

# HODGKİN'S DIŞI LENFOMALAR

Münevver BÜYÜKPAMUKÇU\*

## EPİDEMİYOLOJİ

Lenfomalar çocukluk çağı kanserleri arasında, gelişmiş ülkelerde lösemi ve beyin tümörlerinden sonra üçüncü sıklıkta (%10-13) görülürken, gelişmekte olan ülkelerde ise lösemilerden sonra ikinci (% 20-30) sıklıktadırlar. Afrika ülkelerinde ise en sık (60) görülen çocukluk kanseri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hodgkin's dışı lenfomalar (HDL), 15 yaşın altındaki çocuklarda Hodgkin lenfomalardan (HL) 1,5 kat daha sık görülürler. Erken çocukluk yaşı ve geç erişkin olmak üzere iki sıklık göstermekte olup, hayat boyu görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmalarda, 1973 ve 1991 yılları arasında çocuklarda yıllık görülme sıklığı yaklaşık % 30 oranında arttığı saptanmıştır. Çocuklarda, ortalama yıllık görülme sıklığı her bir milyon çocukta 9 olarak hesaplanmaktadır. Erkeklerde daha fazla görülmekte olup, erkek/ kız oranı=3:1 dir. Üç yaşın altında oldukça nadirdir.

Hastalığın nedenlerinin başında sitogenetik değişiklikler gelmektedir. Konjenital immun yetmezliklerden ataksia-telenjektasia, Wiskott-Aldrich sendromu, kombine immun yetmezlikler ve X kromozomuna bağlı olarak geçen lenfoproliferatif sendrom da HDL sıklığı artmaktadır. Ayrıca akkiz immun yetmezlik sendromunda ( AIDS ) ve immun baskılayıcı tedavi alanlarda NHL sıklığı artış göstermektedir. Bu lenfoproliferatif hastalıklardan bazılarında kromozomal anormalliklerin varlığında, örneğin; 14q32 translokasyonu ataksia-telenjektasia görülmekte olup lenfoid malign hastalıklar riski artmaktadır. B hücre kökenli lenfomalarda immunoglobulin ağır zincir lokus translokasyonları oldukça sıktır. Gen rearranjanların aracı olduğu enzimin aktivasyonu gelişir ve bu da ataksia-telenjektasia da artmış kromozomal translokasyonları ve NHL riskini artırır. X e bağlı geçişli lenfoproliferatif sendromda , Epstein-Barr Virus ( EBV ) fatal enfeksiyöz mononükleosis ve B- hücre malign hastalıkları oluşturduğu, tümör hücrelerinde sıklıkla viral genomların gösterilmesiyle ortaya konulmuştur. Organ alıcılarında uzun süreli immun baskılayıcı tedavi verilmesi sonucu , genellikle EBV ye bağlı lenfoproliferatif sendromların riski oldukça yüksektir. AIDS' li hastalarda merkez sinir sistemi lenfomaları görülme sıklığının EBV den bağımlı veya bağımsız olarak arttığı saptanmıştır .

Hodgkin dışı lenfomalarının alt guruplarının dağılımında, coğrafi lokalizasyonun önemi oldukça çarpıcıdır. Japonya'da NHL sıklığı diğer ülkelere göre relatif olarak azdır. Ekvator kuşağı ülkelerde ise B-hücreli lenfomalar çocukluk çağı kanserlerinin yarısını teşkil eder. Aynı şekilde

Brezilya'da B-hücreli lenfomaların fazlalığı dikkat çekmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda EBV'nin büyük rol oynadığı gösterilmiştir.

Ülkemiz de de her ne kadar yaygın epidemiyolojik çalışmalar yapılmamışsa da, çocukluk çağı kanserlerini takip eden merkezlerin sonuçlarına göre, çocukluk çağı kanserlerinin dörtte birini lenfomalar teşkil etmektedir. Bu sonuçlara göre Lenfomalar lösemiden hemen sonra ikinci sıklıkta bulunmaktadır. NHL nedenleri arasında kabul edilen kronik hidantoin türevi tedavileri alanlarda psödolenfoma ve malign lenfoma gözlemlenmektedir. HL nedeniyle kemoterapi ve/veya radyoterapi alanlarda görülen sekonder malign hastalıklar arasında NHL ve solid tümörler özellikle ikinci 10 yıldan itibaren giderek artmakta ve ilk sıralarda yer almaktadır.

