

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI HODGKIN DIŞI LENFOMA
OLGULARIMIZIN EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ, TEDAVİ
SONUÇLARI VE KOMPLİKASYONLARI**

UZMANLIK TEZİ

DR. İLKER TOLGA ÖZGEN

SAMSUN/2004

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI HODGKIN DIŞI LENFOMA
OLGULARIMIZIN EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ, TEDAVİ
SONUÇLARI VE KOMPLİKASYONLARI**

UZMANLIK TEZİ

DR. İLKER TOLGA ÖZGEN

TEZ YÖNETİCİSİ

DOÇ. DR. AYHAN DAĞDEMİR

SAMSUN/2004

Tez çalışmamın her aşamasında büyük desteğini gördüğüm tez yöneticim sayın Doç. Dr. Ayhan Dağdemir'e, Pediatrik Onkoloji Bölümü öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Sabri Acar ve Yrd. Doç. Dr. F. Güçlü Pınarlı'ya, uzmanlık eğitimimde her türlü desteğini gördüğüm ve eğitimime katkılarından dolayı başta Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Kemal Baysal olmak üzere tüm öğretim üyelerine, tez çalışmam esnasında ve asistanlığımın her aşamasında büyük desteklerini aldığım ve her zaman beni anlayışla karşılayan başta dönem arkadaşlarım sayın Dr. Hüsamettin Yakut ve sayın Dr. Pelin Hacıömeroğlu olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım tüm hemşire ve servis çalışanlarına, Tıp Fakültesine girmeme neden olan aileme tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

KISALTMALAR

6-MP	:6 Merkaptopürin
ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: "Acquired Immundeficiency Syndrome" Edinsel immun yetmezlik sendromu
ALL	:Akut lenfoblastik lösemi
ALT	:Alanin transaminaz
ARA-C	:Sitozin arabinozid
AST	:Aspartat transaminaz
BFM	:Berlin-Frankfurt-Münih
BUN	: "Blood Urea Nitrogen" Kan üre azotu
Ca	:Kalsiyum
Kr	:Kreatin
EBV	:Epstein-Bar Virus
ESH	:Eritrosit sedimentasyon hızı
HDL	:Hodgkin dışı lenfoma
HL	:Hodgkin Lenfoma
HHV-8	: "Human herpes virus-8" İnsan herpes virus 8
HTLV	: "Human T-lymphocytotropic Virus"
IFO	:İfosfamid
İİB	:İnce iğne ile insizyonel biyopsi
KLL	:Kronik lenfositik lösemi
LDH	:Laktat dehidrogenaz
LİB	:Laparotomik insizyonel biyopsi
MALT	: "Mucosal associated lymphoid tissue" mukoza ilişkili lenfoid doku
MTX	:Metotreksat
NAIDS	: "Nutritional Acquired Immundeficiency Syndrome" Nütrisyonel edinsel immun yetmezlik sendromu
P	:Fosfor
PLL	:Prolenositik lösemi
REAL	: "Revised European American Lymphoma"
KHL	:Küçük hücreli lösemi
MSS	:Merkezi sinir sistemi

TLS :Tümör Lizis Sendromu
UV :Ultraviyole
VCS : "Vena cava superior"
VP-16 :Etoposid
DSÖ :Dünya Sağlık Örgütü
YDT :Yumuşak doku tümörü



	Sayfa No
TEŞEKKÜR	I
KISALTMALAR	II
İÇİNDEKİLER	IV
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
ÖZET (İNGİLİZCE)	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER	3
2.2. ETİYOLOJİ	4
2.2.1. ÇEVRESEL FAKTÖRLER	4
2.2.2. İLAÇLAR	5
2.2.3. İMMÜNOLOJİK BOZUKLUKLAR	5
2.3. MOLEKÜLER BİYOLOJİ	6
2.4. KLİNİK ÖZELLİKLER	9
2.5. TANI	10
2.6. SINIFLAMA	11
2.7. EVRELEME	14
2.8. TEDAVİ	15
2.8.1. B-HÜCRELİ LENFOMALARDA KEMOTERAPİ	16
2.8.2. T-HÜCRELİ LENFOMALARDA KEMOTERAPİ	17
2.8.3. KEMOTERAPİ PROTOKOLLERİ	17
2.8.4. HDL TEDAVİSİNDE YENİ YAKLAŞIMLAR	23
2.9. KOMPLİKASYONLAR	23
2.9.1. ERKEN DÖNEMDE GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR	23
2.9.2. GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYONLAR	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	59
7. KAYNAKLAR	60

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No.
Tablo I: Bazı ülkelerdeki çocukluk çağı maliyn tümörlerinin dağılımı.	3
Tablo II. Lenfomalarda görülen kromozomal anomaliler, etkilenen gen grubu ve görülme oranları.	8
Tablo III. Hodgkin dışı lenfomaların “Working Formulation”a göre sınıflandırılması	12
Tablo IV. Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen çocukluk çağı HDL sınıflaması.	12
Tablo V. REAL sınıflaması	13
Tablo VI. St Jude evreleme sistemi.	14
Tablo VII. Berlin-Frankfurt-Münih (BFM) grubunun yaptığı risk tanımlaması.	15
Tablo VIII. COP protokolü.	17
Tablo IX. CHOP protokolü.	17
Tablo X. COMP tedavi protokolü.	18
Tablo XI. Modifiye LSA ₂ L ₂ tedavi protokolü.	19
Tablo XII. BFM 90 T hücreli HDL tedavi protokolü.	20
Tablo XIII. BFM 90 B-hücreli HDL tedavi protokolü.	21-22
Tablo XIV. HDL olgularında başvuru semptomları oranları.	33
Tablo XV. HDL alt gruplarında görülen semptom oranları.	33
Tablo XVI. HDL olgularında Başvuru sırasındaki patolojik fizik inceleme bulguları	34
Tablo XVII. HDL histopatolojik alt gruplarında fizik inceleme bulguları ve oranları.	35
Tablo XVIII. HDL histopatolojik alt tiplere göre tutulum bölgeleri oranları.	36
Tablo XIX. HDL olgularında Tanı anındaki laboratuvar bulguları.	37
Tablo XX. HDL olgularında Patolojik laboratuvar bulguları oranları.	38
Tablo XXI. HDL olgularında Tedavi öncesi ve sonrası hepatit panel sonuçları.	38
Tablo XXII. HDL histopatolojik alt tiplerinde görülen erken dönem komplikasyon oranları.	39

Tablo XXIII. Altı aylık kemoterapi protokollerinde görülen ortalama nütropenik ateş ve kanama ataklarının karşılaştırılması.	40
Tablo XXIV. İki yıllık kemoterapi protokollerinde görülen ortalama nütropenik ateş ve kanama ataklarının karşılaştırılması.	40
Tablo XXV. HDL olgularında tedavi sonrası tiroid hormonları	47
Tablo XXVI. HDL olgularında Yıllara göre ortalama Z-skor değerleri	47
Tablo XXVII. HDL olgularında uzun dönemde görülen komplikasyonlar.	48



ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. B hücreli HDL'larda tedavi planlaması	22
Şekil 2. HDL olgularında yaşa göre dağılım	30
Şekil 3. HDL olgularının tanı tarihlerine göre dağılımları	31
Şekil 4. HDL'ların histopatolojik alt tiplere göre dağılımı	31
Şekil 5. HDL olgularında evrelere göre dağılım	32
Şekil 6. HDL olgularında hastalığın kaynaklandığı birincil anatomik bölgeler	35
Şekil 7. HDL olgularında 1978-2003 yılları arası toplam sağ kalım çizelgesi.	41
Şekil 8. HDL olgularında 1978-2003 yılları arası hastaliksız sağ kalım çizelgesi	41
Şekil 9. HDL olgularında başvuru zamanına göre toplam sağ kalım çizelgesi.	42
Şekil 10. HDL olgularında evrelere göre sağ kalım çizelgesi.	43
Şekil 11. Burkitt, büyük hücreli ve orta dereceli lenfomalarda kemoterapi protokollerine göre sağ kalım çizelgesi.	44
Şekil 12. Lenfoblastik lenfomalarda değişik kemoterapi protokollerine göre sağ kalım çizelgesi.	44
Şekil 13. HDL olgularında histopatolojik alt gruplara göre sağ kalım analiz çizelgesi	45
Şekil 14. Batın kaynaklı evre III HDL olgularında cerrahi müdahale şekline göre sağ kalım analizi.	46
Şekil 15. HDL olgularında yıllara göre boy Z-skorum	48

ÖZET

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1978-2003 yılları arasında tanı almış, 116 Hodgkin dışı lenfoma olgusunun epidemiyolojik özellikleri ile kayıtları yeterli olan 97 olgunun tedavi sonuçları, kısa ve uzun dönem komplikasyonları retrospektif olarak incelendi.

Hastaların yaşı 1.2 yıl ve 17.1 yıl arasında (ortalama 7.2 ± 3.8) değişmekte olup, en çok görüldüğü yaş grubu da 4-6 yaş arasındır ve erkek/kız oranı 2.2/1 olarak saptandı. Evrelere göre bakıldığında Evre I; %2.8, evre II; %20.7, evre III %49.1 ve evre IV %27.4 oranında bulundu. Histopatolojik dağılım Working formulation'a göre incelendiğinde, en sık rastlanılan alt tipin %47.4 ile Burkitt lenfoma olduğu görüldü, diğer alt tiplerin görülme oranları ise lenfoblastik lenfoma %29.9, büyük hücreli lenfoma %14.4, orta ve düşük dereceli lenfomalar %8.3 olarak saptandı. Karında şişlik hastaların başvuru yakınmaları arasında %55.1 oranı ile en sık karşılaşılan yakınma, %59.2 ile karında kitle en sık rastlanan fizik inceleme bulgusu, %76.9 ile eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği laboratuvar sonuçlarına göre en sık rastlanılan patolojik bulgu olarak saptandı. Hodgkin dışı lenfomaların en sık kaynaklandığı bölgenin karın olduğu görüldü.

Sağ kalım analizleri sonucunda toplam sağ kalım oranı %51.5, ortalama sağ kalım süresi 153.6 ± 15.7 ay olarak saptandı. Tanı aldıkları yıllara göre; 1978-1982 yılları arasında başvuran hastaların sağ kalım oranı %25 iken 1998-2003 yılları arasında sağ kalım oranının %74.6'ya yükseldiği görüldü. Evrelere göre, evre I'de sağ kalım oranı %100, evre II'de sağ kalım oranı %68.2, evre III'de sağ kalım oranı %51.2, evre IV'de ise sağ kalım oranı %33.4 olarak saptandı. Batın kaynaklı evre III olgularda, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile sağ kalım oranı %52.1, laparotomik insizyonel biyopsi ile sağ kalım oranı %37.2 olarak saptanmakla beraber ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.169$). Histopatolojik alt tipler ($p=0.631$), cinsiyet dağılımı ($p=0.566$), yaş grupları ($p=0.962$) ve LDH yüksekliğine göre ($p=0.822$) sağ kalım oranları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Başvuru sırasında ya da kemoterapi başladıktan hemen sonra erken dönemde vena cava superior sendromu %5.2, tümör lizis sendromu %17.2, nörolojik komplikasyonlar %11.2, gastrointestinal komplikasyonlar %5.3 oranında olduğu görüldü. Uzun dönem komplikasyonlara bakıldığında tedavi sonrası büyümede bir gerileme görülmekle beraber zamanla normal büyüme eğrisine dönüldüğü saptandı.

Endokrinolojik komplikasyonlar içinde tiroid hormonlarında bir bozukluk saptanmamakla beraber erkek hastalarda 5/17, kızlarda ise 1/7 oranında ergenlikte gecikme görüldü. Sperm analizi yapılan 15 hastanın üçünde azospermi saptandı.. İki hastada akciğer fibrozisi, iki hastada myokard fonksiyon bozukluğu, bir hastada kronik aktif hepatit, bir hastada kronik böbrek yetmezliği, bir hastada akut lenfoblastik lösemi gelişmiş olduğu saptandı.

Sonuç olarak olgularımızın görülme yaşları gelişmekte olan ülkelere göre daha düşük olduğu, Burkitt lenfomalı olgularımızın klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin endemik ve sporadik tip arası değişik özellikler gösterdiği ve son yıllarda modern tedavi yöntemlerinin uygulanabilmesi ve yeterli destek tedavilerinin sağlanması ile ülkemizdeki diğer merkezlerle benzer olarak sağ kalım oranlarının olumlu yönde gelişim gösterdiği saptandı. Burkitt lenfomalı olgularımızın klinik ve epidemiyolojik olarak sporadik ve endemik form Burkitt lenfomaları arası geçiş formu olan Ortadoğu tipi Burkitt lenfoma özelliklerini taşıdığı görüldü.

ABSTRACT

Epidemiologic features of 116 newly diagnosed children with non Hodgkin's lymphoma at Ondokuz Mayıs University Department of Pediatric Oncology between 1978 and 2003 were retrospectively evaluated. Ninety seven of the 116 children, who had adequate medical records, were evaluated for initial complications of the disease, early and long term side effects of therapy and management results.

The age of patients were ranged from 1.2 years to 17.1 years (mean 7.2 ± 3.8); with a peak between 4 to 6 years old and male/female ratio was 2.2/1. The distribution according to stage were; 2.8% stage I, 20.8% stage II, 49.1% stage III and 27.4% stage IV. The histopathological distribution of the cases according to the Working formulation was as follows: 47.4% Burkitt's, 29.9% lymphoblastic, 14.4% diffuse large-cell and 8.3% intermediate grade lymphomas. The most common presenting symptom, physical finding, laboratory finding and primary site of involvement were swelling (55.1%), palpable mass (59.2%), increased erythrocyte sedimentation rate (76.1%) and abdomen (58.9%) respectively.

