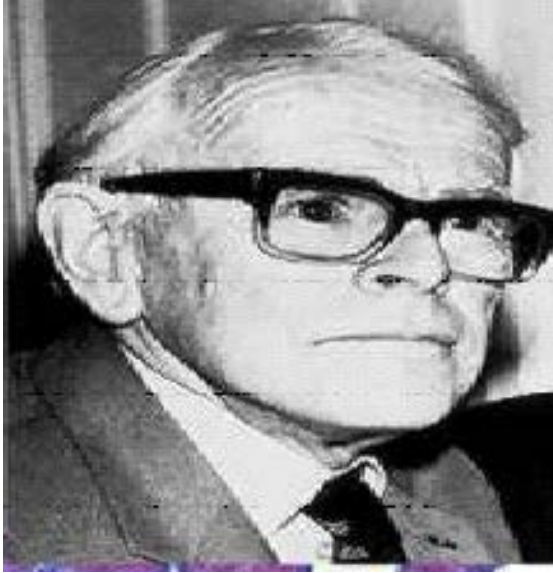
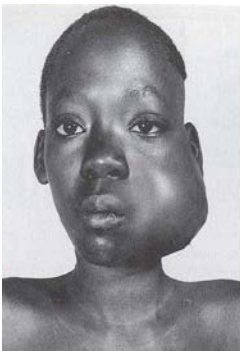


BURKITT LENFOMA

Burkitt 1958 yılında, Afrikalı çocuklarda özellikle çenede görülen, oldukça hızlı bir gelişen hemen daima ölümcül seyredabilen bir lenfoma türünü tanımlamıştır



1962'de Lurie and King hastalığının endemik karakterini ortaya koyduktan sonra **1965'de Dorfman ve 1967 ?** Burkitt Afrika kıtasının dışında erişkinlerde görülen sporadik formunu tanımladılar. 1973'de Levine iki farklı Burkitt lenfoma tanımladılar: 1) Afrika Tipi: özellikle erkek çocuklarda yaklaşık birkaç aylık başlangıç semptomlarından sonra klinik olarak tanınan formu; 2) Amerikan Tipi: özellikle erişkinlerde semptomların ortaya çıkmasından aylar sonra SSS, batın ve sıkça lösemik tutulum gösterebilen formudur .



BL, tropikal Afrika'da özellikle Uganda'nın batı Nil bölgesinde endemiktir. Endemik BL'nin insidansı malarya ile paralellik göstermektedir. Malaryanın daha az görüldüğü Uganda'nın yüksek rakımlı

bölgelerinde az görülürken, düşük sosyoekonomik düzeye sahip kırsal kesimlerde ise daha sık görülür. Uganda'daki insidansı yıllık 1 milyonda 50-100 olgudur. BL, Güney Amerika'da endemik olmamakla birlikte, Brezilya'daki insidansı Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa ile kıyaslandığında daha fazladır. BL ayrıca sporadik olarak yılda yaklaşık 200-300 olgu şeklinde A.B.D'de de görülür. AIDS'in ortaya çıkması ve AIDS ile ilişkili lenfomaların görülmeye başlanması BL insidansının artmasına neden olmuştur. Levine¹⁶ ve ark. AIDS hastalarının %4-10 'unda lenfoma geliştiğini bildirmişlerdir. AIDS hastalarında görülen tüm lenfomaların %20-40'ının BL olduğu belirlenmiştir¹⁷⁻²⁰. BL, intravenöz ilaç bağımlılığı ve transfüzyon ilişkili ve seksüel geçişli AIDS'te sık görülür. BL nedeni olarak gösterilen faktörlerden biri (Özellikle endemik Afrika formunda) EBV enfeksiyonudur. EBV ve BL arasındaki ilişki çeşitli araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir. Endemik BL'lı hastalarda, geçmişte EBV enfeksiyonu geçirdiklerine dair serolojik kanıt bulunmaktadır. Bu hastalardaki anti-EBV antikor titreleri kontrol gruplarındaki titrelere oranla daha yüksek pozitif bulunmuştur.

Endemik BL hızlı büyüme gösteren bir malignitedir. Iversen ve ark. ortalama potansiyel doubling time'ı 25.6 saat, gerçek doubling time'ı 66 saat olarak bulmuşlardır. Hücre siklusu zamanı yaklaşık 26 saat bulunurken, timidin labeling index %17 bulunmuştur. Büyüme fraksiyonunun %90-%100 olması istirahattaki hücre popülasyonunun çok az hatta hiç olmadığı şeklinde yorumlanmış. BL aşırı proliferatif aktivite gösterir. Bu aktivite kemoterapiye duyarlılık ve etkili bir tedavi sonrası meydana gelen "tumor lysis sendromu" ile yakından ilişkilidir. Burkitt-like tip ile ilgili sitokinetik çalışma çok miktarda olmamakla birlikte, Spina ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada bu tipte görülen büyümenin endemik form ile kıyaslanabilecek aktiflikte olduğu, sporadik formun ise sitokinetik olarak daha az aktif olduğu gösterilmiştir¹.

Günümüzde, Burkitt Lenfoma (BL); endemik (örn. Afrika'da çocukluk çağında görülen tip), sporadik, kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) ile birlikte ve subendemik form (örn. Brezilya'da görülen tip) şeklinde tanımlanmaktadır².

Tablo 1: Burkitt lenfomanının klinik özellikleri				
Tip	Yaş	Cinsiyet	Tutulum bölgesi*	Evre
Endemik (Afrika)	8 (ortanca) <15 nadir	Çoğunlukla erkeklerde	Yüz, abdomen, SSS, lenf nodları, kemik iliği	İleri (%30-50)
Nonendemik (Amerikan)	10 (ortanca) >15 (%25)	Çoğunlukla bayanlarda (≤ 15 yaş)	Abdomen (en sık ileoçekal bölge ve overler), lenf nodları, SSS	İleri (yaklaşık %60)
AIDS ilişkili	Genç erişkin	Çoğunlukla erkeklerde	Lenf nodları, kemik iliği	İleri (yaklaşık %75)

AIDS: Kazanılmış İmmünyetmezlik Sendromu; SSS: Santral Sinir Sistemi
* En sık tutulan bölgeden en az tutulan bölgeye doğru sıralanmıştır.

