardımıyla belirgin ölçüde artmıştır. Bugün uygulanan modern araştırma metodları ve yoğun standart kombinasyonlu kemoterapiler yardımıyla hastaların büyük çoğunluğunda hastalık teşhisi konulduktan beş sene sonra NHL hastalıklı çocuk ve gençlerin yaklaşık % 90 kadarında hasta olmaksızın yaşamaları mümkün olabilmektedir (5 sene hayatta kalma dilimi).

Hastalarda **prognoz** birinci derecede hangi NHL türüne sahip olmalarına ve diagnosis tarihinde hastalığın hangi boyutta ilerlemiş bulunmasına (hastalık devresine) bağlıdır. Henüz I. devrede bulunan NHL hastalarında (yani göğüs ve karın çevresi dışında tek bir tümörlü hastalarda) ve kemikten gelen NHL hastalığı durumunda iyileşme şansı çok iyi (takriben % 100 kadar) tanımlanmaktadır. Göğüs ve/veya karın bölgesinde tümörleri bulunan hastalarda (III. devre) veya **kemik iliği** ve/veya **merkezi sinir sistemi** hastalanmış bulunan hastalarda (IV. devre) iyileşme şansları genellikle yukarıdaki boyutta değildir. Böyle hastalara daha yoğun tedavi uygulanması gerekir.

Almanya'da senede takriben 130 kadar çocuk ve gençte ilk defa NHL (Non-Hodgkin lenfomu) teşhisi konulmaktadır. Bunlardan senede takriben % 10 – 15 kadarında hastalık yeniden nüksetmektedir (residif). Residiflerde iyileşme şansları genellikle daha düşüktür, ama hastaların bir kısmında (örneğin büyük hücreli anaplastik lenfomlu hastalarda) buna rağmen hala ümit verici tedavi başarılarına ulaşmak mümkün olabilmektedir. Öte yandan NHL residifli çocuklarda güvenilir bir **prognoz** verebilmek çok zordur.

Halen yürütülmekte bulunan **terapi uyarlama araştırmaları** çerçevesinde ve gelecekteki araştırmalar yardımıyla bu hastaların da iyileşme beklentilerini arttırmak hedeflenmektedir.

Uyarı: NHL hastaları için geçerli yukarıda sözü edilen iyileşme oranları istatistiksel verilerdir. Yalnızca tüm NHL hastaları için önemli ve gerçeğe uygun bir ifade oluşturmaktadır. Bir hastanın iyileşeceği veya iyileşmeyeceği konusunda istatistiğe dayanarak bir şey söylemek mümkün değildir. Bir NHL hastalığı en uygun görünen veya hiç uygun görünmeyen ön şartlar altında da hiç beklenmeyen şekilde görülebilir.



Kaynakça

- BUR2006 Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, Kontny U, Vormoor J, Doerffel W, Mann G, Henze G, Niggli F, Ludwig WD, Janssen D, Riehm H, Schrappe M, Reiter A: Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol* 2006, 24: 491
- BUR2005a Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, Niggli F, Mann G, Parwaresch R, Riehm H, Schrappe M, Reiter A, BFM Group: The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 2005, 131: 39
- DEL2008 Le Deley MC, Reiter A, Williams D, Delsol G, Oschlies I, McCarthy K, Zimmermann M, Brugieres L, European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma: Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European intergroup study. *Blood* 2008 Feb 1; 111: 1560
- FER2001a Ferris Tortajada J, Garcia Castell J, Berbel Tornero O, Clar Gimeno S: Risk factors for non-Hodgkin's lymphomas. *An Esp Pediatr* 2001, 55: 230
- GUT2004 Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Deutscher Ärzte-Verlag Köln 5. Aufl. 2004
- HEN2004b Henze G: Maligne Non-Hodgkin-Lymphome, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Deutscher Ärzte-Verlag Köln 5. Aufl. 2004, 328
- KAA2008a Kaatsch P, Spix C
German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2008 (Jahresbericht 2008 des Deutschen Kinderkrebsregisters)
Technischer Bericht, Universität Mainz 2008
uri: <http://www.kinderkrebsregister.de/>
- LON2002a Lones MA, Perkins SL, Sposto R, Tedeschi N, Kadin ME, Kjeldsberg CR, Wilson JF, Zwick DL, Cairo MS
Non-Hodgkin's lymphoma arising in bone in children and adolescents is associated with an excellent outcome: a Children's Cancer Group report
J Clin Oncol 2002, 20: 2293]
- REI2009 Non-Hodgkin-Lymphome im Kindesalter. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie 2009
- REI2006 Reinhardt D, Ritter J: Klassifikation der Leukämien und malignen Lymphome. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, editors. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie* Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2006, 647
- REI2000c Reiter A, Schrappe M, Ludwig W, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, Schirg E, Henze G, Schellong G, Gadner H, Riehm H
Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma
Blood 2000, 95: 416



- REI1999b Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Ludwig W, Yakisan E, Zimmermann M, Mann G, Chott A, Ebell W, Klingebiel T, Graf N, Kremens B, Müller-Wehrich S, Pluss H, Zintl F, Henze G, Riehm H: Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy. *Blood* 1999, 94: 3294
- SAL2007 Salzburg J, Burkhardt B, Zimmermann M, Wachowski O, Woessmann W, Oschlies I, Klapper W, Wacker HH, Ludwig WD, Niggli F, Mann G, Gadner H, Riehm H, Schrappe M, Reiter A: Prevalence, clinical pattern, and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype: a Berlin-Frankfurt-Münster Group Report. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007 Sep 1; 25: 3915
- SEI2003 Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I, Mann G, Simonitsch I, Stankewitz K, Schrappe M, Zimmermann M, Niemeyer C, Parwaresch R, Riehm H, Reiter A: Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients. *J Clin Oncol* 2003, 21: 1782
- SWE2008 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (Eds): WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid BUR2006 Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, Kontny U, Vormoor J, Doerffel W, Mann G, Henze G, Niggli F, Ludwig WD, Janssen D, Riehm H, Schrappe M, Reiter A: Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol* 2006, 24: 491