The overall survival was 51.5%. The overall survival in the cases diagnosed between 1978 and 1982 was 25% and between 1998 and 2003 was 74.6%. The overall survival rates at stage I, stage II, stage III and stage IV were 100%, 68.2%, 51.2% and 37.2% respectively. The effect of surgery was evaluated in patients with stage III abdominal disease. The overall survival were 66.7% and 33.3% of the patients who biopsed by fine-needle aspiration or by laparotomy respectively. Whereas the difference was not statistically significant. There was no statistical difference between the patients with different histopathologic ($p=0.631$) and age ($p=0.962$) groups, girls and boys ($p=0.566$) and high or low LDH levels ($p=0.822$) in respect to the survival analysis.

The observed complications at diagnosis were as follows: vena cava superior syndrome 5.2%, tumour lysis syndrome 17.2%, neurological complications 11.2% and gastrointestinal complications 5.3%. Late side effects of therapy were a pause of linear growth at first and second years of therapy (at the fourth year a lot of cases caught up to their normal growth range), delayed puberty was seen 5/17 in males and 1/7 in females. There was no thyroid disorder. Other late effects were azoospermia (3/15), pulmonary fibrosis in two patients, myocardial functional abnormalities in two patients,

chronic active hepatitis related to hepatitis B virus in a patient, chronic renal failure in a patient and acute lymphoblastic leukemia in a patient.

In conclusion, in our study the age at diagnosis was younger than the series of developed countries. Our cases with Burkitt's lymphoma were epidemiologically and clinically different from the endemic and sporadic forms of Burkitt's lymphomas. The cure rate of children with lymphomas was increased significantly in the last decade with better supportive care and modern therapeutic applications concordant with the other reports from Turkey. Our patients with Burkitt's lymphoma indicated epidemiologic and clinical features of the Middle East type, that showing characteristics of between endemic and sporadic types of Burkitt's lymphomas.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfomalar, çocukluk ve erişkin yaşlarda görülebilen, değişik tipleri olan, lenfoid doku ve organlar içindeki lenfoid öncü hücrelerinin klonal çoğalmasıyla meydana gelen, maliyn bir neoplastik hastalık grubu olarak tanımlanır.²³

Lenfoma tanımının ilk olarak 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından yapıldığı bilinmektedir.¹ Daha sonra hastalığı ilk bulan olması nedeniyle hastalığa Hodgkin Lenfoma (HL) adı verilmiştir. HL'lı bazı hasta gruplarında lenf düğümlerinde, karaciğer ve dalakta büyüme gibi klinik benzerlikler görülmesine karşın, hastalığın dağılımı, yayılma şekli, tedaviye yanıtı, prognozu ve bazı biyolojik özellikleri bu hastalığın ayrı olarak sınıflandırılmasını gerektirmiş ve Hodgkin dışı lenfoma (HDL) adı verilen yeni bir alt grup ortaya çıkmıştır.⁴³

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %15 ini lenfomalar (HL+HDL) oluşturmaktadır.⁶⁷ Gelişmiş ülkelerde de benzer oranlar verilmekte ve lenfomalar lösemi ve beyin tümörlerinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır.⁴⁰ Oysa gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda lenfoma, lösemilerden sonra en sık görülen çocukluk çağı kanseridir.^{43,67}

Hodgkin dışı lenfomaların histopatolojik sınıflandırılması uzun yıllar patologlar ve klinisyenler için büyük problem olmuştur. Rappaport, Working formülasyon ve Kiel gibi sınıflandırmalar yapılmış, son yıllarda ise hücrenin kökenini ve matürasyon derecelerini temel alan yeni bir sınıflama olarak "Revised European American Lymphoma (REAL)" sınıflaması kullanılmaya başlanmıştır.⁶⁷ Buna benzer şekilde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) HDL için yeni bir sınıflama oluşturmuştur.⁴³

Hodgkin dışı lenfomada, 1970'lerden önce tedavi sonuçlarının ve prognozun oldukça kötü ve beş yıllık sağ kalım oranının %5-%33 arasında değişmekte olduğu bilinmektedir.⁴³ Değişik kemoterapi protokollerinin uygulanmaya başlanması, tanı yöntemlerinde kullanılan teknolojik ilerlemelere bağlı olarak kanserlerin daha erken evrelerde saptanması, deneyimli pediatrik onkolog ve cerrahların yetişmesi gibi nedenlerle HDL'lı hastaların sağ kalım oranlarında belirgin bir artış meydana gelmiştir. Bununla beraber gerek hastalığın kendisinin, gerek uygulanan kemoterapinin bir çok komplikasyonu mevcuttur. Bu komplikasyonlar günümüzde mortalitenin en önemli sebepleri arasındadır.

Bu çalışmanın amacı Orta Karadeniz bölgesindeki HDL olgularının epidemiyolojik özelliklerini, uygulanan tedavi protokollerinin sonuçlarını, kısa ve uzun dönem komplikasyonlarını saptamak, elde ettiğimiz sonuçları Türkiye ve yurt dışındaki veriler ile karşılaştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

Birçok kanser sınırlı bir anatomik alanda, bir doku ya da organın neoplastik çoğalması ve kaynaklandığı noktadan bölgesel yayılım göstermesi ile oluşur. Bu davranış biçiminden farklı olarak lenfomalar, normal fonksiyonları yerine getirmek için dolaşımda bulunan, bağışıklık sistemine ait hücrelerden kaynaklanabilir. Bu nedenle lenfomalar birkaç istisna dışında sistemik bir hastalık olarak kabul edilir.⁴³

2.1. EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Avrupa ülkeleri ve ABD gibi gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı malinyitelerinin %10-15'sini oluşturan lenfomalar, lösemi ve MSS tümörlerinden sonra üçüncü sıklıktadırlar. Nijerya, Uganda ve Orta Doğu ülkeleri gibi geri kalmış ülkelerde insidans çok daha yüksektir (4-10 yaş altındaki çocuklarda 15/100000).⁶⁷ Bazı ülkelerdeki lenfoma sıklığı ve diğer çocukluk çağı maliyn tümörlerinin dağılımı aşağıda verilmiştir (Tablo 1).

Tablo I. Bazı ülkelerdeki çocukluk çağı maliyn tümörlerinin dağılımı⁶⁷

	ABD 1973,1982 5129 olgu	İngiltere 1981,1990 11355olgu	İtalya 1967,1978 870 olgu	Avustralya 1973,1979 454 olgu	Türkiye 1972,1992 6796 olgu	Arabistan 1977,1982 600 olgu	Nijerya 1960,1972 1325 olgu
	%	%	%	%	%	%	%
Lösemi	30.9	32.6	33.4	31.7	27.4	25.3	14.5
MSS tm.	18.9	22.4	20.6	19.8	12.7	15.2	2.2
Lenfoma	12.7	10.0	10.6	11.9	24.1	27.7	58.8
YDT	6.1	6.8	6.1	6.2	6.8	3.8	6.3
Nöroblastom	8.1	7.0	7.0	7.7	6.0	4.6	2.6
Renal tm.	6.0	5.8	4.5	6.4	6.3	5.2	5.6
Kemik tm.	4.8	4.8	4.3	4.8	4.3	3.8	2.5
Retinoblastom	2.5	2.7	2.8	4.4	1.4	7.6	7.3
Diğer tm.	10.0	7.9	10.7	7.1	11.0	6.8	10.2
TOPLAM	100	100	100	100	100	100	100

MSS: Merkezi sinir sistemi, tm: tümör, YDT: Yumuşak doku tümörleri

Hodgkin dışı lenfoma erkeklerde kızlara oranla yaklaşık 2.5 kat daha fazla görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde en sık 5-15 yaşları arasında gözlenir.⁴⁰ Tüm yaş gruplarına bakıldığında HDL'lerin sadece %3'ü çocukluk çağında görülür.⁴³

Hodgkin dışı lenfomaların hem insidansı hem de histopatolojik alt tiplerinin dağılımı değişik coğrafi bölgelerde belirgin farklılık gösterir. Japonya'da HDL nadiren görülürken bazı Afrika ülkelerinde Burkitt lenfoma çocukluk çağı kanserlerinin yarısını oluşturmaktadır.^{43,63,66} Ülkemizde ise lenfomalar çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık dörtte birini oluşturmaktadır. Bunun da %60 kadarı HDL'lardır.⁶⁷

2.2. ETİYOLOJİ:

Lenfomaların etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte çevresel faktörlerin, ilaçların, bağışıklık sistemindeki bozuklukların ve genetik anomalilerin rolü olduğu saptanmıştır.²⁹

2.2.1. ÇEVRESEL FAKTÖRLER:

A-Kimyasal etkenler: Kimyasal ajanlar daha çok erişkin yaş grubunda suçlanmışlardır. Fenoksiasetik asit, klorofenol gibi kimyasal ajanlara maruz kalan hastalarda ilk kez 1979 yılında HDL vakaları bildirilmiştir.²⁹ Takip eden yıllarda fenoksiasetik asit, klorofenol ve benzen gibi organik çözücü maddelere maruz kalanlarda hem HDL hem de HL sıklığında artış tespit edilmesi bu bulguyu desteklemiştir.^{27,32} Bu maddelerin bağışıklık sistemi üzerine toksik etkilerinin olması nedeni ile HDL riskini arttırdıkları düşünülmektedir.^{15,20,69} Herbisid, insektisid ve fungusidlere maruz kalan kişilerde de HDL gelişme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır.²⁸

B-Fiziksel etkenler: Erişkinlerde ultraviyole (UV) ışınları ve radyasyon bağışıklık sisteminin baskılanmasına yol açmaktadır. Ancak UV ışınlarına maruz kalan dış mekan işçilerinde HDL görülme sıklığında artış saptanmamıştır.³¹ İngiltere'den 1996 yılında yapılan bir çalışmada UV ışınlarına maruz kalan kişilerle HDL arasında birliktelik gösterilmiştir.⁵ Radyasyona maruz kalan kişilerde ise HDL görülme sıklığında artış bildirilmiştir. II.Dünya savaşı sırasında Japonya'daki nükleer patlamalar sonrası sağ kalan kişilerde lösemi başta olmak üzere malinyite artışı saptanmıştır.² Tedavisinde radyoterapi kullanılan HL'lı hastalarda HDL olguları bildirilmiştir.⁴³

C-Viral ajanlar: HIV enfeksiyonunun yol açtığı edinsel immün yetmezlik sendromlu (AIDS) hastalarda HDL insidansı artmıştır^{59,76}. ABD’nde yapılan bir çalışmada AIDS tanısı almış 4954 çocuk olgunun 124’ünde HDL geliştiği gösterilmiştir (%2.5). Malinyiteler AIDS tanısından yaklaşık iki sene sonra ortaya çıkmaktadır.⁴² Afrika tipi Burkitt lenfomalı hastalarda Herpesvirus grubundan Epstein-Bar Virus (EBV)’un hastalığın etiopatogenezinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Endemik Burkitt lenfomaların %95’inde EBV DNA saptanmıştır, Avrupa ve ABD’ndeki sporadik Burkitt lenfomalarda ise bu oran %20 kadardır.^{42,43} EBV, B lenfositlerin üzerinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanır. Bu bağlantı B lenfositlerde poliklonal mitojenik bir uyarıya yol açar. Bu çoğalma normal T hücre cevabı ile baskılanır. Bazı hastalarda çoğalmayı kontrol eden mekanizmada bozukluk bulunmuştur.⁷² Tek başına EBV enfeksiyonu lenfoma gelişmesi için yeterli değildir. Bağışıklık sisteminin hasar gördüğü AIDS, nutrisyonel kazanılmış immün yetmezlik sendromu (NAIDS), sıtma, organ nakli gibi durumlarda bazı hastalarda EBV ölümcül lenfoproliferatif hastalık yaratabilmektedir. Organ nakli sonrası gelişen HDL olgularında da EBV’un varlığı gösterilmiştir.^{43,72,77} HIV enfeksiyonu ile beraber “human herpes virus-8” (HHV-8) HDL etiopatogenezinde rol oynamaktadır.⁷⁵ Birçok HDL olgusunda EBV ve HHV-8 saptanamaması nedeni ile diğer viral ajanlara yönelik araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda erişkinlerde onkojenik etkisi olduğu saptanan viruslardan biri de küçük DNA içeren polyomaviruslardan simian sirus 40’tır. HDL’lı hastalarla birlikteliği gösterilmiştir.⁷⁵ “Human T-lymphocytotropic Virus” (HTLV)-I retrovirusu ise bir RNA virusudur. Erişkinlerde T-hücreli lenfomaların etiolojisinde rol oynamaktadır.²¹

2.2.2. İLAÇLAR

Difenilhidantoin kullanan epileptik hastalarda HDL riski normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur.¹¹ Değişik kanser türlerinde uygulanan kombine kemoterapi alan hastalarda kullanılan kemoterapötik ilaçlara bağlı olarak yıllar sonra HDL %4.4 gibi yüksek bir oranda görülebilmektedir.³⁵

2.2.3. İMMUNOLOİK BOZUKLUKLAR

Ataksi-telanjiektazi, Wiscott-Aldrich sendromu, X’e bağlı lenfoproliferatif hastalıklar gibi konjenital immün yetmezlik sendromları, AIDS, ya da immunsupresif tedavi alan özel gruplarda HDL görülme sıklığı artmıştır.⁶⁵ Gelişmekte olan ülkelerde

malnütrisyon ve NAIDS, paraziter enfeksiyonlar (Afrika'da "malaria", Mısır'da "şistosomiazis" vs. gibi) sonucu immün yetmezlikler söz konusudur.¹²

