

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI HODGKİN VE NON HODGKİN
LENFOMALI OLGULARIMIZIN KLİNİK
BULGULARININ VE TEDAVİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TEZ ARAŞTIRMACISI
DR. EMEL GÜÇLÜ

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
DOÇ. DR. ZUHAL KESKİN YILDIRIM

ERZURUM 2018

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

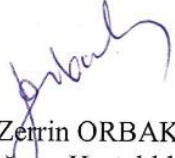
İLGİ: 29.08.2018 tarih ve 42190979-01-02/1800246656 sayılı yazınız.


TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

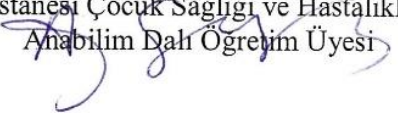
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Emel GÜÇLÜ'nün "**Çocukluk Çağı Hodgkin ve Non Hodgkin Lenfomalı Olgularımızın Klinik Bulgularının ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi**" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 05.09.2018 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.


Prof. Dr. Zerrin ORBAK
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı


Doç. Dr. Zuhale KESKİN YILDIRIM
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi


Doç. Dr. Atilla ÇAYIR
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLOLAR DİZİNİ	II
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
ONAY	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
TEŞEKKÜR.....	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2. 1. Hodgkin Lenfoma	4
2. 1. 1. Epidemiyoloji	4
2. 1. 2. Etiyoloji	5
2. 1. 3. Patofizyoloji ve Histopatolojik Sınıflandırma	8
2. 1. 4. Klinik Seyir	12
2. 1. 5. Tanısal Değerlendirme.....	15
2. 1. 6. Evreleme.....	16
2. 1. 7. Tedavi	18
2. 1. 8. Tedavinin Değerlendirilmesi	26
2. 2. Non-Hodgkin Lenfoma.....	27
2. 2. 1. Epidemiyoloji	27
2. 2. 2. Etiyoloji	27
2. 2. 3. Patofizyoloji ve Histopatolojik Sınıflama.	28
2. 2. 4. Klinik Seyir.....	29
2. 2. 5. Tanısal Değerlendirme.....	30
2. 2. 6. Evreleme	31
2. 2. 7. Tedavi	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇLAR	70
7. KAYNAKLAR	71

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Klasik HI Ve Nodüler Lenfosit-Baskın HI'de İmmünofenotipik Markırlar	9
Tablo 2. Hodgkin Lenfoma İçin Ann Arbor Sınıflaması.....	10
Tablo 3. Hodgkin Lenfoma İçin Who Sınıflaması	10
Tablo 4. Hodgkin Lenfoma İçin Tanısal alışmalar.....	16
Tablo 5. Hodgkin Lenfoma İçin Klinik Ve Evreleme Kriterleri	17
Tablo 6. Pediatrik Klasik Hodgkin Lenfoma İçin Ortak Standart Terapi Protokolleri.	19
Tablo 7. Tekrarlayan Hodgkin Lenfoma İçin Ortak Tedavi Seçenekleri	21
Tablo 8. Tedavilerin Uzun Dönem Yan Etkileri Ve İzlem nerileri	25
Tablo 9. Çocukluk ağı Non-Hodgkin Lenfoma İçin Murphy Evrelemesi	31
Tablo 10. Hodgkin Lenfomalı 71 Hastanın Cinsiyete Göre Dağılımı	37
Tablo 11. Hodgkin Lenfomalı 71 Hastanın Tümör Lokalizasyonuna Göre Dağılımı ..	37
Tablo 12. Hodgkin Lenfomalı 71 Hastanın Histopatolojiye Göre Dağılımı	39
Tablo 13. Hodgkin Lenfomalı 71 Hastanın Evreye Göre Dağılımı.....	40
Tablo 14. Hodgkin Lenfomalı 71 Hastanın Tedavi Protokolüne Göre Dağılımı.....	42
Tablo 15. Non-Hodgkin Lenfomalı 93 Hastanın Cinsiyete Göre Dağılımı.....	44
Tablo 16. Non-Hodgkin Lenfomalı 93 Hastanın Tümör Lokalizasyonuna Göre Dağılımı	44
Tablo 17. Non-Hodgkin Lenfomalı 93 Hastanın Histopatolojiye Göre Dağılımı.....	45
Tablo 18. Non-Hodgkin Lenfomalı 93 Hastanın Evreye Göre Dağılımı	45
Tablo 19. Non-Hodgkin Lenfomalı 93 Hastanın Tedavi Protokolüne Göre Dağılımı .	47
Tablo 20. Non-Hodgkin Lenfomalı Eksitus Olan 29 Hastanın Dağılımı.....	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.Hodgkin Lenfomalı Hastaların Tümör Lokalizasyonuna Göre Sağkalım Oranı	38
Şekil 2. Hodgkin Lenfomalı Hastaların B Semptomuna Göre Sağkalım Oranı.....	39
Şekil 3. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Histopatolojiye Göre Sağkalım Oranı.....	40
Şekil 4. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Evreye Göre Sağkalım Oranı.....	41
Şekil 5. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Genel Sağkalım Oranı	43
Şekil 6. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Hastalısız Sağkalım Oranı.....	43
Şekil 7. Non-Hodgkin Lenfomalı Hastaların Evreye Göre Sağkalım Oranı.....	46
Şekil 8. Non-Hodgkin Lenfomalı Hastaların Risk Gruplarına Göre Sağkalım Oranı.....	47
Şekil 9. Non-Hodgkin Lenfomalı Hastaların Genel Sağkalım Oranı	49
Şekil 10. Non-Hodgkin Lenfomalı Hastaların Hastalısız Sağkalım Oranı	50

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 04.12.2014 tarih ve 1/A numaralı kararı ile "Çocukluk Çağı Hodgkin ve Non Hodgkin Lenfomalı Olgularımızın Klinik Bulgularının ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi" konulu tez konusunun Doç. Dr. Zuhâl KESKİN YILDIRIM denetiminde araştırma görevlisi Dr. Emel GÜÇLÜ tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'na gönderilmiş, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve etik kurulun 31.05.2016 tarih ve 5 sayılı oturumunun 15 numaralı kararı ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 02.03.2016 tarih ve 2 sayılı oturumunun 10 numaralı kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiş ve karar, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Başkanlığı'na iletilmiştir.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABVD: Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin

ALCL: Anaplastic Large Cell Lymphoma (Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma)

ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz

ARA-C: Sitozin Arabinozid

BEACOPP: Bleomisin, Etoposid, Adriamisin, Siklofosfamid, Vinkristin,
Prokarbazin, Prednizon

BL: Burkitt Lenfoma

BFM: Berlin-Frankfurt-Münster

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

COG: Children's Oncology Group (Pediatrik Onkoloji Grubu)

COPP: Siklofosfamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon

CD: Cluster of Differentiation

CTX: Siklofosfamid

DLBCL: Diffuse Large B Cell Lymphoma (Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma)

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

EBNA-1: Epstein-Barr Nükleer Antijen 1

EBV: Epstein-Barr Virüsü

EFS: Event Free Survival (Olaysız Sağlıkım/Hastalıksız yaşam hızı)

FDG-PET: Floro Deoksi Glukoz Pozitron Emisyon Tomografisi

FGF: Fibroblast Growth Faktör

HIV: Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü)

HL: Hodgkin Lenfoma

HLA: Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)

I κ B: İnhibitör Kappa B

IT: İntratekal

LL: Lenfoblastik Lenfoma

LMB: Lenfoma Malignant B Type (B Tip Malign Lenfoma)

LMP1: Latent Membran Protein 1

LMP2: Latent Membran Protein 2

MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue (Mukoza İlişkili Lenfoid Doku)

MOPP: Nitrojen Mustard, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTX: Metotreksat

NF- κ B: Nükleer Kappa B

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

NS: Nodüler Sklerozan

OEPA: Vinkristin, Etoposid, Prednizon, Adriamisin

OKİT: Otolog Kök Hücre Transplantasyonu

OPPA: Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon, Adriamisin

OS: Overall Survival (Genel Sağkalım/ Genel Yaşam Hızı)

PA: Posteroanterior

PMBL: Primer Mediastinal Large B Cell Lymphoma (Primer Mediastinal Büyük B Hücreli Lenfoma)

RG: Risk Grubu

RS: Reed Sternberg

RT: Radyoterapi

SNP: Single Nucleotide Polymorphism (Tek Nükleotid Polimorfizmi)

SSS: Santral Sinir Sistemi

TGF-B: Transforming Growth Faktör-B

TLS: Tümör Lizis Sendromu

TRAF-1: Tümör Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Faktör 1

VCK: Vinkristin

VCS: Vena Kava Süperior Sendromu

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Zerrin ORBAK başta olmak üzere, değerli bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tüm hocalarıma, tezimin hazırlanması sırasındaki emek ve katkılarından dolayı tez danışman hocam Doç. Dr. Zuhâl Keskin YILDIRIM' a teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar bana her türlü desteği, sevgiyi veren sevgili babam, annem ve kardeşlerime, ayrıca tez çalışmam boyunca desteklerini üzerimden eksik etmeyen arkadaşlarıma, tüm sevdiklerime;

Ve her an ve her durumda yanımda olan, beni bir an olsun yalnız bırakmayan sevgili eşime;

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

ÖZET

Çocukluk Çağı Hodgkin Ve Non Hodgkin Lenfomalı Olgularımızın Klinik Bulgularının Ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Amaç: Lenfomalar, tüm çocukluk çağı kanserleri arasında lösemilerden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Bu nedenle takip ve tedavinin planlanmasında etiyolojik, epidemiyolojik ve diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Bu çalışmada, çocukluk çağı Hodgkin ve Non Hodgkin lenfoma tanılı olgularımızın klinik bulgularının ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Ocak 2002-Haziran 2016 yılları arasında tedavi ve takip edilen Hodgkin lenfoma tanılı ve Haziran 1998-Haziran 2016 yılları arasında tedavi ve takip edilen non-Hodgkin lenfoma tanılı olguların verileri geriye dönük olarak hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden alındı. Veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu. İstatistiksel analizler için Kaplan Meier testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p<0,05$ alındı.

Bulgular: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniğinde Ocak 2002-Haziran 2016 yılları arasında tanı konulan 71 Hodgkin lenfoma, Haziran 1998-Haziran 2016 yılları arasında tanı konulan 93 non-Hodgkin lenfoma hastası incelendi. Hodgkin lenfomalı 71 hastanın 50'si erkek, 21'i kızdı. Ortanca yaşı 9,5 (1,6-15,4) yıl olarak saptandı. Hastaların %71,8'i karışık hücreli Hodgkin lenfoma tanısı aldı. Olguların %54,9'u ileri evre (Evre III-IV) olarak tespit edildi. B semptomları hastaların %47,9'unda mevcuttu. Hastaların %4,2'sinde kemik iliği tutulumu görüldü. Hastaların %84,5'ine HD-95 protokolü başlandı. Ortalama takip süresi $88,7\pm 53,8$ (5-192) ay'dı. Hastaların 15'i (%21,1) nüks oldu. En fazla nüksün nodüler sklerozan alt tipte olduğu saptandı. Tedaviyi bırakan ve sevk edilenler dışında kalan 63 hastanın 5 yıllık genel yaşam hızı %93, hastalısız yaşam hızı %77 bulundu.

Non-Hodgkin lenfoma tanılı 93 hastanın 68'erkek, 25'i kızdı. Ortanca yaşı 5,8 (1-15,2) yıl olarak saptandı. Hastaların %51,6'sında batın, %34,5'inde yaygın tutulum mevcuttu. Non-Hodgkin lenfoma tanılı hastaların %76,3'ünün B hücre fenotipinde olduğu ve %46,2'sinin Burkitt lenfoma tanısı aldığı görüldü. İleri evre (Evre III-IV) hastalar tüm hastaların %91,4'ünü oluşturdu. Evre IV tanılı hastaların %22,6'sında kemik iliği tutulumu saptandı. Hastaların %70,9'una yıllara göre modifiye edilen NHL BFM protokolü başlandı. Hastaların 6'sında (%4,3) primer tutulum bölgesinden,

6'sında kemik iliğinden (%5,4), 1'inde (%1,1) diğer bölgelerden nüks geliştiği görüldü. Ortalama takip süresi $74,7 \pm 64,3$ (1-236) ay olup tedaviyi bırakan ve sevk edilenler dışında kalan 79 hastanın 5 yıllık genel yaşam hızı %69,9, hastaliksız yaşam hızı %54,8 olarak saptandı.

Sonuç: Hem Hodgkin lenfomada hem de non-Hodgkin lenfomada sağkalımı etkileyen en önemli faktörün nüks durumu olduğu görüldü. Tedavi ve takibi düzenli olarak yapılan Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma tanılı hastaların uzun dönem izlemlerinde sağkalım oranlarında düşüş olmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin, Non Hodgkin, lenfoma, relaps, prognoz



ABSTRACT

Evaluation of Clinical Findings and Treatment Outcomes of Our Childhood Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma Cases

Purpose: Lymphomas are second only to leukemia among all childhood cancers. Therefore, it is important to evaluate the etiologic, epidemiological and other risk factors in the planning of follow-up and treatment. In this study, it is aimed to evaluate clinical findings and treatment outcomes of our childhood Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma cases.

Materials and Methods: In this study, data of Hodgkin lymphoma cases treated and followed up between January 2002 and June 2016 and non-Hodgkin lymphoma cases treated and followed up between June 1998 and June 2016 were retrospectively obtained from patient files and hospital automation system. The data were presented in numbers and percentages. Kaplan Meier test was used for statistical analysis. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Findings: Seventy One Hodgkin's lymphoma patients diagnosed between January 2002-June 2016 and 93 non-Hodgkin's lymphoma patients diagnosed between June 1998-June 2016 in Atatürk University Medical Faculty Pediatric Hematology-Oncology Clinic were examined. Of the 71 patients with Hodgkin lymphoma, 50 were male and 21 were female. The median age was 9.5 (1.6-15.4) years. 71.8% of the patients were diagnosed with mixed-cell Hodgkin's lymphoma. 54.9% of the cases were diagnosed as advanced stage (Stage III-IV). Symptoms of B were present in 47.9% of patients. Bone marrow involvement was seen in 4.2% of the patients. HD-95 protocol was initiated in 84.5% of the patients. The mean follow-up was 88.7 ± 53.8 (5-192) months. Fifteen of the patients (21.1%) had recurrence. The most recurrent nodular sclerosing subtype was found. Other 63 patient's 5 year overall survival rate was 93% and event-free survival rate was 77% excluding the patients who stopped and left the treatment.

Of the 93 non-Hodgkin lymphoma patients 68 were male and 25 were female. The median age was 5.8 (1-15.2) years. Abdominal involvement was present in 51.6% and widespread involvement in 34.5% of the patients. It was seen that

76.3% of the patients with non-Hodgkin lymphoma were in the B cell phenotype and 46.2% were diagnosed with Burkitt lymphoma. The advanced stage (Stage III-IV) patients constituted 91.4% of all patients. Bone marrow involvement was detected in 22.6% of patients with stage IV disease. The NHL BFM protocol, which has been modified for years, was launched in 70.9% of patients. Six of the patients (4.3%) had recurrence from the primary site, 6 had bone marrow recurrence (5.4%), and 1 had recurrence from other regions (1.1%). The mean follow-up period was 74.7 ± 64.3 (1-236) months. Other 79 patient's 5 year overall survival rate was 69.9% and event-free survival rate was 54.8% excluding the patients who stopped and left the treatment.

Results: The most important factor affecting survival in both Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma was recurrence. There was no significant decrease in survival rates in the long-term follow-up of patients with Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma who were regularly followed up for treatment and follow-up.

Key words: Hodgkin, Non Hodgkin, lymphoma, recurrence, prognosis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkemizde çocukluk çağında en sık görülen kanserler sırasıyla; lösemiler, lenfomalar ve santral sinir sistemi (SSS) tümörleridir (1-3). Çocukluk çağı kanserlerinin büyük çoğunluğunu bu üç grup kanser oluşturmaktadır. Lenfomaların yaklaşık %60'ı Hodgkin dışı (NHL), %40'ı ise Hodgkin lenfoma (HL)' lardır (4).

Hodgkin lenfoma beş yaş altında oldukça nadir görülmektedir (5-8). Hodgkin lenfomanın etiyojisi bilinmemekle birlikte kimyasal ajanlar, radyasyon, sosyoekonomik şartlar gibi çevresel etmenler ile infeksiyöz ajanlar, genetik ve immünite suçlanmaktadır (4, 9,10).

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen histopatolojik alt tip nodüler sklerozan (NS), ülkemizde ise karışık hücreli HL'dir (1, 2, 4, 7, 9, 11-14). Epstein Barr Virus infeksiyonu, karışık hücreli alt tipte, %90 oranında pozitif saptanmaktadır (15, 16). Hodgkin lenfomanın bir ailenin birden fazla bireyinde görülmesi, genetik yatkınlık veya bilinmeyen bir etiyojistik ajana maruziyet ile ilişkilendirilmektedir. İnsan lökosit antijen (HLA) genotiplendirme çalışmaları, HLA allelleri ile klasik Hodgkin lenfoma arasındaki ilişkiler için güçlü kanıt sağlamaktadır (17).

Hodgkin lenfomada lenf nodlarının bir veya daha fazla grubunun ağrısız şişliği olur. Olguların çoğunluğunda servikal lenf nodları tutulur (1, 2, 9). Yapılan çalışmalar lenf nodlarının, komşuluk teorisine göre tutulduğunu ve bir lenf nodundan diğerine lenfatik kanallarla yayıldığını ortaya çıkarmıştır (1, 9, 18, 19). Hastalık nedeniyle yapılan başvuru sırasında nonspesifik olarak; halsizlik, iştahsızlık ve hafif bir kilo kaybı saptanırken, hastaların yaklaşık %20'sinde evreleme açısından önemi olan B semptomları vardır. Teşhisten önceki son 6 ay içinde vücut ağırlığının % 10'unun açıklanamayan şekilde kaybı, 3 günden fazla süren 38°C'nin üstünde devam eden ateş, gece terlemeleri B semptomlarıdır (4, 9, 15). Hodgkin Lenfoma çocukların ve adolesanların yaklaşık %80-85'inde lenf nodlarıyla sınırlı tutulum gösterir veya doğrudan lenf nodlarına ve/veya dalağa yayılımı (Evre I-III) mevcuttur. Buna karşılık Evre IV hastaların % 15-20'si akciğer, kemik iliği, kemik veya karaciğer tutulumu ile gelir (1, 2, 9).

Hodgkin lenfoma çocukluk çağı kanserleri arasında hastaliksız yaşam oranlarının yüksek olduğu grubu oluşturur (20). Tedavi planı, hastalığın evresi, tümör boyutu ve B semptomlarının olup olmamasına göre yapılmaktadır. Çocuklarda HL tedavisi, kemoterapi ve ardından, tutulu alana düşük doz radyoterapidir (RT).

Yirmi yaşın altındaki hastalarda görülen malignitelerin yaklaşık % 6- 8' ini non-Hodgkin lenfomanın oluşturduğu saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde takip ve sonuç verilerine göre NHL yaklaşık 1/100.000 olarak görülmektedir (21). Son 40 yılı içeren çalışmalarda 15-19 yaş grubunda NHL insidansında kademeli bir artış olduğu görülmüştür. Non-Hodgkin lenfoma insidansında coğrafi çeşitlilik mevcuttur. Gelişmekte olan ülkelerde 0-19 yaş arası kanserli çocuklarda non-Hodgkin lenfoma görülme oranı coğrafi bölgelere göre değişmekle beraber %10-12 olarak saptanmıştır (1, 9, 22, 23). Burkitt lenfomanın (BL), Afrika'da diğer çocukluk malignitelerine göre daha sık görüldüğü ve malignitelerin yaklaşık %50'sini oluşturduğu tesbit edilmiştir (9, 24, 25). Çocukluk çağı NHL'de Erkek:Kadın 2-3:1 ve ortalama görülme yaşı 10'dur. Üç yaşın altında vakalar nadir görülmektedir (1, 9, 26, 27).

Gelişmiş ülkelerde NHL etyolojisi belirsizliğini korumaktadır. Çevresel faktörlerin de etkisiyle genetik değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Non-Hodgkin lenfoma kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası ikinci malignite olarak gelişebilir. Konjenital ya da akkiz immün yetmezliklerle beraber olabilir (2, 9, 22, 23, 28, 29). Hastalığın Epstein-Barr virüsü, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve insan T-lenfotropik virüsü ile olası bağlantısı saptanmıştır (1, 2, 9).

Pediyatrik NHL çoğunlukla (%95'den fazla) yüksek dereceli olup B veya T hücre kökenlidir. Lenfoblastik lenfoma (LL), BL, diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL), anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALCL) olmak üzere dört ana alt grubu içermektedir (1, 2, 9, 22, 25, 30, 31, 32, 33, 34).

Çocukluk çağı NHL'sinin klinik bulguları öncelikle patolojik alt tip ve tutulum yerlerine bağlıdır. Hızla büyüyen tümörler, boyut ve buldukları yere bağlı olarak semptomlara neden olabilir. Çocukların yaklaşık %70'inde gastrointestinal, kemik

iliği, santral sinir sistemi ve ektranodal tutulum dahil olmak üzere ileri evre hastalık olarak gör÷lmektedir (1, 2, 9, 25, 35, 36).

Tanı için malign dokunun histopatolojik incelemesi gereklidir. Bununla birlikte, bazı vakalarda, tanı örnekleri kemik iliği, beyin omurilik sıvısı (BOS) veya plevral/parasentez sıvısından da elde edilebilir (1, 2, 9). Non-Hodgkin lenfomanın evrelendirilmesi, hastalığın kliniğine ve yayılımına, organ hasarına ve biyokimyasal değerlerdeki bozulma durumuna göre değişmektedir. Non-Hodgkin lenfomada kullanılan Murphy evreleme sistemi HL için kullanılan Ann Arbor evreleme sisteminin modifikasyonu ile oluşturulmuştur (9, 25, 37).

Yaygın hastalığın yüksek olasılığı nedeniyle, NHL'nin yüksek dereceli alt tipleri olan tüm çocuklar evreden bağımsız olarak kombine kemoterapi almalıdır. Tüm çocukluk çağı NHL'nin yönetiminde radyoterapinin rolü sistemik kemoterapötik rejimlerin daha etkili hale gelmesiyle azalmıştır (1, 2, 9, 25, 38).

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2002-Haziran 2016 yılları arasında takip edilen 71 Hodgkin lenfomalı ve Haziran 1998-Haziran 2016 yılları arasında takip edilen 93 non-Hodgkin lenfomalı olguların retrospektif analizi yapılarak, elde edilen bulgular literatür eşliğinde değerlendirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfoma (HL), 1832 yılında Sir Thomas Hodgkin tarafından tanımlanan, sıklıkla germinal merkezli B hücrelerinden köken alan, kendine özgü bir hücresel yapısı ve immünotipik özellikleri olan, malign Reed-Sternberg ve Hodgkin hücrelerinin varlığı ile karakterize lenfoid dokunun malignitesidir. Tek bir lenf nodu merkezinden orjin aldığı kabul edilir ve komşuluk yoluyla lenf düğümlere yayılımı olur (1, 4, 15, 39).

2.1.1. Epidemiyoloji

Ülkemizde çocukluk çağında en sık görülen kanserler sırasıyla; lösemiler, lenfomalar ve santral sinir sistemi (SSS) tümörleridir (1, 2, 3). Çocukluk çağı kanserlerinin büyük çoğunluğunu bu üç grup kanser oluşturmaktadır. Lenfomaların yaklaşık %60'ı Hodgkin dışı, %40'ı ise Hodgkin lenfomalardır (4). Çocukluk çağında HL, özellikle erkek çocuklarda fazla görülmekte ve sıklığı, kalabalık aileler, düşük sosyoekonomik düzey, maternal eğitim düzeyi düşüklüğü ile belirgin artış göstermektedir (4, 5, 40). Beş yaş altında ise HL oldukça nadir görülmektedir (5, 6, 7, 8). Beş yaş altındaki olguların sıklığının düşük sosyoekonomik düzey ile birlikte, Epstein Barr virüse erken yaşta maruziyet sonucu artış gösterdiği düşünülmektedir (1, 2, 9, 41). Akraba ve kardeşlerinde HL hastalığı olanlarda HL görülme sıklığı artmıştır (1, 2, 9).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaşın altındaki çocuklarda yıllık insidans oranı, 12,1/ 1 000 000'dur. Adolesan çağda 15 ile 19 yaş arası insidans 32/1 000 000'a yükselir. Bununla beraber ABD'de ılımlı yüksek kadın hakimiyeti vardır (E: K = 0.9) (2, 9). Gelişmiş ülkelerde bimodal yaş-insidans eğrisi, ilk pikini 15-35 yaşlarında diğer pikini ise 50 yaşın üstünde gösterir. En yüksek insidans 15-19 yaş aralığında görülür. Adolesan dönemde insidans, kız ve erkeklerde birbirine yakındır. Ülkemiz ve gelişmekte olan diğer ülkelerde, ilk pik adolesan döneminden önce görülmektedir (1, 2, 9).

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen histopatolojik alt tip nodüler sklerozan (NS) HL'dir (2, 9). Ülkemizde ve gelişmekte olan diğer ülkelerde en sık görülen alt tip karışık hücreli HL'dir (1, 2, 4, 7, 11, 12, 13, 14). On dört yaş altındaki çocuklarda,

HL'nin karışık hücreli alt tipi sık görülürken; 15- 34 yaş arasında, nodüler sklerozan tipi daha sık görülmektedir (5, 6, 7, 8).

2.1.2. Etyoloji

Spesifik bir etyoloji bilinmemektedir (9). Etiyolojisinde kimyasal ajanlar, radyasyon, sosyoekonomik şartlar gibi çevresel etmenler ile infeksiyöz ajanlar, genetik ve immünite suçlanmaktadır (4, 10).

Çevresel faktörler:

Hodgkin lenfoma ve sosyo-ekonomik durum arasında bir ilişki vardır. Çocukluk çağı formunda HL riski, 10 yaşın altında, az gelişmiş ülkelerde, düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerde ve kalabalık aile ortamında artmaktadır. Bununla birlikte, genç erişkin hastalarda HL riski gelişmiş ülkelerde, yüksek sosyoekonomik düzeye sahip bireylerde ve kalabalık olmayan aile ortamlarında artmaktadır. Bu bulgular enfeksiyonlarla ilişkili olabilir. Erken çocukluk döneminde artmış enfeksiyonlar, genç erişkinlerde HL riskini azaltmaktadır. Aynı ailenin bireylerinde sıklığının artmış olması da, ortak çevresel etkenlere maruziyete bağlanmaktadır (1, 2, 4, 9, 10, 15).

Genetik yatkınlık:

Hodgkin lenfomanın bir ailenin birden fazla bireyinde görülmesi, genetik yatkınlık veya bilinmeyen bir etiyolojik ajana maruziyet ile ilişkilendirilmektedir. HLA genotiplendirme çalışmaları, insan lökosit antijen (HLA) allelleri ile klasik Hodgkin lenfoma arasındaki ilişkiler için güçlü kanıt sağlamaktadır (17). Yapılan çalışmalarda spesifik HLA'nın özellikle A1, B5, B8 ve B18 tiplerinin, HL vakalarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (15, 42). B 37, DR2, DR5, DR7 ve DR 10 alellerinin de sık saptandığı ve farklı HL türleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur (43, 44). Moleküler tiplendirme yöntemlerinin geliştirilmesi, HLA sınıf II allelleri HLA-DPB1 * 02: 01 ve HLA-DPB1 * 03: 01 ile ilişkilendirilmiştir. Klasik Hodgkin lenfomanın nodüler skleroz alt tipi ile DRB1 * 15: 01-DQA1 * 01: 02-DQB1 * 06: 02'yi içeren çoklu klas II haplotipleri arasındaki bağlantıları da tarif edilmiştir. Son on yılda çeşitli çalışmalar HLA-A * 01: 01 ve A * 02: 01 sırasıyla EBV pozitif klasik Hodgkin lenfoma riskinin artmasına ve azalmasına neden olmuştur. Epstein Barr virus pozitif klasik Hodgkin lenfoma ile HLA-B37 ve DR10 arasındaki ilişkileri tanımlamıştır, ancak bunun muhtemelen

haplotip HLA-A1-B37-DR10 üzerinde HLA-A1 ile bağlantı dengesizliğine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları MHC bölgesinde klasik Hodgkin lenfoma ve tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) arasındaki çarpıcı ilişkileri ortaya koymuştur; sınıf II SNP rs6903608, hastalıkla en güçlü ilişkiyi göstermektedir. Sonuç olarak, bu çalışma klasik Hodgkin lenfomanın EBV katmanlı alt gruplarıyla yeni HLA birlikteliğini belirleyerek önceki bulguları genişletmekte ve biyolojik olarak muhtemel olan alelleri vurgulamakta ve SNP rs6903608 ile ilişkili genetik varyasyona işaret eden kanıtları güçlendirmektedir (17).

Diğer solid tümörlerde saptanan supresör ve onkogen mutasyonları, HL'li hastalarla yapılmış olan çeşitli çalışmalarda saptanmamış olmakla birlikte; hastalığın patogenezinin sorumlu tutulabilecek "mikrosatellit instabilite kaybı", "mismatch" onarım genlerinin (hMSH 2 ve hMLH1) ekspresyonu ve 4q26, 6p, 9q, 17p kromozomlarında heterozigosite kaybı, hastalığın genetik temellerini desteklemektedir (45).

Hodgkin lenfomanın birinci derece akrabalar, kardeşler ve özellikle monozigotik ikizlerde sıklığı fazladır (1, 2, 9). Ailesel HL tüm HL vakalarının % 4,5' ini oluşturur. Adolesanlar ve genç yetişkinler için, monozigot ikizler arasında 99 kat artan, kardeşler arasında ise 7 kat artan risk vardır (9).

