



kinderkrebsinfo.de

Informationsportal zu Krebs- und Bluterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Non-Hodgkin Lenfoması (NHL) – Kısa Bilgiler

Copyright© 2018 Competence Network Paediatric Oncology and haematology

yazar: Maria Yiallourou, üzerinde oluşturulan 2010/02/08, editör: Maria Yiallourou, serbest bırakma: Prof. Dr. med. Birgit Burkhardt; Prof. Dr. med. Wilhelm Wölßmann; PD Dr. med. Alexander Claviez; Dr. med. Ebru Saribeyoglu, türk tercüman: Sait Kont, son değiştirilme tarihi: 2018/11/23

Kinderkrebsinfo, Deutsche Kinderkrebsstiftung tarafından finanse edilmektedir





İçindekiler

1. Hastalık tablosu	3
2. Görülme sıklığı	3
3. Sebepleri	4
4. Hastalık belirtileri	4
4.1. Genel semptomlar	5
4.2. Spesifik semptomlar	5
5. Tanı	6
5.1. Doku örneği alınması	6
5.2. Hastalığın yayılım derecesini belirlemek için kullanılan	6
5.3. Tedavi öncesinde yapılacak tetkikler	7
6. Tedavi planlaması	7
6.1. Non-Hodgkin Lenfoması hastalığının şekilleri (NHL)	7
6.2. Hastalık evreleri	8
7. Tedavi	9
7.1. Tedavi yöntemleri	9
7.2. Tedavi süreci	10
7.2.1. Lenfoblastik Non-Hodgkin-Lenfoması (LBL)	11
7.2.2. Olgun B hücresi Non-Hodgkin-Lenfomu (B-NHL) ve akut B hücresi lökemisi (B-ALL)	12
7.2.3. Büyük hücreli anaplastik lenfom (ALCL)	13
8. Tedavi iyileştirme araştırmaları ve veri bankası	13
9. Tedavi başarısı (Prognoz)	14
Kaynakça	16
Sözlük	18



Non-Hodgkin Lenfoması (NHL) – Kısa Bilgiler

1. Hastalık tablosu

Non-Hodgkin Lenfoması (NHL), vücudun lenfatik sisteminde görülen [bakınız *lenfatik sistem*], hastalıklardan biridir. Adına *maligne lenfom* denilir. „Maligne lenfom“ kavramı „kötü huylu lenf 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. Türkçede *maligne* ile *malign* terimleri eşanımlıdır.

Maligne lenfomlar, patalog doktor Thomas Hodgkin tarafından *Hodgkin lenfomu* (Morbus Hodgkin) ve Non-Hodgkin lenfoması diye ikiye ayrılmıştır ve doktorun kendisinin ismini taşımaktadır. 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 görülen bir grup beyaz kan hücresinin kötü huylu değişikliğe uğraması sonucunda (kontrolden çıkma) oluşur. Vücudun her yerinde lenfatik doku bulunduğundan, NHL vücudun her yerinde ortaya çıkabilir. Bu hastalığa en çok *lenf düğümleri* içinde rastlanır ama lenfatik diğer doku ve organlarda da (örneğin dalak, *timüs bezi*, bademcikler ve ince bağırsakta *Peyer-Plakları* alanında) rastlanabilir.

NHL nadiren 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 akrabadır.

Çocuklarda ve gençlerde rastlanan NHL yüksek dereceli kötü huyludur (yüksek *maligne NHL*), yani oluşma noktalarından çabucak vücudun her tarafına yayılır, organlara ve dokulara saldırır ve bu saldırı sonucunda ağır hastalıklara neden olur. Tedavi edilmezse, hasta kaybedilir. Yetişkin yaştaki hastalarda sıkça rastlanan yavaş seyirli *maligne* yani kötü huylu düşük dereceli NHL hastalık türü ise, çocuk ve gençlerde nadirdir.

2. Görülme sıklığı

Mainz kentindeki Alman Çocuk Kanserleri Veri Bankasının açıklamalarına göre Almanya’da her sene 15 yaş altında yaklaşık 110 çocuk ve gençte Non-Hodgkin lenfoması yani NHL hastalığı tespit edilmektedir. Dolayısıyla NHL, çocuk ve gençlerde rastlanan kötü huylu hastalıkların yaklaşık % 6’sı kadarını oluşturmaktadır. Hastalığın görülme sıklığı 15-17 yaş arası gençlerde belirgin derecede daha yüksektir.

NHL her yaşta rastlanabilir, ancak çocuk ve gençlerde genellikle 4 yaşından itibaren ortaya çıkar. Hastalığın 3 yaşından önce görülmesi çok nadir bir durumdur. Öte yandan bu hastalığa erkek



çocuklar kız çocuklara göre iki kat daha sık yakalanırlar. Ancak bu cinsiyete bağlı görülme sıklığı farklılığı NHL hastalığının türüne (alt tipine) göre çok değişkenlik gösterebilir.

3. Sebepleri

Non-Hodgkin lenfoması hastalığının oluşma sebepleri günümüze kadar pek bilinmemektedir. Gerçi hastalığın lenfatik sistemin belirli hücrelerinin yani *lenfositlerin* habis hücreye dönüşümüne uğramaları (kontrolden çıkmaları, dejenere olmaları) nedeniyle oluştuğu bilinmektedir. Aynı zamanda bu kontrolden çıkma eşliğinde hücrenin kalıtımında değişiklikler oluştuğu da bilinen bir gerçektir. Ama *genetik* değişikliklerin neden belirlediği ve bazı çocuklarda hastalık oluşturduğu ve diğerlerinde oluşturmadığı henüz anlaşılamamıştır. Muhtemelen birçok faktör bir araya gelip ortaklaşa etki ettikten sonra bir Non-Hodgkin lenfomu hastalığı oluşmaktadır.

Bazı belirli kalıtsal bağışıklık sistemi bozukluklarında (örneğin *Wiskott-Aldrich sendromu*, *Louis-Bar sendromu*) veya sonradan edinilen bağışıklık sistemi yetmezliklerinde (örneğin HIV enfeksiyonuna bağlı) Non-Hodgkin hastalığına yakalanma riskinin belirgin boyutta daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu durum, uzun süre vücudun bağışıklık sistemini baskılayan ilaç kullanmak zorunda olan hastalar (örneğin organ nakli yapılan veya daha nadir olarak *kök hücre nakli* yapılan hastalar) için de benzerdir.

NHL hastalığının oluşumunda *virüsler*, *radyoaktif ışınlar* bazı kimyasal maddeler ve ilaçlar da bir rol oynayabilir. Öte yandan hastaların çoğunda hastalığın meydana gelmesini tetikleyen faktörlerin bulunup bulunmadığı hususu kesin bilinmemektedir.

4. Hastalık belirtileri

Yüksek dereceli maligne ve saldırgan karakterli Non-Hodgkin lenfomaları (NHL), yüksek büyüme hızları sebebiyle çabucak *tümör* oluşmasına neden olurlar. Bu tümörlerin bazıları görülebilir durumdadır bazıları ise buldukları konum sebebiyle çeşitli *semptomlara* yol açarlar.

Büyüyen *lenf düğümleri* kafada, boğazda, ensede, kollarda veya bacaklarda, 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 bozukluklarına, kusmaya ve/veya sırt ağrılarına neden olabilirler. Bazı durumlarda bağırsak tıkanmasına da rastlanabilir. Lenf düğümleri göğüs kafesinde de, örneğin iki akciğer lobu arasındaki *mediastinum* denilen bölgede belirirse, oradaki organlara yani akciğere ve nefes borusuna gittikçe artan şekilde bir bastırma olacağından, solunum şikayetlerine ve nefes tıkanıklığına neden olabilirler. Benzeri semptomlar *timüs bezi* 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 zarları* da hastalanabilir. Bunun sonucu olarak baş ağrısı,



yüz felci, görme bozuklukları ve/veya kusma ortaya çıkabilir. Hastalıklı lenfom hücreleri kemiklere yayıldıklarında kemik ağrılarına neden olurlar.

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

Bunun yanısıra ateş, kilo kaybı, gece terlemesi ve halsizlik gibi genel ve spesifik olmayan semptomlar da belirebilir. Bu semptomların ilk üçü lenfomalı hastalarda sıkça sıklıkla gözlenir: Sebebi bilinmeksizin 38 derece üzerinde ateş, geceleri çok terleme ve son 6 ay içinde %10'dan daha fazla kilo kaybı. Bu belirtiler *B semptomları* diye adlandırılır.