## Histopatoloji, molekuler biyoloji ve immun tiplendirme

Ozellikle son on yılda, çocukluk çağı lenfomalarının, molekuler düzeyde anlaşılmasında hızlı ilerlemeler kaydedilerek, insan malign hastalıklarının onkolojik gelişmesinde iyi bir model oluşturuldu. Son biyolojik ve immunolojik çalışmalar NHL anlaşılması ve sınıflaması açısından yararlı olmakla birlikte, immunolojik, sitogenetik ve molekuler düzeyde sınıflama halen karışiktır. Çocukluk çağı NHL nın histolojik ve immunolojik sınıflaması başlıca üç alt guruba ayrılır.

- 1- B-hücre kökenli ( differansiye olmamış ve küçük katlanmamış )
- 2- T-hücre kökenli ( çoğunlukla T hücre işaretleri veren lenfoblastik lenfomalar )
- 3- Büyük hücreli lenfomalar ( B ve T- hücre kökenli, aynı zamanda Ki-1 pozitif hücreli anaplastik büyük hücreli lenfomalar )

Çocukluk çağı NHL histopatolojik düzeyde, hemen tamamı yüksek grade'li ve diffüz olup, sadece büyük hücreli lenfomalar ( büyük, katlanmamış veya büyük katlanmış hücreli) orta derecede farklılaşma göstermektedir (Tablo. 1).

## B hücreli Lenfomalar

Çocukluk lenfomalarının %40-50 sini teşkil eden bu grupta, farklılaşmamış küçük ve katlanmamış çekirdekli ve bütün B-hücre bulgularını gösteren lenfomalar ( Burkitt olan ve olmayan) bulunmaktadır.

Patolog Denis Burkitt, 1958 yılında Afrika'lı çocuklarda lokalizasyonu, histopatolojisi ve coğrafi dağılımı açısından bazı farklılıkları olan bir lenfoma türünü tarif etti. Daha

\* Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı

Tablo 1. Çocukluk çağı NHL de histopatolojik sınıflama

	LBL	BCL	LCL
Rappaport	lenfoblastik lenfoma	Burkitt , Burkitt olmayan	Histiyositik lenfoma
Kiel	lenfoblastik katlanmış sınıflanamayan tipler	lenfoblastik, Burkitt tip ve diğer B-hücreli tipler	immunoblastik ve sentroblastik
WF	Lenfoblastik	küçük, katlanmamış hücre	difüz büyük hücreli ve İmmunoblastik
REAL	T lenfoblastik	yüksek Grade'li B-hücreli lenfoma, Burkitt	büyük hücreli ve anaplastik büyük hücreli

LBL: Lenfoblastik lenfoma BCL: B-hücreli lenfoma LCL: Büyük hücreli lenfoma  
WF: Working formulation, REAL: Revised European-American Lymphoma

sonra dünyanın diğer bölgelerin de de benzer hastalar tanımlandı, ancak Afrika'da çene tutulumu baskınken, diğer bölgelerde karın tutulumunun daha ön planda olduğu gözlemlendi.

Afrika tipi (yüz tipi) Burkitt lenfomada histopatolojik farklılık olarak; polimorfizm ve geniş tek nükleoluslu hücreler görülebilir. Diğer bir farklılıkta EBV nin çoğu hücrede gösterilebilmesi ve aynı zaman da % 75 malign hücrelerde ki resiprokal translokasyonun, 8 numaralı kromozomun uzun kolundan, 14 numaralı kromozomun distal ucunda yer almasıdır ( t 8;14)(q24;q32). Diğer translokasyonlar % 16 oranında olup; t(8;22)(q24;q11) ve t(2;8) (q24;p12) dir.