İnfeksiyöz ajanlar:

Hodgkin lenfoma etyolojisi, ortaya çıktığı yaşa göre değişiklik göstermektedir. Epstein Barr Virus enfeksiyonu, özellikle karışık hücreli alt tipte, %90 oranında pozitif saptanmaktadır (15, 16). Bu alt tip, az gelişmiş ülkelerde yaşayan çocuklarda, 10 yaşın altındaki erkeklerde ve immün yetmezliği olanlarda sıklıkla görülür. Tam tersine genç erişkin HL hastasında ise EBV'nin tümör genomuna dahil olması nadir olmakla birlikte bu hastalarda enfeksiyöz mononükleoz öyküsü mevcuttur ve EBV'ye karşı yüksek titreli antikorlar oluşur. Epstein-Barr virüsü ile transforme edilen lenfoid hücrelerde ve Reed Sternberg (RS) hücrelerinde tümör nekrozis faktör reseptör ilişkili faktör 1 (TRAF 1) aşırı eksprese olur. Bu durum NF-κB (nükleer kappa b) aktivasyonuna ve antijen kaynaklı apoptozisden lenfoid hücrelerin korunmasına neden olur. Nükleer kappa b'nin aktivasyonu, sırayla TRAF1'in ekspresyonuna yol açar ve böylece NF-κB' ye bağımlı gen ekspresyonunu en üst düzeye çıkaran bir

pozitif geri bildirim döngüsü oluşturur. Epstein-Barr virüsü latent membran proteini 1 (LMP1), TRAF1 ile etkileşime girer ve TRAF1-LMP1 agregatlarına sahip tümörler yüksek NF-κB aktivitesi sergiler. Latent membran proteini 1 İkB (İnhibitör kappa b) dönüşümünü yükselterek NF-κB'yi aktive eder. Reed Sternberg hücreleri CD30 ve CD30 ligand'ı eksprese eder. Bu durum NF-κB'nin yapısal aktivasyonu ile birlikte HL-türevi hücrelerin proliferasyonunu destekler (9, 46).

Epstein-Barr virüsü genom parçaları yaklaşık % 30-50 oranında HL örneğinde bulunabilir. Bunlar RS hücrelerinin onarımı ve kurtarıma işlemlerinde rol oynarlar, ayrıca RS hücrelerine apoptozisten kaçma ve sağkalımını arttırma konularında yardımcı olur. Üç latent Viral antijen, EBV-pozitif HL' de bulunan RS hücrelerinde eksprese edilir: Epstein- Barr nükleer antijen-1 (EBNA-1); viral epizom bakımı için gereklidir, transforme edici özelliklere sahip LMP1 ve transforme edilmeyen LMP2'dir (47).

Epstein-Barr virüs pozitif ve negatif HL'nin spesifik HLA polimorfizmleri ile kuvvetli bir şekilde ilişkili olduğu açıktır. İnsan lökosit antijen sınıf I allelleri sürekli EBV pozitif HL ile ilişkiliyken, HLA sınıf II'deki polimorfizm EBV negatif HL riskinin en güçlü göstergesidir (48, 49, 50). Klasik Hodgkin lenfoma alt grubu patogenezi Epstein-Barr virüsü enfeksiyonuna karşı yetersiz immün yanıt sonucunda gelişir. Epstein-Barr virüsüne karşı bazı immün yanıt önleme mekanizmaları, HLA-E molekülü de dahil olmak üzere HLA sunumunu hedef alır (51).

Klasik Hodgkin lenfoma vakalarının %40'ında Epstein-Barr virüsü latent-II antijenler EBNA1/ LMP1/ LMP2A mevcuttur ve malign hücrelerde antijen sunumu bozulmamıştır. Önceki çalışmalar, HLA-A * 02'nin EBV (+) klasik Hodgkin lenfomada koruyucu olduğunu, ancak hastalık patogenezindeki rolünün bilinmediğini göstermektedir. İnsan lökosit antijen sınıf I'e dayalı bağışıklığın kapsamlı bir analizinde, immünodominant EBNA 3A/ 3B/ 3C'ye spesifik CD8 (+) T hücre yanıtları çok sayıda HLA sınıf I molekülünün uyarılması sonucu oluşmuştur. Daha az baskın olan LMP1/2A'ya spesifik yanıtların ise büyük oranda HLA-A*02 uyarımı ile sınırlandırıldığını göstermiştir. Bu çalışmalar HLA sınıf II varyantlarının anti-EBNA-IgG titrelerini etkilediğini göstermektedir (47, 52).

Anormal DNA metilasyonu gibi epigenetik değişiklikler çeşitli malignitelerin patogenezinde katkıda bulunduğu bilinmesine rağmen, HL'deki bu değişiklikler ve bunların EBV enfeksiyonu ile olan ilişkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. Epigenetik değişikliklerin, hem EBV pozitif hem de EBV negatif HL'de sıklıkla ortaya çıktığını göstermektedir. Bu değişikliklerin oranlarının klinik-patolojik parametrelere göre değiştii bulunmuştur. Bu gözlemler büyük olasılıkla HL gelişimi ve genetik ve/veya hormonal faktörlerle olan etkileşimlerinin karmaşıklığına katılan çok sayıda faktörü yansıtır (53).

2.1.3 Patofizyoloji ve Histopatolojik Sınıflandırma

Klasik HL'nin en önemli özelliği RS hücresinin olmasıdır. Reed Sternberg hücresi binükleer veya multinükleer dev hücre şekli ile karakterize olabilir. Multinükleer dev hücreler genellikle iki loblu çekirdekle beraber, iki büyük çekirdekçiği olan, klasik olarak "baykuş göz" görünümü olarak tarif edilen hücrelerdir. Reed Sternberg hücreleri, benign görümlü bir reaktif lenfosit, makrofaj, granülosit ve eozinofil infiltrasyonu içinde gömüldürler. Bu histolojik tabloya ilişkin önemli istisnalar, nodüler sklerozan (NS) ve nodüler varyant lenfosit baskın tipe özgün dev hücre biçimleridir (laküner hücre varyantları). Laküner hücre varyantları tanıda kullanılmaktadır (1, 2, 9, 15, 39, 45). Reed Sternberg hücreleri germinal merkez B hücrelerinden köken alır. Reed Sternberg hücre klonlarının dizi analizi, immünoglobülin üretiminin eksikliğiyle sonuçlanan immünoglobülin değişken bölge genlerinin yeniden düzenlenişi ile ortaya çıkmaktadır (10, 12, 54). Reed Sternberg hücreleri daha sonra HL'nin oluşumuna yol açan apoptotik kısa yola gider. Reed Sternberg hücrelerinde, yüksek miktarda CD30 ve CD40 ekspresyonu ile, NF-kappa B ve c-Jun N terminal kinaz yolağı aktive olarak RS hücre proliferasyonuna, adezyon moleküllerinin ekspresyonuna, kollajen sklerozuna, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-13, TNF, lenfotoksin, transforming growth faktör-B (TGF-B) ve fibroblast growth faktör (FGF) salgılanmasına neden olur. Adezyon moleküllerinin, sitokinler tarafından regüle edilmesi, metastaz durumlarında görülür. Sistemik semptomların şiddeti ise serum IL-6 düzeyi ile koreledir (4, 45).

Hodgkin lenfomanın makroskopik patolojik özellikleri mevcuttur. Hodgkin lenfomanın yayılması en yaygın olarak, bir lenf düğüm zincirinden diğerine komşuluk

yolu ile gerçekleşir. Sol supraklaviküler düğümlerin tutulumu sıklıkla abdominal para-aortik düğüm tutulumunu takiben toraks kanalına olurken, sağ supraklaviküler düğümlerin tutulumu mediastinal adenopati ile ilişkili olma eğilimindedir. Para-aortik düğüm tutulumu sıklıkla dalak tutulumu ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Bunu da sıklıkla karaciğer ya da kemik iliği tutulumu ya da her ikisi birden izler. Nodüler sklerozan klasik HL, komşuluk yolu ile yayılma yönünde büyük eğilim gösterir. Karışık hücreli ve lenfositten fakir HL histolojik tiplerinde komşuluk dışı yayılım nodüler sklerozan HL'a göre iki katından daha siktir (1, 2, 9).

Klasik HL'deki RS hücreleri, CD45, CD19 ve CD79A gibi B hücresi antijenlerini eksprese etmez, fakat neredeyse tümü CD30'u eksprese eder ve yaklaşık % 70'i CD15'i eksprese eder, sadece % 20-30'u CD20'yi eksprese eder. Klasik HL hücreleri olan RS hücreleri, ek olarak da CD80, CD86 ve MHC sınıf 2 gibi B ve T hücre etkileşiminde önemli olan molekülleri taşırlar. Buna karşın, nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfoma tümör hücreleri CD20, CD79a gibi B hücresi antijenlerini daima eksprese eder ve CD30 ve CD 15'i neredeyse hiç eksprese etmez. Reed Sternberg hücrelerinin ve popcorn hücrelerinin çoğunluğu B hücresine özgü aktive edici protein PAX-5'i eksprese eder. Tablo 1 HL'deki immunofenotipik markırları göstermektedir (1, 2, 9, 15, 45, 55, 56, 57).

Tablo 1. Klasik Hodgkin Lenfoma ve Nodüler Lenfosit-Baskın HL'de İmmünofenotipik Markırlar

	CD15	CD30	CD45	CD20	CD79a	Pax5
Klasik Hodgkin lenfoma	+/-	+	-	-/+	-/+	+
Nodüler lenfosit-baskın Hodgkin lenfoma	-	-	+	+	+	+

+, tüm olgular pozitif; -, tüm olgular negatif; -/+, çoğunluk negatif; +/-, çoğunluk pozitif

Histopatolojik Sınıflandırma

Histopatolojik sınıflama için Ann Arbor ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamaları kullanılmaktadır (Tablo 2 ve Tablo 3).

Tablo 2. Hodgkin Lenfoma İçin Ann Arbor Sınıflaması

Evre I: Tek lenf nodu bölgesinin tutulumu (I) veya tek bir ekstralenfatik organ veya bölgenin lokal tutulumu (IE)

Evre II: İki veya daha fazla lenf nodu bölgesinin diyafragmanın aynı tarafında tutulumu (II) veya tek bir ekstralenfatik organ veya bölgenin ve bir veya daha fazla lenf bezi bölgesinin diyafragmanın aynı tarafında tutulumu (IIE)

Evre III: Diyafragmanın her iki tarafındaki olmak üzere lenf nodu bölgelerinin tutulumu (III), dalak tutulumu (IIIS), ekstra lenfatik organ tutulumu (IIIE) veya her ikisi beraber tutulumu (IIIES)

Evre IV: Lenf nodu tutulumu olup olmadığına bakılmaksızın bir veya daha fazla ekstralenfatik organ veya dokunun dissemine (multifokal) tutulumu

Tablo 3. Hodgkin Lenfoma İçin WHO Sınıflaması

1. Klasik Hodgkin lenfoma; nodüler sklerozan HL, karışık hücreli HL, lenfositten fakir HL, lenfositten zengin HL

2. Sınıflandırılmayan vakalar; nodüler lenfosit baskın HL

Gelişmiş ülkelerde adolesan ve genç yetişkinlerde daha çok nodüler sklerozan alt tip saptanır, bu alt tip 15-19 yaşlarındaki vakaların % 74'ünü oluşturmaktadır. Yirmi yaşın altında karışık hücreli alt tip vakaların % 16'sını oluştururken, 10 yaşın altında vakaların % 32'sini oluşturur, pediatrik yaş grubunda erkeklerde daha sık görülür. Gelişmekte olan ülkelerde ise karışık hücreli alt tip %60-80, nodüler sklerozan alt tip %15-30 olarak görülür (1, 9).

1. Klasik Hodgkin Lenfoma

Nodüler Sklerozan Klasik Hodgkin Lenfoma

Gelişmiş ülkelerde, genç hastaların yaklaşık %40'ında, adolesanların ise % 70'inde nodüler sklerozan alt tipi en sık görülür (6). Skleroz, tutulmuş olan lenf nodunun makroskopik incelemesinde dahi fark edilebilir. Bu tip özellikle alt servikal, supraklaviküler ve mediastinal lenf nodlarını tutar. Kollajen dokunun fazlalığından dolayı bu lezyonların radyolojik görünümü, hasta tedaviye iyi yanıt verse dahi çok yavaş olarak normale dönmektedir (1, 7, 15, 58, 59). Kollajen bantlar ve RS hücrelerinin laküner varyantları ile karakterizedir. Nodüler sklerozan HL'da kolajen

bantları değişken sayıda Hodgkin hücreleri ve reaktif infiltrat içeren lenfoid dokunun nodüllerini çevreler. Laküner hücreler ortak tip RS hücresi türüdür ve çok sayıda veya katmanlarca bulunabilir. Tanısal RS hücreleri, değişken sayılarda olur ve küçük biyopsi örneklerinde tanımlanması zordur. Biyopsi örneklerinde eozinofiller, histiyositler ve nötrofiller genellikle çok sayıdadır; plazma hücreleri ise daha az göze çarpmaktadır (9).

Karışık Hücreli Klasik Hodgkin Lenfoma

Karışık hücreli klasik HL, lenfositten zengin klasik HL ve lenfositten fakir klasik HL arasında bulunur. Kapsül genellikle sağlam ve normal kalınlıktadır. Düşük büyütmeye belirsiz bir nodülerite mevcut olur, ancak kesin fibröz bant varlığı karışık hücreli HL olmaktan ziyade nodüler sklerozan HL olarak sınıflandırmayı sağlar (9). Genellikle, 10 yaş altında, sıklıkla erkeklerde, ileri evre hastalık ve ektranodal tutulum şeklinde görülmektedir (7, 15, 58). Beş yaş altı olgularda, ülkemizde en sık saptanan histopatolojik alt tiptir; gelişmiş ülkelerde ise ikinci en sık alt tip olmakla birlikte, sıklığı diğer yaş gruplarına göre fazladır (1, 6, 18, 60).

Lenfositten Fakir Klasik Hodgkin Lenfoma

Lenfositten fakir HL iki varyantı kapsar: Yaygın fibröz ve retiküler. En karakteristik özellikler lenfosit azlığıyla birlikte tekli hücreleri çevreleyen belirgin derecede retiküler şekilde fibrozisin olmasıdır (9). Lenfositten fakir HL, çocuklarda nadiren görülmektedir. Genellikle EBV ve insan immun yetmezlik virusu (HIV) ile enfekte bireylerde görülen bir alt tiptir. Erkeklerde daha sık görülür (6, 40). Tanı sırasında kemik, kemik iliği ve abdomeni de tutan yaygın ve progresif hastalık görülebilir (4, 7, 15, 58).

Lenfositten Zengin Klasik Hodgkin Lenfoma

Birçok lenfositten zengin klasik HL vakası karışık hücreli HL'ye benzemektedir. Çocukluk çağında sıklığı yaklaşık olarak %10-15'tir. Genellikle erkek çocuklarda, daha küçük yaşta ve sıklıkla mediastinal kitle ve Evre III hastalık ile ilişkilidir. Klasik HL'nın, daha nadir görülen bu alt tipini diğer tiplerden ayırt edebilmek için sıklıkla immunofenotipik çalışmalar gereklidir (2, 9, 15, 58).

2. Sınıflandırılmayan Vakalar

Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma

Nodüler lenfosit baskın HL,"popcorn" hücreleri (daha önce lenfositik ve/veya histiyositik RS hücre varyantları L&H hücreleri olarak adlandırılıyordu) olarak adlandırılan dağılmış büyük neoplastik hücrelerin nodüler veya nodüler ve diffüz proliferasyonu şeklinde olan B hücre neoplazmidir (2, 9). Nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfoma olguları, tüm olguların %5'ini oluşturmakta ve özellikle genç erişkin erkeklerde görülmektedir. Olguların çoğunluğunda, büyük servikal veya aksiler lenfadenopati mevcut olup, genellikle Evre I-II lenfoma olarak görülmektedir (15, 44, 58, 59).

2.1.4 Klinik Seyir

Yüzeyel lenf nodlarının bir veya daha fazla grubunun ağrısız şişliği olur. Olguların çoğunluğunda servikal lenf nodları tutulur. Sıklıkla etkilenen diğer periferik nodal bölgeler supraklavikular, aksiller ve inguinal bölgelerdir (1, 2, 9). Yapılan çalışmalarla, lenf nodlarının, "komşuluk teorisine" göre tutulduğu ve bu tutulumun bir lenf nodundan diğerine, lenfatik kanallarla yayıldığı ortaya çıkmıştır (1, 9, 18, 19). Tutulan lenf nodu, inflamatuvar lenf nodundan farklı özelliktedir, fikse ve lastik kıvamındadır, süpüre olmaz, fluktuasyon vermez ve hızlı büyüme göstermeleri durumunda ise palpasyonda hassasiyet tespit edilir. Palpabl lenf nodlarının hacmi lenf nodunun en büyük boyutlu (santimetre cinsinden) olanının çapı veya her tutulan alanda konglomere görünümün dikey çapı ölçülerek hesaplanır. Sekiz-10 cm'den büyük bir lenf nodu veya lenf nodu kitlesi, genel olarak bulky (kitlesele) lezyon olarak tanımlanır (2, 9, 61).

Hastaların yaklaşık %70'inde beraber mediastinal tutulum görülebilir. Ayırıcı tanı ve havayolu açıklığını değerlendirebilmek açısından, arka-ön akciğer radyografisi çekilmelidir. Özellikle bir yaş altındaki çocuklarda, timusun mediastinal lenfadenopatiden ayrımı güçtür (4, 15, 62, 63). Hastaların yaklaşık % 20'sinde ise geniş mediastinal kitle (>8-10 cm) olarak tanımlanan bulky mediastinal hastalık vardır. Adolesanlar ve genç erişkin olguların % 75'i mediastinal kitle ile karşımıza çıkmaktadır; 10 yaşın altında mediastinal hastalık vakaların yalnızca % 35'inde mevcuttur. Bunun nedeni 10 yaşın altındaki hastalarda ya karışık hücreli ya da

lenfosit baskın histolojiye ait hastalığın mevcut olmasıdır; bu hastalıklarda da periferik adenopati daha yaygın bulunmaktadır. Hava yolunda geniş mediastinal kitlelere rağmen, süperior vena kava sendromu (boyun damarlarının genişlemesi, ses kısıklığı, dispne ve disfaji) nadir görülmektedir (1, 9).

Hastalık nedeniyle yapılan başvuru sırasında nonspesifik olarak; halsizlik, iştahsızlık ve hafif bir kilo kaybı saptanırken, hastaların yaklaşık % 20'sinde evreleme açısından önemi olan B semptomları vardır. Teşhisten önceki son 6 ay içinde vücut ağırlığının % 10' unun açıklanamayan şekilde kaybı, 3 günden fazla süren 38 °C'nin üstünde devam eden açıklanamayan ateş, gece terlemeleri B semptomlarıdır (4, 9, 15). B semptomlarının varlığı, ileri evre hastalık ve kötü prognozla ilişkilidir (1, 4, 6, 15, 64).

Döküntü olmadan hafif, orta dereceli veya şiddetli kaşıntı da HL'de görülebilir, ancak B semptom olarak kabul edilmez. Kaşıntının, kolestatik karaciğer hastalığı ve periferik duyuşal nöropati ile ilişkili olduğu düşünölmekte ve sıklıkla HL'nin tedavi edilmesiyle kendiliğinden düzelmektedir (4, 15, 62, 65).

Akciğer parankimal lezyonları, mediastinal veya hiler adenopatinin doğrudan genişlemesiyle veya daha seyrek şekilde ayrı lezyon olarak ortaya çıkabilmektedir. Nadiren lezyonlar kavitasyon yapabilir ve enfeksiyöz etyolojilerden ayırt edilmelidir. Enfeksiyonlar (örneğin fungal enfeksiyonlar veya tüberküloz) tek başına veya HL ile birlikte olabilir. Hiler, mediastinal veya pulmoner hastalığa plevral efüzyon eşlik edebilir (4, 9).

Dalak genellikle fizik muayene veya görüntöleme yöntemleri ile büyük saptanır. Dalak boyutu, HL'da splenik tutulumun göstergesi değildir. Dalak tutulumunun gösterilmesi evreleme açısından önemlidir. Splenik tutulumda bilgisayarlı tomografi (BT) taramasında farklı hipodens lezyonları görülebilir. Floro deoksi glukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) taraması, splenik lezyonlarla ilgili yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir ve splenik tutulumu tanımlamak için kullanılmaktadır. Olguların % 13' ünde dalak subdiafragmanın tek extranodal tutulum alanıdır (2, 9). Dalak tutulumunun histopatolojik alt tiplerle korelasyonu mevcuttur, lenfositten fakir HL %83, karışık hücreli HL %59, nodüler sklerozan HL %35, lenfositten zengin HL %16 oranında dalak tutulumu ile birlikte dir (4).

Hodgkin Lenfomada kemik tutulumu tipik olarak kemik ağrısı ile kendini gösterir ve hastaların çoğunda eş zamanlı evreleme sırasında kemik dışı lezyonlar bulunur. Floro deoksi glukoz pozitron emisyon tomografisi, kemik tutulumu için iyi bir görüntüleme yöntemidir ve genellikle teknesyum kemik taramalarının yerine geçmiştir (9). Kemik tutulumunu en tehlikeli komplikasyonu, spinal kompresyon gelişip, tümörün epidural mesafeye yayılmasıdır (4, 15, 62).

Kan değeri anormallikleri arasında normositik normokromik anemi, trombositopeni, nötrofili, nötropeni, eozinofili ve lenfopeni olabilir. Nötropeni, anemi veya trombositopeni, kemik iliği veya dalak tutulumu ile ilişkili olabilir veya otoimmün nedenle gelişebilmektedir ve HL tanısı konulmadan önce bu şekilde kan değeri anormallikleri meydana gelebilir. Reed Sternberg hücreleri tarafından IL-5 üretimi sebebiyle sitokin aracılığıyla eozinofili olabilir (9). Hemoliz, direkt Coomb's testi pozitifliği ile birlikte ve ileri evre hastalarda sık görülür (4, 15). Olgularda kemik iliği tutulumu; tam kan sayımında anemi, lökopeni ve trombositopeni saptanması durumunda, bununla beraber ileri evre hastalık (Evre II-IV) ve B semptomları varlığında düşünülmelidir. Kemik iliği tutulumunu saptamak için, birden fazla biyopsi önerilir çünkü HL'nın kemik iliği tutulumu fokal özellik taşır. Kemik iliği tutulumunu değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya kemik sintigrafisi kullanılabilir (4). Bununla birlikte, kemik iliği hastalığı FDG-PET ile iyi görülür ve bu durumun gelecekte kemik iliği biyopsilerine olan ihtiyacı ortadan kaldıracılabileceği düşünülmektedir (9).

Hafif derecede hepatomegali ve anormal karaciğer fonksiyon testleri, karaciğerin gerçek histolojik tutulum ile korelasyon göstermez. Bilgisayarlı tomografi taramasında farklı lezyonlar belirtilmelidir. Karaciğer tutulumunun saptanmasında karaciğer biyopsisi en doğru yöntemdir (9). Tutulumla bağlı sarılık varsa, parankimal tutulum veya lenf nodlarının basısına bağlı portal sistemin tıkanmış olduğu düşünülür. Sarılık kötü prognoz göstergesidir (4).

Renal tutulumu unilateral ya da bilateral olabilir. Yaygın tutulum, nodüller tutulum veya mikroskopik hastalık şeklinde olabilir. Hodgkin lenfomada renal tutulum üreteral tıkanıklıkla sonuçlanabilir. Hodgkin lenfomalı hastalarda renal ven trombozu, hiperkalsemi ve hiperürisemiye bağlı renal işlev bozukluğu da olabilir (9).

Bununla birlikte, HL'de glomerulonefrit de sık görülebilir. Minimal değişiklik formu, en sık eşlik eden glomerulonefrit formudur. Nefrotik sendrom, sıklıkla tanıdan önce gelişir ve tedaviyle hızla düzelir; ancak relaps ile tekrarlama durumu vardır (4, 15).

Nörolojik disfonksiyon genellikle geç bir bulgudur ve çok nadirdir. Tutulum, paravertebral lenf nodlarından spinal kanala ve intrakranial bölgeye perinöral lenfatiklerle ve hematojen yolla da olabilmektedir (4, 62). Belirtiler nörolojik tutulum alanı ile ilgilidir (9).

2.1.5 Tanısal Değerlendirme

Kapsamlı bir fiziksel değerlendirme yapılmalı ve adenopatinin yeri ve büyüklüğü, splenomegali varlığı ve organ fonksiyon bozukluğuna dair herhangi bir kanıt belgelendirilmelidir. B semptomlarını aydınlatmak için ayrıntılı bir öykü gereklidir. Bu durum risk analizinde önem kazanmaktadır (9). Laboratuvar çalışmaları tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını değerlendiren biyokimyasal testler, ferritin, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP'yi içerebilir; bunlar tümör aktivitesinin spesifik olmayan belirteçleri olarak görülmekle birlikte, prognoz veya tedaviye yanıt ile ilişkili olabilir. Arka-ön ve sol yan akciğer grafisi, abdominal ultrasonografi, boyun, göğüs, karın ve pelvis CT taramaları ve FDG-PET görüntüleme yöntemleri HL'de hastalığın yaygınlığını araştırmada gereklidir. Tedaviye yanıt FDG-PET veya BT ile değerlendirilir. Hastalık alanları her iki yöntemle aynı anda çakışan bir biçimde değerlendirilebilir (2, 4, 15). Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi, technetium-99 kemik sintigrafisi yönteminin ihtiyacını ortadan kaldırmasına rağmen technetium-99 kemik sintigrafisi kullanımı kemik ağrısı olan ya da alkalin fosfatazi yüksek olan hastalarda düşünülür. Arka-ön ve sol yan görüntülenen akciğer grafisi klinik çalışmalarda büyük bir mediastinal kitlenin belgelenmesinde kullanılır (2, 9).

Lenf nodunun histopatolojik tanısı için eksizyonel biyopsisi gerekir. Tanı için sıklıkla yetersiz doku örneği gelmesi nedeniyle, ince iğne aspirasyonundan kaçınılmalıdır. Kemik iliği biyopsisi genellikle tüm Evre III ve IV hastalar veya B semptomları olan hastalar için önerilir. B semptomları olmayan, düşük evre hastalarda kemik iliği biyopsisi daha az önerilmektedir, ancak klinik çalışmalarda kemik iliği biyopsileri genellikle evreleme için gerekli olduğu görülmüştür.

Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisinin devam eden kullanımı ile kemik iliği biyopsi ihtiyacını ortadan kaldırılabılır ancak, FDG-PET kemik iliği biyopsisinde belirlenmemiş olan kemik iliği hastalığını belirleyeceğinden, bu durum evre değişime neden olabilir (9).

Ayrıcı tanıda; infeksiyöz hastalıklardan EBV, atipik mikobakteriyel infeksiyonlar, histoplazmozis göz önünde bulundurulmalıdır (4, 15, 62). Tablo 4 tanısal değerlendirmeyi özetlemektedir.

Tablo 4. Hodgkin Lenfoma İçin Tanısal Çalışmalar

Cerrahi	Eksizyonel lenf nodu biyopsisi Bilateral kemik iliği biyopsileri
Görüntüleme çalışmaları	Boyun, göğüs, karın ve pelvisin BT taraması FDG-PET-BT Ultrasonografi PA Akciğer grafisi
Laboratuvar çalışmaları	Tam kan sayımı Böbrek ve karaciğer fonksiyonları için testler Eritrosit sedimentasyon hızı Ferritin

BT, bilgisayarlı tomografi; FDG-PET, floro deoksi glukoz pozitron emisyon tomografisi.

2.1.6 Evreleme

Hodgkin Lenfoma çocukların ve adolesanların yaklaşık %80-85'inde lenf nodlarıyla sınırlı tutulum gösterir veya doğrudan lenf nodlarına ve/veya dalağa yayılımı (Evre I-III) mevcuttur. Buna karşılık Evre IV hastaların % 15-20'si akciğer, kemik iliği, kemik veya karaciğer tutulumu ile gelir. Nodal alan, B semptomları ve ekstrnodal tutulum evrelemede iyi tanımlanmasına rağmen, bulky hastalık ve evrelendirilmesi çalışmalar boyunca yeterli olmamıştır. Hodgkin Lenfoma için son kullanılan evrelendirme Tablo 5'te gösterilen Ann Arbor sınıflamasıdır (1, 2, 9).

Tablo 5. Hodgkin Lenfoma için Klinik ve Evreleme Kriterleri

A. EVRE GRUPLANDIRMASI

Evre I: Tek lenf nodu bölgesinin tutulumu (I) veya tek bir ekstralenfatik organ veya bölgenin lokal tutulumu (IE)

Evre II: İki veya daha fazla lenf nodu bölgesinin diyafragmanın aynı tarafında tutulumu (II) veya tek bir ekstralenfatik organ veya bölgenin ve bir veya daha fazla lenf bezi bölgesinin diyafragmanın aynı tarafında tutulumu (IIE)

Evre III: Diyafragmanın her iki tarafındaki olmak üzere lenf nodu bölgelerinin tutulumu (III), dalak tutulumu (IIIS),ektra lenfatik organ tutulumu (IIIE) veya her ikisi beraber tutulumu (IIIES)

Evre IV: Lenf nodu tutulumu olup olmadığına bakılmaksızın bir veya daha fazla ekstralenfatik organ veya dokunun dissemine (multifokal) tutulumu

B. BELİRTİLER VE KLİNİK SUNUMLAR

"A" Belirtileri: "B" semptomlarının olmaması.

"B" Belirtileri: Aşağıdakilerden en az biri:

- * Tanıdan önceki 6 ayda açıklanamayan % 10 kilo kaybı
- * Açıklanamayan tekrarlayan 38 °C'nin üstündeki ateş
- * Gece terlemeleri varlığı
- * X: Bulky hastalık
- * E: Bilinen lenf nodu alanına komşu veya proksimalinde olan tek bir ekstranodal bölgenin tutulumu.

