

Çocukluk Çağında Hodgkin Dışı Lenfomaların Özellikleri

SEVGİGÖZDAŞOĞLU *

Hodgkin dışı lenfomalar farklı klinik, sitolojik ve immünolojik özellikler gösteren heterojen bir grup hastalıktır^{1,2,18}. Çocukluk çağında en sık görülen malign hastalıklar sırasıyla lösemi, santral sinir sistemi tümörleri ve malign lenfomalardır (Tablo:1)^{3,11,12,13}.

Dış Kaynaklı yayınlara göre, lenfomalar çocukluk çağı malign tümörleri arasında üçüncü sıklıkta görülmektedir. Bütün çocukluk kanserlerinin yaklaşık % 10'unu ve çocukluk çağı lenfomalannın yaklaşık %60'ını oluşturur^{1,2,11,18}.

Kliniğimizde 1964'den itibaren tanı konan ve izlenen malign hastalıklı olguların analizinde ise, lenfoma grubu lösemiden sonra ikinci sırayı alan hastalık olarak dikkati çekmektedir (Tablo: 2)¹. Lenfoma grubu içinde ise, Türkiye'de Hodgkin hastalığı en sık olarak görülmekte ve üç tıp merkezinden toplanan 15 yaş altındaki malign lenfomaların % 50-% 52'sini oluşturmaktadır¹.

ÇOCUKLUK ÇAĞI HODGKİN DIŞI LENFOMALARDA ÖNEMLİ OLAN NOKTALAR:

Çocukluk yaşlarında Hodgkin dışı lenfomalar, çoğunlukla diffüz olarak görülmekte ve hücre diferansiyasyonunun az olduğu yada undifferansiye

histolojik tiplerin sık gözleendiği dikkati çekmektedir. Glatstein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çocukluk yaşlarında nodüler lenfomanın nadir olduğu ve % 97 oranında diffüz lenfoma gözleendiği bildirilmektedir⁷. Yapılan diğer bir çalışmada ise, nodüler biçimin % 9 oranında saptandığı yayınlanmıştır¹⁸. Bu özellikler çocukluk çağında Hodgkin dışı lenfomada prognozun çok ağır olduğunu ve olguların lösemiye benzer biçimde yoğun kemoterapiyle tedavi edilmeleri gerektiğini göstermektedir.

Eckhardt'a göre, histopatolojik olarak iyi ve kötü prognoz kriterleri aşağıdadır.

Tablo 1

Tümör	İngiltere %	Avustralya %	Afrika %
Lösemi	293	36	7
S.S.S. Tümörü	17	20	13
Lenfomalar	9	11	50
Kemik ve yumuşak doku sarkomları	14	83	15
Nöroblastoma ve diğer nöral krest tümörleri	73	83	2
Wilm's tümörü	53	63	73
Retinoblastoma	3	03	73
Teratoma	4	5	1
Over	03	03	2
Testis	1	03	1
Karaciğer	03	1.0	13
Diğerleri	83	2.0	4

(Jones P.G. ve Campbell P.E'den 1976)

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabüim Dalı öğretim Üyesi

Tablo 2*Türk çocuklarında Malign tümörler*

	% Oran	Olgu Sayısı
— Lösemiler	44.59	272
— Lenfomalar	3 U 0	194
— Neuroblastoma	5.90	36
— Wüm's Tümörü	4.59	28
— Medulloblastoma	2.95	18
— Retinoblastoma	2.46	15
- Rabdomyosarkom	1.64	10
- Teratoma	1.31	8
— Ewing Sarkoma	0.49	3
— Plasmotoma	0.16	1
— Histiocytosis-X	2.95	18
— Malignant Hemangioendotelyoma	0.16	1
— Anaplastik Kanser	0.33	2
— Angiofibroma	0.16	1
- Tiroid Kanseri	0.16	1
- Hepatoma	0.16	1
- Liposarkom	0.16	1

TOPLAM: 610 (1981)

Kliniğimizde son 15 yıl içinde izlenen olguların değerlendirilmesi..

İyi Prognoz	Kötü prognoz
Nodüler büyüme	Diffüz büyüme
İyi differansiyasyon	Az Differansiyasyon
Lenfoid hücrelerin bulunuşu	Lenfoid hücrelerin yokluğu
Histiositlerin olmaması	Histiositlerin olması ⁴ .