Küçük katlanmamış çekirdekli lenfomalar fenotip olarak B hücre özelliklerini gösterir, çoğunlukla IgM tipi yüzey immunoglobülinleri ve kappa veya lambda hafif zincir, ayrıca da monoklonal antikorlardan CD19 ve CD20 salgırlar. HLA-Dr antijenleri ve ALL antijeni ( CD 10 ) mevcut olup, terminal deoksiribonükleotid transferaz ( TdT ) enzimi yoktur. Amerikan ( sporadik ) tipi Burkitt lenfomada yüzeyel immunoglobülin M ekspresyonu varken, Afrika ( endemik ) tipinde yoktur. Hücre çoğalmasında rolü ( hücre siklusunda G1 fazından S fazına kadar) olan C-myc onkogeni, translokasyon noktası olan 8q14 noktasında yer alır. Immunoglobülin ağır ve hafif zincir ( kappa ve lambda ) genleri ise 14, 22 ve 2 numaralı kromozomların üzerindedir. Bu translokasyonlarda, C-myc onkogeni normal yerinden , 14, 22 veya 2 nolu genlerin immunoglobülin reseptör alt ünitelerine hareket ederek, uygunsuz hücre çoğalmalarına sebep olur. Bu nokta da da sporadik ve endemik lenfomalarda farklılık vardır. Sporadik NHL de genin kırılma noktası kendi içinde olup, endemikNHL de ise kırılma noktası daha uzaktadır. EBV ile uyarılmış olan B hücrelerinin, ölümsüz hale gelmesi ve çoğalması, beraberindeki Malaryal enfeksiyon, translokasyonların oluşması ve C-myc onkogeninin regülasyonunun bozulmasıyla T hücrelerinin baskılanmasıyla kolaylaşmakta ve C-myc-Max kombinasyonu sonucu hücre siklusunun ilerlemesi ve lenfoproliferasyonu hızlanmaktadır. C-myc onkogeni fonksiyonları bloke edildiğinde B-hücrelerinin apoptozise gitmesi arada bazı ilave moleküler değişikliklerinin de olması gerekliliğini göstermektedir. Transgenik farelere C-myc onkogeni verildiğinde NHL geliştirildiği gösterilmiştir.

### Lenfoblastik Lenfomalar

Lenfoblastik lenfomalar Çocukluk çağı NHL'nin %30-40 ını teşkil ederler. Bunların %90 nı immatür T hücrelerinden köken alıp, timus içindeki farklılaşan T hücrelerinin immunofenotipik özelliklerini gösterir. Çocukluk çağı T-hücre ALL ( Akut Lenfoblastik Lösemi) ve T-hücreli NHL klinik olarak farklılıkları olmakla beraber immunolojik özelliklerini ayırmak çok zordur. Lenfomalarda kemik iliğinde %25 nükleoluslu lenfoblastlar görülürken, T-ALL de daha fazla oranda görülmelidir. Her ne kadar kemik iliğindeki hücre sayısı ayırmada kullanılıyorsa da çok tatmin edici değildir.

T-hücre kökenli lenfoma ve lösemilerde kromozomal translokasyonlar belirgin olmayıp, T-hücre-antijen reseptör (TCR) genlerinde, özellikle kromozom 7 veya14 de yeni düzenlemeler gösterilmiştir. Burada rol alan transkripsiyon faktör genlerinde (TAL1) delesyonlardır. Lenfoblastik lenfomalarda gösterilen bazı translokasyonlar:

t(1:14) (p32;q11), t(10:14) (p24;q11), t(7.14) (q35;p11), t(8:14) (q24;q11)

### Büyük Hücreli Lenfomalar

Büyük hücreli lenfomalar (BHL) çocukluk çağı NHL içinde % 10 kapsamakta ve son yıllarda 3 tip alt grupta değerlendirilmektedir.

Büyük hücreli, katlanmayan çekirdekli ve B-hücre kökenli lenfomalar.