En sık görülen semptomlar aşağıda özetle belirtilmiştir:

4.1. Genel semptomlar

- Sebebi bilinmeyen 38°C üzerinde ateş (B semptomu)
- Geceleri çok terleme (B semptomu)
- Sebebi bilinmeksizin altı ayda % 10'dan fazla kilo kaybı (B semptomu)
- Yorgunluk, genel halsizlik, isteksizlik, iştahsızlık, kendini hasta hissetmek

4.2. Spesifik semptomlar

- Ağrısız, dokunmayla hissedilen, birbirine adeta kaynamış *lenf düğümleri* şişkinlikleri; bunlar örneğin kafada, boğazda ve ensede, koltuk altlarında veya kasıklarda belirirler.
- Karın ağrıları, ishal veya kabızlık benzeri sindirim bozuklukları, kusma ve iştahsızlık (lenf düğümlerinin veya karın bölgesindeki diğer organların, örneğin dalak ve karaciğerin hastalığa tutulması durumunda).
- Kronik öksürük, solunum şikayetleri (göğüs lenf düğümlerinin, *timüs bezi* ve/veya akciğerlerin ve solunum yollarının hastalanması durumunda).
- Kemik ve eklem ağrıları (kemiklerin hastalığa yakalanması durumunda).
- Baş ağrıları, görme bozuklukları, aç karnına kusma, beyin siniri felci (*merkezi sinir sisteminin* hastalığa yakalanması nedeniyle).
- Doğru işlev gören beyaz kan hücreleri (akyuvar) eksikliği nedeniyle enfeksiyona yakalanma eğiliminde artış.
- Kırmızı kan hücrelerinin (alyuvar) eksikliği sebebiyle cilt solukluğu.
- Kan pulcukları (trombosit) eksikliği nedeniyle ciltte yüzeysel noktacıklar halinde kanama eğilimi (*peteşi*).

Önemli bilgi: Non-Hodgkin lenfomu hastalık belirtileri genellikle birkaç hafta içinde gelişir ve hastadan hastaya çok değişik bir seyir veya şiddet arz eder. Öte yandan yukarıda sayılan semptomların birinin veya birden fazlasının belirmesi, illaki bir Non-Hodgkin lenfomu hastalığı olduğu anlamına gelmeyebilir. Bu hastalık belirtilerinin bir çoğu NHL hastalığıyla hiç bir alakası olmayan ve kısmen pek ciddi sayılmayacak bazı hastalıklarda ve *enfeksiyon*larda da görülebilir. Ama şikayetler belirdiğinde, bunların sebebini açıklamak için, mümkün olan en kısa sürede bir doktora danışılması tavsiye edilir.

5. Tanı

Doktor veya çocuk doktoru muayene sonrası hastanın hastalık geçmişinde (*anamnez*) ve *fiziksel muayene* kapsamında, muhtemelen bir kan tahlili, *ultrasonografi* ve/veya *röntgen* sonrasında Non-Hodgkin lenfoması olabileceğine dair veriler elde ederse, hastayı özellikle çocuk ve gençlerde kanser ve kan hastalıkları uzmanı bir kliniğe (pediyatrik onkoloji ve hematoloji) sevk edecektir. Çünkü NHL şüphesi durumunda önce hastanın NHL hastası olup olmadığı, eğer hasta ise hangi hastalık türüne sahip olduğu konusunda bir tanıya varılması gerekir. Ayrıca hastalığın vücutta hangi yayılma evresinde olduğunun da anlaşılması gerekir.

5.1. Doku örneği alınması

Tanı konulması için iki yöntem kullanılabilir: Eğer vücut boşluklarında sıvı toplanması söz konusu ise, örneğin karın boşluğunda sıvı (asit) varsa veya göğüs kafesinde (plevrada) sıvı varsa, bı sıvı alınarak sıvı içindeki hücreler incelenebilir. Böylece tanı koymak için cerrahi bir girişime gerek kalmaz. Aynı durum eğer *kemik iliği* tutulumu söz konusu ise (yani kemik iliğinde %20'den fazla lenfom hücresi varsa) de geçerlidir. Bu durumda sadece kemik iliği örneği alınması tanı konulması için yeterlidir. Eğer sıvı toplanması söz konusu değilse ve kemik iliği tutulumu yoksa, o zaman cerrahi yöntemle tutulmuş olan lenf düğümünün veya hastalıklı dokunun alınıp incelenmesi gerekir.

Ponksiyon [*ponksiyon*] ile (kemik iliğinde veya vücut boşluklarında sıvı toplanması durumunda) veya cerrahi girişim ile elde edilen doku örnekleri *sitolojik*, *immünolojik* ve *genetik* metodlarla incelenir. Bu muayene ve incelemeler, hastanın gerçekten NHL hastası olup olmadığını ve hangi NHL türünden şikayetçi olduğunu anlamaya yarar. Hastalığın hangi türünün mevcut olduğunu anlamak çok önemlidir çünkü, tedavi planlanması buna bağlıdır. Değişik NHL tipleri hücresel ve *moleküler* düzeyde birbirinden farklıdırlar ve ayrıca hastalığın gelişmesi, tedavi başarısı (prognoz) ve tedavi imkanı belirgin ölçüde değişik bir görünüm arz edebilirler.

5.2. Hastalığın yayılım derecesini belirlemek için kullanılan

Şayet gerçekten bir NHL olduğu belirlenmişse, hastalığın nerelere ve hangi organlara yayıldığının bilinmesi tedavi planlanması için önemlidir. Bu konuda bir görüşe varabilmek için çeşitli *görüntüleme yöntemlerinden* faydalanılır. Bu amaçla örneğin ultrasonografi, röntgen tetkiki, *manyetik rezonans tomografisi* (MRT) ve/veya *bilgisayarlı tomografi* (BT) kullanılır. Son yıllarda MRT ve BT, hastalık tutulumunu daha hızlı ortaya koyduğu için *pozitron emisyon tomografisi* (PET) ile kombine edilmektedir (PET MRT veya PET BT canlı, metabolizması hızlı lenfom dokusunu çok iyi gösterir).

Hastalığın *kemik iliği* içine de yayılıp yayılmadığını saptayabilmek için ayrıca omurilik kanalından *likör* denilen beyin omurilik sıvısından bir örnek alınır ve lenfoma hücreleri içerip içermediği incelenir. Bu işleme *lomber ponksiyon* denir. Ayrıca bir *kemik iliği biyopsisi* yapılır ve örnekte lenfoma hücreleri bulunup bulunmadığı incelenir.

5.3. Tedavi öncesinde yapılacak tetkikler

Tedaviye ön hazırlık amacıyla ayrıca kalp fonksiyonları kontrol edilir. Bu amaçla *elektrokardiyografi* (EKG) ve *ekokardiyografi* tetkikleri yapılır. Geniş kapsamlı laboratuvar muayeneleri hastanın genel sağlık durumunu kontrol etmeye yarar. Ayrıca bunun yanısıra NHL sebebiyle bazı organların (örneğin böbrekler ve karaciğer) fonksiyonlarının etkilenip etkilenmediği, bir metabolizma bozukluğunun veya enfeksiyon durumunun bulunup bulunmadığı tespit edilebilir.

Bu durumlar ve değişiklikler tedaviden önce veya tedavi esnasında özellikle dikkate alınmalıdır. Böyle başlangıç verilerine dayanarak muhtemelen tedavi boyunca belirebilecek değişiklikleri daha iyi değerlendirebilmek mümkündür. Muhtemelen yapılması gerekebilecek *kan nakli* konusunda ayrıca hastanın *kan grubu* da belirlenmelidir.

Önemli bilgi: Yukarıda sayılan bütün muayenelerin her hastaya yapılması gerekli olmayabilir. Öte yandan yukarıda sayılmayan bazı tedavilerin yapılması da gerekebilir. Tedavinin planlanması için yetkili tedavi ekibiniz, hangi tanısal yöntemlerin çocuğunuza uygulanmasının gerektiği konusunda sizi bilgilendirecektir.

6. Tedavi planlaması

Tanı kesinleştikten sonra tedavi planlanır. Mümkün olduğunca hastanın şartlarına uygun (risk adaptasyonlu) bir tedaviyi başlatabilmek için tedavi ekibi *prognoz* unsuruna (tedavi başarısı) etki eden belirli faktörleri (risk ve prognoz faktörlerini) dikkate alır.

Önemli *prognoz faktörleri* ve dolayısıyla önemli tedavi planı kriterleri şunlardır:

- **Non-Hodgkin lenfomasının histolojik şekli:** Hastanın hangi tedavi protokoluna uygun tedavi edileceği, Hodgkin lenfomunun histolojik şekline (türüne) bağlıdır.
- **Hastalık yayılması (evresi):** Bu husus, diğer faktörlerin yanısıra, tedavi süresini ve yoğunluğunu belirlemeye yarar.