2.3. MOLEKÜLER ÖZELLİKLER

Lenfoid malinyitelerin büyük bir çoğunluğu B ve T lenfositlerin farklılaşma sürecindeki değişik evrelerden kaynaklanır. Bu nedenle bu süreç içerisinde B-lenfositlerdeki yapısal ve hücresel oluşumların, gen ekspresyonundaki değişikliklerin, moleküler olayların, ayrıca normal B-lenfosit fonksiyonlarının bilinmesi önem taşımaktadır. İki tip lenfoid doku vardır: santral (kemik iliği ve timus), periferel (kan, dalak, lenf nodları, ve bazı mukozal yapılar). Santral lenfoid dokularda hücreler çoğalır ve olgun lenfositlere farklılaşırlar. Bu hücreler perifere dağılır ve dolaşım ile tüm vücuda yayılırlar. Yabancı bir antijenle karşılaştıklarında hafıza hücreleri devreye girer ve periferel ve santral lenfoid organlardaki lenfositlerde farklılaşma meydana gelir.¹⁹

Birçok kanser türünde olduğu gibi HDL'larda da bazı proto-onkogenlerin aktivasyonu söz konusudur. Günümüzde tümör baskılayıcı genlerde bozukluk HDL'larda hala sık karşılaşılan bir durum olmamakla beraber MTS1 (multitumor supressor) gen kaybının son çalışmalarda bazı lenfomaların etiolojisinde önemli bir faktör olabileceği söylenmektedir. Genomik yapısı sağlam olmayan birçok epitelyal kanser tipinin tersine, lenfomaların genomik yapısı oldukça stabildir.¹⁹

Kromozomal translokasyonlar proto-onkogenlerin aktivasyonunda esas mekanizmayı oluşturur.¹⁹ Örneğin C-MYC proto-onkogeninin yerleşim yeri 8q24'tür, B-lenfositlerin immunglobulin genleri yerleşim yerleri ise (μ) zinciri için 14q32, (κ) zinciri için 2p12, ve (λ) zinciri için 22q11'dir. C-MYC geninin oldukça aktif olan immunglobulin genlerinin yakın bir bölgesine de translokasyon görülürse C-MYC geninin ekspresyonunda belirgin bir artış meydana gelir ve bu Burkitt lenfomaların patogenezinde rol oynar. Benzer şekilde 14. kromozom üzerinde bulunan T-lenfosit reseptör (TCR) geninin alfa/gamma alt birimleri ve 7. kromozom üzerindeki beta alt tipi bir proto-onkogen yakınlarına translokasyona uğradığı zaman proonkogenlerin ekspresyonu normalden çok daha fazla olmaktadır.^{23,43}

T-hücreli lösemi ve lenfomalarda en çok suçlanan gen TAL-1 genidir. T-hücreli lösemilerde TAL1 geninde %30 oranında değişiklik saptanmıştır. Bu değişiklikler %3 oranında bir TCR genine yakın bir bölgeye translokasyonu şeklinde, %26 oranında ise

90 kb'lık genin düzenleyici bölgesindeki spesifik bir delesyon sonucu oluşmaktadır.
19,23

Büyük hücreli lenfomalar heterojen bir grup oluşturur. Erişkinlerde B-hücre fenotipinde olanlar t(14:18) kromozomal translokasyonu ile beraberlik gösterirler. Bu translokasyon BCL2 genini ve dolayısı ile bcl-2 proteinini etkiler. Bcl-2 keşfedilen ilk proapoptotik proteindir. Ancak pediatrik hastalarda bu translokasyon gösterilmemiştir. Bazı vakalarda Burkitt lenfomalardakine benzer olarak t(8;14)(q24;q32) translokasyonu saptanmıştır.^{19,23} Büyük hücreli lenfomaların anaplastik alt tipinde t(2;5)(p23;q35) translokasyonu %20-60 oranında görülmektedir. Bu translokasyon ile nükleofosfamin geni (npm) ile anaplastik lenfoma kinaz geni (alk) birleşmektedir. Bu birleşme neticesinde NPM-ALK proteini denilen melez bir protein sentez eder. Bu protein onkojenik etkisi olduğu gösterilmiş tirozin kinaz enzimini aktive eder.^{19,23}

Tüm bu gösterilmiş translokasyonlara rağmen hala moleküler açıdan yanıtlanmamış birçok soru vardır. Bu translokasyonların varlığı tek başına yeterli değildir. Genetik değişikliklerin erken dönemde progenitör hücreler üzerinde olması ile seçici bir çoğalma meydana gelebilir. Bu genetik değişikliklerin bir hücreyi tamamen neoplastik bir hücreye çevirmede tek başlarına yetersiz kalacağı gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar onkogen düzeninin bozulmasının fonksiyonel sonuçları ve lenfoma gelişiminde rol oynayan diğer hücresel faktörler üzerine yoğunlaştırılmıştır.⁷⁴ Bu faktörler arasında özellikle hücresel immüniteyi bozan AIDS, NAIDS, immunsupresyon, malaria, konjenital immun yetmezlikler gibi hastalıklar ya da Burkitt lenfoma etiyolojisinde yer alan EBV sayesinde sitotoksik T-hücrelerinden kaçabilen anormal bir B-hücre popülasyonu gösterilebilir.¹² Lenfomalarda görülen değişik translokasyonlar ve etkilenen genler Tablo II'de verilmiştir.

Tablo II. Lenfomalarda görülen kromozomal anomaliler, etkilenen genler ve genetik değişiklik sıklıkları^{19,23,74}

Morfoloji	Fenotip	Genetik değişiklik	Genetik değişiklik sıklığı %	Etkilenen gen
Küçük çentiksiz hücreli lenfoma Burkitt ve Burkitt dışı	B-hücreli	t(8;14)(q24;q32)	80	c-myc,Igμ
		t(2;8)(p11;q24)	10	Igκ,c-MYC
		t(8;22)(q24;q11)	5	c-MYC, Igλ
Lenfoblastik lenfoma	T-hücreli	MTS1/p16ink4a	25	MTS1
		DelesyonTAL1	25	TAL1
		t(1;14)(p34;q11)	3	TAL1, TCR alfa/gamma
		t(11;14)(p13;q11)	7	RHOMB2, TCR
		t(11;14)(p15;q11)	1	alfa/gamma
		t(10;14)(q24;q11)	4	RHOMB1, TCR
		t(8;14)(q24;q11)	2	alfa/gamma
		t(7;9)(q34;q32)	2	HOX11, TCR alfa/gamma
		t(7;9)(q34;34)	2	c-MYC, TCR alfa/gamma
		t(1;7)(q34;p13)	<1	TCR beta, TAL2
		t(1;7)(q32;q34)	1	TCR beta, TAL1
		t(7;10)(q34;q24)	<1	TAL1, TCR beta
		t(7;11)(q34;p13)	<1	LCK, TCR beta TCR beta, HOX11 TCR beta, RHOMB2
Büyük hücreli lenfoma	T-hücreli	t(2;5)(p23;q35)	30	ALK, NMP
	B-hücreli	t(8-14)(q24;q32)	Nadir	C-MYC,Igμ
		t(2;5)(p23;q35)	Nadir	ALK,NMP
	Belirsiz	t(2;5)(p23q35)	Nadir	ALK, NMP

2.4. KLİNİK ÖZELLİKLER

Hodgkin dışı lenfomalarda klinik özellikler değişik faktörlere göre farklılık gösterirler. Kitlenin bulunduğu bölge, boyutu, çevre dokulara yapmış olduğu bası, histopatolojik alt tipi hastalığın klinik özelliklerinin belirlenmesini sağlar. Ayrıca lokal belirtilerin yanında ateş, kilo kaybı, terleme gibi sistemik bir takım bulgularla da karşılaşılabilir.

Hodgkin dışı lenfomalarda semptomların süresi genelde günler veya haftalarla sınırlıdır. Özellikle batın kaynaklı tümörlerde tanı genelde Burkitt lenfoma olmaktadır ve bu tipte tümör ikiye katlanma zamanı bir günden daha kısadır.^{43,66}

Tüm HDL vakalarının yaklaşık % 35'i abdominal kaynaklıdır: İleoçekal bölge, apendiks, çıkan kolon, ve bu bölgelerin değişik kombinasyonları bir arada görülebilir. Bu hastalar genellikle karın ağrısı, bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, kusma, ishal, abdominal distansiyon ile başvurabilirler, fizik incelemede ise karında ele gelen şişlik, intusussepsiyon, peritonit, asit, akut gastrointestinal kanama, sarılık (safra yollarına basıya bağlı olarak) ve hepatosplenomegali saptanabilir. Burkitt lenfomalı hastalarda kanama ve perforasyon nadiren görülür.⁴⁰ Batın bölgesindeki tümörler üreterlere ve mesaneye bası yaparak idrar çıkışını engelleyebilir. Bağırsaklara bası sonucunda obstrüksiyon gelişebilir.

Vakaların % 13'ü baş boyun bölgesinde tutulum ile gelir. Hastalar servikal lenf nodlarında ve parotis bezinde büyüme, boyunda şişlik, tek taraflı tonsiller hipertrofi, yutma güçlüğü, burun tıkanıklığı, rinore, hipoakuzi ve kraniyal sinir tutulumu ile başvurabilirler.⁴⁰

Mediastinal tutulum sıklığı tüm vakalar içinde %26 olarak saptanmıştır. Ön mediastende büyük bir kitle "vena cava superior" (VCS) sendromuna yol açabilir ve buna bağlı olarak genişlemiş boyun venleri, yüz ve boyunda kızarma ve ödem, dispne, ortopne, baş ağrısı, yutma güçlüğü, burun kanaması, şuur bulanıklığı, senkop görülebilir. Mediastinal kökenli HDL'larda kemik iliği tutulumuna yatkınlık vardır ve akut lenfoblastik lösemi (ALL)'ye dönüşebilir, meningeal ve testiküler tutulum görülebilir. Bu tümörlerin büyük bir kısmı T-hücre kökenlidir. Plevral efüzyon, plevral yayılım sonucu ya da mediastinal kitlenin lenfatiklere yapmış olduğu bası sonucunda gelişmiş olabilir. Perikardial efüzyon ve buna bağlı olarak kardiak tamponad gelişebilir.^{40,43}

Deri ve deri altı dokusu, orbita, tiroid bezi, kemik, böbrek, epidural bölge, meme ve gonadlar gibi diğer bölgelerden kaynaklanan tümörler HDL'ların % 11'ini oluşturur ve Burkitt lenfomalarında daha siktir. Kaynaklandığı bölgede şişlik en belirgin bulgudur. Retroperitoneal paraspinal bölgeden kaynaklanan tümörler bazen medulla spinalise bası yaparak paralizlere, defekasyon ve miksiyon bozukluklarına yol açabilir. Periferik lenf nodu tutulumu da olguların %14'ünde saptanan bir bulgudur.⁴⁰

2.5. TANI

Tanıda iyi bir öykü alınması ve dikkatli bir fizik muayene esastır. Fizik muayenede periferik lenf nodları, Waldeyer halkası, karaciğer, dalak ve nörolojik bulgular ve erkek hastalarda testisler dikkatle gözden geçirilmelidir.³⁴

Çocukluk çağı HDL'larının büyüme hızlarının çok yüksek olması nedeni ile hızlı tanı konması gerekmektedir. En iyi tanı yöntemi doku örneklerinin morfolojik, immunofenotipik, sitogenetik ve moleküler çalışmalarıdır. Plevral ya da peritoneal sıvıdan alınan örneklerde, kemik iliği incelemesi sonucunda da tanı konulabilir.⁶⁵ Örneklerin ışık mikroskopisi ile incelenmesi genelde tanı için yeterlidir. Bununla beraber bazen diğer küçük yuvarlak hücreli malinyitelerden (Ewing sarkomu, rabdomyosarkom, nöroblastom vb) ayırımı güç olabilir. Bu durumda lökosit ortak antijeni CD45 varlığı malinyitenin lenfoid kökenli olduğunu gösterir.⁴³

Tüm hastalardan tam kan sayımı, periferik yayma, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), laktat dehidrogenaz (LDH), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri istenmelidir.³⁴

Tanıda ve hastalığın evrelendirilmesinde radyolojik tetkikler önemli rol oynarlar. Tüm olgularda direk grafiler ve ultrasonografi kullanılır. Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans incelemeleri özellikle evreleme için önemli bilgiler sağlar.³⁴ HDL tanısı almış olan her hastada evreleme ve tedavinin yönlendirilmesi için; kemik iliği tutulumu açısından kemik iliği aspirasyonu ya da kemik iliği biyopsisi, merkezi sinir sistemi tutulumu araştırılmasında lomber ponksiyon yaparak beyin omurilik sıvısının incelenmesi gereklidir.³⁴

Maliyn hastalıklarda metastazların değerlendirilmesinde nükleer tıbbın önemi artmıştır. Örneğin tedavi sonrası mediasten veya karın içinde kalan kitlenin canlı tümör

dokusu içerip içermediği ayırımı galyum sintigrafisi ile belirlenebilir. Bu tetkik nüks olguların değerlendirilmesinde de önem taşır.^{26,34}

Hastalarda etiyojiden sorumlu tutulan ve ayrıca tedavi sırasında verilen kan ürünlerinden bulaşması olası viral ajanların (EBV, HIV, Hepatit A,B,C) serolojisi mutlaka incelenmelidir.⁶⁷