C. BULKY HASTALIKLAR

Aşağıdakilerden biri veya her ikisi " bulky hastalık" olarak kabul edilir:

- * Geniş mediastinal kitle: Tümör çapı torakal çapın > 1 / 3 ise düşünülür. Hiler nodal hastalığın varlığında maksimal mediastinal tümör ölçümü hilus seviyesinden alınır. Maksimum göğüs çapı üzerinden maksimum mediastinal genişlik oranı ölçülür.
- * Geniş extramediastinal nodal kitle: Herhangi bir düğüm bölgesinde en uzun transvers çapında >8 cm'yi ölçen nodal dokunun kesintisiz bir görünümü.

E, Ekstra nodal hastalık

Prognoz

Prognostik faktörlerin belirlenmesi genellikle risk sınıflaması ve tedavi şeklinin oluşturulması için gereklidir. Olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilen tedavi öncesi faktörler; ileri evre hastalık (Evre III-IV), B semptomları, bulky hastalık, ekstranodal yayılım, erkek cinsiyet, yüksek eritrosit sedimantasyon hızı, hemoglobin <10 g/dl olması, beyaz küre sayısının >11.500/mm³ olması, 5 ile 10 yaş arası olmak, hastalık alanlarının artmasıdır (9). Olumsuz prognostik risk oluşturabilecek serum markırları şunlardır: Soluble vasküler adezyon molekülü-1, tümör nekrozis faktörü, soluble CD30, beta-2 mikroglobülin, transferrin, serum IL-10, serum CD 8 antijeni, kaspaz 3'ün yüksek RS hücresi seviyesi (9).

Histolojik alt tip her zaman prognoz ile ilişkili değildir, ancak nodüler lenfosit baskın HL tanılı hastaların genel olarak klasik Hodgkin lenfoma tanılı hastalara göre prognozunun daha iyi olduğu görülmektedir (9). Relaps gelişmesi durumunda daha agresif bir histoloji görülür ve beklenen yaşam süresi kısalmır. Lenfositten fakir HL en kötü prognoza sahip alt tiptir, sıklıkla ileri yaşta ve erkeklerde görülür. Tanı anında çoğunlukla hastalar Evre III ya da IV'tür. En iyi prognoz, lenfositten zengin HL'de görülür. Nodüler sklerozan, karışık hücreli ve lenfositten fakir alt tip de iyi prognozdan kötü prognoza doğru sıralanır (4, 6, 15). Günümüzde uygulanan tanı ve tedavi protokolleriyle erken evrede %90 vakada tam remisyon sağlanmaktadır. Evre I/II'de vakaların yaklaşık tümünde, Evre III'de %75'inde, Evre IV'te %60'ında şifa sağlanabilir. Ancak uzun sağkalım süresi geç sekeller sorununu ortaya çıkarmıştır. Işına bağlı anatomik bozukluklar ve hipotiroidi, antrasiklinlere bağlı kardiyak disfonksiyon, bleomisine bağlı akciğer problemleri, meme kanseri ve alkilleyici ajanlara bağlı infertilite önemli yan etkilerdir (2).

2.1.7 Tedavi

Hodgkin lenfoma çocukluk çağı kanserleri arasında hastaliksız yaşam oranlarının yüksek olduğu grubu oluşturur (43).

Tedavi planı, hastalığın evresi, tümör boyutu ve B semptomlarının olup olmamasına göre yapılmaktadır. Riske göre tedavi yapılmalı; radyasyon ve antrasiklin dozlarının düşük düzeylerde tutulmasına özen gösterilmelidir. Genel olarak standart tedavide kemoterapi kullanımı vardır. Çocuklarda HL tedavisi, kemoterapi ve ardından, tutulu alana düşük doz RT'dir. Standart tedavi, düşük risk grubundaki hastalarda 2-4 kür COPP ve/veya ABVD; yüksek risk grubundaki hastalarda ise altı kür COPP ve/veya ABVD ardından tutulu alana RT'dir (2, 4, 15). Tedavide tek başına kemoterapi uygulanması, radyoterapiye ikincil büyüme geriliğinin, malignite gelişiminin, kardiyopulmoner ve tiroid disfonksiyonlarının önüne geçmektedir (4, 15, 66). ABVD protokolünün geliştirilmesi ile birlikte yaşam hızlarında artış sağlanmış, ikincil malignite ve infertilite sıklığında ise artış olmamıştır. Ancak ABVD protokolündeki bleomisin kullanılırken, pulmoner fibrozis riski nedeniyle özellikle toraksa RT alan hastalarda kümülatif doz 400 Ü/m^2 'nin üzerine çıkmamalıdır (15, 67, 68, 69). Tablo 6 yeni teşhis edilen, HL olan çocuk ve

adolesan hastalar için yaygın olarak kabul gören standart stratejilerin bazılarını vermektedir. İlk tedaviye yanıtın yanı sıra riske uyarlı tedavideki özelliklerde sunulmuştur (9).

Cerrahinin rolü genellikle tanı amaçlı bir biyopsi ile sınırlıdır (9).

Hodgin Lenfoma, radyasyona duyarlı bir hastalıktır. Hodgkin Lenfoma tedavisinde çocuklarda ve adolesanlarda multimodalite terapi içeriğinde radyoterapi kullanılmaktadır (1, 2, 9). Genel olarak, 15 ila 25 Gy dozları, hastanın yaşı, bulky hastalığın varlığı, normal doku alanları ve potansiyel akut ve uzun vadeli etkilere bağlı olarak değişir. Foton bazlı radyoterapi standart HL tedavisinde kullanılmaktadır. Proton ışınının kullanımı konusunda ise giderek artan veriler vardır. Proton ışını normal dokuya maruziyetin azalmasını sağlayarak daha az toksik özellik gösteren radyoterapidir. Radyoterapi alanlarının belirlenebileceği rejimler kemoterapi yanıtına dayalı olarak vardır. Radyoterapi alanları, hastalık kontrolü için radyoterapi hacminin optimum sağlanması amacı ile normal doku hasarından kaçınılarak tasarlanmalıdır (9).

Tablo 6. Pediatrik Klasik Hodgkin Lenfoma İçin Ortak Standart Terapi Protokolleri

Evre	Kemoterapi rejimleri
B semptomları, bulky hastalık olmayan 4'den az nodal bölgesi olan veya ekstra nodal yayılım olan IA, IIA	VAMP X 4 COPP/ABV hybrid X 4 ABVE X 4 OEPA veya OPPA X 2 CHOP X 3- 4 +/- Rituksimab ABVD X 2-4
Üç veya daha fazla nodal bölgesi olan, bulk hastalık olan IA, IIA veya extranodal yayılım olan IIB, IIIA, IVA	COPP/ABV X 6 ABVE-PC X 3-5 OPPA/OEPA X 2 + COPP X 2 OEPA- COPAC ABVD X 4- 6
IIB, IIIB, IVB	ABVE-PC X 3-5 BEACOPP X 8 (veya BEACOPP X 4 +ABVD X 2 veya COPP/ABV X 4) OPPA/OEPA X2 +COPP X 4 OEPA-COPAC Standford V ABVD X 6-8

RT: Tüm rejimler tutulum alanına göre 15-25 Gy düşük doz radyoterapi tedavisi içermelidir. Radyoterapi tedavisi risk durumuna ve kemoterapiye erken ve eksiksiz cevaba göre değişen dozda verilmektedir.

Refrakter veya Tekrarlayan Hastalıklar İçin Tedavi

Hodgkin lenfomada relapsların çoğu, tanıdan sonraki üç yıl içinde görölmektedir. Erken evre hastaların %10'u, ileri evre hastaların %25'inde relaps görölmektedir (70, 71, 72). Relaps hastalık sonrasındaki prognoz, relaps görölme zamanına bağlıdır. Erken relapslarda prognoz çoğunlukla daha kötüdür. İlk tedaviyle remisyona giren hastaların yaşam hızları ile geç relapslarda tespit edilen hastaların genel yaşam hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (73, 74, 75). Prognoz, relaps zamanına, relaps anında hastalığın yaygınlığına ve histopatolojisine bağlıdır. Relaps sonrası seçilecek olan tedavi, ilk verilen tedaviye ve relapsın gerçekleşme zamanına bağlıdır. İlk tedavide sadece kemoterapi alan hastalara kemoterapi veya RT ile birlikte kemoterapi verilmektedir (4, 15, 76). Bir yıl veya daha uzun süre remisyondan sonra relaps olan hastalara ise kemoterapi ve RT birlikte verilmektedir (4, 15, 71). Tedavi tamamlandıktan sonraki bir yıl içerisinde meydana gelen veya tedavi esnasında dirençli seyreden relapslarda, uygulanan standart yaklaşımlar yetersiz kalmakta ve sonrasında çoklu relapslar görölmektedir (15, 75).

Hodgkin Lenfoma başlangıç tedavisine iyi yanıt vermese veya ilk tedaviden sonra tekrarlamış olsa bile iyileşebilir. Potansiyel küratif seçenekler; konvansiyonel olarak dozları ayarlanmış kombine yöntem protokolleri sınırlı bir nodda relaps gösteren hastalar için tek başına radyoterapi, otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu, tam ve düşük yoğunluklu allojenik transplantasyon ardından reindüksiyon kemoterapisi, hedeflenen antikorların gelişim tedavisidir (9).

Bazı yaygın rejimler Tablo 5'te gösterilmiştir ve rejimin seçimi önceki tedavi şekilleri ve nükse bağlıdır. Tekli standard tedavi yöntemi yoktur. Gemsitabin, vinorelbin içeren tedaviler iyi cevap ve sağkalım oranları ile kullanılmaktadır. Bu terapiler, planlanan kök hücre nakli öncesinde bağımsız terapi ya da reindüksiyon olarak kullanılabilir. Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu özellikle yoğun dozlu rejimlerin ardından tekrarlayan veya refrakter HL'nin veya yüksek riskli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (2, 9). Relaps sık görülebildiğinden, transplantasyon sonrası hastalar ilk beş yıl yakın takip edilmelidir (4, 70, 71, 72).

Hodgkin lenfoma tedavisinde en umut veren yeni ajan brentuksimab vedotin olup, aynı zamanda erken nüks periyodlarında kullanılmaktadır. Pediatrik tecrübe hala sınırlı olmasına rağmen birçok yeni ve devam eden çalışmalarda bu tedavi bildirilmiştir. Ototog kök hücre transplantasyonunun (oKİT) başarısızlığı sonrasında veya otolog kök hücre transplantasyon adayı olmayan ve önceki en az iki çoklu tedavi başarısızlığından sonra, brentuksimab vedotinin HL hastaların tedavisi için uygulanmaktadır. Tekrarlayan hastalıklarda çoklu ajanlı protokollerin bir parçası olarak brentuksimab vedotini geliştirmeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Diğer yeni ajanların rekürren veya refrakter hastalığın tedavisinde umut olduğu gösterilmektedir. Pembrolizumab ve nivolumab gibi bendamustin ve PD-1 inhibitörleri klinik araştırmalarda çalışılmaktadır. Hastalık paterni ve önceki radyasyon terapisi esas alınarak tekrarlayan ve refrakter hastalıkta radyoterapi tedavisi yapılır (2, 9, 77). Tekrarlayan Hodgkin lenfoma hastalığı için ortak tedavi seçenekleri Tablo 7’de gösterilmektedir.

Tablo 7. Tekrarlayan Hodgkin Lenfoma İçin Ortak Tedavi Seçenekleri

-
- ICE (ifosfamid, karboplatin ve etoposid)
 - DECA (deksametazon, etoposid, sisplatin, sitarabin)
 - IV (ifosfamid ve vinorelbin)
 - GV (gemsitabin ve vinorelbin)
 - IEP-ABVD-COPP (ifosfamid, etoposid, prednizon-doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin-siklofosfamid, vinkristin, prokarazin, prednizon)
 - APE (sitozin arabinosid, sisplatin, etoposid)
 - SGN-35 (brentuksimab vedotin) CD30’u hedef alan antikor
-

Tedavilerin akut ve uzun dönem yan etkileri

1. Akut

Kemoterapotiklere bağlı olarak akut dönemde, yan etki olarak en sık bulantı ve kusma gözlenmektedir. İlaçların, subkutan dokuya infiltre olması durumunda (mekloretamin, vinkristin ve doksorubisin ile) ciddi doku hasarı gelişebilmektedir. Vinkristine bağlı nörotoksisite de akut olarak gelişebilen komplikasyondur. En fazla doz sınırlayıcı yan etki ise miyelosupresyona bağlıdır. Düşük kan sayımı değerleri nedeniyle, kürlerin verilmesinde gecikme olabilmektedir. Nötropenik ateş nedeniyle intravenöz antibiyotik tedavisi gerekebilmektedir (4, 15, 78, 79). Radyoterapinin

tutulan alanda düşük doz kemoterapi ile kombine şekilde kullanılması hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir. Radyoterapiye bağlı yan etkiler, uygulama bölgesinde hafif düzeyde eritem ve hiperpigmentasyon oluşmasıdır. Waldeyer halkası radyasyon alanına girdiği durumlarda, hafif disfaji ve duyu değişiklikleri görülebilmektedir. Radyoterapiye bağlı görülen akut yan etkiler genellikle geri dönüşümlüdür (4, 71, 80).

2. Uzun Dönem Komplikasyonlar

Tedaviyi belirlemede önemli bir husus, organ disfonksiyonu ve ikinci maligniteler. İçeren uzun vadede yan etki riski oluşmasıdır. Radyoterapi ve kemoterapinin ortak potansiyel uzun vadeli etkileri HL için Tablo 8' deki genel izleme önerileri ile özetlenmiştir (1, 2, 9).

Sekonder malign hastalık insidansı sağ kalanlarda, genel popülasyondan 7-18 kat daha fazladır. Sekonder hematolojik maligniteler (en sık akut miyeloid lösemi ve miyeloid displazi) alkilleyici ajanlar, antrasiklinler ve etoposid kullanımı ile ilgilidir. Lösemi riski, tedaviden 10 ile 15 yıl sonra, sekonder solid malignite gelişme riski ise tedaviden sonraki herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir (1, 9). Meme, tiroid, kolon, rektum, mide ve akciğer kanseri sekonder solid tümörlerden en sık gelişenlerdir. Özellikle çocukluk yaş grubunda tiroid, meme ve cilt kanseri sıklığı artmaktadır. Hodgkin Lenfoma sonrası sağ kalan kadınlarda meme kanseri riski aldıkları radyasyon dozu ile ilişkili olarak artmaktadır (9, 60, 72, 81, 82).

Doksorubisin ve/veya torakal radyasyon terapisine maruz kalan HL tedavisi sonrası sağ kalanlarda uzun vadede artmış bir kardiyotoksisite riski vardır. Perikardit, pankardit, kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, fonksiyonel kapak hasarları, iletim hasarları gibi kardiyak toksisiteler oluşabilir (1, 2, 19). Büyümekte olan kalp kası hücreleri üzerinde, antrasiklinlerin toksik etkisi daha fazla görüldüğünden, özellikle beş yaş altı çocuklarda mediastinal radyoterapiyle birlikte kullanılması gereken durumlarda, kümülatif dozun 375 mg/m²-yi aşmaması gerekmektedir. Antrasiklinlerin sürekli infüzyon şeklinde veya düşük dozlarda verilmesi ile gelişebilecek kalp yetmezliği riski, daha yüksek dozlarda ve haftalık verilmesine göre daha düşüktür (4, 6, 60, 67, 68). Kalp bölgesinin

korunması, RT dozunun ve fraksiyonlarının azaltılması kardiyovasküler komplikasyonları azaltmaya yönelik önlemlerdir (4, 9, 62, 83).

Pulmoner fibrozis, bleomisin ve radyoterapi ile ilişkili olarak HL'nin geç bir komplikasyonudur. Bleomisin ile ilişkili pulmoner fibrozis sıklıkla 200-400 Ü/m²'den daha yüksek dozlarda oluşur (9, 71, 79, 80).

Primer hipotiroidi, boyun radyoterapi sonrasında en sık rastlanan tiroid disfonksiyonudur. Hipertiroidizm, guatr, tiroidde nodüller veya tiroid kanserleri de görülür. Tiroid fonksiyon bozukluğu insidansı radyasyon dozu ve izlem süresi ile değişir (9). Ergenlik döneminden önce, tiroid dokusu radyasyona daha hassastır. Bu nedenle doz, her yaşta önemli olmakla birlikte, prepubertal dönemde daha da önem kazanmaktadır. Tespit edilen hipotiroidi vakalarının 1/3'ünde, takipte düzelme olduğu görülmüştür (15, 84, 85). Hem hipotiroidizm hem de hipertiroidizm için risk tanıdan sonra ilk 3-5 yıl içinde artar. Nodüllerin görülme sıklığı tanıdan sonraki 10 yıl içinde olur. Boyun bölgesine RT alan tüm hastalarda, yıllık tiroit uyarıcı hormon (TSH) ve serbest tiroksin düzeyleri ölçülmeli; TSH düzeyi yüksek olan hastalara tiroid hormon replasmanı başlanmalıdır (4, 9, 15, 84).

Erkeklerde HL tedavisi sonrasında, hastaların %30-40'ında primer gonadal disfonksiyon gelişir. Azoosperminin neden olduğu infertilite, gonadal toksisitenin en yaygın belirtisidir. Alkilleyici ajanlar ve radyoterapi, erkek infertilitesine neden olur. Alkilleyici bir ajan ile tedaviye başlanacaksa, öncesinde sperm saklanmalıdır. Beraberinde testiküler radyasyon veya herhangi bir başka alkilleyici ajan almayan, 4 g/m²'den daha az siklofosfamid alan erkeklerin fertilitelerinin korunması beklenir. Siklofosfamidin 9 g/m²'den yüksek kümülatif dozlarının infertiliteye yol açması muhtemeldir. Otuz Gy'den düşük radyasyon dozlar endokrin fonksiyonu etkilemeyecek kadar azdır ve erkek çocuklar normal ergenlik dönemine geçerler. Düşük, az miktarda radyasyondan sonra geçici oligospermi olabilir ancak kalıcı azospermi de oluşabilir (9, 84).

Hodgkin lenfomalı hastalarda, tedavi sonrası fertilitite bozuklukları ve gonadal hasar gelişebileceği konusunda hastalar veya yakınları bilgilendirilmelidir. Kadın gonadal toksisite riski tedaviye maruziyet süresiyle birlikte artar. Yaşça daha büyük kadınlar siklofosfamid ve diğer alkilleyici ajanlarla tedavi edildiğinde, menstrüel

düzensizlikler, amenore, prematür over yetmezliği adolesan ve prepubertal kızlara göre daha sık görölmektedir. Bununla birlikte, HL tedavisi sonrası sağ kalan genç kadınlarda erken menopoz insidansı genel nüfusta görölen oranın üzerine çıkmaktadır. Özellikle pelvik bölgeye alınan radyasyonun, over fonksiyonları üzerinde ablatif etkisi fazladır. Kemoterapiyle birlikte uygulandığında bu etki daha da artmaktadır. Overin, radyoterapiye ikincil ablasyonuna bağlı olarak, östrojenin azalması sonucunda, kemik kütlelerinde azalma gözlenebilmektedir (9, 84).

Prepubertal dönemde tüm spinal vertebralarda boyunca, yüksek doz radyoterapi (>33Gy) alan çocuklarda boy kısalığı geliştiği bilinmektedir. Puberte sonrasında ise bu etki gözlenmemektedir. Toraks üst kesiminde daralma ve boyundaki yumuşak dokularda atrofi de görölebilir (4, 86, 87).

Büyüme hızının azalması ise HL'li çocuklarda, maligniteye, uygulanan tedavi yöntemlerine, malnutrisyona, tekrarlayan infeksiyonlara ikincil gelişebilmektedir. Kemoterapinin büyüme hızı üzerindeki etkisi, büyüme hormonu eksikliğine neden olarak veya direkt kemik dönüşümünü etkileyerek olmaktadır. Özellikle prepubertal dönemde, vertebraya yüksek doz RT alan çocuklarda, boy uzama hızında azalma dikkat çekicidir (84).

Hodgkin Lenfoma sonrası sağ kalanlar, hastalığa, tedaviye, tedavi dışı risk faktörlerine bağlı potansiyel psikososyal ve nörokognitif bozukluk riski altındadır (9).

Tablo 8. Tedavilerin Uzun Dönem Yan Etkileri ve İzlem Önerileri

Sistem	Terapötik Maruziyet	Potansiyel etkiler	İzleme önerileri
Kardiyak	Torasik RT Doksorubisin	Kardiyomiyopati Perikardit Valvüler hastalık Koroner arter hastalığı	Elektrokardiyogram ve Ekokardiyogram
Akciğer	Torasik RT Bleomisin	Pulmoner fibrozis Restriktif akciğer hastalığı	Solunum fonksiyon testleri (DLCO ve Spirometri)
Tiroid	Boyun RT	Hipotiroidi Tiroid nodülleri veya kanseri Hipertiroidizm	Serbest T4; TSH
Gonadal (Kadın)	Pelvik RT Alkilleyici ajanlar	Gecikmiş ergenlik Erken menopoz Overyan yetmezlik	FSH, LH, östradiol
Gonadal (Erkek)	Pelvik RT Alkilleyici ajanları	İnfertilite / Azospermi Leydig hücre disfonksiyonu Hipogonadizm Gecikmiş ergenlik	FSH, LH, testosteron semen analizi
Kemik	Steroidler	Kemik mineral yoğunluğunda azalma	Kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi (DEXA)
Sekonder maligniteler	Radyoterapi Doksorubisin Etoposid Mekloretamin Siklofosfamid	Sarkom SSS tümörleri Meme kanseri Melanom Tiroid kanseri Diğer solid tümörler Tedaviye bağlı miyelodisplazi ve akut Lösemi	Radyoterapiden 10 yıl sonra veya 25 yaşında meme kanseri tanısı alanlara mamagrafi çekilmesi 10 yıl boyunca yıllık CBC kontrolü

DEXA, Dual-energy X-ray absorbsiyometri; CBC, Tam kan sayımı; SSS, Santral sinir sistemi; DLCO, difüzyon kapasitesi; FSH, folikülü uyarıcı hormon; LH, lüteinizan hormon; RT, radyoterapi; TSH, tiroid uyarıcı hormon.

2.1.8 Tedavinin Değerlendirilmesi

Tedavi Sırasında

Tedavi sırasında izlem, terapiye cevabın yanı sıra tedaviyle ilgili toksisiteye odaklanılmasını sağlar. Sık ve hassas izleme, riske göre belirlenmiştir ve hastalığın evresine, derecesine ve tedavi türüne bağlıdır. Genel olarak, hastalar dikkatli bir şekilde fizik muayene, görüntüleme ve laboratuvar çalışmaları ile yakından izlenir. Çalışmalar, kan sayımı, biyokimya, eritrosit sedimentasyonu hızı, BT ve FDG-PET taramaları içerir. Tedavi sırasında yapılan aralıklı değerlendirmede organ toksisitesi de belirlenebilir. Kardiyak fonksiyon için ekokardiyografi ve/veya EKG pulmoner fonksiyon için pulmoner değerlendirme testleri yapılır (9).

Tedavinin Tamamlanmasından Sonra

Tedavinin tamamlanmasının ardından, hastalığın nüksü ve uzun dönem yan etkiler açısından takip gereklidir. Bunun yanı sıra tedavi sırasında kullanılan yöntemlerle birlikte uzun dönemde tedaviye bağlı sekeller gözlenir.

Kontrollerde; anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı, sedimentasyon ve başlangıç tutulum bölgelerine göre değerlendirilme yapılmalıdır. İlk bir yıl; aylık, ikinci yıl; iki ayda bir, üçüncü yıl; üç ayda bir, 4. ve 5. yıllarda altı ayda bir, beş yıldan sonra yıllık kontroller yapılmalıdır.

Özellikli durumlarda; servikal radyoterapi almışsa; T4/TSH, puberte döneminde tedavi alanlarda; FSH ve LH, bir ve ikinci yıl içinde her üç ayda bir, üç yıldan sonra altı ayda bir, pulmoner fonksiyon testler 10 yıl boyunca her yıl, kardiyak fonksiyonlar da 10 yıl boyunca her yıl kontrol edilmelidir (4, 15, 85).

Uzun Süreli Sonuçları İzleme

Uzun vadeli sonuçların izlenmesi, demografik özellik, hastalık ve tedavi faktörlerine bağlıdır, bunun yanı sıra tedavi dışı olaylara maruz kalma ve komorbiditeler tedavi ile ilişkili sonuç riskini değiştirebilir. Hastalar fiziksel bakım ve tıbbi-diş sağlığı bakımından hayat boyu takip edilmelidir (9).

2.2 Non-Hodgkin Lenfoma

Çocukluk çağında non-Hodgkin lenfoma (NHL), histopatolojik tiplerinin sıklığı ve ektranodal tutulumunun daha sık olması ile erişkin NHL'den ayırt edilir. Mevcut kombine kemoterapi rejimler ile sağkalım genel olarak tüm hastalar için yaygın hastalık (%85 ile % 90'ın üzerinde), kemik iliği ve merkezi sinir sistemi tutulumu (SSS) olmasına rağmen yüksektir (1, 2, 9). Tüm alt tiplerde ve evrelerde hayatta kalma oranının iyileşmesi ile birlikte, son zamanlardaki çabalar olaysız sağkalımı artırmayı sağlamaya odaklanmıştır. Non-Hodgkin lenfomada riskin daha fazla olduğu altgruba dahil hastalar için daha spesifik, hedefe yönelik, azaltılmış geç toksisiteli terapileri içermesi ve yeni prognostik faktörlerin belirlenmesine çalışılmaktadır (9).

2.2.1 Epidemiyoloji

Non-Hodgkin lenfoma 20 yaşın altındaki hastalardaki tüm malignitelerin yaklaşık % 6- 8' ini oluşturur. İzlem, epidemiyoloji ve sonuç verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 1/100.000'dir (21). Erkek: Kadın 2-3:1'dir. Gelişmekte olan ülkelerde 0-19 yaş arası kanserli çocuklarda non-Hodgkin lenfoma görülme oranı %10-12'dir (1, 9, 22, 23). Ortalama yaşı 10'dur, 3 yaşın altında vakalar olması nadirdir (1, 9, 26, 27). Son 40 yılda 15-19 yaş grubunda NHL insidansında kademeli bir artış olmuştur. Non-Hodgkin lenfoma insidansında coğrafi çeşitlilik vardır. Afrika'da, Burkitt lenfoma (BL), tüm çocukluk kanserlerinin yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (9, 24, 25).

2.2.2 Etyoloji

Gelişmiş ülkelerde NHL etyolojisi belirsizdir. Çevresel faktörlerin de etkisiyle genetik değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Non-Hodgkin lenfoma kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası ikinci malignite olarak gelişebilir. Konjenital ya da akkiz immün yetmezliklerle beraber olabilir. İmmunolojik defektler (Bruton tipi X'e bağlı agammaglobulinemi, ortak değişken agammaglobulinemi, ciddi kombine immün yetmezlik, ataksi-telenjiektazi, Bloom sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu, otoimmün lenfoproliferatif sendrom) sonucunda NHL gelişebilir. Kemik iliği transplantasyonu (özellikle T hücresi baskılanmış kemik iliği), solid organ transplantasyonu sonrası supresyon tedavilerine bağlı oluşabilir (2, 9, 22, 23, 28, 29). Çocuklarda görülen lenfomatoid papülloz, anaplastik büyük hücreli lenfoma

(ALCL) gelişmesine neden olabilir veya bunlarla bir arada olabilir. İnflamatuar bağırsak hastalıklarında ve otoimmün hastalıklarda kullanılan infliksimab ve diğer immünoşüpresif ajanlar sonrasında geliştiği de belirtilmiştir. Hastalığın Epstein-Barr virüsü, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve insan T-lenfotropik virüsü ile olası bağlantısı vardır (1, 2, 9).

Coğrafi konum ile NHL sıklığı arasında da önemli ilişkiler vardır. Non-Hodgkin lenfoma Japonya'da oldukça nadir görülürken, Burkitt lenfoma orta Afrika'daki neoplastik vakaların yarısını oluşturmaktadır. Burkitt lenfomalı vakaların tümör hücrelerinde Epstein-Barr virüsü deoksiribo nükleik asidi (DNA'sı) gösterilmiştir. Fenitoin benzeri hidantoin grubu ilaçlarla kronik tedavi görenlerde NHL bildirilmektedir (1).

2.2.3 Patofizyoloji ve Histopatolojik Sınıflama.

Pediyatrik NHL çoğunlukla (%95'den fazla) yüksek dereceli olup B veya T hücrelidir. Lenfoblastik lenfoma, BL, DLBCL, ALCL olmak üzere dört ana alt grubu içerir (1, 2, 9, 22, 25, 30, 31, 32, 33, 34).

Bu yüksek dereceli lenfomaların çoğu komşuluk dışı yoluyla yayılır, lösemik bir evreye dönüşür ve merkezi sinir sistemi tutulumu olur (9, 88). T veya B lenfoblastik lenfoma çocukluk çağında NHL'nin yaklaşık %20'sini oluşturur; T-hücreli olanlar daha yaygın olan türdür. Matür B hücreli lenfoma Burkitt lenfoma (vakaların %19'u), diffüz büyük B hücreli lenfoma ve primer mediastinal büyük B hücreli lenfomadan (PMBL) oluşur. Diffüz büyük B hücreli lenfoma ve PMBL, çocukluk çağının NHL'sinin yaklaşık %22'sini oluşturur (2). Diğer matür B hücreli lenfomalar, pediatrik marjinal zon lenfoma, pediatrik tip folliküler lenfoma (PFL), mukozayla ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma ve daha ender olan kutanöz lenfomalardır. Matür T hücreli lenfoma kategorisinde, anaplastik büyük hücreli lenfoma çocukluk çağında NHL'nin yaklaşık %10'unu oluşturur (2, 9, 25, 30).

B-hücre kaynaklı lenfoma hücreleri B-hücre fenotipli, IgM tipi yüzey immünglobin eksprese eden, CD19, CD20, HLA-DR, CD10 pozitif, TdT negatif hücrelerdir. Burkitt lenfomada en sık t(8;14), daha az sıklıkla t(2;8) ve t(8;22) bulunur. Moleküler düzeyde Burkitt lenfomalar c-myc onkogeninin 8. kromozomdaki kırılma noktasına uzaklığına göre diferansiye olurlar (1, 2, 9, 89, 90).