Ekte Non Hodgkin lenfomaların alt tiplerini ve hastalık evrelerini bulabilirsiniz.

6.1. Non-Hodgkin Lenfoması hastalığının şekilleri (NHL)

Non-Hodgkin lenfomaları tanı esnasında belirlenen bazı belirli mikroskopik özelliklerine göre alt gruplara ayrılırlar. Uzmanlar buna sınıflama (klasifikasyon) demektir.

Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına (*WHO sınıflaması*) göre çocuk ve gençlerde Non-Hodgkin lenfomunun üç esas hastalık şekli belirlenmiştir:



- **Lenfoblastik B ve T hücre lenfomalar (pB-LBL, T-LBL):** Bunlar *T-lenfositlerin* ve *B-lenfositlerin* olgunlaşmamış öncül hücrelerinden (*lenfoblastlar*) kaynaklanır ve dolayısıyla akut lenfoblastik lösemi (ALL) ile yakın akraba sayılırlar. Almanya'da çocuklarda ve gençlerde görülen NHL'ların yaklaşık % 25-30'u bu gruptadır.
- **Olgun B hücre lenfomaları ve olgun B-ALL** (B-ALL diye de adlandırılır): Bunlar olgun B lenfositlerden köken alırlar ve Almanya'da çocuk ve gençlerde görülen NHL'ların %50-60 oranı ile çoğunluğunu oluşturan sık görülen B hücre lenfoması (afrika tipi olmayan) Burkitt Lenfom ve olgun B-ALL'dir.
- **Büyük hücreli anaplastik lenfomalar (ALCL):** Bunlar tüm NHL'ların yaklaşık % 10- 15 kadarını 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.

Önemli bilgi: Bu çeşitli NHL alt tipleri, hastalığın seyri ve tedavi başarısı (prognoz) bakımından birbirlerinden belirgin derecede farklılık gösterebilirler. Bu nedenle hastalar hastalık şekillerine (türlerine) göre üç büyük tedavi kolundan (gruplarından) birine ayrılırlar. Her bir grup değişik tedavi protokolleri ile tedavi edilir. NHL'sının sınıflandırmasının (klasifikasyonunun, alt tipinin) kesinleştirilmesi uygulanacak tedaviye karar verebilmek için çok önemli bir ön şarttır.

6.2. Hastalık evreleri

Tedavi planı ve başarısı için hastalık evresi büyük önem taşımaktadır. Hastalık evresi tanı esnasında Non-Hodgkin lenfomasının vücutta yayılma durumuna göre belirlenir: Bunda hastalanan lenf düğümlerinin sayısı ve buldukları bölgeler önemlidir. Ayrıca lenfatik sistem dışında organlarda ve dokularda da tutulma olup olmadığı dikkate alınır. Bazı NHL hastalıklarında, örneğin büyük hücreli anaplastik lenfomda, ayrıca genel hastalık belirtileri (B semptomları) da dikkate alınır (*bakınız hastalık belirtileri*).

Çocuk yaştakiler için NHL hastalığının en yaygın evreleme sistemi, St. Jude evrelemesidir (Murphy evreleme sistemi). St. Jude (Murphy) evreleme sistemine göre Non-Hodgkin lenfomaları (NHL) dört değişik hastalık evresine ayrılır (*bakınız tablo*). Son yıllarda uluslararası çocuk NHL'ları evreleme sistemi (International Pediatric nhl staging System-IPNHLSS) bir çok uluslararası çalışmada tercih edilmektedir. Bu sistem hastalığın yaygınlığını daha detaylı olarak sınıflayabilmeyi mümkün kılmaktadır.

St. Jude (Murphy) evreleme sistemine göre Non-Hodgkin lenfomaları (NHL)

Hastalık evreleri	Tanımı
Evre I	Tek bir lenf düğümü bölgesinin hastalığa tutulması veya tek bir lenfatik dokunun (yerel yayılma olmaksızın) tutulması. Ama: Göğüs veya karın bölgesinde veya beyin zarının dış kesimlerinde hastalığa tutulma yok.
Evre II	Birçok lenf düğümü bölgesinde veya diğer lenf dokularında hastalığa tutulma durumu (lokal



Hastalık evreleri	Tanımı
	yayıma olsa da olmasa da). Ama: Hastalıklı bölgeler <i>diyaframın</i> aynı tarafında. Göğüs bölgesindeki lenfatik dokuda hastalığa tutulma yok; beyin zarının dış kesimlerinde hastalığa tutulma yok; karın bölgesinde ameliyatla tamamen alınamayacak tümör yok.
Evre III	Diyaframın her iki tarafındaki lenf düğümü bölgelerinin hastalığa tutulumu. Veya: Göğüs bölgesindeki lenfatik dokunun veya diğer organların hastalığa tutulumu (mediyastinde = akciğerin arkasındaki alanda, plevrada = akciğer zarında, timüs bezinde, akciğerde tutulma varsa). Veya: Karın bölgesinde ameliyatla alınması mümkün olmayan çok sayıda tümör. Veya: Beyin zarının dış kesimlerinde ve/veya kemiklerde hastalığa tutulma.
Evre IV	Kemik iliğinde ve/veya merkezi sinir sisteminde hastalığa tutulma.

***Evre IV için uyarı:** Lenfoblastik lenfomalarda kemikliliği tutulumu %25'den fazla ise hastalık NHL olarak değil, akut lenfoblastik lösemi olarak tanımlanır ve tedavi edilir. Lenfoblastik lenfomalar ve ALL olgun olmayan öncül T veya B hücrelerinden köken alan, biyolojik olarak benzer hastalıklardır. Olgun B hücreli lenfomalarda / Burkitt lenfomasında kemikliliği tutulumu %25'den fazla ise Burkitt lösemisi tanımı kullanılır. Bu durumda aynı hastalığın ileri bir evresi söz konusudur. Bu hastalarda ALL söz konusu değildir ve hastalar aynı lenfoma hastaları gibi tedavi edilirler.

7. Tedavi

Non Hodgkin lenfoma (NHL) hastalarının tedavileri bir çocuk onkolojisi tedavi merkezinde gerçekleştirilmelidir. Oradaki yüksek kaliteli uzman personel (doktorlar ve bakım personeli) kanser hastası çocuk ve gençlerin tedavisi konusunda uzmandır ve en yeni tedavi yöntemlerini bilmeyebilirler. Bu klinisyenler çalışma grupları çerçevesinde konunun uzmanı diğer meslektaşlarıyla daima ve yakın bir bağlantı içerisindedir. Bunlar hastalarını beraberce geliştirdikleri ve sürekli iyileştirdikleri tedavi planlarına göre tedavi ederler. Tedavinin amacı, mümkün olduğunca yüksek sayıda hastayı iyileştirmek ve bunun yanısıra yan etkileri mümkün olduğunca düşük tutabilmektir.

7.1. Tedavi yöntemleri

NHL hastalığı tedavisinin merkezinde **kemoterapi** yer alır. Kemoterapi *sitostatik* diye adlandırılan ve hücre büyümesini engelleyen ilaçlarla tedavi demektir. Lenfoma hücrelerini imha etmek için tek bir ilaç yetmediğinden, değişik sitostatikler bir kombinasyon halinde (polikemoterapi) kullanılır. Bu öylece kötü huylu hücrelere karşı mümkün olan en büyük etkiye ulaşılması hedeflenir.

Tedavi başarısını arttırabilmek amacıyla hastaların bir kısmında *kemoterapi* ardından hastalıklı bölgelere **radıyoterapi** (örneğin kafatasına ışın tedavisi) uygulanır.



NHL *sistemik* hastalık olduğundan ve vücudun tümünü kapsayabileceğinden, ameliyat yöntemi genellikle uygun bir tedavi seçeneği değildir. Cerrahi bir müdahale, örneğin hastalıklı bir lenf düğümünün alınması, ancak tanınasal amaçlı yapılır. Küçük tümörlerde cerrahi yolla tümörü tamamen almak mümkün olabilir. Böyle bir durumda hastaya daha düşük yoğunlukta kemoterapi uygulanır. Ama sitostatik tedaviden tamamen kaçınılması ancak çok nadir durumlarda (örneğin sadece ciltte NHL bulunması durumunda) söz konusudur.