2.6. SINIFLAMA

Hodgkin dışı lenfoma sınıflaması tarihsel gelişimi içerisinde değişik aşamalardan geçmiştir. Hücre tipine ve gösterdiği büyüme örneğine göre değişik sınıflama şemaları önerilmiştir. 1942 yılında Gall ve Mallory, 1958 yılında Gall ve Rappaport, 1966 yılında Rappaport tarafından daha çok kliniğe yönelik sınıflamalar yapılmıştır.^{34,55}

1970'lerin sonunda birbirinden bağımsız altı ayrı patolojik sınıflama kullanılmıştır:

- “Rappaport” sınıflaması
- “Kiel” sınıflaması
- “British National Lymphoma Investigation” sınıflaması
- “Lukes and Collins” sınıflaması
- “Dorfman” sınıflaması
- “WHO” sınıflaması

Altı ayrı sınıflama olması hastalığın klinik olarak izlenmesi ve çok merkezli yapılması planlanan karşılaştırma çalışmaları için engel oluşturmaktaydı. Bu nedenle 1981 yılında Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından “Working formulation” (Tablo III) kullanılması önerilmiştir.^{54,55}

Son yıllarda erişkinlerde HDL sınıflamasında histopatolojik, klinik özelliklerin yanında hastalığın immunolojik ve genetik özelliklerini de kapsayan bir sınıflama olan REAL sınıflaması kullanılmaya başlanmıştır (Tablo V).³⁰ HDL erişkinlerde çok heterojen olması nedeni ile “REAL” sınıflaması uygun görülmemekte, ancak çocuklarda HDL'ların hemen daima diffüz yüksek dereceli niteliği daha basit bir sınıflamayı gerektirmektedir. Bunun için önceleri en uygun sınıflama “Working formulation” olarak görülmekteydi, ancak son yıllarda çocuklarda “DSÖ” sınıflamasının (Tablo IV) daha uygun olacağı görüşü öne çıkmıştır.⁴³

Tablo III. “Working Formulation”

DÜŞÜK DERECELİ LENFOMALAR A-Küçük lenfositik B-Foliküler, küçük çentikli hücreli C-Foliküler, karışık küçük çentikli ve büyük hücreli
ORTA DERECELİ LENFOMALAR A-Foliküler, büyük hücreli B-Diffüz, küçük çentikli hücreli C-Diffüz, karışık küçük çentikli ve büyük hücreli D-Diffüz, büyük hücreli
YÜKSEK DERECELİ LENFOMALAR A-Büyük hücreli, immunoblastik B-Lenfoblastik (kıvrımlı ve kıvrımsız) C-Küçük çentiksiz hücreli; Burkitt lenfoma

Tablo IV. Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen çocukluk çağı HDL sınıflaması⁴³

<ol style="list-style-type: none">1. Burkitt lenfoma, Burkitt benzeri lenfoma, büyük B hücreli lenfomalar2. Lenfoblastik lenfoma3. Anaplastik büyük hücreli lenfoma4. Diğer periferel T hücreli lenfomalar

Tablo V. REAL sınıflaması⁴⁰

B-hücreli neoplasmlar	T-hücreli ve natural killer (NK) hücreli neoplasmlar
I.Prekursör B-hücreli Prekursör B-lenfoblastik lösemi/lenfoma	I.Prekursör T-hücreleri Prekursör T- lenfoblastik lösemi/lenfoma
II.Periferel B-hücreli	II.Periferel T-hücreli ve NK hücreli
1.B-hücreli KLL/PLL/SLL	1.T-hücreli KLL/PLL
2.Lenfoplazmasitoid lenfoma/immunositoma	2.Büyük granüler lenfositik lösemi
3.“Mantle cell” lenfoma	3.Mikozis fungoides / Sezary sendromu
4.Folikül merkezli lenfoma, foliküler; Provisional sitolojik dereceler: I. (küçük), II.(karışık), III.(büyük).	4.Periferel T-hücreli lenfomalar, Provisional kategoriler: orta, karışık, büyük, lenfoepiteloid
Provisional alt tip: diffüz, ağırlıklı olarak küçük hücreli	Provisional alt tipler Hepatosplenik T-hücreli lenfoma Subkutanöz pannikülitik T-hücreli lenfoma
5.Marjinal zon B-hücreli lenfoma; Ekstranodal (MALT+/- monositoid B hücreleri, Geçiş kategorisi: nodal (+/- monositoid Bhücreleri)	5.Adult T-hücreli lenfoma 6.Anjiyoimmunoblastik T-hücreli lenfoma 7.anjiyosantrik lenfoma 8.İntestinal T-hücreli lenfoma (+/- enteropati)
6.Provisional varlık: Splenic marjinal zon lenfoma	9.Anoplastik büyük hücreli lenfoma (T hücretsiz)
7. Tüylü hücreli lösemi	10.Provisional: ALCL Hodgkin benzeri
8.Plazmositoma/myeloma	
9.Diffüz büyük B-hücreli lenfoma	
10.Burkitt lenfoma	
11.Provisional varlık: Yüksek dereceli B-hücreli lenfoma, Burkit tip	
KLL, kronik lenfositik lösemi; PLL, prolenfositik lösemi; KHL, küçük hücreli lösemi; MALT, “mucosa associated lymphoid tissue”; ALCL, Anoplastik büyük hücreli lenfoma	

2.7. EVRELEME

Çocukluk çağı HDL'larda kullanılan sınıflamalar hastaların hangi risk grubunda bulunduğunu belirlemek için düzenlenmiştir. Günümüzde en sık kullanılan sınıflama St Jude Çocuk Araştırma hastanesi tarafından önerilen evreleme sistemidir. St. Jude evreleme sisteminde (Tablo VI) HL'da kullanılan Ann Arbor evrelemesi esas alınmış ve ufak değişiklikler ile yeni bir sınıflama yapılmıştır. Bu sistem bütün çocukluk çağı HDL'larının tüm histopatolojik tiplerinde uygulanabilir. Sınırlı hastalığı ve yaygın intraabdominal, intratorasik hastalığı olan vakaların ayrımı da yapılabilmektedir.⁴³

Tablo VI. St Jude Evreleme Sistemi

Evre	Tanımlama
I	Tek tümör (ekstranodal), ya da mediasten ve abdomen dışı tek bölgeden kaynaklanan kitle.
II	Bölgesel lenf nodu yayılımı ile beraber tek kitle (ekstranodal) Diafragmanın aynı tarafında a-Farklı bölgelerde iki ya da daha fazla lenf nodu tutulumu b-İki ayrı kitle (Ekstranodal) bölgesel lenf nodu tutulumu olan ya da olmayan Gastrointestinal sistem kaynaklı cerrahi olarak tamamen çıkarılabilen (genellikle ilioçekal) kitleler; mezenter lenf nodları tutulumu olan ya da olmayan.
III	Diafragmanın her iki tarafında a-İki tümör (ekstranodal) b-iki ya da daha fazla bölgede lenf nodu tutulumu Bütün birincil intratorasik kitleler (mediastinal, plevral, timik) Cerrahi olarak total çıkarılamayan bütün yaygın birincil intraabdominal kitleler Tüm paraspinal ve epidural tümörler
IV	Kemik iliği veya santral sinir sistemi tutulumu

2.8. TEDAVİ

Çocuklarda HDL tedavisine başlamadan önce prognoz ve seçilecek tedavi yöntemini belirlemek için çok iyi ön değerlendirme yapmak gerekmektedir. Hastalığın evresi, tümörün bulunduğu yer, metastaz alanları, hangi risk grubuna girdiği tedaviye başlamadan önce mutlaka saptanmalıdır.

HDL'lar kemoterapiye duyarlı tümörlerdir ve esas olarak kemoterapi ile tedavi edilirler. Cerrahi, radyoterapi, ve kemik iliği nakli nadiren gerekir.

Çocukluk çağı HDL'larda kullanılan tedavi protokolleri en az toksisite ve en çok yarar sağlayacak şekilde düzenlenmeye çalışılmaktadır. Düşük risk grubunda olan hastalarda çok yoğun tedavi protokollerine ihtiyaç duyulmazken yüksek risk gruplarında daha yoğun kemoterapi uygulanmaktadır.⁴³ Bu risk gruplarının belirlenmesinde değişik yöntemler uygulanmıştır. En sık Berlin-Frankfurt-Münih (BFM) grubunun yaptığı risk tanımlamaları kullanılmaktadır. (Tablo VII)⁴³

Tablo VII. Berlin-Frankfurt-Münih (BFM) grubunun yaptığı risk tanımlaması

Lenfoblastik lenfoma		Burkitt ve büyük hücreli lenfoma	
Düşük risk	Evre I ve II	Grup1	Evre I ve Cerrahi olarak tamamen çıkarılmış Evre II
Orta derece Risk	Evre III ve IV	Grup2	Ekstraabdominal lenfoma Abdominal tümör LDH<500 U/L
Yüksek risk	33 günlük faz 1 tedavisinden sonra: * %30 ve daha fazla rezidüel tümör kalması, * kemik iliğinde %5'ten daha çok blast saptanması, *Beyin omurilik sıvısında blastik hücre varlığının devam etmesi	Grup3	Abdominal tümör LDH>500 U/L MSS tutulumu Kemik iliği tutulumu Multifokal iskelet tutulumu

Tüm çocukluk çağı HDL'ları yüksek büyüme hızları nedeniyle birçok kemoterapötik ajana duyarlıdırlar. B hücre kökenli Burkitt lenfoma ve büyük hücreli lenfomalarda tedavi süresinin 3-6 ay kadar sürmesinin yeterli olacağı ancak T hücre kökenli lenfomalarda ise lenfoblastik lösemilerde olduğu gibi uzun süreli tedavi protokollerinin kullanılması gerektiği ortaya konulmuştur.⁴³

Intratekal tedavi sonrası düşük bir olasılık olmakla beraber ciddi nörotoksisite ve myelopati görülebilmek riski vardır.⁴³ Bu nedenle bazı kemoterapi protokollerinde evre I ve II HDL'larda, MSS profilaksisine gerek görülmemiştir.⁴³ Bununla beraber tamamen cerrahi olarak çıkarılmış abdominal kitlesi olan hastalardan MSS relapsı ile gelen olgular olmuştur. Bu nedenle günümüz protokollerinde intratekal tedaviler, evre I ve II HDL'larda da kullanılmaktadır.⁴⁰

Çocukluk çağında kraniyal ve kraniyospinal radyoterapi HDL'larda profilaktik kemoterapiye göre daha büyük bir yarar sağlamamaktadır. Kraniyal radyoterapi büyüme geriliği, entelektüel yetersizlik, ve ikincil beyin tümörlerinin gelişme riskini arttırmaktadır. Ancak halen bazı tedavi protokollerinde başlangıçta MSS tutulumu olan olgularda radyoterapi kullanılmaktadır.⁴³

Tedavide radyoterapinin yeri sınırlıdır. Birincil kemik lenfomasında kemoterapi yanında lokal olarak uygulanabilir. Acil sorunlar yaratan klinik durumlarda (VCS sendromu, trakea basısı, kord basısı, böbrek infiltrasyonu) semptomları azaltmak amacı ile radyoterapi verilebilir.³⁷

Hodgkin dışı lenfoma tedavisinde 1950-1960 yıllarında tek ilaçlı protokoller (alkilleyici ajanlar, vinka alkaloidleri veya steroid) kullanılmakta iken günümüzde birçok kombine kemoterapi protokolü oluşturulmuştur.

2.8.1. B-HÜCRELİ LENFOMALARDA KEMOTERAPİ

B-hücreli lenfomalarda kısa süreli ve yoğun tedavi protokollerinin daha uzun süren ancak çok yoğun olmayan tedavi protokollerine üstünlüğü gösterilmiştir. Üstelik uzun süreli tedavilerin kısa ve uzun dönem yan etkileri daha ağır olmaktadır. Bu nedenle önceki yıllarda ALL tedavisinde kullanılan LSA₂L₂ protokolü (Tablo XI) gibi yıllar süren protokoller temel alınarak hazırlanan protokoller artık terk edilmiştir.

1970'lerde kullanılan dört temel ilaç siklofosamid, vinkristin, prednizon (COP) ve metotreksat (MTX) (COMP) veya doksorubisin'den (CHOP) protokolü günümüzde hala sınırlı hastalığı olan vakalarda etkili tedavi yöntemlerinin başında gelmektedir.