Immunoblastik veya anaplastik, Ki-1 pozitif lenfomalar.

Gerçek histiyositik lenfomalar.

Büyük hücreli NHL immunofenotipik olarak, T ve B hücre kökenli olabileceği gibi, ara grupta olabilir. Anaplastik büyük hücreli NHL T-hücre kökeni gösterir, sıklıkla CD 30 ekspresyonu ( Ki-1 ve Bcr-H2 monoklonal antikor olarak tanıdır), % 50 oranında da t(2:5) (p23;q35) mevcuttur.

### Klinik bulgular

Çocuklarda görülen NHL de klinik bulgular; primer tümörün lokalizasyonuna, hastanın histopatolojik alt gurubuna ve hastalığın yaygınlığına bağlıdır. Bu yaş gurubunda tipik olarak ektranodal olup, hızla ve kan yoluyla yayılır. Tanı anında, hastalık çocukların üçte ikisinde ve adölesan yaş gurubunda çoğunluğunda metastatiktir. Merkezi sinir sis-

teminde NHL, ya lösemik menenjit yada kranial sinir felçleri olarak görülür. Periferik kan bulguları arasında pansitopeni olması kemik iliği tutulumunu düşündürmeli, bu durumda kemik iliği aspirasyon incelemesi yapılmalıdır.

### KARIN

Çocuklarda başlıca tutulum yeri ( %35-60 ) olan bu bölgede, ileoçekal, apendiks ve çıkan kolon veya bu organların tümünün tutulumudur.

Bulgular:

Karın ağrısı ve distansiyon, kusma ve ishal, palpe edilen kitle, invaginasyon, peritonit ve asit, gastrointestinal kanama, tıkanma sarılığı ve hepatosplenomegalidir.

### MEDİASTEN

Mediasten tutulumu, çocukluk NHL de % 20-30 oranında görülür. Özellikle ön mediasten primerli hastalıkta süperiyör vena kava sendromu (SVKS) sıktır. Bu sendromda ön mediastinal kitlenin hızlı büyümesine bağlı olarak kolleterallerin oluşmaması ve duvar kalınlıklarının ince olması nedeniyle oluşan bası; boyun venlerinin distansiyonuna, yüzde ve boyunda ödeme, belirgin dispne ve örtöpneye, baş ağrısı, şuur bulanıklığı ve senkop, disfajiye ve burun kanamasına yol açar. Mediastinal lenfomalar hızla kemik iliği tutulumu yaparak lenfoblastik lösemiye dönebilir. Bunun yanında plevra ve perikard tutulumu sonucu plevra ve perikard boşluklarında sıvı toplanması görülerek bu boşluklardan alınan sıvılarda blastik hücre çalışmalarıyla hastalığın tanısı konulabilir.

### BAŞ-BOYUN

Çocukluk NHL de %10-15 oranında baş boyun primer olarak; servikal lenf nodların büyümesi, parotis bez ve çene kemikleri genişlemesi, tonsillerin bilateral büyümesi saptanır.

Bu lokalizasyondaki organ tutulumları sonucu, burun tıkanıklığı ve akıntısı, işitme güçlükleri ve kranial kafa çiftlerinin paralizileri görülebilir.

### DİĞER BÖLGELER

Diğer bölgeler olarak( %10 ) ; deri ve deri altı tutulumu, göz, tiroid, kemik, böbrek, epidural bölge, meme ve gonadlar başlıca tutulum bölgeleridir.

### TANI

Çocukluk NHL de tanı koymak için yapılması gereken yöntemler aŐađıdadır:

### ÇOCUKLUK ÇAĞI NHL DE HASTALARIN İNCELEMESİ

- Hikaye ve fizik muayene
- Tam kan sayımı, idrar muayenesi, serum elektrolitleri, laktik asit dehidrogenaz (LDH), kan üre nitrojeni, kreatinin, ürik asit, karaciğer fonksiyonları, kalsiyum, fosfor, magnezyum
- Viral çalışmalar:EBV ve HİV antikoları, hepatit A,B,C serolojileri, CMV, varisella ve herpes simpleks antikoları