T hücre kökenli lenfomalar T hücre işaretleyicilerinin dağılımına göre erken, orta ve olgun hücreli olarak ayrılırlar, sıklıkla CD5 ve CD7 pozitiftir. Hücre yapıları olarak akut lenfoblastik lösemi (ALL) ile çok benzeşirler. Klinik farklılıklar yanında kemik iliği tutulum oranlarıyla (NHL'de blast<25; ALL'de blast>25) birbirinden ayrılırlar. 7. ve 14. kromozomlardaki translokasyonlar [t(1;14), t(10;14), t(7;14)] tipik özellikleridir. Büyük hücreli lenfomalar B ve T-hücre kaynaklı olabilirler. Ki-1 pozitif anaplastik büyük hücreli lenfomalar da bu gruptandır. Anaplastik büyük hücreli lenfomalarda CD30 pozitifliği, T-hücre kaynaklı olmaları, t(2;5) görülmesi tipik özelliklerdir (1, 2, 9, 25, 90)

2.2.4 Klinik Seyir

Çocukluk çağı NHL' sının klinik bulguları öncelikle patolojik alt tip ve tutulum yerlerine bağlıdır. Hızla büyüyen tümörler, boyut ve buldukları yere dayalı semptomlara neden olabilir. Çocukların yaklaşık %70'i gastrointestinal, kemik iliği, santral sinir sistemi ve ektranodal tutulum dahil olmak üzere ileri evre hastalık olarak görülmektedir (1, 2, 9, 25, 35, 36).

Non-Hodgkin lenfomalı çocukların yaklaşık %25'inde anterior mediastinal kitle (genellikle T-LL veya PMBL) vardır. Wheezing, ortopne ve öksürükten dispneye kadar uzanan semptomlarla kendini gösterir ve bu hastaların çoğunluğu adolesandır. Vena kava süperior sendromu (VCS) olarak, onkolojik acil durum şeklinde ortaya çıkabilir (1, 2, 9). Büyük anterior mediastinal kitleleri olan hastalar, genel anestezi veya derin sedasyon sırasında kardiyak veya solunum arresti açısından büyük risk altındadır. Solunum yolunu değerlendirmek için toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) taramasını içeren dikkatli bir çalışma herhangi bir işlemi denemeden önce yapılmalıdır. En az invaziv prosedür (periferik bir lenf düğümünün biyopsisi) gerçekleştirilmelidir. Bu işlemler tanı koymada başarısız olursa, toraks BT eşliğinde mediastinal kitlenin iğne ile biyopsisi düşünülmelidir. Bazı klinik durumlarda (ortopne veya belirgin hava yolu obstrüksiyonu), ameliyat öncesi 48 saate kadar steroidler verilebilir. Steroid kullanımı büyük oranda lokalize radyoterapinin yerini almıştır (2, 9).

Primer gastrointestinal tutulum NHL'nin yaklaşık %30'unda (genellikle Burkitt lenfomada) ortaya çıkar ve genel olarak asitle beraber olan karın kitlesi,

intussusepsiyondan kaynaklanan "akut karın" veya nadiren kolit semptomları olan malnütrisyon sendromu şekilde ortaya çıkar (1, 2, 9, 22, 25, 35, 91, 92). İleoçekal intussusepsiyon ile başvuran BL'li çocukların çoğunluğu gastrointestinal tutulum ile sınırlıdır ve cerrahi rezeksiyonun yapılmasına uygundur (1, 2, 9).

Çocukların %20-30' unda hastalık baş ve boyun bölgesinde Waldeyer halkası veya servikal lenf düğümlerinden köken alır.

Hastaların geri kalanında, kemik, meme, deri, epidural boşluk veya servikal dışı lenf düğümleri gibi çeşitli primer alan tutulumu vardır. Burkitt Lenfoma ve Lenfoblastik Lenfomada %10-30 hastada kemik iliğinin tutulumu tanı sırasında vardır. Tanıda aşikar MSS tutulumu olması yaygın değildir, ancak çoğunlukla ileri evre BL ve LL'de görülür. Dünyadaki endemik bölgelerde, BL gelişen çocuklarda genellikle baş veya boyun bölgesinde bir kitle oluşurken (özellikle çene) tam tersine non-endemik bölgelerdeki çocuklarda BL tipik olarak abdominal tutulum oluşturur (1, 2, 9, 22, 24, 25, 36). Anaplastik tip NHL'de ağırlı deri lezyonları, kemik ağrısı, LAP, hepatosplenomegali sıktır (9).

2.2.5 Tanısal Değerlendirme

Tanı için malign dokunun histopatolojik incelemesi gereklidir. Non-Hodgkin lenfomanın bazı alt türlerinde, yapısal özelliğinden dolayı ince iğne aspirasyonu veya biyopsi tanı koymak için yeterli olmayabilir. Bununla birlikte, bazı vakalarda, tanı örnekleri kemik iliği, beyin omurilik sıvısı (BOS) veya plevral/parasentez sıvısından da elde edilebilir. Her vaka örnekleri immünofenotip için flow sitometri bunun yanı sıra sitogenetik ve moleküler analizler ile test edilmelidir (1, 2, 9). Yapılması gereken laboratuvar testleri arasında tam kan sayımı, elektrolitler, ürik asit, kalsiyum, fosfor, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri ve LDH vardır. Tanı için ayrıca hemostaz testleri (yaygın damar içi pıhtılaşması açısından protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen, D-dimer), HIV ve EBV taramaları, viral enfeksiyonlara yönelik diğer serolojiler (suçiçeği, kızamık, Herpes Simpleks virüsü, Sitomegalovirüs, hepatit A, B ve C), ateş varsa kültürler gereklidir (1). Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi; lomber ponksiyon BOS sitolojisi, BOS'ta bulunan hücre sayısı, glukoz ve protein incelemesi kemik iliği ve merkezi sinir sistemi tutulumu varlığında yol gösterir (9). Göğüs radyografisi, ekokardiyografi, abdominal

ultrasonografi ve boyun, karın, göğüs ve pelvik BT taramaları çoğu vakada hastalığın boyutunu tanımlamak için önerilmektedir. Pozitron Emisyon tomografisi (PET) taraması veya kombine PET/BT de başlangıç safhasında evrelemede yardımcı olmak için bunun yanı sıra tedavi sırasında tümör cevabını ölçmek için kullanılır (1, 2, 9, 25, 93, 94, 95).

2.2.6 Evreleme

Non-Hodgkin lenfomanın evrelendirilmesi, hastalığın kliniğine ve yayılımına, organ hasarına ve biyokimyasal değerlerdeki bozulma durumuna göre değişir. Non-Hodgkin lenfomada kullanılan Murphy evreleme sistemi HL için kullanılan Ann Arbor evreleme sisteminin modifikasyonu ile oluşturulmuştur (9, 25, 37). Ekstranodal tutulum, kemik iliği metastazı ve MSS yayılımı gibi her iki hastalıkta olan ortak özellikler dikkate alınmıştır. Tablo 9 NHL için kullanılan Murphy evreleme sistemini göstermektedir.

Tablo 9. Çocukluk Çağı NHL İçin Murphy Evrelemesi

Evre I	Mediasten veya abdomen dışındaki tek bir tümör (ekstranodal) veya tek anatomik alan (nodal)
Evre II	Bölgesel nod tutulumu olan tek bir tümör (ekstranodal) Diyafraamın aynı tarafında iki veya daha fazla nodal alan Diyafraamın aynı tarafında bölgesel nodal tutulumuna sahip veya sahip olmayan iki tek tümör (ekstranodal). Sadece mezenterik nodla ilişkili olan ya da olmayan, genellikle ileoçekal alanda olan primer gastrointestinal sistem tümörü ^a
Evre III	Diyafraamın karşıt taraflarında iki tane tek tümör (ekstranodal) Diyafraamın üstünde ve altında iki veya daha fazla nodal alan Tüm primer intratorasik tümörler (mediastinal, plevral, timik) Tüm yaygın primer intraabdominal hastalık Tüm paraspinal veya epidural tümörler, diğer tümör bölgelerine bakılmaksızın
Evre IV	Başlangıçtaki santral sinir sistemi ya da kemik iliği tutulumu

^a Görünür lokalize gastrointestinal sistem lenfoması ile daha geniş karın içi hastalığı arasında bir ayrım yapılır. Evre II hastalık genellikle bir segmentle sınırlıdır. Bağırsağın sadece ilgili mezenterik düğümleri ile birlikte veya olmadan, primer tümör segmental eksizyonla tamamen ortadan kaldırılabilir. Evre III hastalık genellikle mezenter veya peritondaki para-aortik ve retroperitoneal bölgelere implantlar ve plaklar halinde veya primer tümörün komşu yapılara doğrudan infiltrasyonu ile kendini gösterir. Asit mevcut olabilir ve tüm tümörün rezeksiyonu mümkün değildir.

2.2.7 Tedavi

Yaygın hastalığın yüksek olasılığı nedeniyle, NHL'nin yüksek dereceli alt tipleri olan tüm çocuklar evreden bağımsız olarak kombine kemoterapi almalıdır. Çocukluk çağında NHL'nin dört major histolojik alt tipi steroidler, antrasiklinler, vinka alkaloidler; topoizomeras 2 inhibitörleri ve alkilleyici ajanlar dahil olmak üzere geniş bir yelpazedeki ilaçlara cevap verir (9). Murphy Evre I ve II lokalize lenfomalı hastalar, daha ileri Evre III ve IV olanlara göre daha iyi bir prognoza sahiptir (2, 9, 96).

Vena kava superior sendromu, geniş bir mediastinal kitleye ikincil olarak kan akışını engellenmesi, solunum yolunda kompresyon oluşması ve tümör hücrelerinin masif parçalanmasından kaynaklanan ciddi metabolik sorunlara sekonder olarak tümör lizis sendromu (TLS) gelişmesi acil tedavi gerektirir (1, 2, 9, 25).

Kemik iliği transplantasyonu genellikle refrakter hastalık ya da relaps durumlarında yapılır (9, 34, 97).

En iyi sonuçlar Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) grubu tarafından açıklanmıştır. Berlin-Frankfurt-Münster 90-95 (BFM) tedavi ile düşük evre-düşük riskli hastalarda %85-90 EFS oranı vardır (2, 9, 98, 99, 100). Yapılan bazı çalışmalarda modifiye BFM-90 ve BFM-95 protokollerinin terapötik etkinliği değerlendirilmiştir. Bu hastalar için SSS profilaksisinde en az toksik ve en etkili yöntemin kullanımı hala belirsizliğini korumaktadır. Hem kranial ışınlama hem de intratekal (IT) metotreksat tedavisi çok etkilidir ancak nörobilişsel geç etkilere neden olabilir. Veriler, yoğun IT metotreksat tedavisi sistemik yüksek doz metotreksat tedavisi ile beraber olsun veya olmasın, MSS nüksü için tedavide yeterli olduğunu göstermiştir (9, 101). Yüksek dereceli matür B hücreli lenfomalar benzer şekilde tedavi edilirler (2, 9, 102).

Histolojik ve klinik olarak birbirinden farklı olmakla birlikte, hem BL hem de DLBCL tedavilere iyi yanıt verir (103). Düşük evre BL ve DLBCL için kısa süreli siklofosamid, doksorubisin, vinkristin (Oncovin) ve prednizon (CHOP) veya COPAD tedavisi ile yüksek relapssız sağkalım oranları tespit edilmiştir (2, 9, 104). B hücreli lenfoma tanılı daha yüksek evre ve risk grubuna sahip hastalar için, çok ajanlı yoğun

bir kemoterapi rejimi olan LMB-96 (Lymphoma Malignant B Type 96) ve BFM 95 protokolü de uygulanmaktadır.

Özellikle düşük evre hastalığında tedavinin belirlenmesinde, geç ortaya çıkan etkiler, komorbiditeler veya hastanın klinik durumunun özelliklerine göre, rejimler arasında seçim yapılabilir. Yüksek riskli BL ve DLBCL hastalarında, LMB-96 tedavisine randomize rituximab (anti-CD-20 hedefli monoklonal antikor) tedavisinin eklenmesi üzerine çalışmalar yapılmış ve daha iyi klinik sonuçlar elde edilmiştir. B-hücre malignensilerinin büyük bir çoğunluğu (%90) CD20 molekülünü ekspres etmektedirler. Rituksimab'ın in vitro etki mekanizması antikor-bağımlı hücre aracılı sitotoksiteyi, kompleman-aracılı lizisi veya direkt apoptoz indüksiyonunu içermektedir (2, 9, 25, 28, 105).

Anaplastik büyük hücreli lenfoma, geniş sitoplazmalı, pleomorfik at nalı şeklinde çekirdekli büyük lenfoid hücrelerden oluşur ve bu hücreler CD30 pozitifdir. Pediatrik olguların çoğunda anaplastik lenfoma kinaz (ALK) proteini pozitifdir (1, 2, 9, 25, 91, 31). Nükleofosmin ve ALK genleri içeren kromozomal translokasyon t (2;5) (p23; q35) vardır. Bu hastalar için NHL Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) tedavi protokolleri ile iyi sonuçlar bildirilmiştir (2, 9). Anaplastik büyük hücreli lenfomanın özgün moleküler özellikleri dikkate alınarak, ALK veya CD30'u hedefleyen ajanlara yönelik klinik araştırmalarda bulunmaktadır (1, 2, 9, 25, 31, 91, 106). Tedavide Brentuximab vedotin (bir vinka alkaloidine konjuge edilmiş CD30 antikor) ve krizotinib (ALK inhibitörü) kullanımı umut vericidir (9, 107).

Tüm çocukluk çağı NHL'nin yönetiminde radyoterapinin rolü sistemik kemoterapötik rejimlerin daha etkili hale gelmesiyle azalmıştır (1, 2, 9, 25, 38). Santral sinir sistemine verilen radyoterapinin geç dönemde nörobilişsel fonksiyonlar kötü anlamda ciddi şekilde etkilenmektedir. Pediatrik Onkoloji Grup Raporları, Murphy Evre I ve II olan NHL histolojisine bakılmaksızın çocuklar için tek başına kemoterapi ile başarılı lokal ve sistemik kontrol sağlandığını göstermiştir. Kemoterapiye lokalize radyasyon terapisinin (RT) (mediastinal RT) ilavesi de ileri evre LL'li hastalara fayda sağlanamadığı gösterilmiştir (9, 38). Non-Hodgkin Lenfomalı çocukların çoğunda profilaktik MSS tedavisi için RT kullanımı güncel yaklaşımlarda yer almamaktadır. Tüm NHL'de yaklaşım, sistemik ve intratekal (IT)

kemoterapiyi içerir. İlk MSS hastalığına tutulan veya MSS relapsı olan nadir LL'li hasta için 12-18 Gy kraniyal radyoterapi tedavide kullanılmaktadır. BOS bulgularından bağımsız olarak tanıda kraniyal sinir felci olan hastalar, MSS lenfomasının başlangıç tedavisinde olduğu gibi tedavi edilir (9).

Acil radyasyon tedavisi vena kava superior sendromunda, akut havayolu tıkanıklığında veya omurilik kompresyonunda hızlı bir şekilde semptomların giderilmesini sağlamak için kullanılmıştır (1, 9). Semptomlar genellikle tedaviden 48 saat sonra düzelir. Son zamanlarda, sistemik steroidler özellikle geniş mediastinal kitleleri olan hastalarda daha yaygın olarak kullanılmıştır ve eşit derecede etkili olmuştur. Acil radyoterapi veya steroid tedavisi histolojik tanı yokluğunda uygun olabilir (1, 9, 25, 28, 37).

Tekrarlayan Hastalıklar İçin Tedavi

Çoğu relaps, BL'ler için teşhisten sonraki 12 ay içinde ve diğer çoğu histolojik alt tipler için ilk 2-4 yıl içinde ortaya çıkar. Anaplastik büyük hücreli lenfoma ve B-LL'de geç relaps bildirilmiştir. Relaps, relaps alanından, tümör histolojisinden, prognostik faktörlerden, önceki tedaviden veya tanıdan nükse kadar geçen süreden bağımsız olarak kötü prognoz gösterir. Tam indüksiyon sonrası veya çok iyi kısmi remisyon elde edildiğinde, genellikle kök hücre transplantasyonu endikedir. Kemoterapiye dirençli olan hastalar, olog kök hücre transplantasyonu ile tedavi edilememektedir (1, 2, 9, 25, 37, 88, 92, 96, 97, 108, 109, 110).

Anaplastik büyük hücreli lenfoma ve diffüz büyük B hücreli lenfoma tanılı hastalarda olog hematopoetik kök hücre nakli sonrası, lenfoblastik ve BL'lere kıyasla daha iyi sonuçlar alınır (9, 34). Kemoterapi ile kombine rituksimab ve brentuksimab gibi hedef terapiler nükseden NHL'de tedavinin umut verici etkisi olduğunu göstermektedir (26, 108).

Matür B hücreli lenfomalarda rituksimab veya ALCL'de ALK ve CD30'u hedefleyen ajanlar gibi hastalığa özgü ajanların eklenmesi bu gelişmeyi sağlamaktadır. Nelarabin'in, T hücreli LL'de özellikle etkili olduğu gösterilmiştir. Tedavideki ilerlemeler, geç etkiler göz önüne alındığında, muhtemelen gelecekteki klinik araştırmaların odağı olacaktır (9, 25, 31, 37, 91, 107, 108, 111).

Prognoz

Lenfoblastik lenfomada 5 yıllık sağkalım oranları %60-80 olarak bildirilmektedir (9, 36, 97, 88, 34, 112, 113). Ancak ileri evre tanı konulmuş hastalarda bu oran daha azdır. B-hücreli lenfoma için (2-6 ay), ileri evrede bile %80-90 oranlarında 5 yıllık sağkalım bildirilmektedir (1). Primer mediastinal büyük B hücreli lenfomalı hastalarda EFS %60-70'dir. Sekonder malignitelere ait ölümler, uzun zaman aralıklarında ortaya çıkabilir ve sağkalım eğrilerini değiştirebilir (1).

Non-Hodgkin Lenfoma Tedavisinin Yan Etkileri

Lenfoma tedavisinin yan etkileri tedavinin yoğunluğu ve tipine hastanın yaşına ve eş zamanlı medikal durumlara (diabetes mellitus, kronik renal hastalık ve diğerleri) bağlıdır. Buna ilaveten, bazı ilaçların bazı dokuları etkileme eğilimi vardır (örneğin vinkristinin sinir dokusunu etkileme eğilimi). Son yıllarda yeni ilaçlar ve diğer tedaviler bulantı ve kusma gibi hastaya sıkıntı veren yan etkileri kontrol altına alma durumunu artırmıştır. Yan etkilerin çoğu kısa ömürlüdür ve tedavi tamamlandığında ortadan kalkar (104). Kemoterapiyle tedavi edilen hastalarda kan hücrelerinin sayısı düşebilir. Kan hücresi sayısı düşük olan bazı hastalarda kan transfüzyonları gerekli olabilir. Beyaz küre sayılarındaki düşüş ciddiye ve uzun zaman sürerse enfeksiyon gelişebilir ve antibiyotik tedavisi gerektirebilir. Lenfoma tedavisi mukozit, bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, mesane irritasyonu ve hematüriye neden olabilir. Örneğin, vinkristin "nöropati" olarak adlandırılan sinir hasarına neden olabilir. Hasta başlangıçta parmak uçlarında ve ayak parmaklarında hissizlik ve karıncalanma hisseder, sonradan düşük ayak, gözkapağı düşüklüğü görülebilir. Bu nedenle kemoterapi siklusu aralarında hasta bu yan etkiler açısından izlenmelidir (104, 106).

Non-Hodgkin Lenfoma Tedavisinin Uzun-Sürelili ve Geç Etkileri

Kanser tedavisinin uzun süreli etkileri tedavi sona erdikten sonra aylarca veya yıllarca devam eden medikal problemlerdir. Tedaviyle ilişkili büyüme gelişme bozukluğu ve infertilite, kalp yetmezliği, ikincil kanserler uzun süreli geç etkilere örnektir. Uzun-süreli ve geç etkiler hafif-şiddetli olabilir (114, 115). Tedavinin tipi ve süresi, hastanın tedavi sırasındaki yaşı, cinsiyet ve genel sağlık durumu gibi çeşitli faktörler riski etkileyebilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2002-Haziran 2016 yılları arasında takip edilen Hodgkin lenfomalı ve Haziran 1998-Haziran 2016 yılları arasında takip edilen non-Hodgkin lenfomalı olguların retrospektif analizi yapıldı. Hodgkin lenfoma tanılı hastaların cinsiyeti, yaşı, tümör lokalizasyonu, tümör histopatolojisi, hastalığın evresi, sedimantasyon pozitifliği oranları, B semptomu varlığı, kemik iliği ve kemik tutulumu, tedavi protokolleri, nüks oranları, 5 yıllık tüm ve hastalısız sağkalım oranları; non- Hodgkin lenfomalı hastaların ise cinsiyeti, yaşı, tümör lokalizasyonu, tümör histopatolojisi, hastalığın evresi ve risk grubu, kemik iliği, santral sinir sistemi tutulumu, tedavi protokolleri, nüks oranları, 5 yıllık tüm ve hastalısız sağkalım oranları incelendi. Veriler hastane otomasyon sisteminden ve hasta dosyalarından geriye dönük olarak elde edildi.

İstatistiksel yöntem

İstatistiksel analiz SPSS sürüm 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Yaşam eğrileri "Kaplan Meier" testi kullanılarak elde edildi. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p<0,05$ alındı.

4. BULGULAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda Haziran 1998-2016 yılları arasında takip edilen Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı olguların retrospektif analizi yapıldı.

Bu tarihler arasında takip ve tedavi edilen 71 Hodgkin lenfoma tanılı hasta retrospektif olarak incelendi. İki hasta ise tanı alır almaz takipten çıktığı için çalışmamıza dahil edilmedi. Yetmiş bir hastanın tanı yaşı 1,6-15,4 (ortanca yaş: 9,5) yıl, ortalama takip süresi 80,2 (4,5-192) ay olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 21'i (%29,6) kız, 50'si (%70,4) erkekti. Hastaların cinsiyete göre dağılım Tablo 10'da verilmektedir.

Tablo 10. Hodgkin Lenfomalı 71 Hastanın Cinsiyete Göre Dağılımı

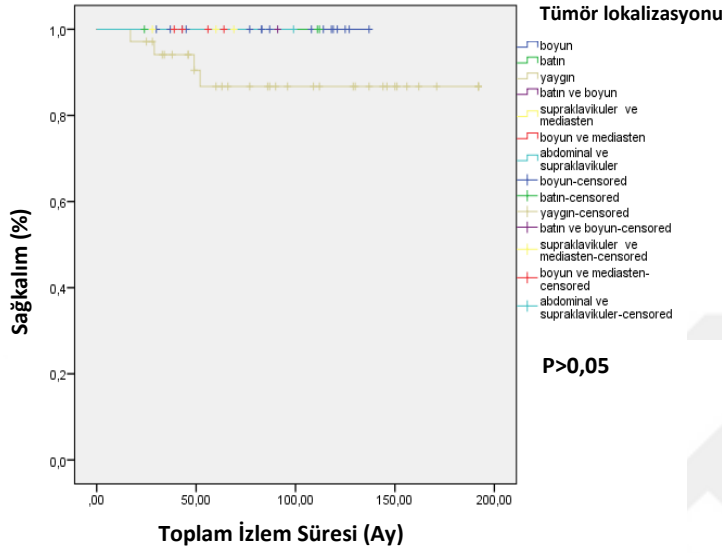
	N	%
Erkek	50	70,4
Kız	21	29,6

Hastaların başvuru anında primer tutulum bölgeleri; 17 olguda (%23,9) boyun, 3 olguda (%4,2) batın, 1 olguda (%1,4) batın ve boyun, 3 olguda (%4,2) supraklavikuler ve mediasten, 4 olguda (%5,6) boyun ve mediasten, 1 olguda (%1,4) abdominal ve supraklavikuler, 42 olguda (%59,3) yaygın lenf nodu tutulumu olarak saptandı. Hastaların primer tutulum bölgelerine göre dağılım Tablo 11'de verilmektedir.

Tablo 11. Hodgkin Lenfomalı 71 Hastanın Tümör Lokalizasyonuna Göre Dağılımı

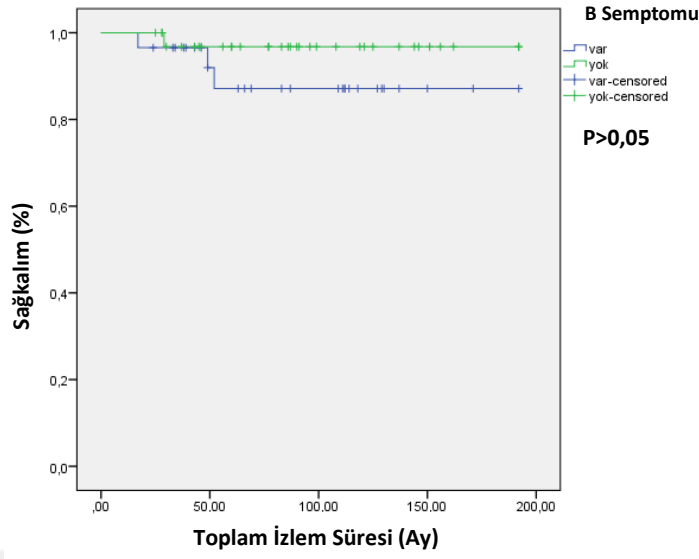
	n	%
Boyun	17	23,9
Batın	3	4,2
Batın ve boyun	1	1,4
Supraklavikuler ve mediasten	3	4,2
Boyun ve mediasten	4	5,6
Batın ve supraklavikuler	1	1,4
Yaygın	42	59,3

Hastaların tutulum bölgeleri ile yaşam oranları karşılaştırıldığında yaygın tutulumda yaşam oranlarının azaldığı fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Şekil 1).



Şekil 1. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Tümör Lokalizasyonuna Göre Sağkalım Oranı

B semptomları 34 hastada (%47,9) mevcuttu. B semptomlarının histopatolojik alt tip ile ilişkisi incelendiğinde, en sık lenfositten fakir (%100), ikinci sıklıkla nodüler sklerozan (%56,2), üçüncü sıklıkla ise karışık hücreli (%45) alt tipe olduğu, lenfositten zengin alt tipe ise eşlik etmediği görüldü. Evre IV tanılı hastaların %77'sinde B semptomu mevcuttu. Hodgkin lenfoma da kötü prognostik faktör olan B semptomu varlığı ile yaşam oranları incelendiğinde anlamlı fark tespit edilmedi (Şekil 2).



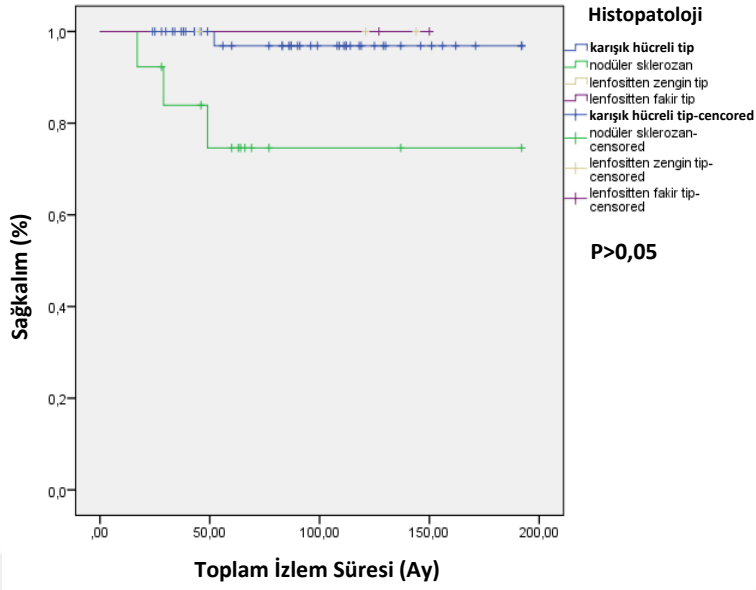
Şekil 2. Hodgkin Lenfomalı Hastaların B Semptomuna Göre Sağkalım Oranı

Hastaların başvuru esnasında tanı için yapılan biyopsilerinde 51 hastada (%71,8) karışık hücreli tip, 15 hastada (%22,2) nodüler sklerozan tip, 3 hastada (%4,2) lenfositten zengin tip, 2 hastada (%2,8) lenfositten fakir tip tespit edildi. Hastaların histopatolojiye göre dağılım Tablo 12’de verilmektedir.

Tablo 12. Hodgkin Lenfomalı 71 Hastanın Histopatolojiye Göre Dağılımı

	n	%
Karışık hücreli tip	51	71,8
Nodüler sklerozan tip	15	22,2
Lenfositten zengin tip	3	4,2
Lenfositten fakir tip	2	2,8

Çalışmamızda en sık görülen alt tipin karışık hücreli olduğu görülmüş olup, yaşam analizi yapıldığında nodüler sklerozan tipte diğerlerine göre yaşam oranlarının azaldığı tespit edilmiştir. Hodgkin lenfoma alt tipleri ile yaşam oranları arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi (Şekil 3).



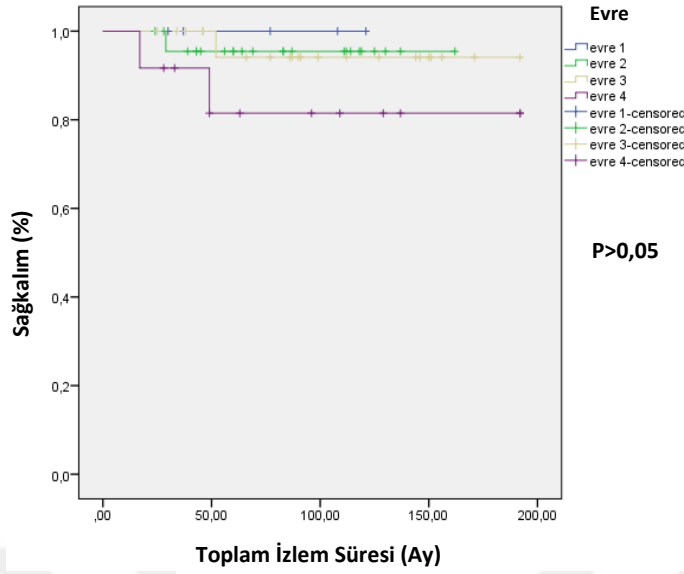
Şekil 3. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Histopatolojiye Göre Sağkalım Oranı

Evrelere göre dağılım incelendiğinde hastaların 5'i (%7) Evre I, 27'si (%38,1) Evre II, 26'sı (%36,6) Evre III, 13'ü (%18,3) Evre IV olarak tespit edildi. Hastaların evreye göre dağılım Tablo 13'de verilmektedir.