Daha ilerlemiş olgularda ise tedaviye yanıt sadece %50-%75 kadardır. İlerlemiş vakalarda günümüzde dört temel ilaca yüksek doz MTX (5g/m², 8g/m²) ve yüksek doz sitozin arabinozid (ARA-C), etoposid (VP-16), ifosfamid (IFO) gibi ilaçlar eklenerek değişik protokoller elde edilmiştir.⁴³

2.8.2. T-HÜCRELİ LENFOMALARDA KEMOTERAPİ

Yapılan çalışmalarda LSA₂L₂ protokolü COMP protokolü ile karşılaştırıldığında LSA₂L₂ protokolünün T hücreli lenfomalarda daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Bu nedenle T hücreli lenfomalarda yaklaşık 1-3 yıl süren uzun süreli kemoterapi protokolleri hazırlanmıştır. En iyi sonuçlar BFM grubu tarafından açıklanmıştır. Bu grubun yapmış olduğu çalışmalarda 5 yıllık sağ kalım radyoterapi kullanılmadan %92 olarak saptanmıştır.⁶¹

2.8.3. KEMOTERAPİ PROTOKOLLERİ

Tablo VIII. COP protokolü²⁵

İlaç	Doz(mg/m ²)	Veriliş Yolu	Uygulama günleri
Siklofosfamid	400	IV	1
Vinkristin	1,4	IV	1
Prednison	60	PO	1-5

(3 haftada bir tekrarlanır)

Tablo IX. CHOP protokolü^{25,71}

İlaç	Doz (mg/m ²)	Veriliş Yolu	Uygulama günleri
Siklofosfamid	750	IV	1
Adriamisin	50	IV (infüzyon)	1
Vinkristin	1,4	IV	1
Prednison	60	PO	1-5

(3 haftada bir tekrarlanır)

Tablo X. COMP tedavi protokolü⁵³

İlaç	Doz	Veriliş Yolu	Uygulama günleri
Hücum			
Siklofosfamid	1200 mg/m ²	IV	1
Vincristin	1,5 mg/m ² (maks 2mg)	IV	3, 10, 17, 24
MTX	300 mg/m ²	IV	12
MTX	6,5mg	IT	5, 31, 34
Prednizon	60 mg/m ²	PO	3-30
İdame			
Siklofosfamid	1000 mg/m ²	IV	1
Vincristin	1,5 mg/m ² (maks 2mg)	IV	1, 15
MTX	300 mg/m ²	IV	15
MTX	6,5mg	IT	1
Prednizon	60 mg/m ²	PO	1-5

28 günde bir tekrarlanır.

Tablo XI. Modifiye LSA₂L₂ Tedavi Protokolü³⁷

İlaç	Doz	Veriliş Yolu	Uygulama günleri
HÜCUM			
Siklofosamid	1200mg/m ²	IV	1, 22, 43.günler
Vinkristin	1,5mg/m ² (maks 2mg)	IV	1, 8, 15, 22, 29, 36.günler
Adriamisin	45 mg/m ²	IV	1, 22, 43.günler
Prednizolon	40 mg/m ²	PO (Dört doz)	1-28.günler arasında
ARA-C	60 mg/m ²	IT	1, 8, 15, 22, 29.günlerde
Prednizolon	30 mg/m ²	IT	1, 8, 15, 22, 29.günlerde
MTX	15 mg/m ² (maks 15mg)	IT	1, 8, 15, 22, 29.günlerde
YOĞUNLAŞTIRMA			
(Hücum tedavisi bitiminden 2 hafta sonra başlanır.)			
ARA-C	100 mg/m ²	IV	1-5.günlerde her gün (7 ve 11.haftalarda iki kez)
L-Asparaginaz	6000Ü/m ²	IV	İki ARA-C siklusu arasında 5 gün
Radyoterapi	24 Gy	Kraniyal	Mediastinal lokalizasyonlu vakalarda (Evre 3 ve 4)
İDAME			
(Yoğunlaştırma tedavisi bitiminden 1 hafta sonra başlanır.)			
Siklofosamid	1200mg/m ²	IV	1.gün
Vinkristin	1,5 mg/m ² (maks 2mg)	IV	1.gün
Prednizolon	40 mg/m ²	PO (Dört doz)	1-5.günler arasında (6-8. günlerde azaltarak kesilir.)
ARA-C	60 mg/m ²	IT	1.gün
Prednizolon	30 mg/m ²	IT	1.gün
MTX	15 mg/m ² (maks 15mg)	IT	1.gün
(İdamede, yukarıdaki şema 2 ayda bir tekrarlanır.)			
MTX	30 mg/m ²	PO	Haftada bir, tek dozda
6-Merkaptopürin	75 mg/m ²	PO	Her gün tek dozda
(İdame 2 ayda bir yoğun tedavilerine rastlayan ilk haftada bu iki ilaç verilmez.)			

(Tedavi 2 yıl sürer.)

Tablo XII. BFM 90 T hücreli HDL tedavi protokolü⁴⁰

İlaç	Doz	Veriliş yolu	Uygulama günleri
Protokol 1 Hücum			
Prednizon	60 mg/m ²	PO	1-28
Vinkristin	1,5 mg/m ² (maks 2mg)	IV	8, 15, 22, 29
Daunorubisin	40 mg/m ²	IV	8, 15, 22, 29
L-Asparaginaz	10000Ü/m ²	IV	19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40
Siklofosfamid	1000 mg/m ²	IV	43, 71
ARA-C	75 mg/m ²	IV	45-48, 52-55, 59-62, 66-69
6-MP	60 mg/m ²	PO	43-70
MTX*	12 mg	İT	1, 45, 59
Protokol M Güçlendirme			
6-MP	25 mg/m ²	PO	1-56
MTX	5 g/m ²	24 saatte inf	8, 22, 36, 50
MTX*	12 mg	İT	8, 22, 36, 50
Protokol 2 Yeniden yükleme			
Deksametazon	10 mg/m ²	PO	1-21
Vinkristin	1,5 mg/m ² (maks 2mg)	IV	8, 15, 22, 29
Doksorubisin	30 mg/m ²	IV	8, 15, 22, 29
L-Asparaginaz	10000Ü/m ²	IV	8, 11, 15, 18
Siklofosfamid	1000 mg/m ²	IV	36
ARA-C	75 mg/m ²	IV	38-41, 45-48
Tioguanin	60 mg/m ²	PO	36-49
MTX*	12 mg	İT	38, 45
İdame tedavisi: Tedavinin 30. haftasında başlar 6 Merkaptopürin (6-MP) (50 mg/m ² /gün PO) ve MTX' (20 mg/m ² /hafta PO) tan oluşur tedavi toplam 24 aya tamamlanır. Düşük risk grubu olan hastalarda protokol 2 uygulanmadan idame tedavisine geçilir.			

* Yaşa göre intratekal metotreksat dozları

Yaş (yıl)

>3: 12 mg

2-3: 10 mg

1-2: 8 mg

<1: 6 mg

Tablo XIII. BFM 90 B-hücreli HDL tedavi protokolü³⁵

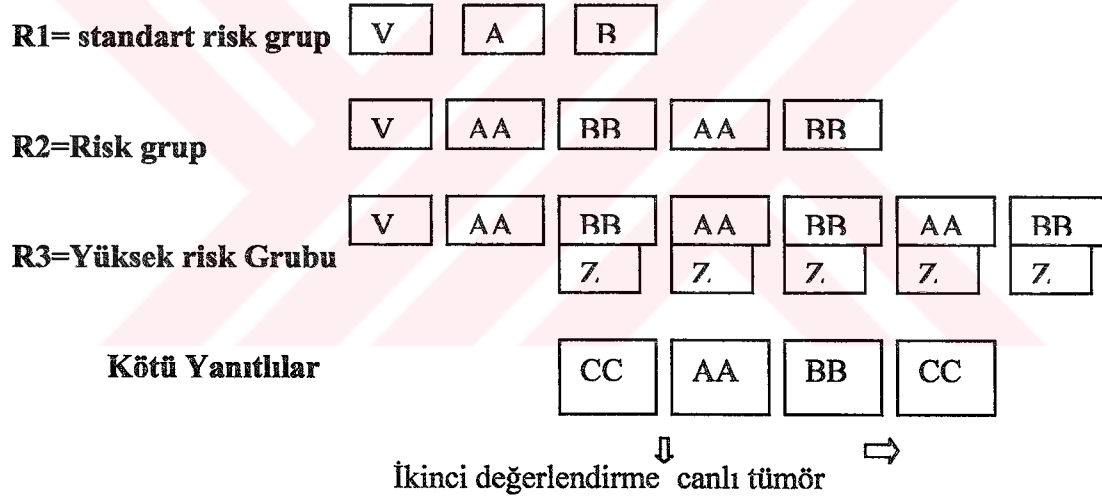
İlaç	Doz	Veriliş Yolu	Uygulma Günleri
Hazırlık (Prefaz, sitoredüksiyon)			
Prednizon	30 mg/m ²	PO	1-5
Siklofosamid	200 mg/m ²	İV	1-5
MTX	12mg	İT	1
AA (A) Blok			
Deksametazon	10 mg/m ²	PO	1-5
İFO	800 mg/m ²	İV	1-5
Vincristin	1,5 mg/m ² (maks 2mg)	İV	1
MTX	5g/m ²	İV	1
MTX	6mg	İT	1, 5 (1.gün A Blok)
ARA-C	15mg	İT	1, 5 (1.gün A Blok)
Prednizolon	5mg	İT	1, 5 (1.gün A Blok)
ARA-C	150 mg/m ² 12 saat ara ile	IV	4, 5
Etoposid	100 mg/m ²	IV	4, 5
BB (B) Blok			
Deksametazon	10 mg/m ²	PO	1-5
Siklofosamid	200 mg/m ²	IV	1-5
Vincristin	1,5 mg/m ² (maks 2mg)	IV	1
MTX	5g/m ²	IV	1
MTX	6mg	İT	1, 5 (1.gün B Blok)
ARA-C	15mg	İT	1, 5 (1.gün B Blok)
Prednizolon	5mg	İT	1, 5 (1.gün B Blok)
Doksorubisin	25 mg/m ²	IV	4, 5
CC Blok			
Deksametazon	20 mg/m ²	PO	1-5
Vindesin	3 mg/m ² (maks 5mg)	IV	1
Yüksek doz ARA-C	2000 mg/m ² (12 saat ara ile)	IV	1, 2
Etoposid	150 mg/m ²	IV	3, 4, 5
MTX/ARA-C/Pred	<1yaş: 6mg/16mg/4mg	IT	1
	1-2yaş: 8mg/20mg/6mg	IT	1
	2-3yaş: 10mg/26mg/8mg	IT	1
	>3yaş: 12mg/30mg/10mg	IT	1

A Blok ve B Blok protokollerinde MTX dozu 0.5 g/m² ve intratekal tedavi dozları AA ve BB blok tedavisinde uygulanan dozların iki katıdır.

Tablo XIII. BFM 90 B-hücreli HDL tedavi protokolü (devam)³⁵

İlaç	Doz	Veriliş yolu	Uygulama günleri
CCz Blok			
Deksametazon	20 mg/m ²	PO	1-5
Vindesin	3 mg/m ² (maks 5mg)	IV	1
Yüksek doz ARA-C	2000 mg/m ² (12 saat ara ile)	İV	1, 2
Etoposid	150 mg/m ²	İV	3, 4, 5
MTX/ARA-C/Pred	<1yaş: 6mg/16mg/4mg	İT	3, 4, 5, 6
	1-2yaş: 8mg/20mg/6mg	IT	3, 4, 5, 6
	2-3yaş: 10mg/26mg/8mg	IT	3, 4, 5, 6
	>3yaş: 12mg/30mg/10mg	IT	3, 4, 5, 6

ARA-C (it) ayrıca 7.gün bir doz daha verilir



Şekil 1. B hücreli HDL'larda tedavi planlaması³⁵

Yüksek risk gruplarında hazırlık dönemi ve iki kür tedavi sonrası tümör dokusu saptanırsa CC Blok tedavisine geçilir. MSS tutulumu saptanan hastalarda intratekal tedavinin daha yoğun uygulandığı protokoller (Z) kullanılır. Yüksek doz MTX uygulamasından sonra folik asit kurtarma tedavisi uygulanır. İfosfamid tedavisinden sonra ise hemorajik sistit gelişimini önlemek amacı ile mesna verilir.

2.8.4 HDL TEDAVİSİNDE YENİ YAKLAŞIMLAR

A- Yüksek Doz Kemoterapi

Kemoterapiye duyarlı olgularda otolog kemik iliği transplantasyonu ile beraber yüksek doz kemoterapi kullanılması kür oranını iyileştirmiştir. Tedaviye tam yanıt alınamamış ya da tekrarlamış hastalarda birkaç yıl önce 3-4 ay arasında yaşam süresi öngörülmekteydi. Değişik protokollerden sonra 2 yıllık sağ kalım %20-%30'a kadar çıkarılmıştır. Yüksek doz kemoterapi kullanılmaya başlandıktan sonra bu oran %50'ye kadar ulaşmıştır.¹⁹

B- Allojenik Kök Hücre Nakli

Bu tedavi sonucunda yaşam süresi uzamaktadır ancak %40 oranında mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Transplantasyona bağlı mortalite aşılabılırsa allojenik kök hücre naklinin HDL'ların tedavisinde önemli bir yere sahip olacağı düşünülmektedir.¹⁹

C- Radyoaktif Monoklonal Antikor Tedavisi

İodin-131 ve yttrium-90 gibi bir çok radyoizotopun özellikle anti-CD20 ile birlikte kullanımı araştırılmaktadır. Düşük dereceli veya tedaviye yanıtız hastaların tedavisinde bu radyoaktif antikorlar kullanılırlar.¹⁹ Ayrıca radyoaktif olmayan CD20, CD4, CD22 ve CD30 antijenlerini hedef alan bazı monoklonal antikorlarla yeni tedavi yöntemleri geliştirilme aşamasındadır.¹⁰

D- Aşı Tedavisi

Bu tedavi yöntemi esas olarak foliküler lenfomalar için geliştirilmiştir. Bu tümör hücreleri tek tiptir ve tümör spesifik antijen gibi davranırlar. Bu hücrelere karşı oluşturulan otolog antikorlar aşı gibi tedavide kullanılabilir.¹⁹

2.9. KOMPLİKASYONLAR

Günümüzde HDL'lı hastalarda mortalitenin en önemli sebebi komplikasyonlar olarak gösterilmektedir. Hastalığın kendisinin yarattığı komplikasyonların yanında uygulanan tedavi yöntemlerinin de erken ve geç evrede önemli komplikasyonları görülebilir.