Nadiren, örneğin hastalık normal kemoterapiye ve radyoterapiye yanıt vermezse veya nüksetme (tekrarlama) olursa, ayrıca **yüksek doz kemoterapi** seçeneği de bulunmaktadır. Böyle bir uygulamada dayanıklı lenfoma hücrelerini de yok edebilecek yoğunlukta yüksek dozda *sitostatik* ilaç verilir.

Ancak bu tedavide kan oluşturan *kemik iliği* hücreleri de zarar gördüğünden, ayrıca *kök hücre nakli* yapılması gerekir. Nakledilecek kan kök hücreleri genellikle bir bağışçının (donör, verici) kemik iliğinden veya kanından elde edilir ve hastaya nakil yoluyla verilir (*allojenik kemik iliği nakli*). Öte yandan örneğin *antikor* tedavisi gibi diğer tedavi yöntemleri de klinik araştırmalar çerçevesinde halen incelenmekte ve denenmektedir.

Önemli bilgi: Kemoterapi yoğunluğu ve uygulama süresi, radyoterapi veya kök hücre nakli gerekip gerekmediği ve nihayet hastalığa ilişkin *prognoz* tedavi başarısı) özellikle hastalık şekline (türüne), tanı sırasında hastalığın vücutta hangi boyutta yayılmış olduğuna (evresine) ve hastalığın tedaviye vereceği yanıtı bağlıdır (bakınız tedavi planı).

7.2. Tedavi süreci

Non-Hodgkin lenfoma (NHL) hastaları sahip oldukları NHL tipine göre, farklı tedavi planlarına (protokollerine) göre tedavi edilirler. Tedavi süreci, hastalık türüne yani tipine göre ayarlanır.

Tedavi (burada özellikle kemoterapi) prensip olarak birçok terapi bloklarına (döngü) 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 faktör (örneğin hastalığın hangi organlara yayıldığı) dikkate alınır. Bunlar hastadan hastaya bireysel olarak değişen durumlardır.

Sitostatikler normalde *infüzyon* veya *enjeksiyon* yoluyla bir *damardan* (*intravenöz*) verilir. Bazı sitostatikler tablet şeklinde ağızdan alınır. İlaçlar kan damarlarından vücuda yayılır ve lenfoma hücreleri ile karşılaştıkları yerde savaşırlar. Buna *sistemik* kemoterapi denir. Merkezi sinir sistemi (MSS) hastalanmışsa veya tutulma şüphesi varsa, standart kemoterapinin yanısıra ilaçlar omuriliği ve beyni kaplayan omurilik sıvısının içine doğrudan enjekte edilir. Bu yöntem *intratekal kemoterapi uygulaması* denir. Sitostatik ilaçların çoğu kan ile beyin dokusu arasındaki engeli (kan-beyin bariyeri) aşmakta zorlandığından, bazı durumlarda bu yöntemi uygulamak gerekli olmaktadır.

Aşağıda belli başlı 3 NHL alt tipi için tedavi planları anlatılmaktadır. Şu an tedavi merkezince önerilen ve güncel olan NHL BFM Register 2012 verita-banının önerileri aktarılmaktadır.



7.2.1. Lenfoblastik Non-Hodgkin-Lenfoması (LBL)

Lenfoblastik lenfomalı hastalar için çok kademeli bir tedavi stratejisi uygulanması (*akut lenfoblastik lösemi* tedavi stratejisine benzer) başarısız bulunmuştur. Tedavi süresi normalde toplam olarak yaklaşık iki senedir.

Önemli tedavi elementleri şunlardır:

- a. **Ön tedavi** (*sitoredüktif* ön devre): Bu hazırlık tedavinin başlatılmasına yarar, yaklaşık bir hafta sürer ve bir ile iki ilaçtan oluşan kısa bir *kemoterapi* şeklinde gerçekleşir. İlaçlar damardan intravenöz veya tablet şeklinde ağızdan verilir. Merkezi sinir sistemi (MSS) içindeki lenfomalı hücrelere de ulaşabilmek için doğrudan beyin omurilik sıvısının içine ilaç enjekte edilir (*intratekal kemoterapi uygulaması, bakınız MSS Tedavisi bölümü*). Amaç lenfomalı hücrelerin sayısını adım adım ve dolayısıyla organizmayı yormayacak şekilde azaltmaktır. Bunun bir sebebi, imha edilen lenfom hücrelerinin bertaraf olurken organizmaya metabolizmayı değiştiren bazı maddeleri yaymalarıdır. Bu artıklar büyük miktarlara ulaşırsa, özellikle böbreklere zarar verebilirler. Organizmanın bu şekilde hırpalanması sebebiyle gösterdiği belirtilere, *tümör lizis sendromu* den.
- b. **İndüksiyon tedavisi/ Hücum Tedavisi** (Protokoll I): İndüksiyon tedavisi bir çok ilacın kullanıldığı çok yoğun bir tedavi dönemidir. Amaç 4 haftalık tedavi süresi içinde (Protokoll Ia) lenfoma hücrelerinin büyük çoğunluğunun öldürülerek *remisyon* elde edilmesidir. İndüksiyon tedavisinin ikinci döneminde (Protokoll Ib) daha değişik ilaç kombinasyonları kullanılarak, henüz öldürülemediği lenfoma hücreleri hedef alınır, böylece hastalığın geri gelme riskinin (rezidiv) azaltılması amaçlanır. Bu dönem de yaklaşık 4 hafta sürer. Aynı ALL de olduğu gibi **Konsolidasyon** tedavisi olarak adlandırılır.
- c. **Protokoll M**: İndüksiyon /hücum tedavisi sonrası ekstrakompartiment tedavisi olarak adlandırılan tedavi dönemi başlar (*aşağıya bakınız*). Burada hedef özellikle merkezi sinir sisteminin ve testislerdir ve yaklaşık 2 ay sürer. Bu tedavinin sonunda hastalar hastalık evrelerine göre çeşitli tedavi kollarına ayrılırlar (bazıları direkt idame tedavisine geçerken, bir kısmı reindüksiyon-pekiştirme tedavisi alır).
- d. **Reindüksiyon (pekiştirme) tedavisi** (Protokoll II a/b): Bu tedavi sadece ileri evrelerdeki hastalara (evre III veya evre IV) uygulanır, ama bu durum zaten LBL alt tipindeki NHL hastalarının çoğu için söz konusudur (tekrarlama riski düşük hastalar direkt idame tedavisine geçerler, *aşağıya bakınız*). Bu tedavi indüksiyon (hücum) tedavisine benzeyen yoğun bir kemoterapiden oluşur. Bu tedavide yüksek dozda ve bir kombinasyon halinde *sitostatik* ilaçlar verilir. Tedavi süresi toplam olarak yaklaşık yedi haftadır ve amacı bütün lenfoma hücrelerini imha etmektir.
- e. **Merkezi sinir sistemi tedavisi (Ekstrakompartiment tedavisi)**: Tüm yoğun tedavi döneminin (başlangıç tedavisi, hücum ve pekiştirme tedavisi) ve Protokol M'in, *merkezi sinir sistemi* (MSS) korumak (profilaktik) veya tedavi etmek amaçlı çok önemli bir kısımdır. Hedefi lösemi hücrelerinin beyine veya kemik iliğine yerleşmelerini veya yayılmaya devam etmelerini önlemektir. Uygulama genelde özellikle yoğun tedavi döngüleri sırasında beyin omurilik sıvısı içine (*intratekal kemoterapi uygulaması*), MSS'ne geçişi iyi olan birçok ilacın birkaç



defaenjekte edilmesi şeklinde gerçekleştirilir. Eğer tanı anında merkezi sinir sistemi tutulumu tespit edilmişse, yoğun tedavi sonrasında ek olarak kafatasına *rad्यoterapi* (ışın tedavisi) uygulanır. Tedavi süresi uygulanacak tedavi dozuna bağlı olarak iki ile 3 haftadır. Bir yaşın altındaki çocuklara ışın tedavisi uygulanmaz.

- f. **İdame tedavisi:** Burada maça yoğun kemoterapi uygulamasına rağmen hayatta kalmış olabilecek lenfoma hücrelerini uzun bir tedavi süreci ile ortadan kaldırmaktır. Bu tedavi türü daha hafif bir kemoterapiden (tabletlerden) oluşmaktadır ve genellikle ayaktan uygulanır. Yani sağlık durumu elveriyorsa hasta bu dönemde evine dönebilir, okuluna veya anaokuluna gitmeye devam edebilir. İdame tedavisi, öngörülen toplam iki senelik tedavi süresi dolana kadar sürdürülür.

Tedavi süresi tedavi sırasında veya sonrasında hastalık tekrar etmedi ise normalde toplam olarak iki senedir.