Tablo 13. Hodgkin Lenfomalı 71 Hastanın Evreye Göre Dağılımı

	n	%
Evre I	5	7
Evre II	27	38,1
Evre III	26	36,6
Evre IV	13	18,3

Evre IV tanılı hastaların 3'ünde (%4,2) akciğer, 5'inde (%7,0) kemik, 2'sinde kemik iliği (%2,8), 1'inde kemik+kemik iliği (%1,4), 1'inde karaciğer (%1,4) metastazı görüldü. İleri evre (Evre IIB ve sonrası) hastalıkta yaşam oranlarının durumu değerlendirildiğinde ise; Evre IV hastalıkta diğer evrelere göre yaşam oranlarının düşük olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Şekil 4).



Şekil 4. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Evreye Göre Sağkalım Oranı

Sedimentasyon 38 hastada (%53,5) pozitif, 21 hastada (%29,6) ise negatif olarak saptandı. On iki (%16,9) hastanın sedimentasyon değerine kit olmadığı için bakılmadı. Sedimentasyon pozitif saptanan hastaların 8'i Evre IV, 19'u Evre III, 11'i Evre II idi. Primer hastalık lokalizasyonu yaygın olarak belirlenen 28 hastada sedimentasyon pozitif olarak tespit edildi. Prognostik öneme sahip sedimentasyon pozitifliğinde yaşam oranlarının negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

İleri evre (Evre IIB ve sonrası) hastalara kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsisi yapılan 51 hastanın 3'ünde (%5,9) kemik iliği tutulumu histopatolojik olarak tespit edildi. Kemik iliği tutulumu olan hastalar Evre IV idi.

Çalışmaya alınan 71 hastanın 5'inde (%7,0) kemik tutulumu saptandı.

Aldıkları kemoterapi protokollerine göre hastalar sınıflandırıldığında hastaların 60'ına (%84,5) HD-95, 7'sine (%9,9) ABVD, 3'üne (%4,2) BEACOPP, 1'ine (%1,4) COPP+ABVD tedavisi başlandığı görüldü. Hastaların kemoterapi protokolüne göre dağılım Tablo 14'te verilmektedir.

Evre IIB ve sonrası hastalarda (ileri evre hastalıkta) kemoterapi ile tam remisyona elde edilmiş veya edilmesin primer tutulum alanlarına radyoterapi uygun dozlarla verildi.

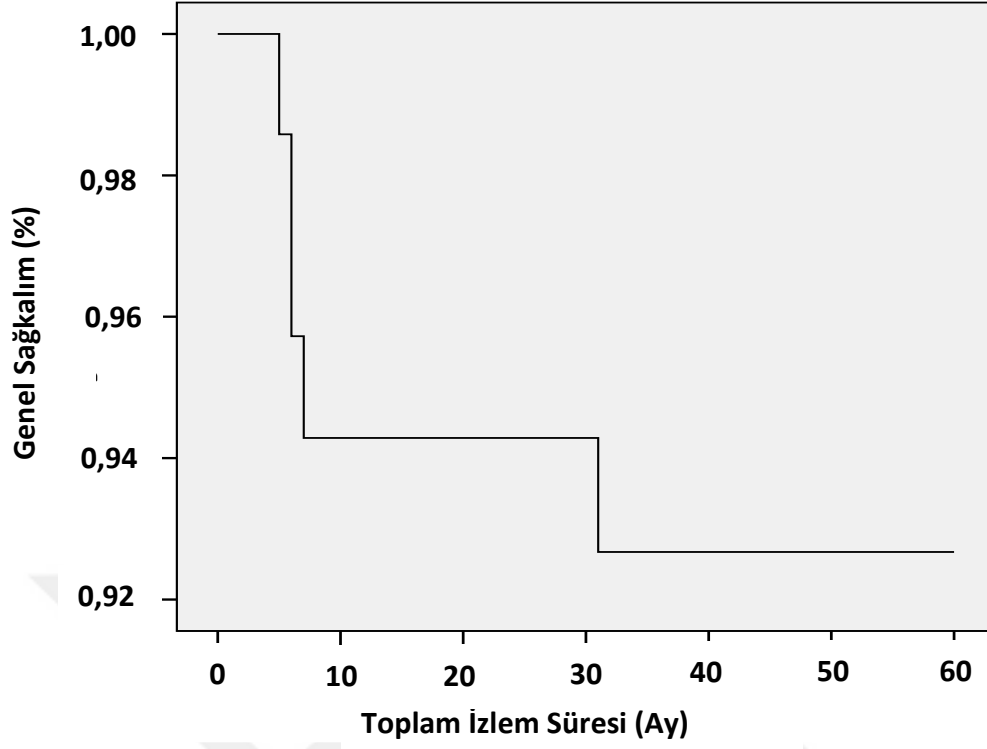
Tablo 14. Hodgkin Lenfomalı 71 Hastanın Tedavi Protokolüne Göre Dağılımı

	n	%
HD-95	60	84,5
ABVD	7	9,9
BEACOPP	3	4,2
COPP+ABVD	1	1,4

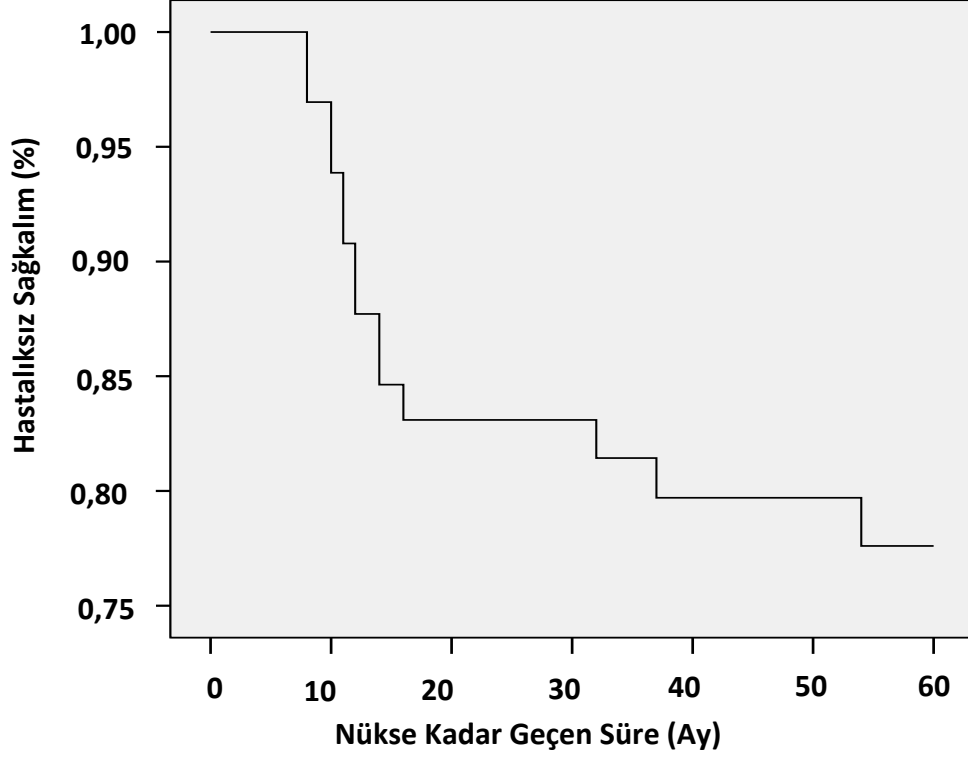
Hastaların 58'i (%81,7) hastalısız izlem, 1'i (%1,4) hastalıklı izlem şeklinde takip edildi. Dördü (%5,6) takip sırasında eksitus oldu, toplam 5 (%7,0) hasta tedavi ve takip sırasında izlemi terk etti, 3'ü (4,2) sevk edildi. Eksitus olgularının 2'si kız, 2'si erkekti, histopatolojik alt tipi 3'ünde nodüler sklerozan, 1'inde karışık hücreli, tanı sırasındaki evreleri ise 2 hastada Evre IV, 1 hastada Evre II ve bir hastada Evre III'tü. Eksitus nedenleri incelendiğinde tümünün progresif hastalık nedeniyle eksitus olduğu görüldü.

Hastaların 53'ünde (%74,6) nüks olmadı, 15'inde (%21,1) oldu, 3'ünde (4,2) nüks durumu tedavileri bitmeden izlemiden çıktıkları için bilinmiyordu. Nüks olgularının 8'i kız, 7'si erkekti. En fazla nüksün nodüler sklerozan alt tipte (n=8) olduğu saptandı. Evre I tanılı hastaların 1'inde, Evre II tanılı hastaların 7'sinde, Evre III tanılı hastaların 3'ünde, Evre IV tanılı hastaların 4'ünde nüks tespit edildi. HD-95 protokolü ile tedavi edilen 60 HL hastasının değerlendirmesinde de nüks oranının %20 olduğu, ABVD protokolü ile tedavi edilen 7 HL hastasının değerlendirmesinde de nüks oranının %42,8 olduğu tespit edildi. Evre IV nodüler sklerozan, Evre II nodüler sklerozan, Evre II karışık hücreli ve Evre III karışık hücreli 4 hastada nüks tedavisi sonrası 2. kez nüks geliştiği saptandı, bu hastalara nüks sonrası yeniden kemoterapi verildi ve hastalar oKİT için yönlendirildi.

Hastaların 3 tanesi tedavi aşamasında sevk edilirken, 5 tanesi takip ve tedaviyi terk etti. Kalan 63 hastanın ortalama takip süresi 88,7±53,8 (5-192) ay olup 5 yıllık genel yaşam hızı %93, hastalısız yaşam hızı %77 bulundu. Olguların genel ve hastalısız sağkalım oranları Şekil 5 ve 6'da verilmiştir.



Şekil 5. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Genel Sağkalım Oranı



Şekil 6. Hodgkin Lenfomalı Hastaların Hastaliksız Sağkalım Oranı

Non-Hodgkin lenfoma tanılı 93 olgunun tanı yaşı 1-15,2 (ortanca: 5,8) yıl arasında olup, ortalama takip süresi 50 ay (1-236) olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 25'i (%26,9) kız, 68'i (%73,1) erkekti. Hastaların cinsiyete göre dağılım Tablo 15'de verilmektedir.

Tablo 15. Non-Hodgkin Lenfomalı 93 Hastanın Cinsiyete Göre Dağılımı

	N	%
Erkek	68	73,1
Kız	25	26,9

Hastalar tümör lokalizasyonuna göre sınıflandığında 48'inin (%51,6) batın, 3'ünün (%3,2) mediastinal, 7'sinin (%7,5) baş-boyun, 32'sinin (%34,5) yaygın, 3'ünün (%3,2) diğer bölgelerdeki tutulum olarak dağıldığı görüldü. Hastaların tümör lokalizasyonuna göre dağılımı Tablo 16'da verilmektedir.

Tablo 16. Non-Hodgkin Lenfomalı 93 Hastanın Tümör Lokalizasyonuna Göre Dağılımı

	N	%
Batın	48	51,6
Mediastinal	3	3,2
Baş-boyun	7	7,5
Yaygın	32	34,5
Diğer	3	3,2

Hastaların ilk başvurusunda, 59'unun (%63,4) karın ağrısı, 25'inin (%26,9) boyunda şişlik, 9'unun ise (%9,7) diğer şikayetler ile geldiği saptandı. Hastaların 58'i (%62,3) operasyonla, 29'u (%31,2) tru cut biyopsisi ile, 6'sı (%6,5) kemik iliği biyopsisi ile tanı aldı.

Hastalar histopatolojiye göre, 19'u (%20,4) diffüz büyük hücreli lenfoma, 45'i (%46,2) Burkitt lenfoma, 7'si (%7,5) B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma, 16'sı (%17,2) T hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma, 1'i (%1,1) anaplastik büyük hücreli lenfoma, 3'ü (%3,2) diffüz küçük çentikli lenfoma, 1'i (%1,1) periferik T hücreli lenfoma tanısı aldı. Hastalarda saptanan lenfomaların %76,3'ünün B hücre fenotipinde olduğu belirlendi. Hastaların histopatolojiye göre dağılımı Tablo 17'de verilmektedir.

Tablo 17. Non-Hodgkin Lenfomalı 93 Hastanın Histopatolojiye Göre Dağılımı

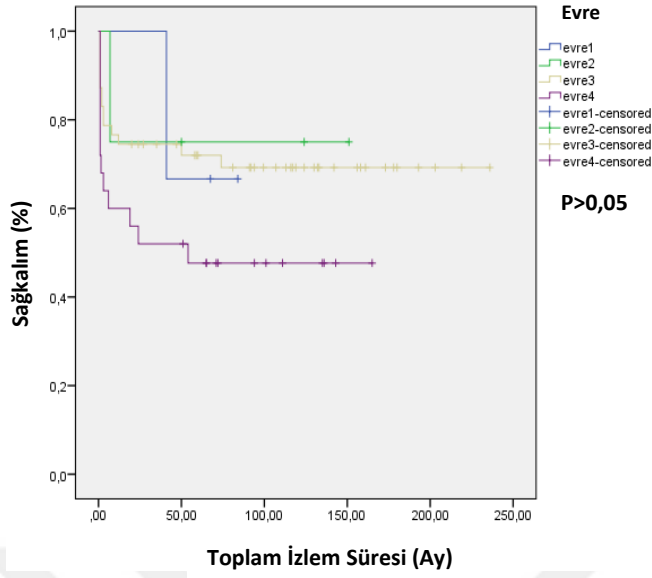
	N	%
Diffüz büyük hücreli lenfoma	19	20,4
Burkitt lenfoma	45	46,2
B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma	7	7,5
T hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma	16	17,2
Anaplastik büyük hücreli lenfoma	1	1,1
Diffüz küçük çentikli lenfoma	3	3,2
Periferel T hücreli lenfoma	1	1,1

Hastalar tanı anında 3'ü (%3,2) Evre I, 5'i (%5,4) Evre II, 57'si (%61,3) Evre III, 28'i (%30,1) Evre IV olarak saptandı. Evre IV tanısı alan hastaların 21'inde (%22,6) kemik iliği, 3'ünde (%3,2) santral sinir sistemi, 2'inde (%2,2) kemik iliği ve santral sinir sistemi tutulumu görüldü. Hastaların evreye göre dağılımı Tablo 18'de verilmektedir.

Tablo 18. Non-Hodgkin Lenfomalı 93 Hastanın Evreye Göre Dağılımı

	N	%
Evre I	3	3,2
Evre II	5	5,4
Evre III	57	61,3
Evre IV	28	30,1

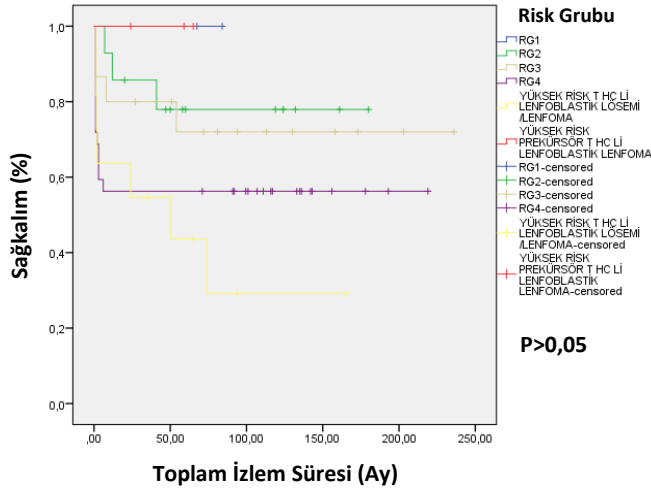
Hastaların evresine göre yaşam analizleri incelendiğinde ise; Evre IV hastaların yaşam oranlarının diğer evrelere göre az olduğu görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi (Şekil 7)



Şekil 7. Non-Hodgkin Lenfomalı Hastaların Evreye Göre Sağkalım Oranı

Evre IV kemik iliği tutulumu olan hastaların 1'inde karaciğer ve akciğer metastazı, 1'inde ise akciğer metastazı görüldü. Evre III tanılı hastaların 1'inde (%1,1) akciğer tutulumu, 1'inde (%1,1) omental tutulum, 1'inde (%1,1) karaciğer ve omental tutulum tespit edildi.

B hücreli lenfoma tanılı hastalar risk gruplarına (RG) göre değerlendirildiğinde 2'sinin (%2,8) risk grubu 1 (RG1), 18'inin (%25,3) risk grubu 2 (RG2), 14'ünün (%19,7) risk grubu 3 (RG3), 37'sinin (%52,1) risk grubu 4 (RG4) olduğu tespit edildi. Risk grupları hastalığın evresine, LDH düzeyine, kemik iliği ve santral sinir sistemi tutulumuna göre belirlendi. Matür B NHL olup risk grubuna göre değerlendirilen hastaların yaşam oranları değerlendirildiğinde; RG 4 olan hastaların yaşam oranlarının ileri evre hastalıkta olduğu gibi düşük olduğu belirlendi fakat istatistiksel anlamlılık bulunamadı (Şekil 8)



Şekil 8. Non-Hodgkin Lenfomalı Hastaların Risk Gruplarına Göre Sağkalım Oranı

Hastaların 48'i (%52,2) NHL BFM- 90, 11'i (%12) NHL BFM-95, 1'i (%1,1) NHL BFM-2000, 1'i (%1,1) NHL BFM-2005, 5'i (%5,4) NHL BFM-2012, 1'i (%1,1) NHL CHOP+R, 9'u (%9,7) LMB-89, 14'ü (%15,2) LMB-96, 1'i (%1,1) APO, 1'i (%1,1) SCBC-2 kemoterapi protokolü aldı. Hastaların %70,9'una NHL BFM protokolü başlandığı görüldü. Hastaların kemoterapi protokolü göre dağılımı Tablo 19'da verilmektedir.

Tablo 19. Non-Hodgkin Lenfomalı 93 Hastanın Tedavi Protokolüne Göre Dağılımı

	N	%
NHL BFM-90	48	51,6
NHL BFM-95	11	11,8
NHL BFM-2000	1	1,1
NHL BFM-2005	1	1,1
NHL BFM-2012	5	5,4
NHL-CHOP+R	1	1,1
LMB-89	9	9,7
LMB-96	14	15,1
APO	1	1,1
SCBC-2	1	1,1

Takip sonucunda hastaların 50'sinin (%53,8) yaşadığı, 29'unun (%31,2) eksitus olduğu, 14'ünün ise (%15,1) hasta izlemine terk ettiği tespit edildi. Eksitus olan hastaların sayısı, tanısı, evresi, eksitus nedenleri Tablo 20'de verilmektedir.

Tablo 20. Non-Hodgkin Lenfomalı Eksitus Olan 29 Hastanın Dağılımı

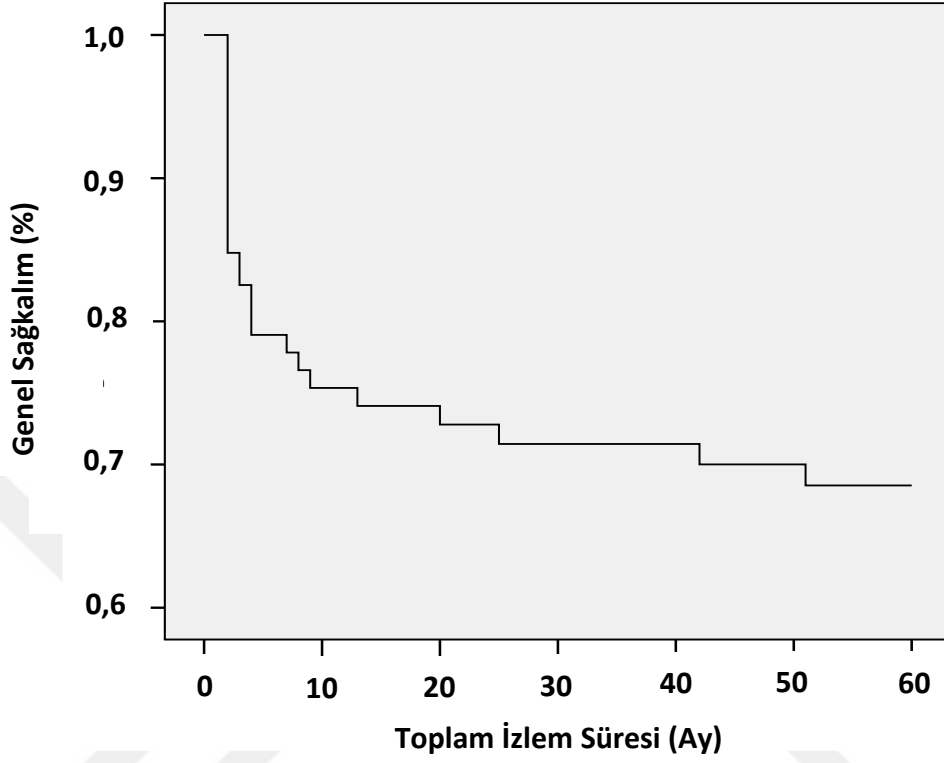
Hasta sayısı	Tanı	Evre	Eksitus nedeni
12	Burkitt lenfoma	1 hasta Evre II 1 hasta Evre II 4 hasta Evre III 6 hasta Evre IV	2 hasta akut kalp yetmezliği 3 hasta kanama 3 hasta enfeksiyon 3 hasta progresif hastalık 1 hasta tümör lizis sendromu
6	Diffüz büyük hücreli lenfoma	4 hasta Evre III 2 hasta Evre IV	4 hasta enfeksiyon 2 hasta progresif hastalık
7	T hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma	5 hasta Evre III 2 hasta Evre IV	1 hasta akut kalp yetmezliği 2 hasta progresif hastalık 4 hasta enfeksiyon
3	B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma	1 hasta Evre III 2 hasta Evre IV	2 hasta enfeksiyon 1 hasta progresif hastalık
1	Periferik T hücreli lenfoma	1 hasta Evre IV	Progresif hastalık

Hastaların 6'sında (%4,3) primer tutulum bölgesinden, 6'sında kemik iliğinden (%5,4), 1'inde (%1,1) diğer bölgeden nüks geliştiği, 80'inde ise (%89,2) nüks gelişmediği saptandı. Diğer bölgeden gelişen nüksün T3-T5 vertebra arasında kitle relapsı olduğu görüldü. En fazla nüksün Burkitt lenfomada (n=5) olduğu, evrelere göre bakıldığında ise Evre IV olan 8 hastada (%61,5) nüks geliştiği görüldü.

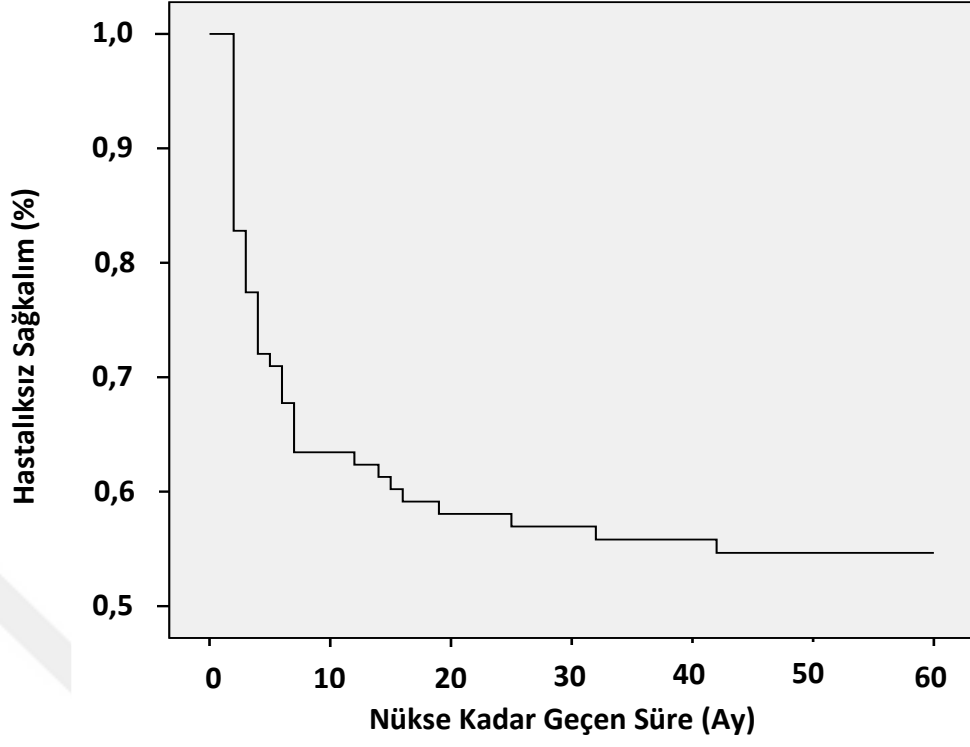
Başvuru anında hastaların ortalama hemoglobin değeri 11,41 g/dl (5,2-15,7 g/dl), beyaz küre değeri 10.247/mm³ (1700-32500/mm³), trombosit değeri 446.023/mm³ (37000-879000/mm³), laktat dehidrogenaz değeri 1290 U/L (141-15610 IU/L, ürik asit değeri 6,53 mg/dl (2-43 mg/dl) idi. Hastaların % 88,1'inde LDH değerleri laboratuvar sınır değeri olan 295 IU/L'den yüksek bulundu.

Hastaların yaşam hızları incelendiğinde; 14 hasta takip ve tedaviyi terk etti, geriye kalan hastalar sağkalım analizine dahil edildi. Kalan 79 hastanın ortalama

takip süresi $74,7 \pm 64,3$ (1-236) ay olup 5 yıllık OS oranı % 69,9, 5 yıllık EFS oranı 54,8 % idi. Hastaların genel ve hastaliksız sağkalım hızları Şekil 9 ve 10'da verilmiştir.



Şekil 9. Non-Hodgkin Lenfomalı Hastaların Genel Sağkalım Oranı



Şekil 10. Non-Hodgkin Lenfomalı Hastaların Hastaliksız Sağkalım Oranı

5.TARTIŞMA

Ülkemizde çocukluk çağında en sık görülen kanserler sırasıyla; lösemiler, lenfomalar ve santral sinir sistemi tümörleridir. Çocukluk çağı kanserlerinin büyük çoğunluğunu bu üç grup kanser oluşturmaktadır. Lenfomaların yaklaşık %60'ı Hodgkin dışı, %40'ı ise Hodgkin lenfomalardır (4). Ondört yaş altındaki çocuklarda, karışık hücreli alt tip sık görülürken, 15-34 yaş arasında nodüler sklerozan tip daha sıklıkla görülmektedir. İki zirveli yaş dağılımı ise gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde farklılık göstermektedir. İlk zirve, gelişmiş ülkelerde 20'li yaşların ortasında görülürken, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde, adolesan dönemde görülür; ikinci zirve ise her iki grupta 50'li yaşlarda görülmektedir (4, 5). Çocukluk çağında, erkek çocuklarda fazla görülürken, sıklığı, kalabalık aileler, düşük sosyoekonomik düzey ve maternal eğitim düzeyinin düşüklüğü ile belirgin artış göstermektedir (4, 62, 116). Adolesan dönemde insidans kız ve erkeklerde birbirine yakındır; erişkin formlarında ise kadın erkek oranı eşitlenmektedir.

Beş yaş altında ise HL oldukça nadir görülmektedir (5-8). Beş yaş altındaki olguların sıklığının düşük sosyoekonomik düzey ile birlikte, Epstein Barr virüse erken yaşta maruziyet sonucu artış gösterdiği düşünülmektedir (1, 2, 9, 41). Literatürde değişik serilere göre bu sıklık %6,8 ile %27 arasında değişmektedir. Ülkemizde Büyükpamukçu ve ark. (11) ile Çavdar ve ark. (18) yaptıkları iki ayrı çalışmada, beş yaş altındaki hastaların oranı %15 ve %27 olarak bildirilmiştir. Literatürde beş yaş altı çocuklarla, Belgaumi ve ark. (60) yaptıkları çalışmada %18,7 olarak bildirilmiş ve ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile beş yaş altı olgu sıklığı arasında ters bir orantı olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda Ocak 2002 ile Haziran 2016 tarihleri arasında tanı alan, takip ve tedavi edilen HL olgularının; çeşitli faktörlere göre yaşam hızları ve tedavilerin sonuçları incelenmiş, Türkiye ve yurt dışındaki verilerle karşılaştırılmıştır.