2.9.1. ERKEN DÖNEMDE GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR

A- Metabolik Komplikasyonlar:

Tümör Lizis Sendromu (TLS): Hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve akut böbrek yetmezliği ile karakterize özellikle hızlı büyüyen

tümörlerin komplikasyonudur.¹⁶ Çocukluk çağı lenfomalarında çok yüksek tümör büyüme hızı ve hücre yenilenmesi söz konusudur. Özellikle Burkitt lenfomada bu özellik çok daha belirgindir. Artmış hücre yıkımı sonrası böbreklerden atılamayacak kadar fazla miktarda solit yük ortaya çıkar. Sonuçta hücre yıkımı ile ortaya çıkan fosfatlar ve ürik asidin idrardaki yoğun konsantrasyonu ve bunların oluşturdukları çökeltiler oligürik böbrek yetmezliğine yol açar.^{16,43} TLS genellikle kemoterapi başladıktan sonra hızlı hücre yıkımına bağlı olarak görülse de spontan gelişen olgular bildirilmiştir.^{3,16}

B- Üriner Komplikasyonlar

Üreterlere bası: Burkitt lenfomalı hastalarda üreterlere bası sonucunda akut böbrek yetmezliği gelişebilir.⁴⁴

Kemoterapötik ajan toksisitesi: Çocuklarda ifosfamid kullanımının nefrotoksik etkileri gösterilmiştir. Ayrıca ifosfamid ve siklofosfamid yüksek dozda kullanımının hemorajik sistite yol açtığı bilinmektedir.⁷⁰

C- Kardiovasküler Komplikasyonlar

Vena Cava Superior Sendromu: Mediastenden kaynaklanan lenfomaların en sık görülen komplikasyonudur. Mediastinal kitlenin boyutu büyüdükçe VCS basısına bağlı olarak görülür. Dispne, boyun venlerinde dolgunluk en belirgin klinik özelliklerdendir.⁴³

Kardiak bası: Kitlenin direk olarak yapacağı bası sonucunda kardiyak tamponad gelişebilir ya da myokard fonksiyonları bozulur. VCS sendromundan çok daha nadir görülür, ancak çok daha ölümcül seyredebilir.⁴³

Tedavi toksisitesi: Doksorubisin ve epirubisin gibi antrasiklin grubu ilaçlar kardiyotoksiktirler ve kullanılan doza bağımlı olarak ejeksiyon fraksiyonunda geri dönüşümsüz bir azalmaya yol açabilirler.⁶⁰ Kemoterapinin bu etkisi tedavi sırasında ya da tedaviden daha sonra geç dönemde görülebilir.

Diğer vasküler komplikasyonlar: Kitle vena kava inferior, diğer retroperitoneal venler ve lenfatiklere bası yaparak değişik komplikasyonlara yol açabilir. Venöz tıkanıklık iki farklı açıdan problem oluşturmaktadır: Lümen içi tromboz akciğer embolisi için büyük risk yaratır, ayrıca buradaki venlerin ve lenfatiklerin tıkanmasına bağlı olarak yeterli diürez sağlanması zorlaşır ve hiperürisemi ve TLS gelişimi için zemin hazırlanmış olur.⁴³

D- Solunum Sistemi

Trakeaya bası sonucunda hava yolu tıkanması ölümcül olabilir. Ek olarak bazı olgularda plevral efüzyon ve buna bağlı solunum zorluğu görülebilir.⁴³

E- Nörolojik Komplikasyonlar

Kitlenin yerleşmiş olduğu bölgeye bağlı olarak hastalarda paraparezi, parapleji veya kraniyal sinir felci gibi komplikasyonlar görülebilir.³³ Genel olarak bu komplikasyonlar bası sonucu gelişir ve nörolojik fonksiyonların geri kazanılması için hızlı bir şekilde tedaviye başlanması önerilmektedir.⁴³ Vinkristin kullanan hastalarda geri dönüşümsüz periferik nöropati, özellikle derin tendon reflekslerinde azalma sonucu oraklama tarzında yürüyüş görülebilir.^{33,43}

F- Hematolojik Komplikasyonlar

Kemik iliği tutulan ya da kemoterapinin etkisi ile kemik iliğinde beyaz küre, trombosit ve kırmızı küre yapımı baskılanmış olan olgularda anemi, kanama ve enfeksiyonlar sık görülmektedir.⁴³ Ayrıca hümmoral ve hüccresel immunitite bozukluğu geliştiğinden enfeksiyonlar çok sık görülmektedir. HDL'larda yapılan bir çalışmada en sık ölüm nedeni olarak enfeksiyonlar gösterilmiştir.³⁴ Radyoterapi sonrası erken dönemde en sık rastlanan komplikasyon kemik iliği baskılanmasına bağlı gelişen trombositopenidir.⁴⁷

G- Gastrointestinal Sistem Komplikasyonlar

Özofagus: Mediasten radyoterapisinden sonra özofajit ve basıya bağlı olarak yutma güçlüğü görülebilir.^{53,60}

Bağırsaklar: İntestinal tıkanıklık daha çok intususepsiyon sonucu meydana gelir. Özellikle malnütrisyonlu çocuklarda kemoterapi sonrası tümöral dokuda nekroz ve buna bağlı perforasyon gelişebilir.⁴³

Kemoterapi toksisitesi: Yüksek doz MTX sonrası karaciğer toksisitesi, gastrointestinal sistemin tamamında ağır mukozit görülebilir.⁴³ Ayrıca kemoterapi sonrası yan etki olarak bulantı ve kusma sık görülmektedir.

H- Sistemik Komplikasyonlar:

Hodgkin dışı lenfomalarda anafilaksi ve dissemine intravasküler koagülopati gibi sistemik komplikasyonlar da görülebilmektedir.⁴³

2.9.2. GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYONLAR

Geç dönem komplikasyonlar daha çok uygulanan tedavilere bağlı olarak görülmektedir

A- Endokrinolojik Komplikasyonlar:

Kraniyal radyasyon alan hastalarda nöroendokrin bozukluklar, büyüme geriliği, hipotiroidi gelişebilir.^{9,34,60}

Kemoterapinin de gonad fonksiyon bozukluğu, büyüme geriliği ve hipotiroidi gibi kalıcı endokrinolojik komplikasyonları mevcuttur.^{4,43}

B- Nörolojik Komplikasyonlar

SSS tutulumu olan hastalarda radyoterapi kullanımı sonrasında görme bozuklukları, zeka gelişim gecikmesi, okul başarısızlığı, işitme kaybı gibi geç yan etkiler bildirilmiştir.^{9,34,60}

Vinkristine bağlı olarak periferik nöropati gelişebilir ve bu etki kalıcı olabilmektedir.^{33,43}

C- Solunum Sistemi Komplikasyonları

Mediasten radyoterapisi sonrası akciğerlerde fibrozis ve buna bağlı restriktif akciğer hastalıkları görülebilir.³⁴

Bleomisin ve MTX içeren protokollerden sonra akciğerlerde fibrozis görülebilmektedir.⁶⁰

D- Kardiovasküler Komplikasyonlar

Doksorubisin ve epirubisin gibi antrasiklin grubu ilaçlar kardiyotoksiktirler ve ejeksiyon fraksiyonunda geri dönüşümsüz bir azalmaya yol açabilirler.⁶⁰ Radyoterapi sonrası ortaya çıkabilecek bir başka komplikasyon da perikardittir.^{9,34}

E- Diğer Komplikasyonlar

İfosfamid gibi alkilleyici ajanların nefrotoksik etkileri bilinmektedir ve bu hastalarda kronik böbrek yetmezliği gelişebilir.⁶⁰ Alkilleyici ajanlar ikincil malinyitelerin gelişmesine yol açabilmektedir.⁵²

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 1978-2003 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda HDL tanısı ile takip edilmiş olan 116 hasta geriye dönük olarak incelendi. Takipsiz hastalar ile bağlantı kurularak geç yan etkiler açısından incelemeleri yapıldı.

Hastaların tıbbi kayıtlarına çocuk onkolojisi poliklinik kayıt defterlerinden, poliklinik takip kartlarından ve hasta dosyalarından ulaşıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, ikamet ettiği coğrafi bölge, başvuru tarihleri, başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, hastalığın kaynaklandığı bölge (mediasten, karın, boyun, sindirim sistemi, periferik lenf bezleri), başvuru anındaki laboratuvar sonuçları (tam kan sayımı, ESH, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, EBV ve hepatit B, C serolojisi), hastalığın evresi (St Jude evreleme sistemine göre), histopatolojik tipi (fakültemizde sınıflandırmada "Working formulation" kullanılmaktadır), hastalığın erken dönem komplikasyonları, (VCS sendromu, TLS, invajinasyon, intestinal obstrüksiyon, oral obstrüksiyon), uygulanan tedavi protokolleri (COP, LSA₂L₂, COHP, COMP, NHL-BFM 90), bu protokollerin kısa dönem komplikasyonları (enfeksiyonlar, kanama, periferik nöropati, myokard fonksiyon bozukluğu, karaciğer enzim yüksekliği ve böbrek fonksiyon bozukluğu), uzun dönem komplikasyonları (büyüme ve gelişme geriliği, tiroid fonksiyon bozukluğu, infertilite, erkek hastalarda azospermi yada oligospermi, ikincil malinyiteler, antrasiklin grubu kemoterapötik almış olanlarda kardiyak problemler), ölüm tarihleri kaydedildi.

Hastalar tanı aldıkları yaş gruplarına göre, 1-3 yaş, 4-6 yaş, 7-9 yaş, 10-12 yaş, 13-15 yaş ve 16-18 yaş olmak üzere toplam altı grupta incelendi.

Başvuru tarihlerine göre hastalar 5'er yıllık zaman dilimleri arasında; 1978-1982 grup 1, 1983-1987 grup 2, 1988-1992 grup 3, 1993-1997 grup 4, 1998-2003 grup 5 olmak üzere beş gruba ayrıldı. Bu gruplar arasında hasta sayısı ve sağ kalım analizleri açısından farklar araştırıldı. Sağ kalım analizleri prognozu etkilediği düşünülen; evre, histopatolojik alt gruplar, lenfoblastik lenfoma ve diğer histopatolojik alt gruplarda uygulanan kemoterapi protokolleri (COP, LSA₂L₂, NHL-BFM90, COMP, CHOP), LDH yüksekliği, radyoterapi ve cerrahi uygulanıp uygulanmaması gibi diğer faktörler için de hesaplandı.

Uzun süredir kontrole gelmemiş olan hastalar ile posta veya telefon ile bağlantı kurulup kontrole çağrılarak rutin olarak incelenmiş olması gereken tedavinin uzun dönem etkilerine yönelik tetkikleri tamamlandı.

Uzun dönem endokrinolojik etkilerin araştırılmasında tiroid hormon düzeyleri (TT4, TT3 ve TSH düzeyleri), ergenliğe giriş yaşları ve ergenlik gecikme oranları, büyüme geriliği araştırıldı. Antropometrik değerlendirmelerde Olcay Neyzi Türk çocukları standartları esas alındı.⁸ Boy için Z skorları hesaplandı.

Z skoru aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$Z \text{ skoru: } \frac{\text{Hastanın boy ölçümü} - \text{Aynı yaş ve cinsteki referans grubun ortalama değeri}}{\text{Referans grubun } +2 \text{ ortadan sapma değeri}}$$

Myokard fonksiyon bozukluğu tespit edilmesi için tüm hastaların elektrokardiografileri, telekardiogramları ve ekokardiografi raporları incelenip, ekokardiografi ile değerlendirilmemiş olgular çağrılarak, ekokardiografik olarak myokard fonksiyonları incelendi.

Akciğer fibrozisi araştırılmasında akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri kullanılmış, şüpheli vakalarda toraks tomografisi incelendi.

Böbrek fonksiyonları, BUN ve kreatinin değerleri tam idrar analizleri ile, karaciğer fonksiyonları ise AST, ALT ve bilirubin ölçümleri ile değerlendirildi.

Nörolojik komplikasyonlar anamnez ve ayrıntılı nörolojik fizik inceleme ile saptandı.