KLİNİK ÖZELLİKLER VE TANI

Endemik BL'nın kliniği sporadik BL'dan bir miktar farklılık gösterir. Tablo 1'de bazı önemli özellikleri görülmektedir. Endemik BL, genellikle çocukluk çağında görülen bir hastalıktır. Ortanca ve en sık görülen yaş, yaklaşık 8 yaş civarındır. Çoğu hastalar 6-9 yaş arasında olsada, hastalık erken çocukluk döneminde ve nadir (<5 olguda) olarak onlu yaşların sonunda ve erişkinlerde de görülebilir. Erkek/kadın oranı 2:1 ile 3:1 arasında değişmektedir^{67, 68}.

Hastalığın en çok görüldüğü bölge yüzdür (primer olarak mandibula ve sıklıkla diğer yüz kemikleri) ve hastaların %55-75'inde yüz tutulumu bulunur. İkinci sıklıkla tutulan bölge karındır. Sıklıkla overler, periton, ileoçekal bölge, mezenter, dalak, böbrekler, karaciğer ve pankreas tutulurken, %10-20 oranında ise orbital ve meningeal tutulum görülebilir. Periferik lenf nodu, testis ve kemik iliği tutulumu diğer nadir görülen lokalizasyonlardır. Abdomende sıklıkla "bulky hastalık" şeklinde tutulum görülür. Eğer abdomen tutulumu varsa, tanı esnasında çok sayıda tutulum bölgesi tesbit edilir. Tanı sırasında hastaların %30-50'sinde ileri hastalık gözlenir³.

Hastalığın Amerika'daki durumunu Levine ve ark. ortaya koymuşlardır⁴. Sporadik BL ABD'de genellikle Afrika'ya oranla daha ileri yaşlarda ve çok nadir olarak 50'li ve 60'lı yaşlarda görülür. Ortanca görülme yaşı 10, ortalama yaş ise 12'dir. Hastaların 1/3'ünden fazlası 15 yaş üstündedir. 13 yaş altında

erkek/kadın oranı 3:1 iken, 13 yaş ve üstünde bu oran eşittir.

Sporadik BL'da, en yaygın görülen tutulum bölgesi abdomendir (sindirim organları, özellikle ileoçekal bölge; genitouriner organlar, özellikle 13-21 yaş arasındaki bayanlarda overler; mezenter; periton ve abdominal lenf nodları). Kemik iliği, kan, plevra veya periferik lenf nodu tutulumu (özellikle servikal) sıktır. Baş-boyun bölgesinde hastalığın görülme oranı %10-15 arasında değişir ve sıklıkla çene, nazofarinks ve tonsiller tutulur. SSS tutulumu hastaların %10-15'inde tesbit edilir. Memeler, yüz dışında diğer kemikler ve toraks diğer tutulum yerleridir. Sporadik BL'lı hastaların %60-70'inde tanı sırasında ileri hastalık görülür. AIDS ilişkili BL genellikle ileri evrelerde karşımıza çıkar. Sporadik BL ile karşılaştırıldığında nodal tutulum veya karaciğer yada deri tutulumu daha fazladır¹⁹. Nadiren, BL gebelik sırasında da görülebilir.

Burkitt benzeri SNCL'de, hastalık sıklıkla extranodal (özellikle GIS tutulumu) olarak görülür⁷⁴. Bununla birlikte, kemik iliği tutulumu ve periferik nodal hastalık da nadir değildir^{56, 58, 63}. Non-Burkitt SNCL bir pediatrik yaş grubu hastalığı olarak bilinsede, erişkinlerde de (özellikle AIDS ile ilişkili olduğu zaman) görülebilir.

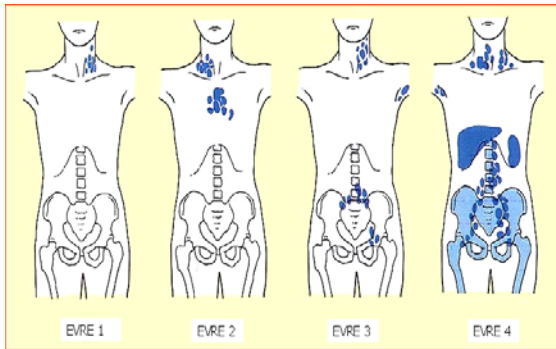
BL'nın ayırıcı tanısı hastalığın tutulum karakteri ve yerine göre değişiklik gösterir. Ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken hastalıklar; diğer non-Hodgkin lenfomalar, Hodgkin hastalığı, akut lösemiler, Wilm's tümörü, nöroblastom, gastrointestinal ve over tümörleri, embriyonel rabdomyosarkom,

retinablastom, osteosarkom, plasmasitom, Ewing sarkomu, benign tümörler ve reaktif lenfadenopatidir. Histolojik ayırıcı tanıda diğer lenfomalar (özellikle kötü diferansiye lenfositik lenfoma, lenfoblastik lenfoma, andiferansiye lenfoma ve büyük hücreli lenfoma), akut lenfoblastik ve myeloid lösemi, extraosseöz Ewing sarkomu ve embriyonel rabdomyosarkom göz önünde bulundurulmalıdır.

EVRELEME VE TANISAL ÇALIŞMALAR

Verilen kemoterapi hastalığın evresine bakmaksızın tedavinin ana dayanağını oluşturduğu için evreleme hastalığın prognozunu belirlemede kemoterapiye göre daha yararlıdır. Ziegler ve ark.'nın geliştirdiği evreleme sistemi Tablo 2'de sunulmuştur. Nonendemik hastalıkta, hastalar iyi risk (evre A, B, AR) ve kötü risk (evre C ve D) gruplarına ayrılabilir⁵. Bundan başka diğer klasik Ann Arbor evreleme sistemide kullanılmaktadır (Resim).