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

Olgun B-NHL veya B-ALL hastalarında tedavi süresi ve yoğunluğu birinci derecede hastalığın yayılma evresine ve vücutta ne kadar lenfom hücresi bulunduğuyla bağlıdır. Lenfom hücrelerinin sayısı belirli bir kan tahliliyle tesbit edilebilir (laktat dehidrogenaz, kısaca LDH parametresi). Tedavi süresi, ayrıca mevcut tümörün tanı amacıyla operasyon yoluyla alınıp alınmamasına da bağlıdır.

Önemli tedavi elementleri şunlardır:

- a. **Ön tedavi** (*sitoredüktif* ön devre): Bu tedavi çok kısa (beş günlük) bir *kemoterapiden* ibarettir. Bu çerçevede bir veya iki ilaç intravenöz (damardan) veya tablet şeklinde ağızdan ve-rilir. Merkezi sinir sistemi (MSS) içindeki lenfomalı hücrelere de ulaşabilmek için doğrudan beyin omurilik sıvısının (BOS) içine de ilaç enjekte edilir (*intratekal kemoterapi uygulaması*). Amaç *tümör lizis sendromu* oluşmasından kaçınarak lenfomalı hücrelerin sayısını adım adım ve organizmayı mümkün olduğunca hırpalamadan azaltmaktır.
- b. **Yoğun tedavi:** Her biri beş veya altı gün süren iki ile altı yoğun kemoterapi tedavi döngüsünden oluşmaktadır; bunlar her iki veya üç haftada bir tekrarlanır. Bu kapsamda hem *intravenöz* (damardan) ve hem *oral* hem de *intratekal* (*merkezi sinir sistemi* tedavi amaçlı) birçok ilaç kullanılır. Hedef her tedavi döngüsüyle mümkün olduğunca çok lenfomlu hücreyi imha edebilmektir. Tümörleri cerrahi yoldan tamamen alınabilen hastalarda iki döngü yeterli olmaktadır; diğer hastaların hepsinde ön tedavinin yanısıra en az dört döngü uygulanması gerekmektedir. Merkezi sinir sistemleri de tutulan hastalara ayrıca yoğun bir intratekal kemoterapi uygulanır. Yürütülmekte olan tedavi iyileştirme çalışma protokolu ile, halen uygulanmakta olan mevcut kemoterapi döngülerine ek olarak, rituximab antikörünün (*monoklonal antikor*) tedaviye eklenmesinin başarı şansını yükseltip yükseltmediği araştırılmaktadır (*bakınız tedavi iyileştirmeçalışma protokolleri ve veri tabanı bölümü*).



Tedavi sırasında veya bitiminde hastalık tekrarlaması söz konusu olmadığında bu tedavi normalde altı haftayla altı ay kadar bir zaman alır.

7.2.3. Büyük hücreli anaplastik lenfom (ALCL)

Bu hastalığın tedavisi birinci derecede hastanın hangi tedavi grubuna dahil olduğuna ve hastalığın hangi organlara, dokulara yayılmış olduğuna bağlıdır. Tanı amacıyla tümörleri cerrahi yoldan tamamen alınabilen hastaların durumu da dikkate alınır, ama bu ancak pek az oranda hasta için söz konusu olmaktadır. Bazı ender vakalarda hastalık sadece ciltte belirmektedir; böyle hastalara öncelikle *kemoterapi* uygulanmaz.

Önemli tedavi elementleri şunlardır:

- Ön tedavi** (*sitoredüktif* ön devre): Bu tedavi çok kısa (beş günlük) bir kemoterapi döngüsünden ibarettir. Bu çerçevede iki ilaç intravenöz damardan veya tablet şeklinde ağızdan verilir. Merkezi sinir sistemi (MSS) içindeki lenfomalı hücrelere de ulaşabilmek için doğrudan omurilik kanalına ilaç enjekte edilir (*intratekal kemoterapi uygulaması*). Amaç *tümör lizis sendromu* oluşmasından kaçınarak lenfomlu hücrelerin sayısını adım adım ve organizmayı mümkün olduğunca hırpalamadan azaltmaktır.
- Yoğun tedavi**: Her biri beş gün süren, sık aralıklarla tekrarlanan, üç ile altı yoğun kemoterapi tedavi döngüsünden oluşmaktadır. Tümörleri cerrahi yoldan tamamen alınabilen evre I hastalarında üç döngü yeterli olmaktadır; diğer hastaların hepsinde altı döngü uygulanması gerekmektedir. Her döngüde birkaç ilaç kullanılır. Bunlar hem *sistemik* olarak yani *intravenöz* (damardan) hem de tablet şeklinde oral (ağızdan) olarak verilir. Hedef, her tedavi döngüsüyle mümkün olduğunca çok lenfomlu hücreyi imha etmektir. Tanı anında *merkezi sinir sistemi* tutulumu olan hastalarda (bu durum oldukça nadirdir) ayrıca kafatasına *radoterapi* (ışın tedavisi) uygulanır.

Yoğun tedavi toplam süresi, tümörleri tedavi öncesinde cerrahi yoldan tamamen alınabilen I. hastalık evresindeki hastalar için on haftadır. Diğerlerinde bu süre beş ay sürmektedir. Burada belirtilen tedavi süreleri, tedavi boyunca veya bitiminde yeniden nüksetme olmamışsa ve/veya hastalara *yüksek doz kemoterapi* ve bunun ardından *kök hücre nakli* gerekmemişse geçerlidir.

8. Tedavi iyileştirme araştırmaları ve veri bankası

Almanya'da Non-Hodgkin-Lenfoma hastalığına yakalanan çocuk ve gençlerin hemen hemen hepsi *tedavi iyileştirme araştırmaları* kapsamında tedavi edilirler. Burada söz konusu olan kontrollü kliniksel araştırmalardır. Araştırmaların hedefi hastaları en güncel bilgi seviyesine göre tedavi etmek ve aynı zamanda tedavi olanaklarını daha iyileştirmek ve geliştirmektir.

Tanı sırasında yürütülmekte olan bir tedavi iyileştirme çalışması bulunmayan durumlarda veya hastalar tedavi iyileştirme çalışmasına alınmak için yeterli kriterleri sağlamadıklarında. Bu hastalar **register** adı verilen veri bankaları önerileri doğrultusunda tedavi edilirler. Veri bankaları tedavi



önerilerini çalışma merkezi önerileri doğrultusunda yaparlar, böylece hastalar o güne kadar geçerli olan en güncel bilgiler ışığında tedavi edilmiş olurlar.

Halen almanya'da (uluslararası katılımı da olan) aşağıdaki çocuk ve gençlerde NHL tedavi protokolleri uygulanmaktadır.

- **NHL-BFM 2012 veri bankası:** BFM araştırma grubunun uluslararası çokmerkezli bir gözlem araştırmasıdır (BFM Almanya'nın Berlin, Frankfurt ve Münster şehirlerinin baş harfleridir; ilk kez bu şehirlerdeki kliniklerde aynı bu tedavi protokolleri uygulanmıştı). Veri bankası güncel bir klinik araştırma programı olmasa bile NHL hastalarının mümkün olan en uygun düzeyde tedavi edilmelerini sağlar. Bugün için yeni bir araştırma yapılması öngörülmektedir; tedavi planları önceki araştırmalardan edinilen bilgi ve tecrübelerle göre ve bilimsel kaynaklara dayanarak belirlenmektedir.
- **B-NHL 2013 çalışması:** Olgun B hücreli lenfoma veya olgun B hücreli Lösemi (B NHL/ B ALL) tanısı alan 18 yaş altı çocuk ve gençlerde uygulanan uluslararası bir tedavi iyileştirme çalışmasıdır. Ağustos 2017 yılında açılan bu tedavi protokolü NHL BFM çalışma grubu ile iskandinav çalışma grubu (NOPHO) tarafından ortak olarak yürütülmektedir. Çalışmaya Almanya, Avusturya, İsviçre, Çekoslovakya, Danimarka, Finlandiya, Norveç ve İsveç katılmaktadır.

NHL-BFM araştırma grubu Prof. Dr. med. Birgit Burkhardt (Münster) ve Prof. Dr. med. Wilhelm Wössmann (Hamburg-Eppendorf) tarafından yönetilmektedir.