Hodgkin dışı lenfomalar, erkek çocuklarda daha çok görülmekte ve erkek çocuklarda hastalık kız çocuklara göre daha ağır seyretmektedir. Erkek/Kız oranı 3/1 yada 2/1 oranı şeklindedir. Bu durumun nedeni kesinlikle bilinmemenle beraber Purtilo tarafından X'e bağlı resessif lenfoproliferatif bir sendrom tanımlanmıştır. Bu sendromda, mutant gen X kromozomu üzerindedir ve tutulan erkek çocuklar fenotipik olarak B- hücreli proliferasyonu gösterirler ve bunlarda Epstein-Barr virusuna Karşı, immiin yanıtta bir yetersizlik söz Konusudur. Bu nedenle, erkek çocuklarda lenfomanın daha çok görülmesinin nedeni Kısmen Epstein-Barr virus ve öteki onkojenlere Karşı X'e bağlı bir gene bağlı duyarlık yüzünden olabilir^{13, 14}

Hodgkin dışı lenfomalarda, tümörün anatomik lokalizasyonu da çok önemlidir. Mediastinal kitlesi olan hastaların prognozu çok ağırdır.

Çocukluk çağında Hodgkin dışı lenfomalann 1/3'ünde tümör supradiyaframatik lözalizasyon gösterir. Bu grupta mediastinal kitle % 60-% 70 oranında görülmeKtedir. Grubun özellikleri;

1- Diffüz lenfoblastik histolojiyi gösterirler.

2- T- hücreli yüzey işaretleri taşırlar.

3- Uzak yerlere yayılım vardır, % 90 oranında lösemi^ 50 oranında santral sinir sistemi tutulması gelişir.

4- Bu grupta T-hücreli Lenfoblastik Lösemi arasındaki ilgi de dikkat çekicidir. Bazı araştırmacılar T-hücreli lenfoblastik lösemi ile T-lenfomasının aynı hastalığın farklı klinik prezantasyonlan olduğunu ileri sürmektedirler¹⁵.

İnfradiyaframatik Hodgkin dışı lenfomalı çocukların % 75'inde inoperabl kitle vardır. Bu grubun özellikleri;

1- Diffüz undifferansiye histoloji gösterirler.

2- B-hücreli yüzey işaretlerini taşırlar.

3- Lokal rekürrens fazladır.

Hodgkin dışı lenfomalarda tek ilaç ile oluşan tam remisyon yüzdesi genellikle çok düşüktür^{11, 16}. Bu nedenle tek ilaçtan çok, kombinasyon kemoterapisi etkilidir. Çocuklarda, Hodgkin dışı lenfomalar hızla ilerleyen ve prognozun ağır olduğu bir hastalık grubudur. Bu nedenle Hodgkin dışı lenfomalarda ilk yapılacak kombinasyon kemoterapisi dikkatle seçilmelidir. Hodgkin dışı lenfomada prognozu etkileyen en önemli faktör, erken başlayan enerjik bir Kombinasyon kemoterapisidir. Tedavi ile hasta 1-2 ay içinde tam remisyona girerse ve tedavi başladıktan sonra bir

yıl içinde disseminasyon veya rekürrens olmazsa, prognoz oldukça iyidir. Kemik iliği ve santral sinir sistemi nüksleri prognozun ağır olduğunu gösterir^{17,18}.

Hodgkin dışı lenfomaların lösemiye transformasyonları histolojik tipe bağlı olarak % 15-% 70 oranında görülmektedir^{7,13}. Lösemi gelişirse, hasta lösemi olarak tedavi edilmelidir¹³.

Uygun bir kombine kemoterapi ile çocukluk çağında Hodgkin dışı lenfomada % 80-% 82 oranında 2 yıl yaşam süresi elde edilebilir¹⁵.

Hodgkin dışı lenfomalar grubunda olan Burkitt lenfomasında 14 q + marker kromozomu vardır. Bunun sekizinci kromozomun terminal bandının translokasyonu sonucu olduğu ileri sürülmektedir. Burkitt dışında, B hücre proliferasyonu ile birlikte olan bazı lenfomalarda da bu kromozomal değişiklik gösterilmiştir¹¹. Lenfomalar kalıtsal veya edinsel immün sistem bozuklukları olan kişilerde yüksek oranlarda görülmektedir¹¹.

Çocukluk çağı Hodgkin dışı lenfomaların başlıca özellikleri Tablo 3 'de toplanmıştır.

Tablo 3
Hodgkin dışı Lenfomalarda Önemli Noktalar

- Diffüz ve az differansiye
- Erkek çocuklarda daha çok ve prognoz ağır
- Tümörün yeri (Mediastinal kitle)
- İlk tedavi
- Burkitt lenfomasında 14 q +
- İmmün yetmezlikle birlikte olması

Lenfomaların geliştiği immün yetmezlik durumları Tablo 4 'de verilmiştir. Bu immün yetmezlik durumlarında % 57 oranında lenfoma gelişmekte, ikinci sıklıkta lösemi, üçüncü sıklıkta ise epitelyal kanserler görülmektedir¹.