Elde edilen tüm veriler Türkiye'deki diğer pediatrik onkoloji merkezlerinin yaptığı çalışmalar ve yurt dışı merkezlerin vakaları ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler: Tüm istatistiksel değerlendirmeler "SPSS 10.0 for Windows" programı kullanılarak yapıldı. Sıklık dağılımları hesaplanmış veriler bar grafik ve pasta dilimi ile gösterildi. Başvuru semptomları, fizik inceleme bulguları ve laboratuvar incelemelerinin görülme oranlarının histopatolojik alt gruplarla karşılaştırılmasında "Ki Kare" testi kullanıldı. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier analiz yöntemi ile yapıldı. Değişik gruplara göre sağ kalım analizlerinin karşılaştırılmasında "log-rank" testi kullanıldı. Z-skorların yıllara göre karşılaştırılmasında "Wilcoxon" testi

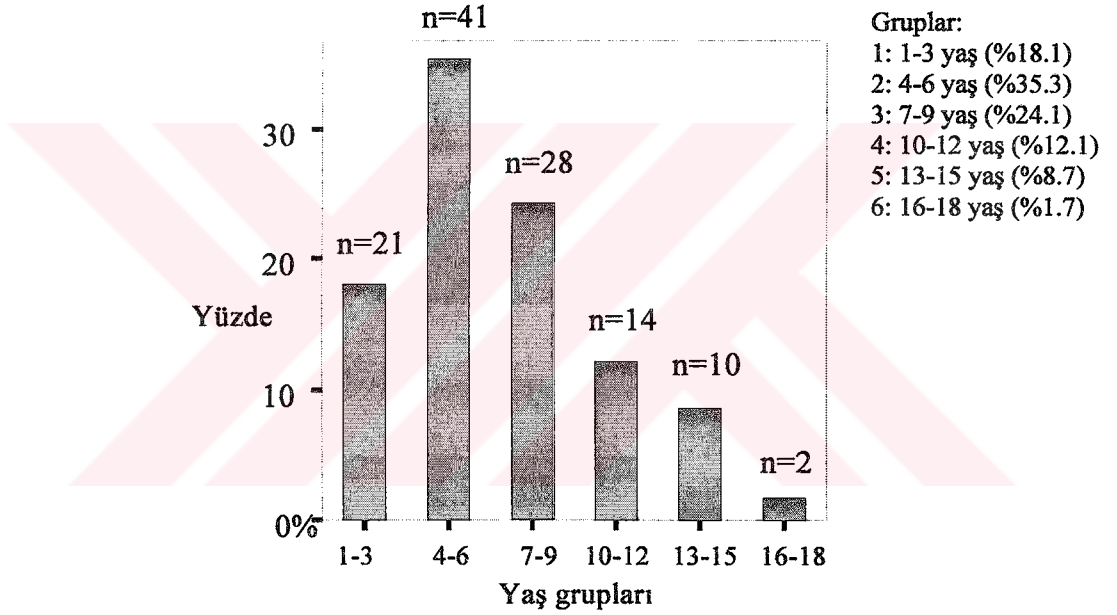
kullanıldı, ayrıca "error bar grafik" ile Z-skorun yıllara göre seyri gösterildi. Bulunan "p" değerleri 0.05'ten küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Kasım 1978 ve Kasım 2003 tarihleri arasında 25 yıllık zaman dilimi içerisinde toplam 116 hastanın HDL tanısı alarak tedavi edildiği saptandı. Yüz on altı hastadan sadece 97'sinin dosyasına ulaşılabildi; geride kalan 19 hastanın bilgileri kayıt defterlerinden ve poliklinik takip kartlarından temin edildi. Kayıt defterlerinden yalnız adı, soyadı, cins, yaş, başvuru tarihi, tanı ve hastalığın alt tipi kaydedilebildi.

Hastaların ortalama olarak 7.2 ± 3.8 yaşta tanı aldıkları (en küçük 1.2 ve en büyük 17.1 yıl) saptandı. Hastaların büyük çoğunluğunun 10 yaş altında olduğu (%77.5), en çok görüldüğü yaş grubunun da 4-6 yaş arası olduğu (%35.3) ve pik yaptığı yaşın 5 yaş olduğu (%17.2) görüldü (Şekil 2).

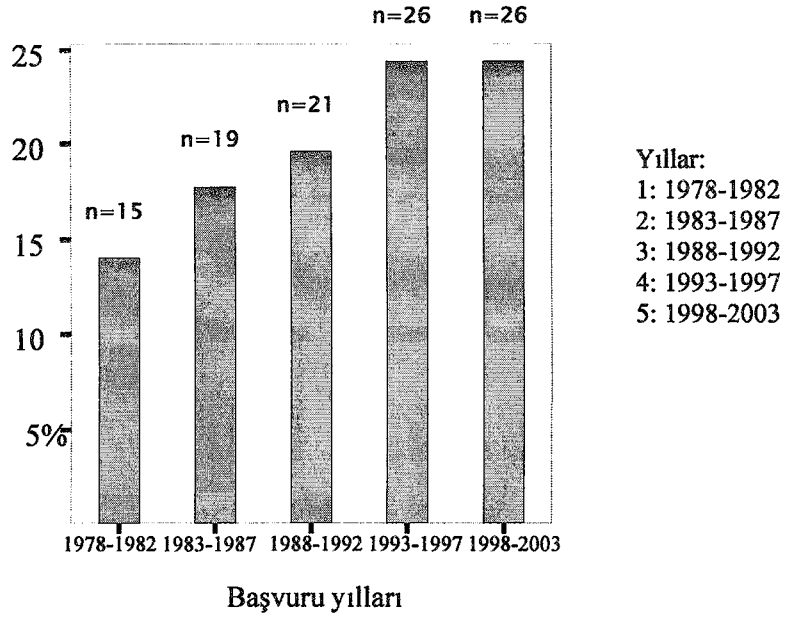


Şekil 2. HDL olgularında yaşa göre dağılım.

Olguların %68,9'unu erkeklerin (n=80), %31,1'ini ise kızların (n=36) oluşturduğu saptandı.

Erkek:kız oranı 2.2:1 olarak hesaplandı.

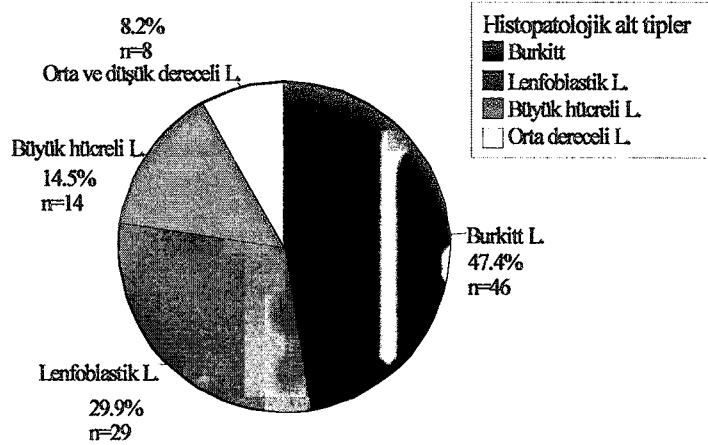
Hastaların tanı aldıkları yıllara göre dağılımları beş grup altında incelendi (Şekil 3). Beş yıllık dönemlere göre incelendiğinde hasta sayısının giderek arttığı ancak son on yılda değişmediği görüldü.



Şekil 3. HDL olgularında tanı tarihlerine göre dağılım.

Yüz üç hastanın tanı almadan önceki adres bilgilerine ulaşılabildi. Hastaların %50.5'i (n=52) kent merkezlerinden, %49.5'i (n=51) kırsal kesimden başvurduğu görüldü.

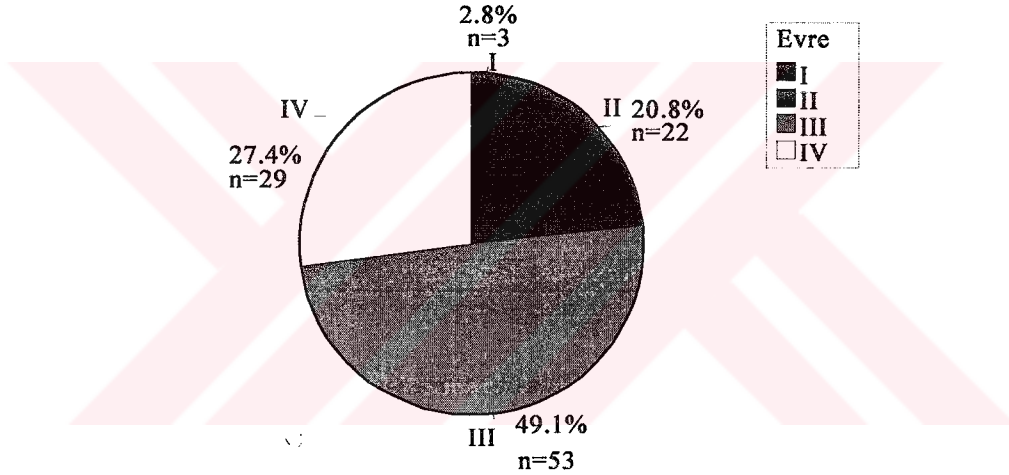
Doksan yedi olgunun doku biyopsisi sonuçlarına ulaşıldı. "Working formulation" sınıflandırmasına göre yüksek dereceli lenfomalar %91.8 oranında (n=89), orta dereceli lenfoma %8.2 oranında (n=8) saptandı. En sık rastlanılan alt tip Burkitt lenfoma %47.4 oranında (n=46/97), ikinci sıklıkta lenfoblastik lenfoma %29.9 oranında (n=29/97) ve büyük hücreli lenfoma %14.5 oranında (n=14/97) olarak bulundu (Şekil 4).



Şekil 4. HDL olgularında histopatolojik alt tiplere göre dağılım.

Yüz yedi hastanın St Jude sistemine göre hangi evrede başvurduğu saptanabildi. Evre I; %2.8 oranında (n=3), evre II; %20.8 oranında (n=22), evre III %49.1 oranında (n=53) ve evre IV %27.3 oranında (n=29) bulundu. MSS tutulumu %19.6 oranında (n=21) ve kemik iliği tutulumu %11.2 oranında (n=12) saptandı. Dört hastada tanı sırasında hem kemik iliği hem de MSS tutulumu görüldü. Evrelere göre hastaların dağılımı (şekil 5)'de verilmiştir.

Kemik iliği ve MSS dışında karaciğer tutulumu %17.8 ile en sık karşılaşılan lenf nodu dışındaki organ tutulumu olmuştur (n=19). Plevra tutulumu %2,8 (n=3), böbrek tutulumu %1.8 (n=2), pankreas tutulumu %1.8 (n=2), testis tutulumu %0.9 (n=1) ve over tutulumu %0.9 (n=1) olarak saptanmıştır.



Şekil 5. HDL olgularında evrelere göre dağılım.

Hastaların dosya ve kart bilgilerine göre 107 olgunun başvuru sırasındaki anamnez bilgilerine ulaşıldı. Karında şişlik hastaların başvuru yakınmaları arasında %55.1 oranı ile en sık karşılaşılan yakınma olduğu görüldü (n=59). Halsizlik %49.1 ile ikinci sıklıkta saptandı (n=53). Karın ağrısı %48.1 ile üçüncü sıklıkta karşılaşılan semptomdu (n=52). Daha sonra sırası ile kilo kaybı %47,2 (n=51), bulantı %37 (n=40), ateş %36.1 (n=39), terleme %34.3 (n=37), kusma %28,7 (n=31), öksürük %28.7 (n=31), boyunda şişlik %27.4 (n=24), solunum sıkıntısı %13.0 (n=14) oranında saptandı. HDL'lı hastalarımızın başvuru semptomları Tablo XIV'te verilmiştir.

Tablo XIV. HDL olgularında başvuru semptom oranları.

Semptom		n	Görülme oranı %	Semptom	n	Görülme oranı %
Şişlik	<i>Karın</i>	59	55.1	Ateş	39	36.1
	<i>Boyun</i>	24	22.4	Terleme	37	34.3
Halsizlik		53	49.1	Öksürük	31	28.7
Karın ağrısı		52	48.1	Kusma	31	28.7
Kilo kaybı		51	47.2	Solunum sıkıntısı	14	13.0
Bulantı		40	37.0			

Hodgkin dışı lenfomaların alt gruplarında tutulum yerlerinin farklı olmasına bağlı olarak görülen semptomların sıklığı değişebilir. Tablo XV'te HDL alt gruplarında görülen semptomların sıklıkları verilmiştir.

Tablo XV. HDL histopatolojik alt gruplarında görülen semptom oranları.

		Burkitt L. (n=46)		Lenfoblastik L. (n=28)		Büyük hücreli L. (n=14)		Orta dereceli (n=8)		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Ateş		16	34.8	5	17.9	7	50.0	6	75.0	0.070
Kilo kaybı		18	39.1	11	37.9	9	64.0	6	75.0	0.157
Terleme		15	32.6	8	28,6	6	42.0	2	25.0	0.637
Halsizlik		22	47.8	14	50	7	50.0	3	37.5	0.927
Şişlik	<i>Karın</i>	33	71.7	11	37.9	7	50.0	8	62.5	0.024
	<i>Boyun</i>	16	23.9	4	13.8	4	28.6	-	-	0,108
Bulantı		24	52.2	6	21.4	4	28.6	3	37.5	0.124
Kusma		16	34.8	5	17.9	5	35.7	2	25.0	0.710
Karın ağrısı		27	58.7	8	28,6	7	50.0	3	37.5	0.573
Solunum sıkıntısı		2	4,3	8	28.5	0	-	1	12.5	0.011
Öksürük		4	8.7	20	71.4	2	14.3	1	12.5	0,002

Tüm gruplarda başvuru yakınmaları arasında karın bölgesinde şişlik ilk sırada yer almaktaydı. Dört alt gruptaki semptomların oranları karşılaştırıldığında ateş, kilo kaybı, terleme, karın ağrısı, halsizlik, bulantı, kusma yakınmaları arasında istatistiksel bir fark bulunamadı. Bununla beraber solunum sıkıntısı ve öksürük lenfoblastik lenfomalı hastalarda ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı

derecede daha yüksek oranda ($p<0.05$). Karında şişlik yakınmasına Burkitt lenfomalı hastalarda lenfoblastik lenfomalı hastalara oranla daha sık rastlandı ($p=0.022$). Burkitt, büyük hücreli ve orta dereceli lenfomalar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Araştırmamızda 103 hastanın başvuru sırasındaki fizik inceleme bulgularına ulaşıldı. En sık rastlanan bulgu %59.2 ile karında kitle olmuştur ($n=61$). İkinci olarak olguların %51.5'inde periferik lenfadenopati (LAP) saptanmıştır ($n=53$). Üçüncü sırada %41.7 ile hepatomegali gelmektedir ($n=43$). Daha sonra sırası ile boyunda kitle %25.2 ($n=26$), splenomegali %24.3 ($n=25$), nörolojik bulgular %6.7 ($n=7$), stridor %5.8 ($n=6$) olarak saptanmıştır (Tablo XVI). Nörolojik bulgular arasında iki hastada konvüzyon, iki hastada hemiparezi, bir hastada görme bozukluğu, bir hastada nervus abducens paralizisi ve bir hastada santral fasiyal paralizisi tespit edilmiştir.