Evre	Tanım
A	Tek extra-abdominal tutulum
B	Multiple abdominal tutulum,
C	İntraabdominal tümör,
D	Multiple extra-abdominal tutulum ile birlikte intraabdominal tümör
AR	Evre C tümörün >%90 cerrahi rezeksiyonu



Öykü ve fizik muayeneyi takiben; biyokimyasal testler (özellikle kreatinin, ürik asid ve laktat dehidrogenaz düzeyi), akciğer grafisi, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, lumbar ponksiyon (lösemik fazda değilse)

evreleme için yapılması gereken işlemler arasındadır. Tedavinin mümkün olduğu kadar erken başlanabilmesi için evreleme hızlı bir şekilde yapılmalıdır. Diğer yardımcı tetkikler abdomen CT ve USG'dir. Galyum-67 sintigrafisinin evrelemede yararı olduğu gösterilse de 24, 48 ve 72 saatlik çekimleri nedeniyle tedavide gecikmeye neden olabileceği için çok tercih edilmemektedir^{77, 78}. SSS tutulumu olan hastalarda Magnetik Rezonans (MR)'ın yararı olabileceği bildirilmiştir. Positron Emission Tomography (PET)'in BL'da pozitif olduğu yayınlanmıştır

BL'da bazı laboratuvar değerleri sıklıkla anormal olarak bulunmuştur. Cohen ve ark. 41 hastayı 46 tedavi öncesi epizodda izlemiş (bunların 29'u ilk tedavi öncesi) ve %59 hastada artmış LDH düzeyleri (>600 IU/L), %33 hastada hiperürisemi (>8 mg/dl) ve %15 hastada azotemi (kreatinin >1,6) tesbit etmişlerdir. Kalsiyum ve fosfat düzeyinde tedavi öncesi bozulma -rutin olarak olmasada- meydana gelebilir. Daha önce değinildiği gibi, özellikle endemik formunda EBV'ye karşı antikor titreri pozitifdir. Lösemik form ile karşımıza çıkan BL'da hematolojik anormallikler sık görülür.

PROGNOZ

1970'lerde, endemik veya sporadik BL'lı çoğu hastada siklofosfamide dayalı kemoterapiler ile tam remisyona elde edilmiş ve kür sağlanmıştır. Endemik BL'da tam remisyona sonrası relaps oranı %50 idi. Relaps oranı evre arttıkça artmaktaydı. Olweny ve ark. endemik BL'da evre A'da hastaliksız sağkalımı %80, evre B'de %50, evre C'de %45 ve evre D'de %23 bulmuştur. Evre AR'de 13 hasta arasında relaps oranını %85 bulmuşlardır. Evre A, B, C, D arasında evre arttıkça hastaliksız sağkalımın azaldığını görmüşlerdir (Evre A'da %86, B ve C'de %50, D'de %25). Relaps oranı %85 gibi yüksek bir değer olsada, en uzun süreli sağkalım %56 gibi bir değerle AR evresindeki hastalarda görülmüştür. Bu hastalarda ortanca relaps süresi kabaca 3 ay olarak bulunmuş ve 1 yıl boyunca relapsın nadir olduğu görülmüştür. Tam yanıt alınan 201 hastada 6 yıl boyunca 3 relaps görülmüştür.

1970'lerde NCI'de kombine kemoterapi protokolleriyle tedavi edilen sporadik BL'lı hastalarda evreye göre ayarlanmış tedavi sonuçları endemik BL'nın tedavi sonuçları ile benzer bulunmuştur^{6,7}.

Aynı tarihlerde Levine ve ark.nın⁸ 200 Amerikan BL'lı hasta arasında değişik tedavi yaklaşımları denenerek yaptıkları çok merkezli çalışmanın sonuçları bir önceki çalışmalara göre daha kötü bulunmuştur. Bu çalışmada ortanca toplam sağkalım 7,4 ay, 2 yıllık toplam sağkalım %33 idi. Evrelere göre 2 yıllık toplam sağkalım Evre A'da %47, evre B'de %27, evre C'de %33, evre D'de %25 idi. Bu seride yalnızca 2 hasta evre AR idi. A.B.D'deki diğer bir BL serisinde, 25 hastanın ortanca sağkalımı 10.5 ay olarak bulunmuştur.

Daha yakın zamanlı verilerde ise toplam tam yanıt oranı %70-90 arasında değişmektedir. Uzun süreli hastaliksiz sağkalım yaklaşık %50, toplam sağkalım –iyi riskli hastalarda daha fazla olmak üzere-%80'dir. Sonuçlar yüksek riskli erişkin hastalarda (laktat dehidrogenaz >1000 IU/L, kemik iliği tutulumu, lösemik faz, meningeal tutulum) daha kötü, çocuklarda daha iyi bulunmuştur. Erişkinlerin tedaviye iyi yanıt verdiği çalışmalar genelde son zamanlarda yayınlanmış ve bu yanıtın kompleks kemoterapi rejimlerine bağlı olduğu düşünülmüştür. HIV pozitif hastalardaki tedaviye yanıt ve relaps oranları benzer bulunsada, sağkalım oranları infeksiyöz komplikasyonlar ve komorbid hastalığa bağlı daha düşük tesbit edilmiştir.

TEDAVİ

1. CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi; bulky abdominal tümörü olan hastaların tedavisinde önemli bir role sahiptir. Tümörün %90'ı çıkarılabilirse hastalık evresi C'den AR'ye geriler. 1970 ve 80'li yıllarda yapılan çalışmalarda abdominal kitlesi cerrahi olarak çıkarılabilen hastaların prognozlarının çıkarılamayanlara kıyasla daha iyi olduğu gözlenmiştir⁹. Sağkalımlar arasındaki farkın anlamlı olması, cerrahinin terapötik yararı olduğunu göstermektedir. Kemoterapiye yanıt, relaps olasılığı ve tümör lizis sendromunun direkt olarak tümör yükü ile orantılı olması bu yararın nedenini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, bu iyi terapötik yanıtın daha iyi durumdaki hastaların cerrahiye alınarak, daha kötü prognozlu hastaların cerrahi dışı bırakılması ile meydana gelme olasılığı da tartışma konusu olmuştur.