- Kemik iliği aspirasyon ve biopsisi\*
- Beyin omurilik sıvısı, peritoneal, plevral, perikard sıvılarının, sitokimyasal, immunolojik, sitogenetik ve moleküler muayeneleri\*
- Uygun cerrahi biyopsileri
- Çalışılabiliriyorsa eriyici interlökin-2 reseptörü(IL-2R)
- İki yönlü akciyer radyografileri
- Karın ultrasonografisi
- Bilgisayarlı tomografileri ( hastalığın primer bölgeleri veya tutulum bölgeleri)
- Magnetik Resonans (özellikle kemik primer ve tutulumlar için)

\* : Bu muayenelerle, biopsi yapılmadan tanı konulabilir.

### EVRELEME

Çocukluk çağı NHL de yukarıda belirtilen tanı yöntemlerinin tümü ve hastalığın yaygınlığı ve organ yetmezliklerinin varlığı ve biyokimyasal bozukluklarının büyük rolü vardır. Evreleme sonucunda tedavi planlaması yapılabilir.

### ÇOCUKLUK ÇAĞI NHL DE EVRELEME SİSTEMİ (MURPHY).

#### EVRE I:

Mediasten ve karın hariç, tek tümör( ekstra nodal) veya tek anotomik (nodal) tutulum

#### EVRE II:

Mediasten hariç,Tek tümör (ekstranodal) ve bölgesel lenf nodu tutulumu Diyaframın aynı tarafında iki veya daha çok nodal tutulum Diyaframın aynı tarafında iki ekstranodal ve/veya bölgesel lenf nodu tutulumu Tam çıkartılabilinen primer gastroentestinal hastalık

#### EVRE III.:

Diyaframın altında veya üstünde iki ekstranodal tutulum Diyaframın altında veya üstünde iki veya daha fazla nodal tutulum Bütün torakal primerli hastalar (mediastinal, timik, plevral)

Yaygın karın tutulumu Tümörün primer yerine bakılmaksızın parasipinal veya epidural tutulumlar

#### EVRE IV:

Yukarıda belirtilen evrelere ilave olarak merkezi sinir sistemi ve/veya kemik iliği tutulumu

### TEDAVİ

Çocukluk çağı NHL de primer tedaviden önce gelişebilecek ve hayatı tehdit eden komplikasyonların tedavisi çok önemlidir. Bunlar başlıca mediastinal hastalığın solunum sistemi basısına bağlı olan SVKS ve tümör hücrelerinin hızlı yıkımına bağlı olan TLS (Tumor Lysis Syndrome) dur. Özellikle ikincisi primer tedavinin başlamasıyla ve hücre yıkımının artmasıyla daha da sorun yaratır. Bu nedenle özel tedavi gerekmektedir.

Mediastinal tümör kitlesinin varlığında yapılacak işlemler: Tümörün büyüklüğünün saptanması, hava yolu basısının derecesi, plevral ve/veya perikardiyal sıvının miktarı saptanarak, elektrokardiyogram ve ekokardiyogramla kardiyak fonksiyonlara bakılması gerekmektedir. Lokal anestezi ile periferik lenf nodu biyopsisi veya sıvılardan aspiras-

yon incelemeleri yapılmalıdır. Kitle sadece ön mediastende lokal anestezi ile suprasternal insizyonla veya ince iğne aspirasyon biyopsileri yapılabilir. Hastanın klinik durumu yukarıda saydığımız işlemler için de uygun değilse, hastaya kortikosteroid tedavisi veya çok sınırlı ve düşük dozda radyoterapi uygulamasıyla kitlenin küçültülmesine gidilebilir. Kitle küçüldükten sonra uygun biyopsi veya sıvı aspirasyonu ile histopatolojik-sitogenetik çalışmalar yapılmalıdır.