9. Tedavi başarısı (Prognoz)

Non-Hodgkin Lenfoması (NHL) hastası çocuk ve gençlerin iyileşme şansları, son kırk sene içinde atılan önemli tedavi adımları yardımıyla belirgin ölçüde artmıştır. Bugün uygulanan modern tanı yöntemleri ve yoğun standart kemoterapi kombinasyonları ile NHL hastası çocuk ve gençlerin büyük çoğunluğu uzun vadeli olarak iyileşmektedir (5-10 yıllık sağkalım şansı yaklaşık % 90 civarındadır).

Hastalarda *prognoz* (tedavi başarısı) birinci derecede hangi NHL türüne sahip olduklarına ve tanı anında hastalığın ne kadar ileri evrede (hastalık evresine) bağlıdır.

Evre I NHL hastalarında (yani sadece tek bir bölgede tümörü olan hastalarda) iyileşme şansı çok yüksektir (yaklaşık % 100). Evre II hastalarda da prognoz iyidir. Göğüs ve/veya karın bölgesinde tümörleri bulunan evre III hastalarda veya *kemik iliği ve/veya merkezi sinir sistemi* tutulumu olan hastalarda (evre IV) daha yoğunlaştırılmış bir tedavi uygulanması gereklidir, ancak bu hastaların da iyileşme oranları iyidir.

NHL hastalarının yaklaşık % 10 – 15 kadarında hastalık tekrarlamaktadır (*nüks-residif*). Hastalığı tekrar edenlerde iyileşme şansı genellikle daha düşüktür, ama hastaların bir kısmında (örneğin büyük hücreli anaplastik lenfomalı hastalarda veya büyük B hücreli lenfomalarda) hala ümit verici tedavi başarılarına ulaşmak mümkün olabilmektedir. Uygulanmakta olan *tedavi iyileştirme araştırmaları* yardımıyla şimdiye kadar tedavi başarısı iyi sayılmayan bu gruptaki hastaların da iyileşme şanslarını arttırmak hedeflenmektedir.



Uyarı: Yukarıda sözü edilen iyileşme oranları istatistiksel verilerdir. Bunlar Non-Hodgkin lenfoma hastası çocuk ve gençlerin büyük bir sayısı için yalnızca genel anlamda önemli ve gerçeğe uygun bir ifadedir. Bir hastanın iyileşip iyileşmeyeceği konusunda istatistiğe dayanarak bir şey söylemek mümkün değildir. NHL hastalığı en uygun görünen veya hiç uygun görünmeyen ön şartlar altında bile hiç beklenmeyen şekilde seyredebilir.



Kaynakça

- [1] Burkhardt B., Wössmann W. „Non-Hodgkin-Lymphome“, *S1-Leitlinie 025/013: Non-Hodgkin-Lymphome im Kindes- und Jugendalter* 2017, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-013l_S1_Non-Hodgkin-Lymphome_NHL_2017-05.pdf uri
- [2] Burkhardt B, Klapper W, Wößmann W „Non-Hodgkin-Lymphome“, in: *Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2. vollständig überarbeitete Auflage* 2018: 324, 978-3-662-43685-1 isbn
- [3] 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;24:491-9, 16421426 pubmed
- [4] 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;131:39-49, 16173961 pubmed
- [5] Le Deley MC, Reiter A, Williams D, Delsol G, Oschlies I, McCarthy K, Zimmermann M, Brugières 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 ;111(3):1560-6, 17957029 pubmed
- [6] 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, 11676898 pubmed
- [7] Kaatsch P, Grabow D, Spix C. „German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2017 (1980-2016).“, *Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz*, 2018, http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22605/0/bd894cced68c7950a69875dc2588a29281fd6fbc/jb2017_s.pdf uri
- [8] 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;20:2293-301, 11981000 pubmed
- [9] Murphy SB „Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkins-lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults“, *Semin Oncol* 1980,7:332, 7414342 pubmed
- [10] Reiter A „Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents.“, *Klinische Padiatrie* 2013; 225(S 01):S87-S93, 23700066 pubmed



- [11] 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;95:416-421, 10627444 pubmed
- [12] Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, Guilleman RP, Sandlund JT, Patte C, Reiter A, Cairo MS „Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System.“, *Journal of clinical oncology* 2015;33(18):2112-8, 25940716 pubmed
- [13] 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-Munster Group Report.“, *Journal of clinical oncology* 2007;25(25):3915-22, 17761975 pubmed
- [14] 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;21:1782-1789, 12721255 pubmed
- [15] 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 Tissues“, *Lyon, France: IARC Press* 2008: 109-138
- [16] Woessmann W, Seidemann K, Mann G, Zimmermann M, Burkhardt B, Oschlies I, Ludwig WD, Klingebiel T, Graf N, Gruhn B, Juergens H, Niggli F, Parwaresch R, Gadner H, Riehm H, Schrappe M, Reiter A; BFM Group „The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95“, *Blood* 2005;105:948-58, 15486066 pubmed



Sözlük

akut lenfoblastik lösemi	akut lenfatik lösemi diye de adlandırılan ve vücudun kan oluşturan sisteminde beliren habis yani kötü huylu bir hastalıktır. Bu hastalık kanın oluşturulduğu yer olan kemik iliği içinde belirir ve genellikle henüz olgunlaşmamış beyaz kan hücrelerinin aşırı miktarda üretilmesiyle (lökosit) kendini belli eder.
allojenik kemikiliği nakli	Kök hücrelerinin bir bağışçıdan diğer bir insana nakledilmesi. Allojenik kemikiliği nakli için ön şart, bağışçıyla bağışı alan insanın doku özelliklerinin büyük ölçüde uyuşması ve örtüşmesidir. Nakledilecek kök hücreler, kandan veya kemik iliğinden elde edilir.
anamnez	Hastalık geçmişi, öyküsü; hastalık belirtilerinin gelişmesi; hastalığın mevcut durumu ve geçmişiyle ilgili bilgilerin tümü. Doktorun hastasıyla yapacağı anamnez konuşmasında, şikayetlerinin başlaması, seyri ve risk faktörleri (örneğin irsi hastalık durumu söz konusu olup olmadığı) sorulur, araştırılır ve açıklanır.
antikor	Vücuda giren yabancı maddelere (antigenlere) karşı savunma reaksiyonu olarak vücudun oluşturduğu maddelerdir (proteinlerdir); bunlar antigenleri hedef alırlar.
B-lenfositler	Lenfositlerin bir alt grubudur; kemik iliğinde (İngilizcesi: bone marrow) oluşurlar; hastalık unsur ve tetikçilerinin tanınmasından ve bunlara karşı antikor oluşturulmasından sorumludurlar.
beyin zarları	Beyni koruyacak şekilde saran bağ dokusu kesitleridir. Üç kat beyin zarından sonra kafatası kemiği beyni dışarıya karşı korur. Omurilik bölgesine ulaşan bu üç kat beyin zarı, yine üç kattan oluşan omurilik zarına dönüşür; bu zar bir deri gibi merkezi sinir sisteminin diğer kesimlerini korur.
bilgisayarlı tomografi	Röntgenle diyagnostik teşhis yöntemidir; görüntüleme metodudur. Vücudun bir kısmının veya bir organın çeşitli açılardan çekilen röntgen filmlerinin bilgisayar destekli değerlendirilmesini sağlar. Bu yöntemle vücudun değişik kesimlerinden tomogram denilen uzunlamasına veya çapraz kesit görüntüleri elde edilir.
damar	Test kan damarları, vücutta dolaşan kanın kalbe ulaşmasını sağlarlar. Venler (atardamarlar) kullanılmış, oksijenden fakir kanı dolşarımdan alıp kalbe götürürler, akciğer dolaşımına ait damarlar (atardamarlar) ise oksijenden zengin kanı kalpten organlara götürürler.