Mayo Klinik'ten alınan retrospektif bilgiler abdominal BL'lı küçük bir hasta grubunda yapılan “debulking” cerrahisinin

belirgin bir yarar sağlamadığını göstermiştir⁸⁸. Murphy ve ark.¹⁰ bulky abdominal kitlesi olan pediatrik hastalarda tek başına yoğun kemoterapinin etkili bir tedavi şekli olabileceğini bildirmişlerdir. Fransa'dan alınan retrospektif veriler, bu görüşü desteklemektedir. Shamberger ve Weinstein¹¹, cerrahi rezeksiyonun sınırlı ileoçekal ve mezenterik tutulumu olan ve bağırsak obstrüksiyonu ve karın ağrısı ile gelen hastalarda yapılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Libya'dan alınan verilerde, cerrahi rezeksiyon hastalık lokalize ve mobilse önerilmektedir.

Debulking cerrahisi ile ilgili verilerin retrospektif ve kontrolsüz çalışmalar olması nedeniyle, cerrahi rezeksiyon işlemi cerrahinin riskleri göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Cerrahinin bilinen risklerine ek olarak, rezeksiyon sonrası kemoterapinin geciktirilmesine bağlı kitlenin tekrar büyümesi veya geciktirilmemesine bağlı kötü yara iyileşmesi ve sekonder infeksiyon da akılda tutulması gereken önemli sorunlardır. Nadir görülen diğer önemli bir riskde cerrahi sırasında görülen malign hipertermidir⁹³. BL'da görülen cerrahi komplikasyonlar Kemeny ve ark. tarafından tanımlanmıştır⁸⁷.

2. RADYOTERAPİ

Günlük bölünmüş dozlar şeklinde verilen radyoterapinin primer BL tedavisinde büyük bir etkinliği yoktur. Bu sınırlı etkinlik tümörün hızlı büyümesi ve hastalığın hızlı yayılması ile yakından ilişkilidir. Küçük bir hasta grubunda “superfraksiyon” tedavisi (günde 3 tedavi seansı) kullanılmış, fakat bu yaklaşım daha sonraki çalışmalarda kabul görmemiştir. Radyasyon dozlarındaki çeşitlilik, tümör yeri ve büyüklüğü ve daha önce uygulanan tedaviler sonuçları etkilemektedir. Evre AR, C veya D'deki hastaların kemoterapi rejimlerine düşük doz (19 gün boyunca 21 Gy)'da batın ışınlanması eklenmesi lokal relapsları önlememektedir⁵. Kranyospinal ışınlama BL'nın meningeal yayılımının önlenmesinde tek başına etkili bir profilaksi olmamaktadır¹². Kranyal ışınlama meningeal BL'nın tedavisinde belki intratekal kemoterapi ile birlikte verilebilir. Bu uygulamada radyasyon tedavisinin terapötik etkinliği ve toksisitesi net değildir. SNCL'de radyasyon tedavisinin olası endikasyonları; bulky SSS hastalığı, spinal kord basısına neden olan bulky kitleler,

superior vena kava obstruksiyonu, trakeal obstrüksiyon ve faringeal obstrüksiyondur.

3. KEMOTERAPİ

Kemoterapi, BL'da evreden bağımsız majör tedavi şeklidir. Tek başına ya da diğer kemoterapötik ajanlarla kombine yüksek doz siklofosfamid rejiminin etkili bir tedavinin köşetaşı konumunda olduğu düşünülmektedir. Yüksek doz siklofosfamid ile endemik BL'lı hastalarda %80-95 tam yanıt sağlanmıştır⁷.

Sporadik BL'da kombinasyon rejimlerinin daha üstün olduğu görünmektedir. Farklı rejimlerle yapılan çalışmalarda yüksek yanıt oranları sağlanmıştır. Tablo 3'de erişkinlerde kullanılan dört kemoterapi rejimi görülmektedir. 1970 ve 80'lerde kullanılan NCI¹³ ve Stanford¹⁴ kemoterapi rejimleri benzerdir. Temel olarak siklofosfamid ve SSS profilaksisine (Stanford rejiminde bulky hastalığa radyoterapi) dayalı CHOP (siklofosfamid, hidrokortizon, vinkristin ve prednizon) tipi rejimlerdir. Vanderbilt¹⁵ rejiminde siklofosfamid dozu artırılmış ve yüksek doz etoposid kullanılmıştır. Vanderbilt rejiminin ikinci siklusunda tedaviye doksorubisin (adriamisin) eklenmiştir. İyi prognozlu hastalarda bu rejimin tedavi sonuçları prognozda iyileşme sağlarken, kötü prognozlu hastalardaki iyileşme daha çok yüksek doz siklofosfamid yaklaşımına bağlanmıştır. Bu rejimdeki alkilleyici ajan dozlarının etkinliği, daha düşük doz siklofosfamid kullanılan MACOP-B (metotreksat, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prednizon ve bleomisin) rejimi ile desteklenmiştir. 1989-1996 yılları arasında yapılan NCI çalışmasında uygulanan daha kompleks ve daha yoğun bir tedavi rejimi ilgi konusu olmuştur¹⁶. CODOX-M/IVAC adı verilen bu kür dönüşümlü verilen siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve yüksek doz metotreksat ile ifosfamid, etoposid ve yüksek doz sitozin arabinoziden oluşmaktadır. Bu rejim 21 çocuk ve 20 erişkinden oluşan 41 kişilik hasta grubunda %95 tam yanıt sağlamıştır. Erişkinlerde %100 tam remisyona sağlanmış ve hastaların 2 yıl boyunca remisyonda kaldığı gözlenmiştir. Çocuklarda ise tam yanıt oranı %90 ve 2 yıllık hastaliksız sağkalım %85 bulunmuştur. LMB protokolü uygulanan 64 hasta arasında yapılan bir Fransız çalışmasında tam yanıt oranı %89 ve 3 yıllık sağkalım %74 olarak tesbit edilmiştir.