HODGKİN DIŞI LENFOMALARDA KLİNİK EVRELER VE ÖNEMİ:

Kanserde klinik evrelerin saptanması büyük bir önem taşımaktadır. Klinik evrelerin saptanması; hasta, doktor ve klinik araştırmacı açısından çok önemlidir ve prognozla yakından ilgilidir. Klinik evreye göre tedavi planlanır ve prognoz hakkında aileye bilgi verilir. Yeni tedavi şemalarının klinikte uygulanmasında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, hastaların homojen gruplarda toplanmaları açısından da klinik evreler önemlidir.

Hodgkin dışı lenfomalarda prognoz çok ağır olduğundan, vakit geçirmeden kombine kemoterapinin uygulanması gerekmektedir. Bu nedenle mümkün olduğu kadar en kısa sürede hastanın içinde bulunduğu

klinik evre saptanmalıdır. Anamnez ve fizik muayeneden sonra, klinik evreleri saptamak için laboratuvar incelemeleri yapılır (Tablo 5).

Tablo 4

Lenfoma ile birlikte olan İmmün Yetmezlikler

- Ataksi - Telenjektazi
- Wiskott - Aldrich sendromu
- Chediak - Higashi sendromu
- Bruton hastalığı
- (X—Linked Hipogammaglobulinemi)
- Selektif Ig A Eksikliği
- Kombine immün yetmezlik
- X—Linked lenfoproliferatif sendrom

İlk yapılacak laboratuvar incelemesi tam kan sayımı, trombosit sayımı ve formüldür. Periferik yayma dikkatle incelenmeli ve Hodgkin dışı lenfoma ön tanısı olan hastada yaymada blast olup olmadığı araştırılmalıdır.

Mediastinal, hiler, perikardial ve plevral tutulmayı saptamak amacıyla postero-anterior ve lateral akciğer grafileri çekilir. Hodgkin dışı lenfomadan şüphe edilen, özellikle mediastinal kitlesi olan çocuklarda kemik iliği yapılmalıdır. Kemik iliği tanıya yardımcı olabilir-

Tablo 5

Hodgkin Dışı Lenfomalarda Klinik Evrelerin Saptanmasında Yapılan İncelemeler

A— Zorunlu İncelemeler:

- 1- Tam kan sayımı, trombosit sayımı, formül
- 2- Akciğer grafisi (postero-anterior ve lateral)
- 3- Kemik iliği aspirasyon ve biopsisi
- 4- Lomber ponksiyon
- 5- Karaciğer fonksiyon testleri
- 6- Üre ve kreatinin
- 7- Ürik asid düzeyi

B— Klinik duruma göre yapılan incelemeler (Zorunlu olmayan):

- 1- Tüm kemik sintigrafisi
- 2- İntravenöz piyelografi
- 3- Gastrointestinal sistemin baryumla incelenmesi.
- 4- Myelografi
- 5- Tomografi
- 6- Lenfanjiografi (endikasyonu ender)
- 7- Serum elektrolit düzeyleri

Hodgkin dışı lenfomalarda cerrahinin rolü sınırlıdır ve tümörden yapılan biopsiden ibarettir. Abdo-

minal kitle ile gelen hastalarda laparotomi; biopsi için veya bazı çocuklarda tedavi amacıyla yapılabilir. Burkitt lenfomasında abdominal tümörün % 90'ından fazlasının çıkarıldığı hastalarda prognozun iyi olduğu bildirilmektedir.

Exsploratris laparotomi yapılması gerekiyorsa, Karaciğer ve regional lenf nodlarından (para-aortik nodlar vb.) biopsi alınır. Klinik evrelendirme için splenektomi önerilmemektedir^{7,10,13,15}.

Hodgkin hastalığı için önerilen Ann Arbor KlasiğiKasyonu çocukluk çağı Hodgkin dışı lenfomaların klinik evrelendirilmesinde uygun değildir ve bazı eksiklikleri vardır.

- 1- Çocukluk çağı Hodgkin dışı lenfomalarda, rölaps paterni bilinmemektedir.
- 2- Prognoz tümörlerin görüldüğü anatomik bölgelerin sayısı ile saptanamaz. örneğin; soliter mediastinal Kitleli olan hastada prognoz ÇOK ağırdır.
- 3- Bazı pediatrik lenfomalar Kökenini lenf nodundan veya lenf nod grublarında almamaktadır.

Bu nedenlerle çocukluk çağı Hodgkin dışı lenfomalarda, Murphy ve Wollner'in yaptığı sınıflandırma KuUandırmadır (Tablo 6)^{4,12,18},

Burkitt lenfomasında, tümörün çeşitli özellikleri göz önüne alınarak, farklı bir sınıflandırma önerilmiştir.