diyafram	Akciğerlerin altında yer alan ince bir kastır; karın ve göğüs boşluklarını birbirinden ayırır ve solunumu destekler.
ekokardiyografi	Kalbin ultrasonla muayenesi; Kalp fonksiyonunu değerlendirmek hedefiyle ultrasonla yapılan bir muayenedir; bundan kasıt, kalp kapakçıklarının konumunu, kalp kasının duvar kalınlığını, pompalanan kanı hacmini vesaire ölçmektir.
elektrokardiyografi	Kalbin elektriksel aktivitesini ölçme metodu.
enfeksiyon	Örneğin bakteri, virüs ve mantar gibi en küçük organizmaların vücuda girip orada çoğalmaları. Vücuda giren bu organizmaların özelliklerine ve kişinin savunma durumuna göre enfeksiyonları takiben değişik enfeksiyon hastalıkları oluşabilir.
enjeksiyon	Vücuda çabuk bir şekilde (infüzyona kıyasla) bir iğne sokarak bir sıvı içinde çözülmüş ilaçların (örneğin damardan, kastan, cildin altından) vücuda zerk edilmesi.
fiziksel muayene	Bedensel (fiziksel muayene), tanı yani teşhise yönelik muayenelerin önemli bir unsurudur. Vücudun bazı organlarını ellelemek veya dinlemek ve ayrıca bazı refleksleri kontrol etmek şeklinde gerçekleşir. Amaç olası hastalık belirtilerinin, hastalığın ve seyrinin tespitidir.
genetik	Genlerin irsilik yani kalıtsallık özelliği; irsiyet
görüntüleme yöntemleri	Vücudun iç kesimlerinden görüntü elde edilmesini sağlayan muayene metodları. Bunların bazıları örneğin ultrasonografi ve röntgen muayeneleri, bilgisayar tomografisi, manyetik rezonans tomografisi ve sintigram metodlarıdır. Bunların bazıları örneğin ultrasonografi ve röntgen muayeneleri, bilgisayar tomografisi, manyetik rezonans tomografisi ve sintigram metodlarıdır.
HIV	İngilizce "human immunodeficiency virus" (insanda immün zayıflığı oluşturan virüs) teriminin baş harfleri. HIV retrovirüsler cinsinden virüslerdir. Bulaşıcı bir hastalıktır, bulaştıktan sonra genelde birkaç yıl süren inkubasyon devresi sonunda AIDS hastalığı oluşturur (İngilizcesi: acquired immunodeficiency syndrome). İmmün sisteminde zayıflık yaratan bu hastalık henüz iyileştirilememektedir.
Hodgkin lenfomu	Lenfatik sistemin habis huylu bir hastalığıdır; malign (kötü huylu) lenfom türlerinden biridir; çocuk ve genç yaşlarda görülen habis huylu hastalıkların takriben % 5 kadarını oluşturur.



immünolojik		Vücudun savunma sisteminin yapısını ve fonksiyonları (immün sistemi) ile ilgili; organizmaya yabancı ve vücuda özgü madde ve dokuları tanıma ve bunlarla mücadele mekanizmasını içerir.
infüzyon		Genellikle bir damar kateteri yoluyla uzun süreli olarak sıvıların serum şeklinde vücuda zerk edilmesi. İnfüzyon vücuda örneğin su, elektrolit, protein ve/veya ilaçların yoğun bir terapi çerçevesinde verilmesinde kullanılır.
intratekal		sinir suyu kanalının / likör alanının içine doğru; Bu kanal, beyin-omurilik sıvısını (likör) içerir.
intratekal uygulaması	kemoterapi	Beyin omurilik sıvısının bulunduğu spinal kanal içine (omurga kanalı içine) hücre büyümesini engelleyen ilaçların (sitostatik ilaçlar) verilmesi işlemi
intravenöz		damar içine
kan grubu		Kanı oluşturan maddelerin, kan ve diğer doku hücrelerindeki hücre zarlarının irsi ve genellikle stabil yani dayanıklı yapısal özellikleri (örneğin AB sıfır kan grubu). Kan maddelerinin her naklinden önce, örneğin lösemili veya anemili hastalarda, bağışlanan kanın grubunun, hastanın kanıyla uyuşup uyuşmadığı kontrol edilmelidir; aksi takdirde uyuşmazlık ve kabullenmeme reaksiyonu olabilir. Kan uyuşmazlığı halinde, kendisine kan nakli yapılanın kırmızı kan parçacıkları, nakledilen kanın serumuna temas edince pıhtılaşır ve topaklanır (antigen antikor reaksiyonu).
kan nakli		Tam kanın veya kanın bazı maddelerinin (örneğin eritrosit veya trombosit konsantrasyonunun) bir bağışçıdan diğer bir insana nakledilmesi.
kemik iliği		Kan oluşturulan yer. İçi boş kemiklerin içini dolduran (örneğin omurga, leğen ve bacak kemiklerinde, kaburgalarda, göğüs ve köprücük kemiklerinde bulunan) süngerimsi ve çok kanlı bir doku. Kemik iliğindeki ilkel kan hücrelerinden (kan kök hücrelerinden) olgun kan hücrelerinin tüm çeşitleri oluşur.
kemik iliği biyopsisi		Hücre muayenesi amacıyla kemik iliği dokusundan numune alınması. Bu biyopside zımba benzeri özel bir alet yardımıyla içi boş, kalınca özel bir iğneyle kemiğe ve kemik iliğine girilir, takriben 2 cm uzunluğunda silindir şeklinde bir doku numunesi alınır. Bu cerrahi müdahale, narkoz altında gerçekleştirilir. Kemik iliği biyopsisi, kemik iliği ponksiyonuna ek olarak veya şayet bu yöntemle incelenmeye yeterli doku numunesi alınması mümkün görünmüyorsa, onun yerine esas işlem olarak gerçekleştirilebilir. Kemik iliği biyopsisi, kemik iliği ponksiyonunda



	<p>olduğu gibi, genellikle leğen kemiğinin arka kısmından numune alınarak gerçekleştirilir. Bu bölgede kemik iliği ancak ince bir kemik tabakasıyla ciltten ayrılmış şekilde bulunmaktadır. Dolayısıyla büyük bir risk söz konusu olmadan örnek alınması gerçekleştirilebilir.</p>
kemoterapi	<p>Organizmadaki tümör hücrelerinin frenlenmesi amacıyla kemoterapötik veya sitostatik denilen türden ilaçların kullanılması.</p>
kök hücre nakli	<p>Kan oluşturan (hematopoetik) kök hücrelerin kemoterapi yoluyla ön hazırlanmalarından, ışınlanmalarından veya immünsuprasyondan sonra alıcıya nakledilmesi. Kök hücreleri kemik iliğinden veya kan damarlarından elde edilirler. Kemik iliğinden elde edilen kök hücrelerin nakline kemik iliği kök hücre nakli denir. Kan damarlarından elde edilen kök hücrelerinin nakline ise perifer kök hücre nakli denir. Nakledene yani bağışlayana bağlı olarak iki kök hücre nakli şekli bulunmaktadır: Allogen ve otolog kök hücre nakli.</p>
lenf düğümleri	<p>Vücudun kendine has korunma sistemine ait küçük organlar; mercimek veya fasülye büyüklüğündeki bu organlar vücudun birçok yerlerinde görülürler. Vücut doku sıvısının (lenf sıvısı) filtreleme istasyonları olarak görev yaparlar; immün (bağışıklık) sisteminin hücrelerini bulundurlar.</p>
lenfatik sistem	<p>Lenfatik damarlar, lenfatik damar kökleri, lenfatik boğumlar, lenfatik dokular (bağ dokusu, mukoza ve bezelerdeki lenfositler) ve lenfatik organlar (dalak, genizdeki bademcikler, kemik iliği, timüs bezesi) için kullanılan toplam terimdir.</p>
lenfoblastlar	<p>Lenfositlerin ilkel (kontrolden çıkmış ve habisleşmiş) öncül (genç) hücreleri.</p>
lenfom	<p>Değişik nedenlere bağlı olarak lenf düğümlerinde görülen şişkinliklere verilen isim.</p>
lenfositler	<p>Akyuvar denilen ve vücudun savunmasından, özellikle virüslere karşı korunmasından sorumlu beyaz kan parçacıklarının bir alt grubu. B ve T lenfositler bulunmaktadır. Bunlar kemik iliğinde oluşturulurlar, ama ancak lenfatik doku içerisinde (örneğin lenf boğumlarında, dalakta, timüs bezesinde) tam işlev görecektir şekilde olgunlaşırlar. Lenf yollarıyla kana karışırlar ve orada esas görevlerini yerine getirirler.</p>
likör	<p>Sıvı; bu terim daha çok beyin ventrikülleri hücreleri tarafından oluşturulan beyin omurilik sıvısı anlamında kullanılır. Likör sıvısı,</p>