Pediyatrik yaş grubunda, çocukluk çağı lenfomaları için düzenlenmiş "LSA₂-L₂" tedavi rejimi yüksek doz siklofosfamid kullanıldığı çalışmalara göre daha az etkili bulunmuştur¹⁰². "St. Jude total tedavi B" rejimi adı verilen diğer bir pediyatrik rejim ile kemik iliği ve SSS tutulumu olmayan hastalarda %93 tam yanıt elde edilmiş ve 2 yıllık hastaliksız sağkalım %81 bulunmuştur. Fakat, kemik iliği ve SSS tutulumu olan 10 hastadan 2'sinde uzun süreli sağkalım tesbit edilmiş ve LDH düzeyi 1000 IU/L'nin üzerinde olan hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım %36 bulunmuştur. Başka çalışmalarda da bu çalışmayla benzer sonuçlar alınmıştır¹⁰³. Bu rejimin bir varyantı olan ve yüksek doz sitozin arabinozid kullanan diğer bir çalışmada da olumlu sonuçlar alınmıştır.

Diğer bir pediyatrik protokol; Fransız "LMB 89" protokolüdür. Bu tedavide, hastalık yaygınlığına göre 6 veya 7 yoğun tedavi rejimi kullanılır. Bu tedavi stratejisi ile, 51 hastadan 47'sinde tam yanıt sağlanmış ve bu hastalardan 45'i 9 ay gibi kısa bir izlem süresi boyunca remisyonda kalmıştır. Bu rejim ile tedavi edilen 51 hastanın 30'u periferik lösemik fazda, 20'si SSS tutulumu olan ve 42'si LDH düzeyi normalin iki katından fazla olan hastalardı. Yine 6 tedavi rejiminden oluşan bir önceki protokol (LMB 84)'de SSS tutulumu olmayan 216 hastada %78 hastaliksız sağkalım sağlandığı göz önünde bulundurulduğunda, LMB 89 protokolünün daha üstün olduğu görülmüştür. Benzer sonuçlar "LMB 86" çalışması ve Children's Cancer Group lenfoma rejimi (Orange) ile de görülmüştür^{106, 107}. Daha önce bahsedilen CODOX-M/IVAC rejimi ile çocuklarda mükemmel sonuçlar alınmıştır.

Nonmyeloablative tedavi iyi-risk hasta grubunda etkili iken, yüksek LDH düzeyi, SSS ve kemik iliği tutulumu olan hastalarda başarısızlığa uğramaktadır. Refrakter hastalarda, yüksek doz kemoterapiyi takiben yapılan otoplastik kemik iliği transplantasyonu SSS tutulumu olsa dahi az bir hasta grubunda remisyona sağlamıştır¹⁷. Relaps olan ve parsiyel remisyona sağlanan yüksek riskli hastalarla ilgili yapılan çalışmalardan alınan veriler, ilk remisyona sağlanan bu gibi yüksek riskli hastalarda otoplastik kemik iliği transplantasyonunu desteklemektedir¹⁰⁹⁻¹¹⁵. Bu gibi verilerin cesaret verici olması nedeniyle yüksek doz kemoterapi sonrası yapılan otoplastik kemik iliği veya kök hücre

transplantasyonunun kemoterapiye duyarlı fakat relaps olmuş hastalarda, kabul edilebilir bir tedavi şekli olduğuna dair yayınlar artmaktadır. %16'sı BL veya lenfoblastik lenfoma olan 370 hasta ile yapılan Fransız çalışmasında tam yanıt sağlanan hastalarda

yapılan otolog kök hücre naklinin standart konsolidasyon tedavisine üstünlüğünün olmadığı vurgulanmıştır¹⁸.

Tablo 91-3: Erişkin Burkitt Lenfoma (SNCL) tedavisi için seçilen kemoterapi rejimleri

Kaynak	Rejim	Hasta sayısı	Tam yanıt	DFS	Yüksek riskli hastalarda sağkalım
NCI ¹³	Siklofosfamid, Vinkristin, Adriablastin, Prednizon, İT MTX, İT ARA-C	72*	89	56	%30, LDH>1000 IU/L, Kemik iliği pozitif %33 yaygın intra-abdominal
Stanford ¹⁴	Siklofosfamid, Vinkristin, MTX, Abdominal kitle 10 cm'den büyükse radyoterapi	18	71	67	%38 Evre D %20 LDH>500 IU/L
Vanderbilt ¹⁵	(1. siklus) Siklofosfamid, Etoposid, Vinkristin, Bleomisin (MTX ile SSS profilaksisi)	20	85	60	Sağkalım risk faktörlerine göre gruplandırılmamış
NCI ^{86, 101} (CODOX-M/IVAC)	(2. siklusda adriamisin eklenir) CODOX- M (İT ARA-C, İT MTX, MTX, Vinkristin, Adriamisin) IVAC ile dönüşümlü (Yüksek doz ARA-C, İfosfamid, İT MTX, etoposid)	41	95	92	Evre IV hastalarda %80 hastaliksiz sağkalım (Kemik iliği veya SSS)

* 33 Çocuk, 39 erişkin ; MTX: Metotreksat; ARA-C: Sitozin Arabinozid; İT: İntratekal

Tam yanıt sağlanamayan hastalarda sıklıkla kısmi yanıt sağlanır. Bu durumdaki hastalara yüksek doz tedavi ile transplantasyon yapılmadıkça uzun süreli sağkalım beklenmez. İleri hastalığı olan hastalarda erken ölüm, tam remisyon sağlanamaması, tam yanıt sonrası relaps görülebilir. Multiple siklus kemoterapi sonrası tam yanıt sağlanan hastalarda, remisyon sonrası 1 veya 2 siklus kemoterapiye devam etmenin herhangi bir üstünlüğü yoktur. AIDS ile ilişkili BL kemoterapiye duyarlı olsada sağkalım sonuçları kötüdür. Tam yanıt oranları %50, ortanca yaşam süreleri 1 yıldan azdır. Agresif tedavinin başarısı net olarak gösterilememiştir¹⁹