**Abdominal hastalıkta :** Gastro-intestinal NHL de terminal ileum ve çekum sıklıkla primer lokalizasyon olup, ya direkt olarak barsak basısı ile veya invaginasyonla ince barsak tıkanması oluşur. Bu akut durumda vakalarda % 25 tam tümör reseksiyonu yapılabilir. Kemoterapi cerrahiden birkaç gün sonra başlanmalıdır. Nadiren mide kanaması ve perforasyon gelişebilir, bu durumda acil yaklaşımla rezeksiyon kemoterapiden önce yapılır.

Yoğun hücre yıkımına bağlı olan TLS de aşağıdaki ciddi metabolik komplikasyonlar oluşabilmekte, bu durumda kemoterapiden önce bu sorunların ortadan kalkması gerekmektedir:

Böbrek yetmezliği

Hiperürisemi

Hiperfosfatemi

Hipokalsemi

Hiperkalemi

Bu komplikasyonların ortaya çıkmasındaki en önemli etken büyük kitle, seröz zarların yaygın tutulumu, böbrek infiltrasyonu ve/veya üriner sistem basısı yanında dahada önemlisi blastik hücrelerin yüksek bölünme hızıdır. Yıkılma hızıda yüksek olan bu hücrelerin kemoterapi öncesi ve sonrasında hücre içi metabolitlerin ( fosfor, potasyum ve ürik asit gibi) böbrekten atılabilecek miktarların çok üstünde oluşarak sorunlara yol açmasıdır.

#### **Hiperürisemi(>8mg/dl):**

1-Allopurinol :100 mg/m<sup>2</sup>/ günde,

2-Hidrasyon : Aldığı ve çıkardığı takibi ile birlikte, Günde 3000 ml/m<sup>2</sup> intravenöz sıvı,

3-İdrar alkalinizasyonu: Üratların erimesini sağlamak için sodyum bikarbonat verilerek idra phsını 6.5-7.5 arasında tutulmalıdır. Hipoksantin ve kalsiyum fosfatların renal tubullere çökmesini önlemek için idrar ph sı 7.5 üzerine çıkılmamalıdır.

#### **Hiperfosfatemi ( > 6.5 mg / dl )**

1-Düşük fosfor diyeti

2-Alüminyum hidroksit. 150 mg/ kg/günde

3-İdrar çıkarımının 3ml / kg / saatte

#### **Hiperkalemi( > 6.0 mEq/l) :**

1-Potasyumu TLS unu kontrol altına almadan başlamayınız.

2- Sodyum bikarbonat, insülin+glikoz içeren mayi, kalsiyum, kayexalate gibi destekleyici tedaviler gündeme gelebilir.

Bütün bunların sonunda metabolik düzelmesi geciken hastaya ya peritoneal ( abdominal kitlesi olmayan ) veya hemodializ yapılması gerekebilir. Hemen dializ sonrası ke-

moterapi uygulaması ile primer tedavisi başlanabilir. Tümör lizisi devam ettikçe 12 saat ara ile dializ yapılmalıdır.

Çocukluk NHL de, 1970 den önce yaşam oranları oldukça düşüktü, sadece lokalize hastalıklarda 5 yıldan fazla yaşam gözlenebiliyordu. Halen bütün evre ve histolojiler için, kemoterapi bu hastalıkta başlıca tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Evre I ve II yani lokalize hastalıkta da, kullanılan kemoterapi rejimlerinin yoğunluğunu ve süresini kısaltarak kür elde edilmektedir. Yaygın hastalıkta ( evre III ve IV ) da, özellikle yoğun çoklu kemoterapilerle radyoterapi kullanılmadan kür sağlanılabilmektedir.

Çocukluk çağı NHL de radyoterapinin yeri: acil tedavi gerektiren superiyor vena kava sendromunda, üreter basısında ve parankimal tutulumu olan merkezi sinir sistemi hastalığında bulunmaktadır. Sayılan durumlarda kemoterapi de radyoterapi kadar etkili olmakla beraber, lokalize residual hastalıkta radyoterapiden fayda sağlanabilir.