Bu sınıflandırmaya göre;

- A- Karın dışında tek bir yerde tümör
- B- Karın dışında multipl tümörler
- C- Abdominal tümör
- D- Abdominal tümör ve karın dışında birden fazla yerde tümöral kitleler.
- AR- Evre C, cerrahi girişim ile tümörün % 90'ından

Tablo 6

Çocukluk Çağı Hodgkin Dışı Lenfomalarda Klinik Evreler

Evre I	Tek ektranodal tümör veya tek bir anatomik bölgede nodal tümör (mediastinum ve abdomen dışında)
Evre II	Regional nodal tutulma ile birlikte tek ektranodal tümör. Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla bölgede nodal tümör. Diyaframın aynı tarafında regional nodal tutulma ile birlikte veya birlikte olmayan iki ektranodal tümör. Mesenterik nodal tutulma ile birlikte veya birlikte olmayan primer gastrointestinal sistem tümörü. (Tümör çoğunlukla ileoçekal bölgededir.)
Evre III	Diyaframın altında ve üstünde, iki ektranodal tümör. Diyaframın altında ve üstünde iki veya daha fazla nodal bölgede tümör. Bütün primer intratorasik tümörler (mediastinal, plevral, timik) Primer, yaygın intraabdominal tümör.
Evre IV	Başlangıçta santral sinir sistemi ve veya kemik iliği tutulması ile birlikte yukardaki klinik evrelerden biri.

dan fazlasının çıkarıldığı durum

Çocukluk çağı Hodgkin dışı lenfomalarda birçok nokta karanlıktır ve araştırmaya açıktır. Yapılacak araştırmalar sonucu, Hodgkin dışı lenfomalarda, tümör hücrelerinin fonksiyonel ve immünojenik karakterleri bu lenfo-proliferatif hastalıkta klinik heterojeniteyi gösterecek; patogenezin daha iyi anlaşılmasına ve tedavi planının daha güzel yapılmasına yol açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bonadonna G. et al.: Phase I and preliminary phase II evaluation of adriamycin (NSC 123127). Cancer Res. 30,2572, 1970.
2. Brecher ML, Sinks LF et al.. Non-Hodgkin's lymphoma in children Cancer, 41:1997, 1978.
3. Çavdar AO , Gözdaşoğlu S, Arcasoy A, Topuz 0. and Babacan E.: High frequency of Hodgkin's disease in Turkish children. New Istanbul Contr Clin Sc 11, 31, 1974.
4. Devita VT Jr, Hellman S., Rosenberg SA.: Cancer Principles and practice of oncology, JB Lippincott Company Philadelphia, Toronto 1982.
5. Eckhardt S: Advances in the therapy of non-Hodgkin's lymphoma recent results in cancer research Ed. R Gross and KD Hellriegel Springer-Verlag 69:63, 1979.
6. Freman C, Berg JW, Culter SJ.: Occurence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 29. 252, 1972.
7. Glatstein E, Kim H et al: Non-Hodgkin's lymphomas VI. Results of treatment in childhood. Cancer 34: 204, 1974.
8. Gottlieb JA. et al: Chemotherapy of malignant lymphoma with Adriamycin. Cancer Research 33. 3024, 1973.
9. HutterJJ, Favara BE et al.: Non-Hodgkin's lymphomain children Correlation of CNS disease with initial presentation. Cancer 36:2132, 1975.
10. Jones PG., Campbell PE.: Tumours of infancy and childhood. Blackwell Scientific Publications. Oxford, London 1976

11. Mulvihill J.J., Miller RW, Fraumeni JF Jr.: Genetics of Human Cancer. Raven Press, New York 1977
12. Murphy SB, Frizzera G., Evans A.E.: A study of childhood non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 36: 2121, 1975.
13. Nathan DG, Oski F.A.: Hematology of infancy and childhood WB Saunders Company Philadelphia, London Toronto 1974.
14. Purtilo D.T.: Prevalence of Burkitt's lymphoma in males. The New Eng. Jour of Med 295,1484,1976
15. Weinstein HJ, Link M.P.: Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. Clinics in Haematology 8: 699, 1979.
16. Wintrobe M.M.: Clinical Hematology Seventh Edition Lea and Febiger 1974
17. Wollner N.: Burchenal J.H. et al.: Non-Hodgkin's lymphoma in children. A comparative study of two modalities of therapy Cancer 37: 123, 1976.
18. Wollner N.: Non-Hodgkin's lymphoma in children. Pediatric Clinics of North America 23: 371, 1976
19. Ziegler J.L.: Treatment results of 54 Amerikan patients with Burkitt's lymphoma are similar to the African experience. New Eng. Jour of Med 297, 75, 1977.