Meningeal Hastalık

Meningeal hastalık; SNCL'de, eğer SSS profilaksisi yapılmazsa karşımıza çıkan önemli bir problemdir. SSS profilaksisi yapılmayan endemik BL'da %31 oranında tek başına SSS relapsı, %21 oranında SSS ve kemik iliği relapsı meydana gelir²⁰. SSS profilaksisini içeren çağdaş rejimlerin kullanılmaya başlanması ile bu problemin sıklığında azalma

görülmüştür. Haddy ve ark. 4 NCI protokolü ile tedavi edilen 120 hastayı gözden geçirmişler ve 17 hastada (%14) SSS hastalığı tesbit etmişlerdir. Bu hastalardan 5'inde uzun süreli relapsız sağkalım ve 1'inde ilk relaps sonrası uzun süreli hastaliksiz sağkalım gözlemişlerdir. Tedavide intratekal metotreksat ve sitozin arabinozid kullanılmıştır. 12 hastada SSS relapsı görülmüş ve bunlardan 3'ünde radyoterapi içeren tedaviyle uzun süreli sağkalım saptanmıştır. SSS tutulumu için risk faktörleri arasında kemik iliği tutulumu ve yüksek laktat dehidrogenaz düzeyi olduğu görülmüştür. SSS profilaksisi, SSS relaps oranını %28'den %8'lere düşürmüştür.

Tümör Lizis Sendromu

Hastalık tanısı sırasındaki kötü prognostik faktörler; ileri evre hastalık, yüksek serum laktat dehidrogenaz düzeyi, yüksek ürik asid düzeyi ve yüksek EBV antikor titreleridir¹¹⁹. Amerikan BL'da, EBV viral kapsid antijenine karşı düşük antikor titreleri ve EBV maruziyetinin 13 yıldan fazla olması da kötü prognostik faktörler içerisinde sayılır. Bu

parametreler genel olarak tümör kitlesi ile ilişkilidir²¹.

Tümör kitlesi sadece tümör reziztansı oluşturması nedeniyle değil, aynı zamanda tümör lizis sendromu riski açısından da kötü prognoz göstergesidir. Bu risk ayrıca serum biyokimyasal parametreleri ile de korelasyon gösterir. LDH düzeyi 1500 IU/L ve üzerinde olan hastalarda tümör lizis sendromu riski daha yüksektir²². Tümörün çok hızlı yıkılması özellikle daha öncesinde prerenal azotemi varsa hiperkalemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, laktik asidoz, hiperürisemi ve azotemiye neden olur. Tedavi sonrası görülen azotemi kalsiyum, fosfat, ürat, ksantin ve hipoksantin kristallerinin intrarenal birikimine sekonder gelişebilir. Bu durumda bazı hastalarda böbrek yetmezliği, bazılarında ise hipokalsemi veya hiperkalemi ya da her ikisine bağlı ani ölüm meydana gelebilir. Bu riski azaltmak için bulky hastalığı olanlarda tedavi öncesi rezeksiyona ek olarak, bol hidrasyon yapılması (gerekirse diüretik kullanımı) ve allopurinol verilmesi önerilmektedir. İdrar alkalinizasyonu tübüler kalsiyum fosfat birikimine neden olabileceği için, ancak bol hidrasyon ve allopurinol ile ürik asid seviyeleri kontrol altına alınırsa yapılmalıdır. Tümör lizis sendromunun tanısını erken koymak için yüksek riskli hastalarda biyokimyasal parametreler daha sık tekrarlanmalıdır. Bazı hastalarda potasyum düzeylerini kontrol altına almak için dializ uygulanabilir.

TEDAVİ ÖZETİ

SNCL tanısı konulduğunda acil olarak tedaviye başlanması gerekir. İyi hidrasyon sağlanmalı ve böbrek fonksiyonları normal sınırlar içinde tutulmaya çalışılmalıdır. Cerrahi tedavi; sınırlı, mobil ve kolay rezeke edilebilecek tümörlere uygulanmalıdır. CT tümörün yeterince rezeke edilip edilemeyeceği hakkında fikir verebilir. Overler, omentum veya ince bağırsaklara sınırlı tümör, retroperitoneal tümörlere göre daha kolay rezeke edilebilir. Cerrahi sonrası kemoterapiye ne zaman başlanacağı konusu tartışmalıdır. Postoperatif rezidüel kitle kalmamış ve cerrahi sonrası serum LDH düzeyleri normal sınırlara dönmüşse tedavi 10-14 gün kadar geciktirilebilir. Eğer kitle tam olarak çıkartılamaz ve LDH düzeyleri düşmezse kemoterapiye sekonder infeksiyon riski göz önüne alınarak daha erken başlanabilir.

Erken dönem endemik hastalıkta tek başına yüksek doz siklofosamid yeterli olabilir. İleri hastalık ve sporadik BL'daki veriler, erişkinlerde CODOX-M, pediatrik yaş grubunda total tedavi B ve LMB-89²³ kombine kemoterapi protokollerinin daha etkin olduğunu göstermektedir. Radyoterapi SSS tutulumu olmadıkça, BL'nın primer tedavi seçeneği değildir. Radyoterapi tedavi yetersizliğine bağlı gelişen lokal problemlerin palyatif çözümünde de yararlıdır.

ÖNEMLİ NOT: BURKITT LENFOMADA KULLANILAN ÖNEMLİ PROTOKOLLER AŞAGIDA VERİLMİŞTİR. LÜTFEN BASKI VS HATASINDAN KAYNAKLANACAK HATALARDAN DOLAYI İLGİLİ LİTERATÜRDEN KONTROL EDİNİZ!!!!