Yetmiş bir HL olgusunun retrospektif olarak incelendiği çalışmamızda, olgularımızın tanı yaşı 1,6-15,4 arasında, ortanca yaş 9,5, ortalama yaş $9,0 \pm 3,6$ olarak saptandı. Büyükpamukçu ve ark. 1984 ve 1992 yılları arasında takip ve tedavi ettikleri 210 HL olgusunun tanı yaşı 1-18 arasında, ortanca yaşı 8 olarak

bildirmişlerdir (5). Ertem ve ark. 1985-1995 yıllarını içeren çalışmalarında yaşları 1-14 arasında, ortalama yaşı $7,7 \pm 3,0$ olan toplam 82 HL'lı hastayı takip ettiklerini belirtmişlerdir (117). Demirkaya ve ark 1995-2008 yılları arasında ortalama yaşı $10,3 \pm 4,09$ olan, 2,83-17 yaş arasında 55 HL tanılı hasta takip ettiklerini belirtmişlerdir (118). Trehan ve ark 1990-2006 yılları arasında, HL tanılı 206 hastayı takip ettikleri çalışmalarında hastaların tanı yaşını 3-16 yıl, ortalama yaşını $7,9 \pm 2,6$ yıl olarak saptamışlardır (119). Stoneham ve ark. (6) 1982-2000 yıllarını içeren 81 HL tanılı hastayı ele aldıkları çalışmada tanı yaşını 7 ay-5 yaş, ortanca yaşı 4 olarak bulmuşlardır. Sandowal ve ark. (44) 1962-2000 yılları arasında tanı yaşı 3,2-18,5 arasında, ortanca yaşı 10,5 olan 51 lenfosit predominat HL tanılı hastayı takip etmişlerdir. Kliniğimizde takip edilen hastaların yaş aralığının ve ortalamasının, incelenen literatürler ve HL görülme yaş aralığı ile uyumlu olduğu görülmektedir

Çalışmamızdaki olgularda erkek/kız oranının (50/21) 2,38 olduğu saptandı. Yılmaz ve ark. (120) tarafından 1990-2002 yılları arasında, Hodgkin lenfoma tanılı 52 hasta ile yapılan çalışmada erkek/kız oranı (35/17) 2,1 olarak bulunmuştur. Demirkaya ve ark (118) 1995-2008 yılları arasında 55 hastanın değerlendirildiği bir diğer çalışmada erkek/kız oranı (37/18) 2,05 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, olguların erkek/kız oranı, değişik serilerde 2,25 ile 3 arasında değişmektedir (8, 11, 18, 121). Dörffel ve ark. (122) 1995-2001 yılları arasında 925 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada erkek/kız oranını (472/453) 1,04 olarak tespit etmişlerdir. Friederike ve ark. (123) 1984-2000 yılları arasında 46 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada erkek/kız oranını (30/16) 1,85 olarak saptamışlardır. Yurt içi yapılan çalışmalarda erkek/kız oranının çalışmamız ile benzer, yurt dışı yapılan çalışmalarda ise bu oranın daha düşük olmakla beraber erkek cinsiyette oranın yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda, olgularımızın başvuru sırasındaki en sık tutulum yeri %59,2 ile yaygın tutulum idi. Yaygın tutulumu, sırayla %23,9 ile servikal lenf nodu tutulumu, %5,6 ile boyun ve mediasten tutulumu, %4,2 ile batın tutulumu, %4,2 ile supraklavikuler ve mediasten tutulumu, %1,4 ile batın ve boyun tutulumu, %1,4 ile batın ve supraklavikuler tutulumu takip etti. Yaygın tutulum içinde servikal lenf nodu tutulumu da içermekte ve böylelikle takip ettiğimiz hastaların %89,7'sinde

servikal lenf nodu tutulumu mevcuttu. Trehan ve ark. (119) 1990-2006 yılları arasında, 206 hastayı takip ettikleri çalışmalarında servikal lenf nodu tutulumu sıklığı %86,3, aksiller lenf nodu tutulumu %6,4, inguinal lenf nodu tutulumu %4,9 olarak tespit edilmiştir. Arya ve ark (43) 1991-2001 yılları arası 148 hastada yaptıkları çalışmada periferal lenf nodu tutulumunu %93,9, mediastinal tutulumu %45,9, dalak tutulumunu %14,9, batında kitle şeklinde tutulum %2,0, akciğer ve plevra tutulumu %2,8 olarak bildirmişlerdir. Taşkesen ve ark. (124) 1994-2004 yılları arasında 20 hastada yaptıkları yapmış oldukları çalışmada olguların %85'inde servikal lenfadenopati, %15'inde aksiller lenfadenopati, %45'inde hepatomegali, %35'inde ise splenomegali tespit edilmiştir. Hessissen ve ark. (125) 118 hasta üzerinde, 1995-2000 yılları arasında yaptıkları çalışmada hastaların %89,8'inde servikal lenfadenopati, %43'ünde abdominal adenopati, %35'inde splenomegali, %17'sinde hepatomegali, %45'inde mediastinal tutulum, %4'ünde pulmoner nodül tutulumu, %5'inde plevra tutulumu, %2,5'inde böbrek tutulumu saptanmıştır. Ali ve ark. (87) Ocak 2003-Aralık 2008 yılları arasında 58 hastada yaptıkları çalışmada hastaların %76'sında servikal lenf nodu tutulumu, %41'inde abdominal lenf nodu tutulumu, %38'inde mediastinal lenf nodu tutulumu, %19'unda aksiller lenf nodu tutulumu, %10'unda splenomegali olduğunu belirtmişlerdir. Arya ve ark (43) 1991-2001 yılları arası 148 hastada yaptıkları çalışmada dalak tutulumunun sağkalım oranı üzerine olumsuz etkisi olduğunu belirtmişlerdir ($p<0,05$). Oğuz ve ark. (8) 1991-2003 yılları arasında 69 hastada yapmış oldukları çalışmada hastaların %14'ünde periferal lenf nodu tutulumu, %12'sinde mediastinal lenf nodu tutulumu, %34'ünde ektranodal tutulum tespit edilmiş yaygın lenfnodu tutulumunun ve ektranodal tutulum olarak karaciğer ve akciğer tutulumunun düşük yaşam hızı ile ilişkili olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Büyükpamukçu ve ark. (11) 1971-2005 yılları arasında 614 hasta ile yapmış oldukları çalışmada, hastaların %80'inde servikal, %5'inde aksiller, %9'unda mediastinal, %4'ünde abdomen, %1'inde ingüinal ve %1'inde diğer bölge tutulumu olmuş ve yaşam analizinde sağkalım üzerine sadece ektranodal tutulumun istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği tespit edilmiştir. Shankar ve ark. (83) 2000-2005 yıllarındaki 381 hasta üzerinde yapılan çalışmasında sadece mediastinal tutulumun sağkalım üzerine

istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmamızda servikal lenf nodu tutulumunun diğer tutulum bölgelerine göre daha sık olduğu saptanmış ve bu durum literatür ile uyumlu görülmüştür. Ayrıca prognostik faktör olan yaygın tutulum, diğer tutulum alanları ile kıyaslandığında yaşam oranlarında düşüklük olsa bile istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi.

Yapılan çalışmada sedimentasyon (ESH) 39 hastada (%53,5) pozitif, 21 hastada (%29,6) ise negatif olarak saptandı. Oğuz ve ark. (8) 1991-2003 yılları arasında 69 hastada yapmış oldukları çalışmada, olguların %45'inde eritrosit sedimentasyon yüksekliği saptanmıştır. Büyükpamukçu ve ark. (11) 1971-2005 yılları arasında 614 hasta ile yapmış oldukları çalışmada, olguların %33'ünde eritrosit sedimentasyon yüksekliği saptanmıştır. Arya ve ark (43) 1991-2001 yılları arası 148 hastada yaptıkları çalışmada hastaların %32,4'ünde eritrosit sedimentasyon yüksekliği saptanmıştır.

Çalışmamızda B semptomları 34 hastada (%47,9) mevcuttu. Büyükpamukçu ve ark. (11) 1975-2005 yılları arasında 614 hastada yaptıkları çalışmada, B semptomları olguların %30'unda saptanmış, genel sağkalım oranı üzerine yapılan çalışmada B semptomunun p değeri istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) bulunmuş ve genel sağkalım oranı üzerine etkisi olduğu belirlenmiştir. Bazzeh ve ark. (80) 1988-2005 yılları arasında 2836 hastanın dahil olduğu çalışmada, B semptom sıklığını %39 olarak belirlemiş ve sağkalım analizinde sağkalım oranı üzerine olumsuz etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Belgaumi ve ark. (60) 1975-2003 yılları arasında beş yaş altı 69 olguyla yapmış oldukları çalışmada ise B semptomu %26,1 olarak bildirilmiş, B semptomunun p değeri istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0,05$) bulunmamış ve genel sağkalım oranı üzerine prognostik etkisi olmadığı belirlenmiştir. Oğuz ve ark. (8) 1991-2003 yılları arasında 69 hastada yapmış oldukları çalışmada ise olguların %40'ında B semptomu mevcut olup, yaşam hızları üzerinde etkisini saptamamışlardır. Jain ve ark. (126) Ocak 1996-Aralık 2013 yılları arasında 167 HL hastası üzerinde yaptıkları çalışmada %43,1'inde B semptomu saptanmış ve B semptomunun yaşam hızları üzerinde etkisi belirlenmemiştir. Wolden ve ark. (81) Ocak 1995 ve Aralık 1998 arasında yapmış olduğu 826 hastayı ele aldığı çalışmada, hastaların %25,4'ünde B semptomu saptanmış ve yaşam hızları

üzerinde prognostik etkisi bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmamızda da B septomlarının varlığı ile yaşam oranlarında olmayanlara göre düşüklük tespit edilse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Hastaların başvuru esnasında tanı için yapılan biyopsilerinde 51 hastada (%71,8) karışık hücreli tip, daha sonra sırasıyla 15 hastada (%22,2) nodüler sklerozan tip, 3 hastada (%4,2) lenfositten zengin tip, 2 hastada (%2,8) lenfositten fakir tip tespit edildi. Ertem ve ark. (117) 1985-1995 yıllarını içeren 82 hastada yapılan çalışmalarında en sık görülen histolojik alt tipin karışık hücreli (%56,1) olduğunu, bunu da sırasıyla %18,3 ile nodüler sklerozan alt tipin, %12,2 ile lenfosit fakir alt tipin, %9,7 ile lenfosit baskın alt tipin izlediğini bildirmişlerdir ve histopatolojik alt tiplerin, yaşam hızları üzerinde prognostik bir etkisini saptamamışlardır ($p>0,05$). Yılmaz ve ark. (120) 1990-2002 arasında 52 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada ise en sık karışık hücreli (%44,2) saptanmış, ikinci sıklıkta lenfosit baskın lenfoma (%30,8), üçüncü sıklıkta nodüler sklerozan alt tip (%19,2), dördüncü sıklıkta ise lenfosit fakir alt tip (%5,8) tespit edilmiştir. Büyükpamukçu ve ark. (5) 1984 ve 1992 yılları arasında 210 hasta ile yaptıkları çalışmada en sık karışık hücreli (%69,6), ikinci sıklıkta lenfosit baskın lenfoma (%9,1), üçüncü sıklıkta nodüler sklerozan alt tip ve lenfosit fakir alt tip (%7,1) tespit edilmiştir ve histopatolojik alt tiplerin, yaşam hızları üzerinde prognostik bir etkisi saptanmamıştır ($p>0,05$). Oğuz ve ark. (8) 1991-2003 yılları arasında 69 hastada yapmış oldukları çalışmada, en sık görülen histolojik alt tipin karışık hücreli (%38) olduğunu, sonrasında sırasıyla %37 ile nodüler sklerozan alt tipin, %20 ile lenfosit baskın alt tipin, %5 ile lenfosit fakir alt tipin izlediğini bildirmişlerdir ve histopatolojik alt tiplerin, yaşam hızları üzerinde prognostik bir etkisi saptanmamıştır ($p>0,05$). Stoneham ve ark. (6) 1982-2000 yıllarını içeren 81 hastayı ele aldıkları çalışmasında, en sık histopatolojik alt tip nodüler sklerozan (%44), ikinci olarak ise %35 oranında karışık hücreli, üçüncü olarak 19,7 oranında lenfosit baskın tip, dördüncü olarak %1,3 oranında lenfosit fakir tip saptanmış ve histopatolojik alt tiplerin, yaşam hızları üzerinde prognostik bir etkisi saptanmamıştır ($p>0,05$). Faizan ve ark. (127) 2008-2012 yılları arasında 100 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada Pakistan ve İngiltere'deki hastalar karşılaştırılmış, Pakistan'daki HL tanılı hastaların %64'ü karışık hücreli, %10'u nodüler sklerozan,

%8'i lenfosit zengin, %2'si lenfosit baskın, %2'si lenfosit fakir olarak tip olarak saptanmıştır. İngiltere'deki HL tanılı hastaların ise %2'si karışık hücreli, %80'i nodüler sklerozan, %2'si lenfosit zengin, %12'si lenfosit baskın tip olarak saptanmış, lenfosit fakir tipe rastlanmamıştır. Her iki ülkedeki çalışmada histopatolojik alt tiplerin, yaşam hızları üzerinde prognostik etkisi saptanmıştır. Hodgkin lenfomada, histopatolojik alt tiplerin görülme sıklığı, ülkelerin gelişmişlik ve ailelerin sosyoekonomik düzeyi ile değişkenlik göstermektedir. Bu çalışmalarda göstermektedir ki ülkemizde ve gelişmekte olan birçok ülkede, çocukluk çağında ve beş yaş altında, karışık hücreli (MS) alt tip sık olarak görülmektedir (olguların yaklaşık 2/3'ü), erken çocukluk döneminde EBV ile karşılaşmanın, bu sonuca yol açmış olabileceği düşünülmektedir (4, 18, 128, 129). Ayrıca çalışmamızda histopatolojik alt tipin yaşam oranlarında etkili olduğu gösterilememiştir ($p>0,05$).

Evrelere göre dağılım incelendiğinde hastaların 5'i (%7) Evre I, 27'si (%38,1) Evre II, 26'sı (%36,6) Evre III, 13'ü (%18,3) Evre IV olarak tespit edildi. Erken evre (Evre I-II) olgular, tüm olguların %45'i idi. Büyükpamukçu ve ark. (11) 1971-2005 yılları arasında, 614 HL olgusu ile yaptıkları çalışmada erken evre olgular %58 (Evre I %27, Evre II %31), geç Evre ise %42 (Evre III %23, Evre IV %18) saptanmış, ileri evre hastalığın düşük yaşam hızları ile birlikte olduğu belirtilmiştir ($p<0,05$). Çavdar ve ark. (18) 1964-2001 yılları arasında 200 hastada yaptıkları çalışmada, erken evre %42,9, geç evre %57,1 oranında belirtmişlerdir. Ertem ve ark. (117) 1985-1995 yıllarını içeren 82 HL hastasını dahil ettikleri çalışmada erken evre olgular %45,1 (Evre I ve Evre II), geç Evre ise %54,9 (Evre III %31,7, Evre IV %23,2) saptanmış ve ileri evre hastalık ile düşük yaşam hızı arasında bir birliktelik bulmamışlardır ($p>0,05$). Hsu ve ark. (130) çalışmasında, erken evre olgular %63 (Evre I %29, Evre II %34), geç Evre ise %36 (Evre III %26, Evre IV %11) saptanmış, ileri evre hastalığın düşük yaşam hızları ile birlikte olduğu belirtilmiştir ($p<0,05$). Shankar ve ark. (83) 2000-2005 yıllarındaki 381 hasta üzerinde yapılan çalışmasında erken evrenin olguların yüzdesi %62,8'ini (Evre I %15, Evre II %47,8) geç evrenin ise %37,2'ini (Evre III %18,3, Evre IV %18,9) oluşturduğu saptanmış; Evre IV olgularda yaşam hızının belirgin bir şekilde düşük olduğu ve evrelere göre hastaliksız yaşam hızları karşılaştırıldığında da farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir

($p < 0,05$). Dörffel ve ark. (122) 1995-2001 yılları arasında 925 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların %64'ünü erken evre (Evre I %4, Evre II %60), %36'sını geç evre (Evre III %22, Evre IV %14) olarak tespit etmişlerdir ve ileri evre hastalık ile düşük yaşam yaşam hızı arasında bir birliktelik bulmamışlardır ($p > 0,05$). Faizan ve ark. (127) 2008-2012 yılları arasında 100 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada Pakistan ve İngiltere'deki hastalar karşılaştırılmış, evrelere göre hastalar değerlendirildiğinde Pakistan'da erken evre %8 (Evre I %0, Evre II %8), geç evre %92 (Evre III %42, Evre IV %50), İngiltere'de erken evre %58 (Evre I %4, Evre II %54), geç evre %42 (Evre III %24, Evre IV %18) olarak tespit edilmiş ve her iki ülkedeki ileri evre hastalar karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Çalışmamızda ileri evre hastalarda yaşam oranlarının daha düşük olduğu gösterilmekle birlikte istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p > 0,05$). Yurtiçi ve yurtdışı çalışmaların çoğunda ileri evre hastalığın düşük yaşam hızları ile birlikte olduğu belirtilmiştir. Hodgkin lenfoma nedeniyle, gelişmiş ülkelerde, erken evrelerde tanı alan çocukların yüzdesi ileri evrelere göre daha fazladır. Bu durum, ülkelerin tanı yöntemlerinde ve sağlık hizmetlerindeki düzelmelerle açıklanmaktadır.

Kemik iliği tutulumuna göre hastalar değerlendirildiğinde 71 hastanın 51'ine kemik iliği biyopsisi yapıldı ve 3'ünde (%5,9) kemik iliği tutulumu mevcuttu. Hastalarımızın 5'inde kemik tutulumu mevcuttu. Varan ve ark. (131) 1995-1997 yılları arasında 26 hastada yaptığı çalışmada, 26 hastanın 3 ünde kemik iliği tutulumu olduğu saptanmıştır ve kemik iliği tutulumu ile düşük yaşam yaşam hızı arasında bir birliktelik bulunmuştur ($p < 0,05$). Cistaro ve ark. (132) yaptığı çalışmada 224 HL hastası taranmış, F-FDG PET / BT sonucunda 31 hastada kemik iliği tutulumu saptanmış, bu hastalara yapılan kemik iliği biyopsilerinde ise 10 hastada kemik iliği tutulumu saptanmıştır ve bu çalışmada yaşam analizi çalışılmamıştır. Khan ve ark. (133) Ocak 2010-Aralık 2011 arasında yaptığı çalışmada 85 hastanın 9'unda kemik iliği tutulumu saptamış, bu 9 olgunun 5'inde ise bilateral kemik iliği tutulumunu tespit edilmiştir. Cheng ve ark. (134) Temmuz 2007-Aralık 2008 arasında yaptıkları çalışmada 31 HL tanılı hastanın 2'sinde kemik iliği tutulumu olduğu görülmüştür ve bu çalışmada yaşam analizi çalışılmamıştır. Arya ve ark. (43) 1991-2001 yılları arası 148 hastada yaptıkları çalışmada, hastaların 4'ünde (%2,7) kemik iliği tutulumu

saptanmış ve kemik iliği tutulumu ile düşük yaşam yaşam hızı arasında bir birliktelik bulunmuştur ($p<0,05$). Hassan ve ark. (135) 2010- 2015 yılları arasında 784 hastayı ele aldıkları çalışmada 104 hastada (% 13,3) kemik iliği tutulumu rastlanmış, kemik iliği tutulumu olan 104 hastanın 27'sinde kemik tutulumunun göstergesi olan litik ve sklerotik değişiklikler görülmüş ve kemik iliği tutulumun ile ilgili yaşam analizi yapıldığında kemik iliği tutulumu ile düşük yaşam yaşam hızı arasında bir birliktelik bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmamızda Kİ tutulum oranlarının düşük ve ileri evre hastalık ile birlikte olduğu görüldü. Yaşam analizi ile ilişkisi değerlendirilmedi fakat literatüre bakıldığında yaşam analizi ile değerlendirilen çalışmalarda, Kİ tutulumunda düşük oranın olduğu görüldü. Bu durumun ileri evre hastalıkla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Aldıkları kemoterapi protokollerine göre hastalar sınıflandırıldığında hastaların 60'ına (%84,5) HD-95, 7'sine (%9,9) ABVD, 3'üne (%4,2) BEACOPP, 1'ine (%1,4) COPP+ABVD tedavisi başlandığı görüldü. Kemoterapi sonrası tam remisyon elde edilemeyen düşük evreli hastalara ve ileri evre hastaların tümüne (%76,1) tutulu alana RT verildi. Büyükpamukçu ve ark. (11) 1971-2005 yılları arasında, 614 HL olgusu ile yaptıkları çalışmada olgular, yıllara göre dört zaman dilimine ayrılarak incelenmiş, her olguya kemoterapi ve/veya radyoterapi verilmiş, ilk dönemde altı kür COPP protokolü ve radyoterapi, ikinci dönemdeki olgulardan, Evre I-II ve karışık hücreli veya lenfositten zengin histopatolojiye sahip olgulara üç kür aynı dozda COPP protokolü ve 2250 c Gy radyoterapi verilmiş, Evre I-II, nodüler sklerozan veya lenfositten fakir alt tipte olanlara ise üç kür ABVD ve radyoterapi verilmiş. Tüm Evre III-IV olgulara üç kür COPP ve RT ardından tekrar üç kür COPP, 3. ve 4. dönemdeki tüm olgulara ise ABVD protokolü ve RT verilmiştir. Kemoterapi protokollerine göre genel yaşam hızları karşılaştırıldığında ABVD verilen grupta, yaşam hızı en yüksek ve yaşam hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,02$). Radyoterapi protokolü, hastalığın yayılımına göre uygulanmıştır. Radyoterapi alıp almamalarına göre genel ve hastalısız yaşam hızları arasında, istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Shankar ve ark. (83) 2000-2005 yıllarındaki 381 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada ise Evre I, sadece servikal lenf tutulumu olan hastalara tutulu alan RT veya iki kür ChIVPP (Klorambusil, vinblastin, prokarbazin,

prednizolon) veya ABVD, Evre II-III hastalara üç kür ChIVPP veya ABVD, Evre IV hastalara ise dört kür ChIVPP veya ABVD verilmiş ve radyoterapi tutulu alana uygulanmıştır. Beş yıllık hastaliksız yaşam hızlarının, sadece kemoterapi alan ileri evre mediastinal tutulum olan olgularda, kombine tedavi uygulanan olgulara göre daha düşük olduğunu; tek başına kemoterapinin çok küçük yaş ve düşük risk grubundaki hastalar için uygun olduğunu, ileri evre hastalıkta ise KT ve RT kombine tedavinin daha iyi bir seçenek olacağını belirtmişlerdir. Pediatrik Onkoloji Grubu (COG) (81) ise, Evre I ve II olan olgulara, dört kür COPP veya ABV, Evre IB, IIB ve Evre III olan olgulara altı kür COPP veya ABV, Evre IV olgulara ise 6 siklus ikişer kür şeklinde yüksek doz sitarabin, etoposid içeren yoğun kemoterapi vermiştir. Tedavi sonu kısmi yanıt elde edilen hastalar, randomize olarak iki gruba ayrılıp, bir gruba tutulu alan RT verilerek elde edilen sonuçlarda, RT almayan grupta daha düşük genel ve hastaliksız yaşam hızları saptanmış ve hastaliksız yaşam hızları arasında istatistiksel anlamlı bir fark olduğunu belirtmişlerdir. Ertem ve ark. (117) 1985-1995 yıllarını içeren 82 HL hastasını dahil ettikleri çalışmada 67 hastaya COPP protokolü 15 hastaya ise hem COPP hem de ABVD rejimi başladıklarını ve hiçbir hastaya başlangıç tedavisinde radyoterapi başlamadıklarını, COPP ve ABVD-COPP rejimlerini alan gruplar arasında prognoz açısından fark olmadığını belirtmişlerdir.

Tedavi planı, hastanın yaşı, evresi ve tümör boyutuna göre yapılmaktadır. Riske göre tedavi seçimi yapılmalı, radyasyon ve antrasiklin dozlarının düşük düzeylerde tutulmasına özen gösterilmelidir. Çocuklarda HL tedavisi, kemoterapi ve tutulu alana düşük doz radyoterapidir. Standart olan ve merkezimizde de uygulanan tedavi yöntemi, riske göre tedavi olup, düşük risk grubundaki hastalarda 2-4 kür COPP ve/veya ABVD, yüksek risk grubundaki hastalarda ise altı kür COPP ve/veya ABVD, ardından tutulu alan radyoterapi ile kombine tedavidir. Tedavide tek başına kemoterapi uygulanmasının, radyoterapiye ikincil büyüme geriliği, tiroid ve kardiyopulmoner disfonksiyon ve malignite gelişimini önlemek gibi avantajları vardır. Erken evre, düşük risk grubundaki hastalara, 2-4 siklus kemoterapi ardından lokal hastalık kontrolünü sağlamada azaltılmış dozda RT, ileri evre-yüksek risk grubundaki hastalara 4-6 siklus kombine kemoterapi ardından RT standart yaklaşım haline gelmiştir (11, 15, 58).

Olguların 15'inde (%21,1) nüks görüldü. En fazla nüksün Evre II hasta ve nodüler sklerozan alt tipte (n=8) olduğu saptandı. COPP protokolü ile tedavi edilen 60 HL hastasının değerlendirmesinde de nüks oranının %20 olduğu, ABVD protokolü ile tedavi edilen 7 HL hastasının değerlendirmesinde de nüks oranının %42,8 olduğu tespit edildi. Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda, nüks sıklığı değişik serilerde %6-15 arasında değişmekte ve nüks daha çok ileri evre hastalıkta (Evre III-IV) görülmektedir (76, 81, 83, 124, 136). Gelişmekte olan ülkelerde ise farklı çalışmalarda bildirilen nüks sıklığı %11,2-30,4 arasında değişmekte ve nüksün bu ülkelerde de ileri evre olgularda sık görüldüğünü belirtilmektedir (66, 87, 119). Stoneham ve ark. (6) 1982-2000 yıllarını içeren 81 hastayı içeren çalışmasında nüks sıklığı %22, en fazla nüks Evre I-II olgularda saptanmış, Belgaumi ve ark. (60) 1975-2003 yılları arasında 69 hastada yaptıkları çalışmada ise nüks sıklığı %11,5 olarak bildirilmiş ancak evrelere göre dağılımı çalışmada belirtilmemiştir. Jain ve ark. (126) Ocak 1996- Aralık 2013 yılları arasında 167 HL hastası üzerinde yaptıkları çalışmada %13,7 (23 hasta) hastada nüks gelişmiş. Bu nüks gelişen olguların 4'ü erken evre, 19'u ileri evre olarak belirlenmiştir. Olgularımızdaki nüks sıklığı literatür çalışmaları ile benzerlik göstermektedir.

Olguların ortalama izlem süresinin 80,2 ay, ortanca izlem süresinin 77 ay olduğu saptandı. Yaşam hızı analizleri sonucunda; genel yaşam hızı %93, hastaliksız yaşam hızı %77 idi. Svetlana ve ark. (76) 2000-2009 yılları arasında 60 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise, olguların ortanca izlem süresi 9,6 yıl, genel yaşam hızı %93,3, hastaliksız yaşam hızı ise %79,9 saptanmıştır. Büyükpamukçu ve ark. (11) 1971-2005 yılları arasında 614 hasta yapmış oldukları çalışmada, genel yaşam hızı %82,5, hastaliksız yaşam hızı ise %59,4, ortanca izlem süresini ise 9,96 yıl olarak bildirmişlerdir. Shankar ve ark. (83), 2000-2005 yıllarındaki 381 hasta üzerinde sadece kemoterapi ile tedavi ettiği olgularla yaptıkları çalışmada, genel yaşam hızı %98, hastaliksız yaşam hızı ise % 78 saptanmış ve genel yaşam hızında elde ettikleri bu sonucu, yeni tanı alan ve özellikle düşük risk grubunda yer alan küçük yaş grubundaki HL'li hastalarda sadece kemoterapi uygulayarak, radyoterapinin uzun dönem etkilerinden kaçınmış olmalarına bağlamışlardır. Arya ve ark. (43) 1991-2001 yılları arası 148 hastada yaptıkları çalışmada, ortanca izlem süresi dört yıl, genel

yaşam hızı %91,5, hastaliksız yaşam hızı ise %87,9 olarak bildirilmiştir. Wolden ve ark. (81) Ocak 1995 ve Aralık 1998 arasında yapmış olduğu, 826 hastayı ele aldığı çalışmada, 10 yıllık median izlem süresi sonunda genel yaşam hızı %92,5, hastaliksız yaşam hızı ise %83,5 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda 63 hastanın ortalama takip süresi 88,7ay (5-192 ay) olup 5 yıllık genel yaşam hızı %93, hastaliksız yaşam hızı %77 bulundu. Hastalarımızdaki bu oranların hem yüksek hem de yapılan geniş serili çalışmalar ile uyumlu olduğu görüldü.

Non-Hodgkin lenfoma 20 yaşın altındaki hastalardaki tüm malignitelerin yaklaşık % 6- 8' ini oluşturur. Epidemiyoloji ve sonuç verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 1/100.000 tespit edilmiştir (21). Non-Hodgkin lenfoma insidansında coğrafi çeşitlilik vardır. Gelişmekte olan ülkelerde kanserli çocuklarda non-Hodgkin lenfoma görülme oranı %10-12'dir (1, 9, 22, 23). Afrika' da, Burkitt lenfoma (BL), tüm çocukluk kanserlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (9, 24, 25). Erkeklerde kızlara oranla daha sık görülür. Ortalama tanı yaşı 8-10'dur. (1, 9, 26, 27).

Gelişmiş ülkelerde NHL etyolojisi belirsizdir. Genetik değişikliklerden kaynaklandığı ve bunu çevresel faktörlerin etkilediği düşünülmektedir. Non-Hodgkin lenfoma kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası ikinci malignite olarak gelişebilir. Konjenital ya da akkiz immün yetmezliklerle beraberliği saptanmıştır. İmmunolojik defektler (Bruton tipi X'e bağlı agammaglobulinemi, ortak değişken agammaglobulinemi, ciddi kombine immün yetmezlik, ataksi-telenjiektazi, Bloom sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu, otoimmün lenfoproliferatif sendrom) sonucunda NHL gelişebilir. Kemik iliği transplantasyonu (özellikle T hücresi baskılanmış kemik iliği), solid organ transplantasyonu sonrası supresyon tedavilerine bağlı oluşabilir (2, 9, 22, 23, 28, 29).

Çalışmamızda Haziran 1998 ile Şubat 2018 tarihleri arasında tanı alan, takip ve tedavi edilen NHL olgularının; çeşitli faktörlere göre yaşam hızları ve tedavilerin sonuçları incelenerek literatür eşliğinde değerlendirilmiştir.