		<p>beyni ve omuriliği içine alır, zedelenmelerden korur ve besin maddeleriyle besler.</p>
lomber ponksiyon		<p>Bel kemiğindeki omurga kanalına bir iğneyle girilip beyin omurilik sıvısından (likör) örnek numune alınması işlemidir; örneğin kötü huylu hücre bulunup bulunmadığını araştırmak için, veya lumbal kanal içerisine intratekal tedavi çerçevesinde ilaçların zerk edilmesi amacıyla veya basınç düşürülmesi hedefiyle uygulanan bir tedavi şeklidir.</p>
lösemi		<p>Vücudun kan oluşturma sisteminin kötü huylu bir hastalığıdır ve çocuk ve gençlerde en sık rastlanan kanser türüdür (takriben % 33). Kötü huylu hücrelerinin oluştukları yerlere göre lenfoblastik veya miyeloid lösemi diye bir ayırım yapılır. Lösemiler çocuk ve gençlerde çoğunlukla akut seyrederler (akut lösemi).</p>
Louis-Bar sendromu		<p>Kalıtsal bir hastalıktır. Belirtilerinden bazıları özellikle şunlardır: Merkezi sinir sisteminde (MSS) dejenerasyon, immün sisteminde etkilenme (immün bozuklukları), daha yüksek kanser riski, göz damarlarında ve vücut yüzeyindeki (ciltteki) kılcal damarlarda genişleme (telangiektasia). Merkezi sinir sisteminin dejenerasyonu çeşitli nörolojik arızalara sebep olur, örneğin hareket bozuklukları (ataksi) ve anormal göz hareketleri gibi. İmmün arızası ise, sıkça tekrarlayan enfeksiyonlara yol açar.</p>
manyetik tomografisi	rezonans	<p>Bir görüntüleme metodudur; organizmanın iç kesimlerinin ışınlama yapmaksızın görüntülenmesini sağlar. Manyetik alanlar yardımıyla vücudun kesitler halinde görüntüleri oluşturulur. Bu kesit resimleri yardımıyla birçok organların ve organ değişikliklerinin değerlendirilmesi mümkün olur.</p>
mediastinum		<p>Göğüs alanının, iki akciğer kanadı arasında ortada kalan kesimi.</p>
merkezi sinir sistemi		<p>Beyni ve omuriliği kapsar; perifer sinir sisteminden ayrıdır. Vücudun merkezi entegrasyon, koordinasyon ve regülasyon organıdır; dış hislerin işlenmesine ve organizmanın kendi ürettiği uyarıların işlenmesine hizmet eder.</p>
moleküler		<p>Molekül düzeyi ile ilgili.</p>
oral		<p>Ağızla ilgili; ağızdan.</p>
peteşi		<p>küçük ve nokta şeklinde cilt veya mukoza tabakasında görülen kanamalar; hastalığa veya tedaviye bağlı olarak gelişen trombosit (kan pulcuğu) sayısındaki azalma (trombositopeni) sonucu ortaya çıkarlar.</p>



ponksiyon	Vücuttan örneğin içi boş bir iğneyle diyagnostik veya tedavi amacıyla sıvı akıtılması veya doku numunesinin alınması.
pozitron emisyon tomografisi	Kanserlerin tanısında ve metastazlarının gösterilmesinde kullanılan sintigrafik Tümörlerin gösterilmesi için radyoaktif olarak işaretlenmiş şeker içerikli bir madde kullanılır. Tümörler sağlıklı dokulara göre daha yüksek metabolizmaya sahip olduklarından, bu şeker içerikli madde tümör dokusu tarafından tutulur.tümör dokusu tarafından tutulan radyoaktif maddenin gönderdiği sinyaller PET SCANNER denilen özel bir kamera ile kaydedilir ve daha sonra film- tomografi olarak basılabilir.
prognoz	Öngörü; hastalığın olası gelişmesine yönelik tahmin veya beklenti; tedavi başarı öngörüsü.
prognoz faktörleri	Hastalığın muhtemel gelişmesini kestirebilmeye yardımcı öngörü faktörleri.
radyoaktif ışınlar	Radyoaktif maddelerin çekirdek parçalanması sonucu ortaya çıkarlar. Stabil olmayan atom çekirdeği olan maddeler spontan olarak ortama enerji vererek değişime uğrarlar. Ortaya çıkan enerji, iyonize ışın olarak (enerjiden zengin parçacık veya gama ışını) olarak serbestleşir.
radyoterapi	Kötü huylu hastalıkların tedavisi amacıyla iyonize edici ışınların kontrollü kullanılmaları.
remisyon	İyileşme hedefine ulaşmaksızın bir kanser hastalığının belirtilerinin geçici olarak azalması veya kaybolması.
residif	Residif olmak; iyileştikten sonra bir hastalığın yeniden ortaya çıkması, nüksetmesi.
röntgen	Röntgen ışınları kullanarak organların veya organ kesimlerini görüntüleme yöntemi.
semptom	hastalık belirtisi
sistemik	vücudun tümünü kapsayan
sitolojik	Hücre yapısı ve fonksiyonları ile ilgili.
sitoredüktif	Sito, hücre ile ilgili anlamındadır; redüktif ise, azaltıcı anlamındadır; dolayısıyla sitoredüktif, hücre sayısını azaltıcı anlamında bir sözcüktür.
sitostatik	Hücre büyümesini frenleyici ilaçlar. Değişik ve özellikle bölünerek çoğalan kanser hücrelerinin metabolizmasına etki ederek bu kötü



		<p>huylu hücreleri imha eder ve veya bunların çoğalmasını önler veya önemli boyutta frenler.</p>
T-lenfositler		<p>Lenfositlerin bir alt grubudur; timüs bezesinde oluşurlar; hücreyel immün yanıtta sorumludurlar; virüs ve mantar enfeksiyonlarında önemli bir korunma görevi yerine getirirler ve diğer hücrelerin (örneğin granulositlerin) aktivitelerini yönlendirirler.</p>
tedavi araştırmaları	iyileştirme	<p>Hastaların en iyi düzeyde tedavisini hedefleyen ve aynı zamanda tedavi imkanlarının iyileştirilmesine ve geliştirilmesine yarayan kontrollü klinik araştırmaları. Terapi iyileştirme araştırmaları bir yandan hastayı iyileştirme şansını arttırmayı hedefler, öte yandan tedaviye bağlı yan ve geç etkilerin azaltılmasını sağlamaya çalışır.</p>
timüs bezi		<p>Tiroid bezinin altında, soluk borusunun önünde bulunan ve lenfatik sisteme ait bir organdır. Vücudun kendine özgü savunma sisteminin bir parçasıdır; ocuk yaştayken savunma sisteminin oluşturulmasına katkıda bulunur; ergenlikten itibaren küçülür ve önemi azalır.</p>
tümör		<p>Tümör, iyi huylu (benign) veya kötü huylu (malign) türleri bulunan urlardır.</p>
tümör lizis sendromu		<p>Genellikle tümör hücrelerinin büyük miktarda parçalanması veya örneğin bir kemoterapi sonrasında çok sayıda tümör hücresinin birden telef olması sebebiyle oluşan bir metabolizma değişikliğidir. Serum içinde üre asidi, potasyum ve fosfat konsantrasyonunun artması ve kalsiyum konsantrasyonunun azalması şeklinde belirtileri vardır; akut böbrek yetmezliğine sebep olabilir.</p>
ultrasonografi		<p>Muayene edilecek organlara cilt üzerinden ultrason denilen ses dalgaları yöneltilerek görüntü elde etme yöntemidir. Ses dalgaları, doku ve organ sınırlarında yani bitim noktalarında geri yansır (refleksiyon edilir), bir alıcı tarafından alınıp bilgisayara iletilir ve bu suretle görüntü elde edilir.</p>
virüsler		<p>Kendine has metabolizması bulunmayan enfeksiyonlu hastalık partikeli. oğalabilmek için konak hücreye ihtiyaç duyar; buna çoğu zaman hastalık tetikleyici olarak etki eder ve enfeksiyonlara yol açar (Latince virüs, zehir veya sümük, ifrazat anlamındadır).</p>
WHO sınıflaması		<p>Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen ve çeşitli (kötü huylu) hastalıkların sınıflandırılmasına (klasifikasyonuna), teşhisine ve farklarını tesbit etmeye yarayan uluslararası standartlar.</p>
Wiskott-Aldrich sendromu		<p>Kan pıhtılaşmasında ve vücudun immün sisteminde arızaya sebep olan doğuştan gelen bir hastalıktır. Belirtilerinden bazıları</p>



şunlardır: Cilt kanamaları, daha yüksek enfeksiyon yatkınlığı, ekzama benzeri cilt değişiklikleri ve alerjik reaksiyonlara yatkınlık.

yüksek doz kemoterapi

Kanserli hücrelerin hepsini imha etmek hedefiyle hücre büyümesini frenleyici bir veya birden fazla ilacın (sitostatiklerin) yoğun ve yüksek bir dozajda vücuda zerkedilmesi. Bu işlem esnasında kemik iliğindeki kan oluşturma sistemi de bundan zarar gördüğünden, bu tedavinin ardından hastanın kendisinden alınan (otolog) veya bir bağışçıdan alınan (allogen) kan kök hücrelerinin nakli gerekmektedir.