REFERANSLAR

- 1.Hutchison RE, Murphy SB, Fairclough DL, et al. Diffuse small noncleaved cell Iyphoma in children, Burkitt's versus non-Burkitt's types: result from the pediatric Oncology Group and St. Jude Children' s Research Hospital. Cancer 1989;64:23-8.
- 2.Jaffe ES, Diebold J, Haris NL, et al. Burkitt's Lymphoma: a single disease with multiple variants:the World Health Organization classification of neoplastic disease of the hematopoietic and Iymphoid tissues. Blood 1999;93:1124
- 3.Nkrumah FK, Perkins IV: Burkitt's Lymphoma: a clinical study of 110 patients. Cancer 1976;37:671-6.
4. Levine PH, Connelly RR, Berard CW, et al. The American Burkitt's Lymphoma Registry:a progress report.Ann Intern Med 1975;83:31-6
5. Ziegler JL. Treatment results of 54 American patients with Burkitt's Lymphoma are similar to the African experience. N Engl J Med 1977;297:75-80
- 6.Ziegler JL. Management of Burkitt's Lymphoma: an update. Cancer Treat Rev 1979;6:95-105.
- 7.Ziegler JL. Burkitt's Lymphoma. N Engl J Med 1981;305:735-45
- 8.Levine PH, Kamaraju LS, Connelly RR, et al. The American Burkitt's Lymphoma Registry:eight years experience. Cancer 1982;49:1016-22.
- 9.Kemeny MM, Magrath IT, Brennan MF .The role of surgery in the management of American Burkk't's Lymphoma and its treatment. Ann Surg 1982;196:82-6

10. Murphy SB, Bowman WP, Abromowitch M, et al. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell (SIg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 1986;4:1732-9.
11. Shamberger RC, Weinstein HJ. The role of surgery in abdominal Burkitt's lymphoma. *J Pediatr Surg* 1992;27:236-40.
12. Norin T. Radiation therapy in Burkitt's lymphoma of the central nervous system. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1977;16:73-80.
13. Magrath IT, Janus C, Edwards BK, et al. An effective therapy for both undifferentiated (including Burkitt's) lymphomas and lymphoblastic lymphomas in children and young adults. *Blood* 1984;63:1102-11.
14. Bernstein JI, Coleman CN, Strickler JG, et al. Combined modality therapy for adults with small noncleaved cell lymphoma (Burkitt's and non-Burkitt's types). *J Clin Oncol* 1986;4:847-58.
15. McMaster ML, Greer Jp, Greco FA, et al. Effective treatment of small-noncleaved-cell lymphoma with high-intensity, brief-duration chemotherapy. *J Clin Oncol* 1991;9:941-6.
16. Magrath IT, Adde M, Shad A, et al. Results in adults with small noncleaved cell (SNCL) lymphoma treated with a shortduration intensive chemotherapy protocol also used in pediatric patients. *Proc ASCO* 1994;13:371.
17. Philip T, Pinkerton R, Hartmann O, et al. The role massive therapy with autologous bone marrow transplantation in Burkitt's lymphoma. *Clin Hematol* 1986;15:205-17.
18. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Autologous bone marrow transplantation (ABMT) versus sequential chemotherapy in first complete remission aggressive non-Hodgkin's lymphoma(NHL): 1 st interim analysis on 370 patients (LNH87 protocol). *Proc ASCO* 1992;11:316.
19. Straus DJ. Treatment of Burkitt's lymphoma in HIV-positive patients. *Biomed Pharmacother* 1996;50:447-50.
20. Olweny CL, Katongole-Mbidde E, Otim D, et al. Long-term experience with Burkitt's lymphoma in Uganda. *Int J Cancer* 1980;26:261-6.
21. Ziegler JL, Magrath IT, Deisseroth AB, et al. Complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. *Medicine* 1981;60:218-29.
23. Philip T, Meckenstock R, Deconnick E, et al. Treatment of poor prognosis Burkitt's lymphoma in adults with the societe Française d' Oncologie pediatrique LMB protocol-a study of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNLCC). *Eur J Cancer* 1992;28A:1954-9.
24. Bernstein JI, Coleman CN, Strickler JG, et al. Combined modality therapy for adults with small noncleaved cell lymphoma(Burkitt's and non-Burkitt's types). *J Clin Oncol.* 1986 Jun;4(6):941-6
25. Soussan C, Patte C, Ostronoff M, et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood.* 1995 Feb 1;85(3):664-74
26. Longo DL, Duffey PL, Jaffe ES, et al. Diffuse small noncleaved-cell, non-Burkitt's lymphoma in adults: a high-grade lymphoma responsive to ProMACE-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1994 Oct; 12(10):2153-9
27. Lopez TM, Hagemeister FB, McLaughlin P, et al, Small noncleaved cell lymphoma in adults: superior results for stages I-III Disease. *J Clin Oncol.* 1990 Apr; 8(4):615-22.
28. Divine M, Lepage E, Briere J, et al. Is the small non-Cleaved-cell histologic subtype a poor prognostic factor in adults patients? A case- controlled analysis. *J Clin Oncol.* 1996 Jan; 14(1):240-8.
29. Todeschini G, Tecchio C, Degani D, et al. Eighty-one percent event-free survival in advanced Burkitt's lymphoma/leukemia: no differences in outcome between pediatric and adult patients treated with the same intensive pediatric protocol. *Ann Oncol.* 1997;8 Suppl 1:77-81.
22. Tsokos GC, Balow JE, Spiegel RJ, Magrath IT. Renal and metabolic

Burkitt Ve Burkitt Like Lenfomanın Tedavisi
HYPER-CVAD KÜR 1

Günler



Cyclophosphamide



300 mg/m² IV, Q12 saat, 6 doz; Toplam 1800 mg/m² *MESNA

Doxorubin

50 mg/m²



Vincristine

2 mg IV



Dexamethasone

40 mg/gün



*G-CSF (Araştırma Protokolü)



IT MTX 12 mg

IT Ara-C 100 mg

21 günde bir dönüşümlü

Burkitt Ve Burkitt Like Lenfomanın Tedavisi
HYPER-CVAD KÜR 2

Günler



MTX

1 g/m²



Ara-C

3 g/m² X4 doz; Toplam 12g/m²



12 saat sonra

Leukovorin

50 mg IV MTX'den 12 saat sonra

X takiben 15mg IV Q 6 saat, 8 doz veya MTX<0.1



*G-CSF (Araştırma Protokolü)