Doksan üç NHL olgusunun retrospektif olarak incelendiği çalışmamızda, olgularımızın tanı yaşı 1-15,2 arasında, ortanca yaş 5,8, ortalama yaş $6,4 \pm 3,4$ yıl olarak saptandı. Büyükpamukçu ve ark. (137) Ocak 1983-Aralık 1986 yılları arasında

takip ve tedavi ettikleri 76 NHL olgusunun tanı yaşı 1-18 arasında ortanca yaşı 6 yıl olarak bildirmişlerdir. Kutluk ve ark. (138) 1994-1997 yılları arasında yaptıkları çalışmada 97 NHL hastasını değerlendirmiş, hastaların yaş aralığını 0,9-16 yıl, ortanca yaşını 6 yıl olarak bulmuşlardır. Uluoğlu ark. (139) 1997- 1998 yılları arasında takip ve tedavi ettikleri 10 NHL olgusunun tanı yaşı 3-13 yıl arasında, ortanca yaşı 6 yıl, ortalama yaşı da 7,5 yıl olarak saptamışlardır. Patel ve ark. (140) 2003- 2016 yılları arasında yaş aralığı 2-18 yaş olan, ortanca yaşı 8 olan 140 hastayı takip etmişlerdir. Arico ve ark. (141) 1992-2014 yılları arasında NHL'nin kalıtsal durumuyla ilgili yaptıkları çalışmada 34 hastayı takip etmiş, hastaların tanı yaşlarını 2,6-17,8 yaş, ortanca yaşlarını 9,3 yaş olarak tespit etmişlerdir. Kliniğimizde takip edilen hastaların yaş ortalamalarının ülkemizde yapılan çalışmalar ile uyumlu olduğu, yurtdışı çalışmalarında ise yaş ortalamasının yüksek olduğu görüldü. Hastalığın endemik ya da sporadik olarak bölgesel görülme farklılıkları da olduğu için yaş dağılımı da bölgesel farklılık gösteriyor olabilir.

Çalışmamızdaki olgularda erkek/kız oranının (68/25) 2,72 olduğu saptandı. Çavdar ve ark. (142) 1968-1990 yılları arasında takip ettiği 72 hasta ile yapılan çalışmada erkek/kız oranı (49/23) 2,1 olarak bulunmuştur. Abbasoğlu ve ark. (143) 1989-2000 yılları arasında erkek/kız oranı (30/10) 3 olan 40 hastayı takip etmişlerdir. Büyükpamukçu ve ark. (144) 1972-2003 yılları arasında 104 hastayı takip etmiş ve hastaların erkek/kız oranını (76/28) 2,71 bulmuşlardır. Cheng ve ark. (134) Temmuz 2007-Aralık 2008 arasında yaptıkları çalışmada 23 NHL tanılı hastanın erkek/kız oranı (15/8) 1,9 olarak bulunmuştur. Belgaumi ve ark. (96) 2006-2011 yılları arasında 69 NHL tanılı hastayı takip etmiş, hastaların erkek/kız oranını (50/19) 2,63 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da olduğu gibi erkek cinsiyette sıklığın arttığı görülmüştür.

Hastalar tümör lokalizasyonuna göre sınıflandığında 48'inin (%51,6) batın, 3'ünün (%3,2) mediastinal, 7'sinin (%7,5) baş-boyun, 32'sinin (%34,5) yaygın, 3'ünün (%3,2) diğer bölgelerdeki tutulum olarak dağıldığı görüldü. Büyükpamukçu ve ark. (137) Ocak 1983-Aralık 1986 yılları arasında takip ve tedavi ettikleri 76 NHL olgusunun %4'ünde periferik lenf nodu tutulumu, %17'sinde mediastinal tutulum, %54'ünde abdominal tutulum, %16'sında yaygın tutulum, %7'sinde diğer bölge tutulumu saptanmıştır. Oğuz ve ark. (115) 1991-1997 yılları arasında takip ve tedavi

ettikleri 41 NHL olgusunun ilk tutulum yeri olarak %41,4'ünde abdominal, %24,4'ünde yaygın, %19,5'inde baş-boyun, %14,7'sinde mediasten tutulumu olmuştur. Karadeniz ve ark. (101) Ocak 1993-Aralık 2003 yılları arasında 61 NHL tanılı hastayı değerlendirmiş, hastaların %21,3'ünde baş ve boyun, %47,5'inde abdomen, %21,3'ünde yaygın, %3,3'ünde ektranodal, %6,6'ında periferel lenf nodu tutulumu tespit edilmiştir. Guo ve ark. (145) 2005-2013 yılları arasında 43 hastayı takip ettiği çalışmada hastaların %26'sında abdominal, %11,6'sında mediastinal ve kemik iliği, %18,6'sında yüzeysel lenf tutulumu, %23,3'ünde nazofarenks tutulumu, %21'inde fasiomaksiller tutulum saptanmıştır. Sherief ve ark. (146) 2004-2012 yılları arasında 142 hastayı değerlendirmiş, hastaların %73,2'sinde abdomen, %16,2'sinde mediastinal, %6,4'ünde periferel lenf nodu tutulumu, %4,2'sinde diğer bölgelerde tutulum bulmuşlardır. El-Rahman ve ark. (147) Ocak 2006-Aralık 2008 yılları arasında 103 NHL tanılı hastayı takip etmiş, hastaların %85'inde abdominal tutulum, %26,2'sinde mediastinal tutulum, %21,4'ünde servikal tutulum belirlemişlerdir. Hem çalışmamızda hemde literatürde sporadik olgularda batin tutulumunun yüksek olduğu görülmüştür.

Hastalar histopatolojiye göre, 45'i (%46,2) Burkitt lenfoma, 19'u (%20,4) diffüz büyük hücreli lenfoma, 7'si (%7,5) B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma, 16'sı (%17,2) T hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma, 1'i (%1,1) anaplastik büyük hücreli lenfoma, 3'ü (%3,2) diffüz küçük çentikli lenfoma, 1'i (%1,1) periferel T hücreli lenfoma tanısı aldı. Hastalarda saptanan lenfomaların %76,3'ünün B hücre fenotipinde olduğu belirlendi. Büyükpamukçu ve ark. (137) Ocak 1983-Aralık 1986 yılları arasında takip ve tedavi ettikleri 76 NHL olgusunun %55'i diffüz kötü diferansiye lenfositik/lenfoblastik lenfoma, %3'ü diffüz histiyositik lenfoma, %21'i diffüz undiferansiye non-Burkitt lenfoma, %21'i diffüz sınıflandırılmayan lenfoma olarak histopatolojik alt gruplara ayrılmıştır. Histopatolojik alt tipler ile yaşam analizi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Karadeniz ve ark. (101) Ocak 1993-Aralık 2003 yılları arasında 61 NHL tanılı hastayı değerlendirmiş, hastaların %63,9'unda Burkitt lenfoma, %16,4'ünde non-Burkitt lenfoma, %18'inde büyük hücreli lenfoma, %1,6'sında malt lenfoma saptamışlardır ve histopatolojik alt tipler ile yaşam analizi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak

anlamli fark saptanmamıştır (p>0,05). Aktaş ve ark. (148) 1989-2005 yılları arasında takip ettiği 70 hastanın 12'si prekürsör T lenfoblastik lenfoma, 35'i B lenfoblastik lenfoma, 11'i diffüz büyük B hücreli lenfoma, 9'u anaplastik büyük hücreli lenfoma, 3'ü periferel T hücreli lenfoma tanısı almıştır ve histopatolojik alt tipler ile yaşam analizi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak prognoza yönelik anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Mellgren ve ark. (149) 2000-2015 yılları arasında 143 non-anaplastik periferel T hücreli lenfoma tanılı hasta takip etmiş ve bu histolojik tipin alt tipleri arasında sağkalım analizi çalışmışlardır. Histopatolojik alt tipler ile sağkalım analizi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamışlardır. Sherief ve ark. (146) 2004-2012 yılları arasında 142 hastayı değerlendirmiş, hastaların %69'u Burkitt lenfoma, %18,3'ü lenfoblastik lenfoma, %10,6'sı diffüz büyük B hücreli lenfoma, %2,1'i anaplastik büyük hücreli lenfoma tanısı almıştır ve histopatolojik alt tipler ile yaşam analizi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Yapılan çalışmalarda çalışmamızda da olduğu gibi en sık B hücre kökenli NHL saptanmış ve histopatolojik alt tiplerin, yaşam hızları üzerinde prognostik bir etkisi belirlenmemiştir.

Hastalar tanı anında 3'ü (%3,2) Evre I, 5'i (%5,4) Evre II, 57'si (%61,3) Evre III, 28'i (%30,1) Evre IV olarak saptandı. Evre IV tanısı alan hastaların 21'inde (%22,6) kemik iliği, 3'ünde (%3,2) santral sinir sistemi, 2'inde (%2,2) kemik iliği ve santral sinir sistemi tutulumu görüldü. Yarış ve ark. (150) 1972-1994 yılları arasında 55 NHL hastasını takip etmiş, hastaların %10,9'u Evre I, %60'ı Evre II, %20'si Evre III, %9,1 Evre IV olarak tespit etmişlerdir. Evre IV tanılı hastaların 4'ünde kemik iliği tutulumu ve 1'inde santral sinir sistemi tutulumu saptamışlardır. Evre IV tanılı hiçbir hastanın 1 yıldan fazla yaşamadığı belirtilmiş ve ileri evre hastalığın düşük yaşam hızları ile birlikte olduğu belirtilmiştir. Kutluk ve ark. (138) 1994-1997 yılları arasında yaptıkları 97 NHL hastasını içeren çalışmada hastaların %10,3'ünde Evre II, %70,1'inde Evre III, %19,6'sında Evre IV tespit edilmiş, Evre IV tanılı 19 hastanın 15'inde kemik iliği tutulumu, 2'sinde santral sinir sistemi tutulumu, 2'sinde hem santral sinir sistemi hem de kemik iliği tutulumu bulunmuş ve Evre IV tanılı hastalığın düşük yaşam hızı ile birlikte olduğu saptanmıştır. Sherief ve ark. (146) 2004-2012 yılları arasında 142 hastayı değerlendirmiş, hastaların %1,4'ünde Evre I,

%9,9'unda Evre II, %66,9'unda Evre III, %21,8'inde Evre IV tespit edilmiş. Hastaların %21,8'inde kemik iliği tutulumu, %3,5'inde santral sinir sistemi tutulumu, %1,4'ünde kemik tutulumu görülmüştür. Hastaların evrelere göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamışlardır ($p>0,05$). Tang ve ark. (151) 2009-2012 yılları arasında 104 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada hastaların %1,9'u Evre I, %21,2'si Evre II, %62,5'i Evre III, %8,6'sı Evre IV olarak saptanmış ve sağkalım analizine bakıldığında Evre IV tanılı hastaların istatistiksel olarak diğer evrelere göre sağkalım analizinde anlamlı farkı olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Meng ve ark. (152) 1999-2008 yılları arasında 45 NHL hastasını takip etmiş, hastaların %8,8'i erken evre (Evre I-II), hastaların %91,2'si ileri evre (Evre III-IV) olarak belirlenmiştir ve hastaların evrelere göre değerlendirildiğinde ileri evre hastalığın istatistiksel olarak sağkalım analizinde anlamlı bir fark göstermediğini belirtmişlerdir. Martijn ve ark. (153) 2010-2012 yılları arasında 63 NHL tanılı hastayı takip etmiş, hastaların %7'si Evre I, %11'i Evre II, %66'sı Evre III, %16'sı Evre IV olarak tespit edilmiş ve hastaları evrelere göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamışlardır ($p>0,05$). Patel ve ark. (140) 2003-2016 yılları arasında Evre III-IV olan 140 hastayı değerlendirmişler. Hastaların %15'inde kemik iliği tutulumu, %8'inde santral sinir sistemi tutulumu saptanmıştır. İleri evre hastalık ve beraberinde kemik iliği ve santral sinir sistemi tutulumunun sağkalım analizinde prognostik öneminin olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da ileri evre hastalıkta yaşam oranlarının azaldığı görülmekle birlikte istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Hastalığın evresine, LDH düzeyine, kemik iliği ve santral sinir sistemi tutulumuna göre belirlenen risk gruplarına göre değerlendirilen hastaların, 2'sinin (%2,8) risk grubu 1 (RG1), 18'inin (%25,3) risk grubu 2 (RG2), 14'ünün (%19,7) risk grubu 3 (RG3), 37'sinin (%52,1) risk grubu 4 (RG4) olduğu tespit edildi. Karadeniz ve ark. (101) Ocak 1993-Aralık 2003 yılları arasında 61 NHL tanılı hastayı değerlendirdiği çalışmada hastaların %6,3'ü RG1, %43,8'i RG2, %18,8'i RG3, %31,3'ü RG4 olarak bulunmuştur. Hastaların risk grubuna göre sağkalım analizine bakıldığında, RG1 ve RG2 olanlar RG3 ve RG4 olanlara göre istatistiksel olarak prognoz açısından anlamlı fark saptanmıştır. Çelkan ve ark. (103) 1995-2007 yılları

arasında takip ve tedavi ettikleri 48 NHL olgusunun hastaların %8,3'ü RG1, %14,5'i RG2, %27'si RG3, %50'si RG4 olarak bulunmuş, hastaların risk grubu ile sağkalımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Prognostik öneme sahip risk sınıflamasında, çalışma grubumuzdaki RG4 olan hastaların yaşam oranlarında diğer RG'lere göre düşüklük tespit edilse de anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan hastaların 48'i (%52,2) NHL BFM- 90, 11'i (%12) NHL BFM-95, 1'i (%1,1) NHL BFM-2000, 1'i (%1,1) NHL BFM-2005, 5'i (%5,4) NHL BFM-2012, 1'i (%1,1) NHL CHOP+R, 9'u (%9,7) LMB-89, 14'ü (%15,2) LMB-96, 1'i (%1,1) APO, 1'i (%1,1) SCBC-2 kemoterapi protokolü aldı. Hastaların %70,9'una NHL BFM protokolü başlandığı görüldü. Kliniğimizde halen literatürlerde de sağ kalım oranlarının daha yüksek olduğunun görüldüğü BFM protokolleri uygulanmaktadır. Kutluk ve ark. (138) 1994-1997 yılları arasında yaptıkları 97 NHL hastasını içeren çalışmada LMB 89 ve LMT 89 protokolü kullanılmış. Fransız Pediatrik Onkoloji Grubunun LMB/LMT tedavilerinin etkinliği hakkında yapmış oldukları çalışmalar ve bu tedavi protokolünün kısa olması Kutluk ve ark. bu tedaviyi seçmelerinde etkili olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmalarını yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırdıklarında BFM grubu tedavinin T hücre kökenli lenfomalarda daha etkin olduğunu saptamışlardır. LMB/LMT protokolünü kullanan diğer çalışmalara göre sağkalım oranlarının kendi yaptıkları çalışmada daha düşük olduğunu bildirmiş, bunun da hastalarının çoğunun ileri evre olmasına ve metabolik komplikasyonların gelişmesine bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Tedaviye kısmi veya tam cevap veren hastaların tedaviye hiç cevap vermeyen hastalara göre istatistiksel olarak prognoz açısından anlamlı fark gösterdiği saptanmıştır. Karadeniz ve ark. (101) Ocak 1993-Aralık 2003 yılları arasında 61 NHL tanılı hastayı değerlendirmiş, hastaların %74,ü'ne modifiye BFM-90, %26'sına BFM-95 protokolü başlamışlardır. Modifiye BFM-90 ile BFM-95 protokolleri arasında sağkalım analizi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Gelişmekte olan ülkelerde NHL tanılı hastalarda sağkalım oranlarının benzer protokolleri alan diğer hasta gruplarına göre daha düşük olduğu saptanmıştır ve bu durum gelişmekte olan ülkelerdeki çocukluk çağı NHL'nin epidemiyoloji, insidans, klinik özelliklerindeki farklılıklara bağlı olduğunu göstermiştir. Çelkan ve ark. (103) 1995-2007 yılları arasında takip ve tedavi ettikleri 48 NHL olgusuna BFM NHL-95

protokolü uygulanmıştır. Sonuç olarak gelişmekte olan ülkelerde tedavide başarıya rağmen BFM-95 protokolü tarafından bildirilenlerden daha düşük oranda başarı saptanmıştır ve bunun da ileri evre hastalık, tedavi merkezine geç kabul edilme, enfeksiyöz hastalık gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünülmüştür. Sağkalım analizini tedavinin toksik etkileri nedeniyle gerçekleşen ölümlerin etkilemekte olduğu saptanmıştır. Dokmanovic ve ark. (98) 1997-2011 yılları arasında 57 NHL tanılı hastayı takip etmiş, hastaların hepsine BFM protokolü başlanmış, BFM protokolü uygulaması ile elde edilen sonuçların, önde gelen uluslararası gruplarından daha düşük olmasına rağmen kendi hastalarında iyi tedavi sonuçlarını yansıttığını belirtmişlerdir. Guo ve ark. (145) 2005-2013 yılları arasında 43 hastayı takip ettiği çalışmada hastaların %60'ı B-NHL-2010 protokolü, %40'ı LMB-89 tedavisi almıştır ve sağkalım analizi açısından tedaviler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Güncel yoğun ve kısa süreli kemoterapi rejimleri ile B-NHL'de tedavi sonucunun geliştirdiğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, hastaların 6'sında (%6,5) primer tutulum bölgesinden, 6'sında kemik iliğinden (%6,5), 1'inde (%1,1) diğer bölgeden nüks geliştiği (toplam %14,1'inde) 80'inde ise (%85,9) nüks gelişmediği saptandı. Diğer bölgeden gelişen nüksün T3-T5 vertebra arasında kitle relapsı olduğu görüldü. Nüks olgularının 4'ünün kız, 9'unun erkek olduğu, en fazla nüksün Burkitt lenfomada (n=5), olduğu saptandı. Kliniğimizde takip ettiğimiz ve NHL BFM-90 protokolü ile tedavi edilen hastalardaki nüks oranlarının fazla olduğu görüldü. Daha sonra modifiye edilen protokoller ile nüks oranlarının azaldığı ve yaşam oranlarının literatür ile uyumlu olarak iyileştiği görüldü.

Büyükpamukçu ve ark. (137) Ocak 1983-Aralık 1986 yılları arasında takip ve tedavi ettikleri 76 NHL olgusunun primer tutulum yeri mediasten olanlarda nüks oranı %46,1, abdominal olanlarda %24,3, yaygın olanlarda %60, diğer bölge olanlarda %42 ve genel nüks oranı (%32,8) olarak saptanmıştır. Kutluk ve ark. (138) 1994-1997 yılları arasında yaptıkları 97 NHL hastasının 25'inde (%25,7) nüks gelişmiş, bunların 14'ünde nüks primer bölgeden, 2'sinde kemik iliğinden, 6'sında santral sinir sisteminden, 1'inde hem kemik iliği hem santral sinir sisteminden, 1'inde karaciğerden, 1'inde ise kemik iliği ile birlikte primer bölgeden gelişmiştir.

Karadeniz ve ark. (101) Ocak 1993-Aralık 2003 yılları arasında 61 NHL tanılı hastayı takip ettikleri çalışmada hastaların 8'inde (%13,1) nüks gelişmiş; 5'inde nüks yeri primer bölge, 1'inde mediastinal lenf nodu, 1'inde servikal lenf nodu, 1'inde kemik iliği ve primer bölge tutulumu şeklinde saptanmıştır. Ortanca nüks süresini 6 ay (1-42 ay) olarak belirtmişlerdir. İki hastada nüks 12. aydan sonra, diğerlerinde ise ilk 12 ayda gelişmiştir. Mellgren ve ark. (149) 2000-2015 yılları arasında 143 non-anaplastik periferik T hücreli lenfoma tanılı hasta takip etmiş hastaların 11'inde (%7,6) nüks gelişmiştir. Relap gelişme süresi ortanca 7 ay (1-60) olarak belirtmişlerdir. Sherief ve ark. (146) 2004-2012 yılları arasında 142 hastayı değerlendirmiş, hastaların %15,4'ünde nüks gelişmiş ve bu hastaların ileri evre hastalar olduğunu belirtmişlerdir. Guo ve ark. (145) 2005-2013 yılları arasında 43 hastayı takip ettiği çalışmada hastaların %18,6'sında (8 hasta) nüks geliştiğini belirtmişlerdir. Ortanca nüks zamanımı 6 ay (2-9 ay) olarak tespit etmişlerdir. Erkek cinsiyeti, sistemik semptomu, LDH'in yüksek olmasını, kemik iliği tutulumu, SSS tutulumunu ve ileri hastalığı (Evre III-IV) nüks gelişimi ile ilişkili bulduklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızdaki nükslerin ileri evre hastalıkta ve genellikle metabolik sorunlarla karşılaşılan hastalarda olduğu görülmüştür. Bu tespitler de genel olarak literatür ile uyumludur.

Hastaların yaşam hızları incelendiğinde; 14 hasta takip ve tedaviyi terk etti, geriye kalan hastalar sağkalım analizine dahil edildi. Kalan 79 hastanın ortanca takip süresi 65 ay, ortalama takip süresi 74,7 ay (1-236 ay), olup 5 yıllık OS oranı % 69,9, 5 yıllık EFS oranı 54,8 % idi. Büyükpamukçu ve ark. (137) Ocak 1983-Aralık 1986 yılları arasında takip ve tedavi ettikleri 76 NHL olgusunun takip süresi uzunluğunu 17-52 ay aralığında bulmuşlardır. Takiplerinde olumsuz bir olay olmayan hastaların ortanca takip süresi 28 ay olarak tespit edilmiş, hastaların 2 yıllık EFS oranı %59,2, OS oranı %72,3 olarak saptanmıştır. Kutluk ve ark. (138) 1994-1997 yılları arasında yaptıkları 97 NHL hastasının 2 yıllık EFS oranı %57, OS oranı %65,7 olarak tespit etmişlerdir. Tedaviye yanıtız hastalık, ileri evre, <4 yaş EFS ve OS'i etkileyen faktörler olarak saptanmıştır. Çelkan ve ark. (103) 1995-2007 yılları arasında takip ve tedavi ettikleri 48 NHL olgusunun 5 yıllık EFS %76,6±6, OS % 78,1±4 olarak saptamışlardır. Hemoglobin değerinin < 10 g/dl olmasını, santral sinir sistemi tutulumunu ve tanı

sirasında hastanın dializ ihtiyacının olmasını sağkalımı etkileyen faktörler olarak belirlemişlerdir. Yarış ve ark. (150) 1972-1994 yılları arasında 55 NHL hastasını takip etmiş, hastaların 5 yıllık EFS oranı %50,4, OS oranı %52,1 olarak bulmuşlar ve hastaların ileri evrede olmasının sağkalımı etkileyen faktörler içinde olduğunu belirtmişlerdir. Patel ve ark. (140) 2003- 2016 yılları arasında Evre III-IV olan 140 hastayı değerlendirmişler. Hastaların 5 yıllık EFS %52, OS %61 olarak tespit etmişlerdir. Cinsiyetin kadın olması, kentsel yerleşim, santral sinir sistemi tutulumu, non-Burkitt lenfoma olmasının düşük EFS ve OS değerlerinin oluşmasına sebep olduğunu saptamışlardır. Ceppi ve ark. (154) 2000-2013 yılları arasında 31 NHL tanılı hastayı takip etmiş ve hastaların 5 yıllık EFS değerini %66,7, OS değerini %67,1 olarak tespit etmişlerdir. Yurtdışı ve yurt içinde yapılan çalışmaların genel olarak çalışmamızdaki EFS ve OS değerleri ile uyumlu olduğu, bizim çalışmamızdaki takip süresinin daha uzun olduğu ve bu durumun EFS ve OS oranını etkilediği saptanmıştır. Çalışmalarda da belirtildiği üzere ileri evre hastalık, relaps oranları ve SSS ve Kİ tutulumunun olması yaşam süresini olumsuz etkilemektedir.

6.SONUÇLAR

1. Çalışmaya toplam 164 lenfoma hastası alındı. Hastaların 71'i (%43,3) HL, 93'ü (56,7) NHL idi.
2. Değerlendirilen hastalarda erkek cinsiyetin hem HL'de, hem de NHL'de fazla olduğu görüldü.
3. Hodgkin lenfoma tanılı hastalarımızın median yaşı 9,5 yıl iken, NHL hastalarımızın 5,8 yıl idi.
4. Hodgkin lenfomada en sık yaygın tutulum (%59,3), NHL'de en sık batin tutulumu (%51,6) ilk başvuruda tespit edildi.
5. Histopatolojiye göre değerlendirildiğinde HL'de en sık karışık hücreli alt tip (%71,8), NHL'de en sık Burkitt lenfoma (%46,2) görüldü.
6. Hodgkin lenfomada hastaların %54,9'u ileri evre (Evre III-IV), NHL'de hastaların %91,4'ü ileri evre idi.
7. Kliniğimizde HL tanılı hastaların %84,5'ine HD-95 protokolü, NHL tanılı hastalarımızın %70,9'una NHL BFM protokolü başlandı.
8. Hodgkin tanılı hastaların %21,1'inde, NHL tanılı hastaların %14,1'inde nüks görüldü.
9. Kliniğimizde HL hastalarında yapılan çalışmada 5 yıllık OS oranı %93, EFS oranı %77, NHL hastalarında yapılan çalışmalarda ise OS oranı %69,9, EFS oranı %54,8 olarak bulundu. Hodgkin lenfoma tanılı hastalarımızdaki bu oranların hem yüksek hem de yapılan geniş serili çalışmalar ile uyumlu olduğu görüldü. Non-Hodgkin lenfoma tanılı hastalarla yurtdışı ve yurt içinde yapılan çalışmaların genel olarak çalışmamızdaki EFS ve OS değerleri ile uyumlu olduğu görüldü.
10. Ölüm nedenlerine bakıldığında HL hastaların hepsinde progresif hastalık nedeniyle ölümlerin geliştiği, NHL tanılı hastalarda ise en sık enfeksiyon nedeniyle ölüm geliştiği görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Anak S. Lenfomalar Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri, 4. Baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; p1373-1378.
2. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 20.th Edition, 2016; p2445-2453
3. Kutluk T, Yesilipek A. Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). Pediatric Blood & Cancer 2009; 53(5):851
4. Özkan A. Hodgkin Lenfoma. Pediatrik Onkoloji. Nobel Tıp Kitabevi 2009; 543-575
5. Büyükpamukçu M, Atahan L, Çağlar M, Kutluk T, Akyüz C, Hazar V. Hodgkin's Disease in Turkish Children; clinical characteristics and treatment results of 210 patients. Pediatric Hematology Oncology 1999; 16:119-129
6. Stoneham S, Ashley S, Pinkerton R, Hewittd M, Wallacee W. Hodgkin's lymphoma in children aged 5 years or less-TheUnited Kingdom experience. European Journal of Cancer 2007; 43:1415-1421
7. Jaffe E. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. Hematology 2009; 523-531
8. Oguz A, Karadeniz C, Okur V, Cıtak Ç. Prognostic Factors and Treatment Outcomein Childhood Hodgkin Disease. Pediatric Blood Cancer 2005; 45:670–675
9. Friedman DL. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 6.th edition, 2016;p429-452
10. Kutok J, Wang F. Spectrum of Epstein Barr-Virus-Associated Diseases. The Annual Review of Pathology 2006; 1:375-404
11. Büyükpamukçu M, Varan A, Akyüz C, Kale G, Köksal Y, Kutluk T. The treatment of childhood Hodgkin lymphoma:Improved survival in a developing country. Acta Oncologica 2009; 48:44-51

12. Alana A, Nasser K, Hanley P, Catherine M. Hodgkin Disease and the Role of the Immune System. *Pediatric Hematology Oncology* 2001; 28:176-186
13. Sherief LM, Elsafy UR, Abdelkhalek ER, Kamal NM, Elbehedy R, Hassan TH , Sherbiny HS, Beshir MR, Saleh SH. Hodgkin Lymphoma in Childhood Clinicopathological features and therapy outcome at 2 Centers From a Developing Country. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (15):670
14. Cartwright R, Watkins G. Epidemiology of Hodgkin's disease: A review. *Hematological Oncology* 2004; 22:11-26
15. Philip A, David GP. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011:639-661
16. Çavdar A, Pamir A, Gözdaşoğlu S, Babacan E, Yavuz G. Hodgkin Disease in Children and Viral (Epstein Barr Virus) Analysis. *Medical and Pediatric Oncology* 1999; 32:12-24
17. Johnson CD, McAulay KA, Montgomery D, Lake A, Shield L, Gallagher A, Little M, Shah A, Marsh GE, G. Taylor M, Jarrett RF. Modeling HLA associations with EBV-positive and-negative Hodgkin lymphoma suggests distinct mechanisms in disease pathogenesis. *Int J Cancer* 2015; 137(5):1066–1075
18. Çavdar A, Pamir A, Gözdaşoğlu S. Characteristics of "Early Type 1 Pattern" (0-6 years) Hodgkin's Disease in Turkish Children. *Turkish Journal of Hematology* 2002; 19:55-62
19. Nimwegen FA, Ntents G, Darby SC, Schaapveld M, Hauptmann M, Lugtenburg PJ, Janus CP, Daniels L, van Leeuwen FE, Cutter DJ, Aleman BM. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood* 2017; 31:740332
20. Öztürk M, Kömürcü Ş. Hodgkin Lenfoma Türkiye Klinikleri *J Med Oncol-Special Topics* 2009; 2(2):61-6

21. Ferreira JM1, Klumb CE, de Souza Reis R, de Oliveira Santos M, Oliveira JF, de Camargo B, Pombo-de-Oliveira MS. Lymphoma subtype incidence rates in children and adolescents: First report from Brazil. *Cancer Epidemiol* 2012 Aug; 36(4):e221-6.
22. Oğuz A. Çocukluk Çağı Hodgkin Dışı Lenfomaları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009; 5(4):38-48
23. Büyükpamukçu M. Çocukluk Çağı Kanserlerinde Epidemiyoloji. *J Curr Pediatr* 2007; 5:10-12
24. Köse D, Kıvrak AS, Uğraş S, Köksal Y. Burkitt Lenfomalı Bir Çocukta İzole Skrotal Deri Relapsı. *Meandros Med Dent J* 2015; 16:76-79
25. Kebudi R. Çocukluk Çağı Non-lenfoblastik Non-Hodgkin Lenfoması. *HematoLog Türk Hematoloji Derneği* 2013; 3:2
26. Saletta F , Seng MS , Lau LM . Advances in paediatric cancer treatment. *Transl Pediatr* 2014 Apr; 3(2):156-82.
27. Fadoo Z, Belgaumi A, Alam M, Azam I, Naqvi A. Pediatric Lymphoma: A 10-year Experience at a Tertiary Care Hospital in Pakistan. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32:14–18
28. Tanyildiz HG, Dincaslan H, Yavuz G, Unal E, İkinciogulları A, Dogu F, Tacyildiz N. Lymphoma Secondary to Congenital and Acquired Immunodeficiency Syndromes at a Turkish Pediatric Oncology Center. *J Clin Immunol* 2016 Oct; 36(7):667-76
29. Piquer Gibert M1, Alsina L, Giner Muñoz MT, Cruz Martínez O, Ruiz Echevarria K, Dominguez O, Plaza Martín AM, Arostegui JI, de Valles G, Juan Otero M, Martín-Mateos MA. Non-Hodgkin lymphoma in pediatric patients with common variable immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2015 Aug; 174(8):1069-76.
30. Sandlund JT, Martin MG. Non-Hodgkin lymphoma across the pediatric and adolescent and young adult age spectrum. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016 Dec 2; 2016(1):589-597

31. Sandlund JT. Non-Hodgkin Lymphoma in Children. *Curr Hematol Malig Rep* 2015 Sep; 10(3):237-43
32. Manipadam MT, Nair S, Viswabandya A, Mathew L, Srivastava A, Chandy M. Non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence: Frequency and distribution of immunomorphological types from a tertiary care center in South India. *World J Pediatr* 2011 Nov; 7(4):318-25.
33. Burkhardt B, Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, Woessmann W, Meinhardt A, Landmann E, Attarbaschi A, Niggli F, Schrappe M, Reiter A. Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. *Leukemia* 2011 Jan; 25(1):153-60
34. Bradley MB, Cairo MS. Stem cell transplantation for pediatric lymphoma: past, present and future. *Bone Marrow Transplant* 2008 Jan; 41(2): 149-58
35. Karalexi MA, Georgakis MK, Dessypris N, Ryzhov A, Zborovskaya A, Dimitrova N, Zivkovic S, Eser S, Antunes L, Sekerija M, Zagar T, Bastos J, Demetriou A, Agius D, Florea M, Coza D, Bouka E, Dana H, Hatzipantelis E, Kourti M, Moschovi M, Polychronopoulou S, Stiakaki E, Pourtsidis A, Petridou ET. Mortality and survival patterns of childhood lymphomas: geographic and age-specific patterns in Southern-Eastern European and SEER/US registration data. *Hematol Oncol* 2017 Dec; 35(4):608-618.
36. Reiter A. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Klin Padiatr* 2013 May; 225(1):S87-93
37. Sayed HA, Sedky M, Hamoda A, Kinaaie NE, Wakeel ME, Hesham D. Results of treatment of lymphoblastic lymphoma at the children cancer hospital Egypt - A single center experience. *J Egypt Natl Canc Inst* 2016 Sep; 28(3):175-81
38. Márky I, Björk O, Forestier E, Jónsson ÓG, Perkkiö M, Schmiegelow K, Storm-Mathiesen I, Gustafsson G. Intensive Chemotherapy Without Radiotherapy Gives More than 85% Event-Free Survival for Non-Hodgkin Lymphoma Without Central

Nervous Involvement: A 6-Year Population-Based Study From the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004 Sep; 26(9):555-560.