Bu hastalıklarda cerrahi tedavinin de endikasyonları oldukça sınırlıdır. Karına sınırlı ve akut karın tablosuyla gelen hastalarda, akut tabloyu düzeltmek ve tanı için doku alınması bunlardan biridir. Remisyon değerlendirilmesi sırasında kalan tümöral doku mevcutsa bu dokunun çıkarılarak histopatolojik değerlendirilmesi tedavinin devamı açısından önemlidir. Yapılan çalışmalarda bu durumda hastaların ancak üçte birinde tümör pazitif çıkmaktadır.

Hastaların, lösemide olduğu gibi sistemik yoğun ve merkezi sinir sistemi profilaksisini de içeren kemoterapi protokolları ile tedavisinden sonra yaşam oranları artmıştır. İmmünofenotipin belirlenmesiyle, gerek tedavi protokolleri gerekse tedavi süresi, belirlenen hücre tipine göre seçilmektedir. En çok seçilen ve kullanılan protokollar Amerika da LSA2L2, Almanya da BFM ve Fransa da LMB isimli çoklu ilaç kemoterapi protokolleridir. Bu protokollerle yaygın hastalıklarda % 60-80, lokalize hastalıklarda ise % 80-90 uzun süreli yaşam oranları elde edilmektedir. Bu protokollerin uygulanması tam teşekküllü çocuk onkoloji merkezlerinde yapılmalıdır. Lokalize hastalıkta Avrupa'da Fransa'dan çıkan LMB protokolü B-hücreli lenfomalarda sadece iki kür COPAD tedavisi 6-8 hafta kadar kısa süre içinde tamamlanmaktadır. Almanyadan çıkan BFM tedavi protokolünde de aynı sürede tedavi bitirilmektedir. Ancak T-hücreli lenfomalarda ise erken evrelerde de 18 aylık bir tedavi gerekmektedir. B-hücreli ve yaygın hastalıkta ise daha yoğun tedavi 7-8 ay sürmekte ve merkezi sinir sistemi profilaktik tedavisi de gerekmektedir.

Büyük hücreli lenfomalarda ise ağırlıklı olarak B-hücreli lenfoma gibi tedavi edilmekte T-hücre markerleri olanlarda T-hücreli lenfoma protokolleri uygulanmaktadır.

#### **Relaps ve Yan Etkiler**

Tekrarlayan çocukluk NHL de prognoz iyi değildir. Özellikle başlangıç tedavisinde yoğun tedavi uygulananlar da tekrar remisyon elde etme oranı çok düşüktür. Kemik iliği transplantasyonu ile birlikte olan veya olmayan yüksek dozlu tedavi protokollerin de remisyon ve remisyonunda kalma oranları da düşüktür.

Sistemik çoklu ilaç tedavi protokollerinin verilmesinden sonra elde edilen iyi sonuçlardan dolayı kaliteli yaşam üze-

rinde durulmakta ve optimal tedavi elde edilmeye çalıŐılmaktadır. Radyoterapi yok denecek kadar az kullanılmakta ve tedavi süresi de azaltılarak geç yan etkilerden korunulmaktadır. B-hücreli lenfomalarda tedavi 7 ayın altına indirilmiŐtir. Kemoteraptiklerden alkilleyici ajanların üreme organları üzerindeki geç yan etkisi, antrasiklinlerin geç kardiyak yetmezliklere sebep olması, kombine tedaviler sonucu artan sekonder kanser riskleri, bu hastalarda etkili ancak zararlı olmayacak tedavi modellerinin geliŐtirilmesi açısından bir yarıŐmaya dönüŐmüŐtür. Bu hastaların geç yan etkiler nedeniyle ömür boyu takibi gerekmektedir.

**KAYNAKLAR**

1. Bykpamukcu M.( 1999 ) Non-Hodgkin's Lymphomas in Cancer in Children Clinical Management, Ed. By P.A. Voute, C. Kalifa and A. Barrett Oxford University Press, P:119-136
2. Lanzkowsky P. (1999) Non-Hodgkin's Lymphoma in Manual Pediatric Hematology and Oncology, Academic Press, P:445-469