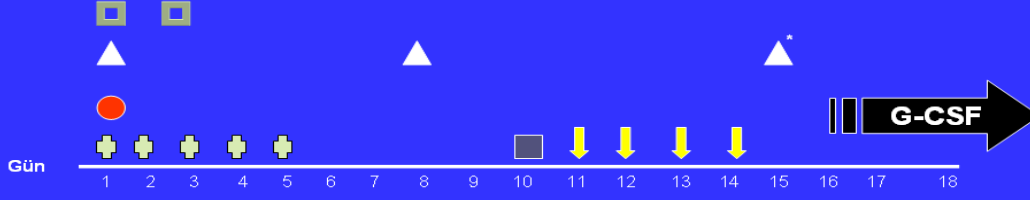
IT MTX 12 mg

IT Ara-C 100 mg

21 günde bir dönüşümlü

Burkitt Ve Burkitt Like Lenfomannın Tedavisi MAGRATH; ASCO 1994

REJİM A: CODOX-M



✚ IV Cyclophosphamide, 800 mg/m² 1.gün ,
takiben 200 mg/m² , 2-5 günler

● IV Doxorubicin, 40 mg/m²

▲ IV Vincristine, 2mg/gün
*(15. gün dozu sadece 3.kürde)

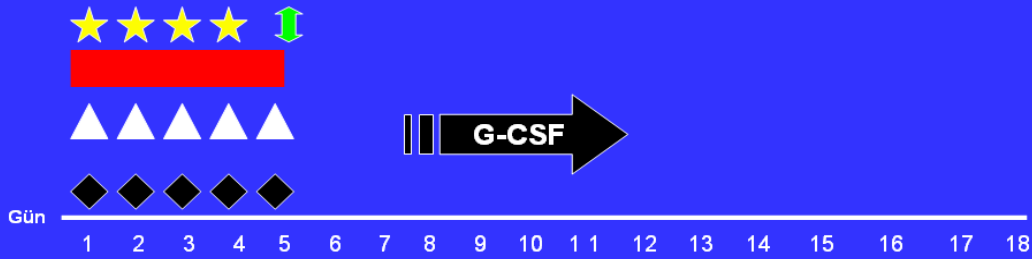
■ IT Cytarabine,70 mg

■ Methotrexate, 1200 mg/m² 1. saat,
takiben 240 mg/m²/st. , 23 st. infüzyon

↓ leucovorin 192 mg/m² MTX 36.
saatte, takiben 12 mg/m², 6 saatte
bir MTX<10⁻⁸ M' düzeyine kadar....

Burkitt Ve Burkitt Like Lenfomannın Tedavisi MAGRATH; ASCO 1994

REGİMEN B:IVAC



★ IV Cytarabine, 2 g/m² her12 saatte (4 doz)

▲ IV Ifosfamide, 1500 mg/m² ,1-5 günler

◆ IV Etoposide, 60 mg/m², 1-5 günler

■ IV Mesna, 360 mg/m² her 3 saatte

↑ IT Methotrexate, 12 mg

Tablo :Burkitt ve Burkitt Like Lenfomalarda yapılan önemli çalışmalar

Literatür	N	Tedavi	Süre	SSS Profleksisi			F/ U P	Remisyon		Toplam Yaşam (OS)	Prognoz Faktör	Geç Niüks
				IT-MTX	İV MTX& ARA-C	SSS Radtx		CR	PR			
Bernstein, JCO-1986 (Prospektif)	18	<u>CHOMP</u>	21g/ X6s Evre: A,AR 21g /X-9s Evre: C-D	Evet	3 g/m ² 10.gün	Hayır	14 ay	78%	17%	67%/ 2yıl 100% /Evre A,AR,B 46%Evre C,D; 38%/ Evre D	Evre D LDH>50 0 KI Tutulum	Hayır, >1yıl
Magrath, JCO-1996 (Prospektif)	41	89-C-41 <u>CODOX-M(A)+ IVAC (B)</u>	A,B,A,B –yüksek riskli ise A,A,A-düşük risk (12-15 weeks)	Evet	Evet	Hayır	16 ay	95%	5%	EFS 92% (%97/Evre I-III)	Evre IV LDH>35 0	Hayır, >1yıl
Soussain, Blood-1995 ²⁵ Retrospektif	65	LMB 84: 39 LMB 86: 14 Hybrid: 12	16 Hafta 25 Hafta	Evet	Evet		57 ay	89%		74% (3 yr) 58%if CNS+	Hayır, Zayıf data	1/8 >1yıl
McMaster, JCO-1991 ¹³ (Prospektif)	20 (3HIV+)	<u>CHOMP</u>	8 Hafta	7/20	Evet (200/m2)	İndolen	29 ay	85%		DFS 5 Years:60%	Hayır	15. ayda %10
Longo JCO-1990 ²⁶ Retrospektif	33 (NBL)	Promace-MOPP Promace-MOPP Flexitherapy Promace-Cytabom	X6 s	Hayır	Evet	SSS Tutulu mu+	10 yıl	82%		60%(5 yr) 88%Evre 1 51%Evre 2-4 88%PROMACE CYTABOM(n=8)	LDH>50 0 İleri hastalık	2/33 >1yıl
Lopez, JCO-1990 ²⁷ (Prospektif)	44 (12 HIV+)	81-01:17 84-30:28	15Xs (21g): alterne 3 rejim 9Xs (21g): alterne 3 rejim	Evet	Evet	Hayır	N G	80%		52% (5yr)	İleri Evre >40yaş	2 >19ay
Divine, JCO 1996 ²⁸ (vaka kontrol)	45 (SSS-) & (KI-)	LNH 84 & 87: 4x ACVBP indüksiyon 4X hd-MTX BASED	6-8Xs	Evet	Evet	Hayır	53 ay	85%	8%	53%(5yıl)	Evre III- IV PS>1 IPI	2 >55ay
Todeschini, Ann Oncol-1997 ²⁹ (Prospektif)	21	POG 8617 A:CHOP-like cycle B:HDMTX& HIDAC	6 Xs A,B alterne	Evet	Evet	Hayır	28 ay	95%		81%	NG	Hayır