39. Kaplan H. Hodgkin's Disease: Unfolding Concepts Concerning Its Nature, Management and Prognosis. *Cancer* 1980; 45:2439-2474

40. Medeiros J, Greiner T. Hodgkin's Disease. *Cancer* 1995; 75:357-369

41. Belgaumi A. Hodgkin's lymphoma in the young child. *Transfusion and Apheresis Science* 2010; 42:163-167

42. Steidl C, Connors J, Gascoyne R. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: Increasing evidence of the importance of the microenvironment. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29:1812-26.

43. Arya L, Dinand V, Thavaraj V, Bakhshi S. Hodgkin's Disease in Indian Children: Outcome With Chemotherapy Alone. *Pediatric Blood Cancer* 2006; 46:26-34

44. Sandoval C, Venkateswaran L, Billups C, Slim M, Jayabose S. Lymphocyte-Predominant Hodgkin Disease in Children. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2002; 24:269-273

45. Roman T, Daniel R, Jurgen W, Volker D. Hodgkin's Lymphoma; molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *The Lancet Oncology* 2004; 5:11-18

46. Asano N. The molecular pathology of classical Hodgkin lymphoma. *Rinsho Ketsueki* 2015; 56(10):2024-2031

47. Kennedy-Nasser A, Hanley P, Bollard CM. Hodgkin Disease and the Role of the Immune System. *Pediatr Hematol Oncol* 2011; 28(3):176-186.

48. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood* 2015; 126(20):2265-2273

49. McAulay KA, Jarrett RF. Human leukocyte antigens and genetic susceptibility to lymphoma. *Tissue Antigens* 2015; 86(2):98-113

50. Linabery AM, Erhardt EB, Richardson MR, Ambinder RF, Friedman DL, Glaser SL, Monnereau A, Spector LG, Ross JA, Grufferman S. Family history of cancer

and risk of pediatric and adolescent Hodgkin lymphoma: A Children's Oncology Group study. *Int J Cancer* 2015; 137(9):2163–2174.

51. Martín P, Krsnik I, Navarro B, Provencio M, García JF, Bellas C, Vilches C, Gomez-Lozano N. HLA Allele E*01:01 Is Associated with a Reduced Risk of EBV-Related Classical Hodgkin Lymphoma Independently of HLA-A*01/*02. *PLOS One* 2015 ;10(8):e0135512

52. Pedergnana V, Syx L, Cobat A, Guergnon J, Brice P, Fermé C, Carde P, Hermine O, Pendeven C, Amiel C, Taoufik Y, Alcaïs A, Theodorou I, Besson C, Abel L. Combined Linkage and Association Studies Show that HLA Class II Variants Control Levels of Antibodies against Epstein-Barr Virus Antigens. *The Journal of Translational Immunology* 2014; 9(7):e102501

53. Dhiab MB, Ziadi S, Mestiri S, Gacem RB, Ksaa F, Trimeche M. DNA methylation patterns in EBV-positive and EBV-negative Hodgkin lymphomas. *Cell Oncol (Dordr)* 2015; 38(6):453-62

54. Rudant J, Orsi L, Monnereau A, Patte C, Christophe H, Robert A. Childhood Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma and factors related to the immune system: The Escale Study (SFCE). *International Journal of Cancer* 2010; 129:2236–2247

55. Küppers R , Engert A, Hansmann L. Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest* 2012; 122(10):3439–3447

56. Adams H, Oberman E, Dirnhofer S. Targetable Molecular Pathways in classical Hodgkin Lymphoma. *Informa Healthcare* 2011; 20:141-151

57. Glaser S, Lin R, Stewart S, Ambinder R, Jarrett R. Epstein Barr Virus Associated Hodgkin's Disease: Epidemiologic Characteristics in International Data. *International Journal of Cancer* 1197; 70:375-382

58. Ansell S. Hodgkin lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology* 2012; 87:1097-1103

59. Vassallo J, Paes R, Saares F, Menezes Y, Aldred V. Histological Classification of 1025 cases of Hodgkin's lymphoma from the state of Sao Paulo, Brazil. Sao Paulo Medical Journal 2005; 123:143-6
60. Belgaumi A, Kofide A, Joceph N, Jamil R. Hodgkin lymphoma in very young children: Clinical characteristics and outcome of treatment. Clinical Journal of Cancer 2007; 43:1415-1421
61. Kumar A, Burger IA, Zhang Z, Drill EN, Migliacci JC, Ng A, LaCasce A, Wall D, Witzig TE, Ristow K, Yahalom J, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Definition of bulky disease in early stage Hodgkin lymphoma in computed tomography era: prognostic significance of measurements in the coronal and transverse planes. Hematologica 2016; 101 (10):1237-1243
62. Kliegman R, Stanton B, Geme J, Behrman R. Nelson Textbook of Pediatrics 19 th edition; Elsevier Saunders, United States of America 2012; 1739-1743
63. Mauch P, Kalish L, Kadin M, Coleman N, Osteen R, Helmann S. Patterns of Presentation of Hodgkin Disease. Cancer 1993; 71:2062-2071
64. Pinkerton R, Plowman P, Pieters R. Pediatric Oncology. Third edition London Arnold; 2004; 267-287
65. Henrique M, Barros M, Hassan R, Niedobitek G. Disease patterns in pediatric classical Hodgkin lymphoma: A report from a developing area in Brazil. Hematological Oncology 2011; 29:190-195
66. Samar M, Fady G, Bassem N. Treatment of Pediatric Hodgkin's Disease With Chemotherapy Alone or Combined Modality Therapy. Radiation Oncology Investigations 1999; 7:365-373
67. İlhan I, Sarıalioğlu F, Büyükpamukçu M, Akyüz C, Kutluk T. Late cardiac effects after treatment for childhood Hodgkin's disease with chemotherapy and low dose radiotherapy. Postgrad Medical Journal 1995; 71:164-167
68. Galper S, Yu J, Mauch P, Strasser J, Silver B. A Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. Blood 2011; 117:412-418

69. Küpeli S, Varan A, Akata D, Alehan D, Büyükpamukçu M. Evaluation of Coronary Artery Disease by Computed Tomography Angiography in Patients Treated for Childhood Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28:1025-1030
70. Kaplan H. Contiguity and Progression in Hodgkin's Disease. *Cancer Research* 1971; 31:1811-3
71. Stephen D, Wynn R, Wallace H. Management of relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *British Journal of Hematology* 2010; 152:249-260
72. Weid N. Adult life after surviving lymphoma in childhood. *Support Care Cancer* 2008; 16:339-345
73. Dieckmann K, Potter R, Hoffmann J, Heinzl H, Wagner W. Does Bulky Disease at Diagnosis Influence Outcome and Require Higher Radiation Doses? Results From the German Austrian Pediatric Multicenter Trial DAL-HD90. *International Journal of Radiation Oncology* 2003; 56:644-652
74. Provencio M, Salas C, Millan I, Cantos B, Sanchez A. Late relapses in Hodgkin lymphoma a clinical and immunochemistry study. *Leukemia and Lymphoma* 2010; 51:1686-1691
75. Minn A, Riedel E, Halpern J. Long Term outcomes after High Dose Therapy and Autologous haematopoietic cell rescue for refractory/relapsed Hodgkin Lymphoma. *British Journal of Haematology* 2012; 159:329-339
76. Svetlana A, Kolygin B. Hodgkin's lymphoma in children and adolescents; A saint Petersburg Hodgkin's Lymphoma group study. *Journal of Oncology* 2011; 958435
77. Rossi C, Casasnovas RO. New therapy outlooks in Hodgkin lymphoma. *Bull Cancer* 2017; 104(2):182-194
78. Yeh J, Diller L. Pediatric Hodgkin lymphoma: trade offs between short and long term mortality risks. *Blood* 2012; 120:2195-2202

79. Castellino S, Geiger A, Mertens A, Leisenring W, Tooze J. Morbidity and mortality in long term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer survivor study. *Blood* 2011; 117:1806-1816
80. Bazzeh F, Rihani R, Howard S. Comparing adult and Pediatric Hodgkin Lymphoma in the Surveillance, epidemiology and end results program 1988-2005: an analysis of 21734 cases. *Leukemia and Lymphoma* 2010; 51:2198-2197
81. Wolden S, Chen L, Kelly K, Herzog P, Gilchrist G. Long term results of CCG 5942: A randomized comparison of chemotherapy with or without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma-A report from the Children's oncology group. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30:3174-3180
82. O'Brien M, Donaldson S, Balise R, Whittemore A. Second Malignant Neoplasms in Survivors of Pediatric Hodgkin's lymphoma Treated with Low Dose Radiation and Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28:1232-1239
83. Shankar A, Visaduraki M, Hayward J, Morland B. Clinical outcome in children and adolescents with Hodgkin lymphoma after treatment with chemotherapy alone-The results of the United Kingdom HD3 national cohort trial. *European Journal of Cancer* 2012; 48:108-113
84. Dorp W, Beek R, Laven J, Pieters J. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphomatreatment: A review. *Human Reproduction Update* 2012; 18:12-28
85. Hodgson D. Hodgkin lymphoma: The follow up of long term survivors. *Hematology Oncology Clinical N. Am* 2008; 22:223-244
86. Donaldson S. Finding the Balance in Pediatric Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30:3158-3159
87. Ali A, Sayed H, Farrag A, Sayed M. Risk Based Combined Therapy of Pediatric Hodgkin's Lymphoma A retrospective study. *Leukemia Research* 2010; 34:1447-1452

88. Gross TG, Termuhlen AM. Pediatric non-Hodgkin lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2008 Jul; 3(3):167-73.
89. Budiongo AN, Ngiyulu RM, Lebwaze BM, Gini-Ehungu JL, Mafuta EM, Ekulu PM, Kabongo-Mpolesha JM, Aloni MN. Pediatric non-Hodgkin lymphomas: first report from Central Africa. *Pediatr Hematol Oncol* 2015 May; 32(4):239-49.
90. Cairo MS, Raetz E, Lim MS, Davenport V, Perkins SL. Childhood and adolescent non-Hodgkin lymphoma: new insights in biology and critical challenges for the future. *Pediatr Blood Cancer* 2005 Nov; 45(6):753-69.
91. Ataş E, Kutluk MT, Akyüz C, Kale G, Varan A, Yalçın B, Aydın B, Büyükpamukçu M. Clinical features and treatment results in children with anaplastic large cell lymphoma. *Turk J Pediatr* 2015 Sep-Oct; 57(5):458-66
92. Ataş E, Kutluk MT, Akyüz C, Kale G, Varan A, Yalçın B, Aydın B, Büyükpamukçu M. Clinical features and treatment results of children with diffuse large B-cell lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2014 Sep; 31(6):509-17
93. Abd El Rahman H, Sedky M, Hamoda A, Raafat T, Youssef A, Omar W, Hassanein O, Moussa E. Role of FDG-PET scan in the management of pediatric mature B cell non-Hodgkin's lymphoma. CCHE experience. *J Egypt Natl Canc Inst* 2016 Jun; 28(2):95-9.
94. Bhojwani D1, McCarville MB, Choi JK, Sawyer J, Metzger ML, Inaba H, Davidoff AM, Gold R, Shulkin BL, Sandlund JT. The role of FDG-PET/CT in the evaluation of residual disease in paediatric non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2015 Mar; 168(6):845-53
95. Sioka C. The utility of FDG PET in diagnosis and follow-up of lymphoma in childhood. *Eur J Pediatr* 2013 Jun; 172(6):733-8
96. Belgaumi AF, Anas M, Siddiqui KS, Akhter MF, Al-Kofide A. Risk-adapted stratification for optimally intensive treatment assignment of pediatric patients with

non-Hodgkin lymphoma is an effective strategy in developing countries. *Pediatr Blood Cancer* 2017 Jun; 64(6):e26335

97. Harris RE, Termuhlen AM, Smith LM, Lynch J, Henry MM, Perkins SL, Gross TG, Warkentin P, Vlachos A, Harrison L, Cairo MS. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with refractory or relapsed lymphoma: Results of Children's Oncology Group study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011 Feb; 17(2):249-58.

98. Dokmanovic L, Krstovski N, Vukanic D, Brasanac D, Rodic P, Cvetkovic M, Janic D. Pediatric non-Hodgkin lymphoma: a retrospective 14-year experience with Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) protocols from a tertiary care hospital in Serbia. *Pediatr Hematol Oncol* 2012 Mar; 29(2):109-18

99. Müller J, Csóka M, Jakab Z, Ponyi A, Erlaky H, Kovács G. Treatment of pediatric non-Hodgkin lymphoma in Hungary: 15 years experience with NHL-BFM 90 and 95 protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2008 Mar; 50(3):633-5.

100. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, Schirg E, Henze G, Schellong G, Gadner H, and Hansjörg R. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell Lymphoblastic Lymphoma: a BFM group report. *Blood* 2000; 95:416-421.

101. Karadeniz C, Oğuz A, Çıtak EÇ, Uluoğlu O, Okur V, Demirci S. Pediatrik B-Cell Non-Hodgkin Lenfoma Hastalarının Tek Merkezinde Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçları. *Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji* 2007; 24 (6):417-430.

102. Banthia V, Jen A, Kacker A. Sporadic Burkitt's lymphoma of the head and neck in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003 Jan; 67(1):59-65.

103. Celkan TT, Barış S, Özdemir N, Özkan A, Apak H, Doğru O, Karaman S, Canbolat A, Özdil M, Aki H, Adaletli I, Kurugoğlu S, Hallac M, Yıldız I. Treatment of Pediatric Burkitt Lymphoma in Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010 Oct; 32(7):279-84.

104. Belgaumi AF, Shalaby L, Al-Kofide A, Chaudhary MA, Alviedo C, Sabbah R. Treatment of a clinically determined lower-risk stage III non-lymphoblastic Non-Hodgkin lymphoma with less intensive therapy does not impact negatively on outcome. *Pediatr Blood Cancer* 2006 Mar; 46(3):367-71.
105. Osumi T, Tanaka F, Mori T, Fukano R, Tsurusawa M, Oshima K, Nakazawa A, Kobayashi R. Primary mediastinal large B-cell lymphoma in Japanese children and adolescents. *Int J Hematol* 2017 Apr; 105(4):440-444.
106. Kobos R, Terry W. Advances in therapies for non-Hodgkin lymphoma in children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015:522-8
107. Sorge CE, McDaniel JK, Xavier AC. Targeted Therapies for the Treatment of Pediatric Non-Hodgkin Lymphomas: Present and Future. *Pharmaceuticals (Basel)* 2016 Jun; 9(2):28.
108. Osumi T, Mori T, Fujita N, Saito AM, Nakazawa A, Tsurusawa M, Kobayashi R. Relapsed/refractory pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab combination therapy: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2016 Oct; 63(10):1794-9
109. Bakhshi S, Singh P, Thulkar S. Bone involvement in pediatric non-Hodgkin's lymphomas. *Hematology* 2008 Dec; 13(6):348-51.
110. Majhail NS, Ness KK, Burns LJ, Sun CL, Carter A, Francisco L, Forman SJ, Bhatia S, Baker KS. Late effects in survivors of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma treated with autologous hematopoietic cell transplantation: A report from the bone marrow transplant survivor study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007 Oct; 13(10):1153-9.
111. Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL, Pinkerton CR, Rosolen A, Patte C, Reiter A, Cairo MS. International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Response Criteria. *J Clin Oncol* 2015 Jun 20; 33(18):2106-11.
112. Müller J, Csóka M, Jakab Z, Ponyi A, Erlaky H, Kovács G. Hungarian experience with non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *Magy Onkol* 2006; 50(3):253-9.

113. Somjee SS, Mani S , Bufkin R , Hebert L , Velez MC , Yu LC . Pediatrik Hodgkin ve non- Hodgkin lenfoma: New Orleans Çocuk Hastanesinde yapılan retrospektif bir analiz. J La State Med Soc 2005 Kasım-Aralık; 157 (6):325-8.
114. Van Waas M, Neggers SJ, Te Winkel ML, Beishuizen A, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Endocrine late sequelae in long-term survivors of childhood non-Hodgkin lymphoma. Ann Oncol 2012 Jun; 23(6):1626-32
115. Oğuz A, Pinarli FG, Karadeniz C, Bideci A, Ozkan S. Late effects of treatment on growth in childhood non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 2006 Jul; 47(7):1283-9.
116. Punnett A, Tsang R, Hodgson D. Hodgkin lymphoma Across the Age Spectrum; Epidemiology, Therapy and Late Effects. Radiation Oncology 2010; 20:30-44
117. Ertem U, Duru F, Dağdemir A, Taçyıldız N, Pamir A, Akçayöz A, Uluoğlu O, Teziç T. Hodgkin's disease in 82 Turkish children diagnosed over a 10-year period: epidemiological, clinical, and histopathologic features and prognosis with prolonged chemotherapy. Pediatr Hematol Oncol 1997 Jul-Aug; 14(4):359-66
118. Demirkaya M, Sevinir B, Sağlam H, Özkan L, Akacı O. Thyroid functions in long-term survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy and radiotherapy. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2011; 3(2):89-94
119. Trehan A, Singla S, Marwaha R, Bansal D. Hodgkin Lymphoma in Children: Experience in a Tertiary Care Centre in India. Journal of Pediatric Hematology 2013; 35:174-179
120. Yılmaz F, Uzunlar AK, Sogutcu N, Ozaydin M. Hodgkin's disease and association with Epstein-Barr virus in children in Southeast Turkey. Saudi Med J 2005 Apr; 26(4):571-5.
121. Aksu G, Fayda M, Çorapçioğlu F. Pediatrik Hodgkin lenfoma: Yeni yapılanmakta olan bir onkoloji merkezinde epidemiyolojik özellikler ve erken tedavi sonuçları. Türk Onkoloji Dergisi 2007; 22:118-126

122. Dörffel W, Rühl U, Lüders H, Claviez A. Treatment of Children and Adolescents With Hodgkin Lymphoma Without Radiotherapy for Patients in Complete Remission After Chemotherapy: Final Results of the Multinational Trial GPOH-HD95. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31:1562-1567
123. Friederike G, Cammel H, Buitendijk S, Eibrink H. Treatment of Pediatric Hodgkin Disease Avoiding Radiotherapy:Excellent Outcome Avoiding with the Rotterdam-HD-84-Protocol. *Pediatric Blood Cancer* 2004; 43:8-16
124. Taşkesen M, Özbek MN, Söker M. Hodgkin Hastalığı olgularımızın beş yıllık değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Derg* 2007; 34(4):290-293
125. Hessissen L, Oulhiane N, El-Khorassani M, Nachef MN, Khattab M, Alaoui FM. Pediatric Hematology and Oncology Unit Children’s Hospital of Rabat. Pediatric Hodgkins Disease in Morocco. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44:199
126. Jain S, Kapoor G, Bajpai R. ABVD-Based Therapy for Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Lessons Learnt in a Tertiary Care Oncology Center in a Developing Country. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:1024–1030
127. Faizan M, Taj MM, Anwar S, Asghar N, Ahmad A, Lancaster D, Atra A, AS Ali. Comparison of Presentation and Outcome in 100 Pediatric Hodgkin Lymphoma Patients Treated at Children Hospital, Lahore, Pakistan and Royal Marsden Hospital, UK. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2016, 26 (11):904-907
128. Rosdahl N, Larsen O, Clemmesen J. Hodgkin’s Disease in Patients with Previous Infectios Mononucleosis: 30 Years Experience. *British Medical Journal* 1974; 2:253-256
129. Shankar A, Hall G, Grosjean S. Treatment outcome after low intensity chemotherapy in children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin’s lymphoma. *European Journal of Cancer* 2012; 48:1700-1706

130. Hsu S, Metzger M, Hudson M, Pedrosa F, Lins M. Comparison of Treatment Outcomes of Childhood Hodgkin Lymphoma in Two US Centers in Recife, Brazil. *Pediatric Blood Cancer* 2007; 49:139-144
131. Varan A, Cila A, Büyükpamukçu M. Prognostic importance of magnetic resonance imaging in bone marrow involvement of Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol* 1999 Apr; 32(4):267-71
132. Cistaro A, Cassalia L, Ferrara C, Quartuccio N, Evangelista L, Bianchi M, Fagioli F, Bisi G, Baldari S, Zanella A, Pillon M, Zucchetta P, Burei M, Sala A, Guerra L, Guglielmo P, Burnelli R, Panareo S, Scalorbi F, Rambaldi I, Piccardo A, Garaventa A, Familiari D, Fornito MC, Lopci E, Mascarini M, Altini C, Ferrari C, Perillo T, Santoro N, Borsatti E, Rubini G. Italian Multicenter Study on Accuracy of F FDG PET/CT in Assessing Bone Marrow Involvement in Pediatric Hodgkin Lymphoma Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018 Apr 14(18):2152-2650
133. Khan FS, Hasan RF. Bone marrow in pediatric patients with Hodgkin's disease. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2012 Apr-Jun; 24(2):54-7
134. Cheng G, Chen W, Chamroonrat W, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A. Biopsy versus FDG PET/CT in the initial evaluation of bone marrow involvement in pediatric lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38:1469–1476
135. Hassan A, Siddique M, Bashir H, Riaz S, Wali R, Mahreen A, Nawaz MH. 18F-FDG PET-CT imaging versus bone marrow biopsy in pediatric Hodgkin's lymphoma: A quantitative assessment of marrow uptake and novel insights into clinical implications of marrow involvement. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44:1198–1206
136. Nachman J, Spostro R, Herzog P. Randomized comparison of low dose involved field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 18:3765-3771

137. Büyükpamukçu M, Sarialioğlu F, Akyüz C, Cevik N. Combined chemotherapy in 76 children with non-Hodgkin's lymphoma excluding Burkitt's lymphoma. *Br J Cancer* 1987 Nov; 56(5):625–628.
138. Kutluk T, Varan A, Akyüz C, Büyükpamukçu M. Clinical characteristics and treatment results of LMB/LMT regimen in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest* 2002; 20(5-6):626-33
139. Uluoğlu C, Oğuz A, Timlioğlu O, Biberöğlü G, Hasanoğlu A. Intermediate dose of methotrexate toxicity in non-Hodgkin lymphoma. *Gen Pharmacol* 1999 Feb; 32(2):215-8.
140. Patel A, Sharma MC, Mallick S, Patel M, Bakhshi S. Poor performance status, urban residence and female sex predict inferior survival in pediatric advanced stage mature B-NHL in an Indian tertiary care center. *Pediatric Hematology and Oncology* 2018; 35(1):23-32
141. Arico M, Mussolin L, Carraro E, Buffardi S, Santoro N, D'Angelo P, Lombardi A, Pierani P, Giraldi E, Mura R, Sala A, Garaventa A, Tondo A, Piglione M, Nigro L, Cesaro S, Perruccio K, Rosolen A, Basso G, Pillon M. Non-Hodgkin Lymphoma in Children With an Associated Inherited Condition: A Retrospective Analysis of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62:1782–1789
142. Çavdar AO, Gözdaşoğlu S, Yavuz G, Babacan E, Unal E, Uluoğlu O, Yücesan S, Magrath IT, Akar N. Burkitt's lymphoma between African and American types in Turkish children: clinical, viral (EBV), and molecular studies. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21(1):36-42
143. Abbasoğlu L, Gün F, Salman FT, Celik A, Unüvar A, Görgün O. The role of surgery in intraabdominal Burkitt's lymphoma in children. *Eur J Pediatr Surg* 2003 Aug; 13(4):236-9.
144. Büyükpamukçu M, Varan A, Aydın B, Kale G, Akata D, Yalçın B, Akyuz C, Kutluk T. Renal involvement of non-Hodgkin's lymphoma and its prognostic effect in childhood. *Nephron Clin Pract* 2005; 100(3):86-91

145. Guo J, Zhu YP, Gao J, Li Q, Jia CS, Zhou CY, Guo X. Clinical and Prognostic analysis of 43 Children with Mature B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma/Acute Lymphoblastic Leukemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2016 Feb; 24(1):72-9.
146. Sherief LM, Elsafy UR, Abdelkhalek ER, Kamal NM, Youssef DM, Elbehedy R. Disease patterns of pediatric non-Hodgkin lymphoma: A study from a developing area in Egypt. *Mol Clin Oncol* 2015 Jan; 3(1):139–144
147. Abd El-Rahman H, Bedair RM. Treatment Outcome of Pediatric Patients with Mature B Cell Lymphoma Receiving Fab LMB96 Protocol at the National Cancer Institute, Cairo University. *J Egypt Natl Canc Inst* 2010 Dec; 22(4):201-8.
148. Aktaş S, Kargı A, Olgun N, Diniz G, Erbay A, Vergin C. Prognostic significance of cell proliferation and apoptosis-regulating proteins in Epstein-Barr Virus positive and negative pediatric non-Hodgkin's lymphoma. *Pathol Oncol Res* 2009 Sep; 15(3):345-50.
149. Mellgren K, Attarbaschi A, Abla O, Alexander S, Bomken S, Bubanska E, Chiang A, Csóka M, Fedorova A, Kabickova E, Kapuscinska L, Kobayashi R, Krenova Z, Meyer F, Miakova N, Pillon M, Plat G, Uyttebroeck A, Williams D, Wróbel G, Kontny U. Non-anaplastic peripheral T cell lymphoma in children and adolescents—an international review of 143 cases. *Ann Hematol* 2016; 95:1295-1305
150. Yariş N, Kutluk T, Yalçın B, Akyüz C, Büyükpamukçu M. Nasal-paranasaloronasopharyngeal lymphomas in childhood: The role of staging system on prognosis. *Pediatr Hematol Oncol* 2000 Jul-Aug; 17(5):345-53.
151. Tang J. A collaborative study on children with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2014 Sep; 52(9):649-54
152. Meng JH, Gao YJ, Lu FJ, Zhai XW, Wang HS, Li J. Comparison of the efficacy of CCCG-97 and BFM-90 protocols in the treatment for children with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2012 Mar; 34(3):222-7

153. Martijn HA, Njuguna F, Olbara G, Langat S, Skiles J, Martin S, Vik T, Van de Ven PM, Kaspers GJ, Mostert S. Influence of health insurance status on paediatric non-Hodgkin's lymphoma treatment in Kenya. *BMJ Paediatr Open* 2017 Aug 11; 1(1):e000149

154. Ceppi F, Ortiz R, Antillon F, Vasquez R, Gomez W, Gamboa J, Garrido C, Chantada G, Pena A, Gupta S. Anaplastic Large Cell Lymphoma in Central America: A Report From the Central American Association of Pediatric Hematology Oncology (AHOPCA). *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:78–82