Tablo XVI. HDL olgularında başvuru sırasındaki patolojik fizik inceleme bulguları

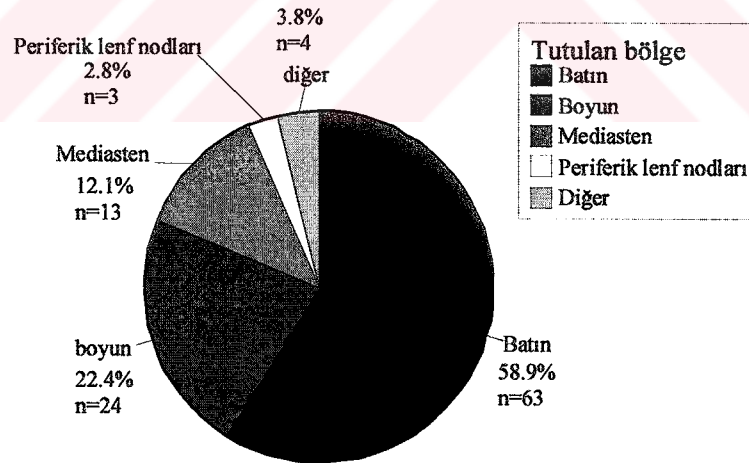
Bulgu		n	Görülme sıklığı %	Bulgu	n	Görülme sıklığı %
Kitle	<i>Karın</i>	61	59.2	Splenomegali	25	24.3
	<i>Boyun</i>	26	25.2	Nörolojik bulgular	7	6.7
Periferik LAP		53	51.5	Stridor	6	5.8
Hepatomegali		43	41.7			

Farklı histopatolojik tiplerde farklı fizik inceleme bulguları ön plana çıkmaktadır. Burkitt lenfoma, lenfoblastik lenfoma, büyük hücreli lenfoma ve orta dereceli lenfomalarda ele gelen kitle en sık rastlanan bulgu olmuştur. Stridor ve solunum sistemine ait bulgular lenfoblastik lenfomada daha sık görülmüştür ($p=0.022$). HDL histopatolojik alt gruplarında görülen fizik inceleme bulguları ve sıklıkları Tablo XVII'de verilmiştir.

Tablo XVII. HDL histopatolojik alt gruplarında fizik inceleme bulguları ve oranları.

		Burkitt L. (n=45)		Lenfoblastik L. (n=29)		Büyük hücreli L. (n=13)		Orta dereceli (n=8)		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Kitle	<i>Karın</i>	33	73.3	10	34.5	7	53.8	5	62.5	0.032
	<i>Boyun</i>	13	28.8	4	13.8	4	30.7		-	0,108
Periferik LAP		21	46.7	15	57.7	7	53.8	4	50.0	0.925
Hepatomegali		17	37.8	13	50	6	46.2	3	37.5	0.797
Splenomegali		9	20.0	7	26.9	3	23.1	2	25.0	0.955
Stridor		0	-	5	15.4	0	-	0	-	0.022
Nörolojik bulgular		1	2.2	4	14.8	2	15.4	0	-	0.127

Anamnez bilgileri, fizik inceleme ve radyolojik incelemeler sonucunda hastalığın birincil olarak kaynaklandığı anatomik bölgeler şekil 6'da gösterilmiştir. Buna göre HDL'ların en sık kaynaklandığı bölge batın olmuştur.



Şekil 6. HDL olgularında hastalığın kaynaklandığı anatomik bölgeler

Alt tiplere bakıldığında lenfoblastik lenfomalarda, Burkitt, büyük hücreli ve orta dereceli lenfomalara oranla hastalığın başlangıç evresinde batın tutulumunun daha az görüldüğü (p=0.024), mediasten tutulumunun ise diğer üç gruba oranla daha sık olduğu gösterildi (p=0.002) (Tablo XVIII.). Burkitt, büyük hücreli ve orta dereceli lenfomalar arasında batın, mediasten, boyun ve periferik lenf nodlarının tutulumu açısından anlamlı bir fark saptanamadı (p=0.456). Birincil bölgelere göre batın tutulumu açısından yalnız lenfoblastik lenfoma ve Burkitt lenfoma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterildi (p=0.022). Burkitt lenfomalı hastalardan biri çene tutulumu ile bir diğeri ise paraspinal bölge tümörü ile başvurmuşlardır. Ayrıca orta dereceli lenfoma vakaları arasında iki hastada birincil kaynak nazofarenks olarak saptanmıştır.

Tablo XVIII. HDL olgularında histopatolojik alt tiplere göre birincil tutulum bölgeleri.

	Burkitt L. (n=46)		Lenfoblastik L. (n=29)		Büyük hücreli L. (n=14)		Orta dereceli L. (n=8)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Karın	33	71.7	11	37.9	7	50.0	5	62.5	0,024
Boyun	16	23.9	4	13.8	4	28.6	-	-	0,108
Mediasten	-	-	13	44.8	1	7.1	-	-	0,002
Periferik LAP	-	-	1	3.4	1	7.1	1	12.5	0.991
Diğer	2	4.4	-	-	-	-	2	25.0	

Son yıllarda yapılan laboratuvar tetkiklerinin bir kısmı eski dönemlerde çalışılmadığından her hastanın başvuru sırasındaki laboratuvar sonuçları elde edilemedi. Ulaşılan sonuç sayısı, testlerin en düşük, en yüksek, ortalama değerleri ve standart sapmaları Tablo XIX'da verilmiştir. İncelenen laboratuvar sonuçlarına göre ESH yüksekliği en sık rastlanılan patolojik bulgu olmuştur (%76.9). Bu bulguyu %69 ile LDH yüksekliği, %55 ile anemi, %47.6 ile hiperfosfatemi takip etmektedir. Diğer patolojik laboratuvar bulgularının oranları Tablo XX'de verilmiştir.

Tam kan sayımı ve biyokimyasal incelemelerin dışında tanı sırasındaki viral ajanlar da araştırılmıştır. Tanı sırasında 38 hastanın hepatit paneli, 13 hastanın EBV IgM ve IgG sonuçlarına ulaşılmıştır. Hepatit etkenleri incelendiğinde normal popülasyona oranla hepatit viruslarının sıklıklarında bir artış görülmedi. Tablo XXI'de Hepatit panel sonuçları verilmektedir. Hastaların tedavileri sonlandırıldıktan altı ay sonra hepatit paneli tekrarlanmıştır.(Tablo XXI).

Başlangıçta HBsAg'ni saptanamayan 37 hastanın dördünde tedavi sonrası HBsAg'ni saptanmıştır. Hepatit B aşısı yapıldığı belirlenebilen 30 hastanın yalnız yirmi birinde Anti HBs cevabı görülmüştür (%70). Tedavinin başlangıcında HBsAg saptanmamış ve düzenli aşı yapılmış iki hastada kontrolde HBsAg görülmüştür. HBsAg saptanan hastaların birinde kronik aktif hepatit B enfeksiyonu gelişmiş diğer altı hasta taşıyıcı olarak takip edilmektedir. Hepatit C enfeksiyonu hiçbir hastada saptanmadı.

EBV enfeksiyonu Burkitt lenfomalı hastaların 13'ünde araştırılmıştır. Dört hastada EBV IgG varlığı gösterildi (%30.7). Hastaların hiçbirinde EBV IgM varlığı gösterilemedi.

Tablo XIX. HDL olgularında tanı anındaki laboratuvar bulguları.

	n	En düşük	En yüksek	Ortanca	Ortalama	Std. Sapma
LDH (U/L)	42	142.0	5540.0	626.0	923.7	1047.1
Beyaz küre (/mm ³)	100	2800	34000	7800	9011	4959
Hemoglobin (g/dl)	100	5.7	16.1	10.8	10.4	1.8
MCV (fL)	43	60.0	76.1	77.5	74.7	12.5
Trombosit (/mm ³)	61	62000	678000	337000	341491	135819
ESH (mm/st)	39	10	100	35	43	25
BUN (mg/dl)	86	5.0	95.0	12	15.8	13.9
Kreatinin (mg/dl)	85	0.2	8.0	0.6	0.9	1.1
Fosfor (mg/dl)	42	2.0	7.8	4.8	4.8	1.1
Kalsiyum (mg/dl)	69	7.4	11.2	9.2	9.1	0.9
AST (U/L)	78	8.0	805.1	57.3	65.7	113.1
ALT (U/L)	77	6.2	401.6	35.2	39.8	58.1
Ürik asit (mg/dl)	87	1.0	22.2	4.2	5.2	3.4

Tablo XX. HDL olgularında patolojik laboratuvar bulguları oranları.

Bulgular	n	%	Bulgular	n	%
Anemi	55/100	55.0	Hiperfosfatemi	20/42	47.6
Trombositopeni	5/61	8.3	Hipokalsemi	9/69	13.0
Lökositoz	20/100	20.0	AST yüksekliği	19/78	24.4
Lökopeni	4/100	4.0	ALT yüksekliği	15/77	19.5
BUN yüksekliği	8/76	10.5	LDH yüksekliği	69/100	69.0
Kreatin yüksekliği	10/85	11.8	ESH yüksekliği	30/39	76.9
Ürik asit yüksekliği	16/87	18.4			

Tablo XXI. HDL olgularında tedavi öncesi ve sonrası hepatit panel sonuçları.

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	n	%	n	%
HBsAg	2/39	5.1	7/45	15.5
Anti HBs	4/39	10.2	21/45	46.6
HBeAg	2/38	5.3	4/45	8.9
Anti HBe	1/38	2.6	1/45	2.2
Anti HBc IgM	0/38	-	0/45	-
Anti HBc IgG	0/38	-	0/45	-
Anti HCV	0/38	-	0/45	-
Anti HAV IgM	0/38	-	0/45	-
Anti HAV IgG	19/38	50	26/45	57.7
Delta antikor	0/38	-	0/45	-

Başvuru sırasında ya da kemoterapi başlandıktan hemen sonra erken dönemde VCS sendromu %5.2 (n=6), TLS %17.2 (n=20), nörolojik komplikasyonlar %11.2 (n=13), gastrointestinal kanama (n=1), invajinasyon (n=2), ileus (n=3) gibi gastrointestinal komplikasyonlar %5.3 oranında görülmüştür.

Nörolojik komplikasyonlar arasında iki hastada medulla spinalis basısı sonucu hemipleji, bir hastada yine medulla spinalis basısı sonucu gaita ve idrar inkontinansı, dört hastada kemoterapi (vinkristin) sonrası periferik sinir paralizi, MSS tutulumuna bağlı olarak iki hastada santral fasiyal paralizisi, iki hastada görme bozukluğu ve iki hastada da nervus abducens paralizi saptanmıştır.

TLS tespit edilen 20 hastadan dördünde kemoterapi başlanmadan önce spontan TLS tablosu ortaya çıkmıştır. Diğer 16 hastada ise tedavi başlangıcından sonra TLS görülmüştür. Burkitt lenfomalı hastalarda, TLS %26 oranında saptanmıştır, diğer üç alt gruba göre daha yüksek oranda görülmesine rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.635$). VCS sendromu ise yalnız lenfoblastik lenfomalarda görülmüştür. Gastrointestinal ve nörolojik komplikasyonlar açısından alt tipler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Histopatolojik alt tiplere göre erken dönem komplikasyonların görülme oranları Tablo XXII’de verilmiştir.

Tablo XXII. HDL histopatolojik alt tiplerinde görülen erken dönem komplikasyon oranları.

	Burkitt L.		Lenfoblastik L.		Büyük hücreli L.		Orta dereceli L.		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
VCS sendromu	0	0.0	5	17.2	0	0.0	0	0.0	0.001
TLS	12	26.0	5	17.2	2	14.2	1	12.5	0.635
Nörolojik komp.	7	15.2	4	13.7	1	7.1	1	12.5	0.894
İntestinal komp.	4	8.6	2	6.8			1	12.5	0.665

Hastalığın ve tedavinin ilk döneminde görülen bu komplikasyonların dışında kemoterapinin herhangi bir evresinde kemik iliği baskılanmasına bağlı olarak nötropenik ateş ve kanama gibi komplikasyonlar da görülmüştür. Burkitt, büyük hücreli ve orta dereceli lenfomaların 6 ay süren değişik kemoterapi protokolleri sırasında görülen nötropenik ateş ve kanama atak sayısı ortalamalarının karşılaştırılması Tablo XXIV’te verilmiştir. En az iki yıl süren değişik kemoterapi protokolleri sırasında görülen nötropenik ateş ve kanama atak sayısı ortalamalarının karşılaştırılması Tablo XXV’te verilmiştir.

Tablo XXIII. Altı aylık kemoterapi protokollerinde görülen ortalama nötropenik ateş ve kanama ataklarının karşılaştırılması.

	NHL-BFM90 (n=25)	COP (n=19)	COMP (n=8)	CHOP (n=13)	p
Nötropenik ateş (ort)	1.49	1.58	1.38	1.62	0.691
Kanama (ort)	0.14	0.21	-	0.15	0.341

Tablo XXIV. İki yıllık kemoterapi protokollerinde görülen ortalama nötropenik ateş ve kanama ataklarının karşılaştırılması

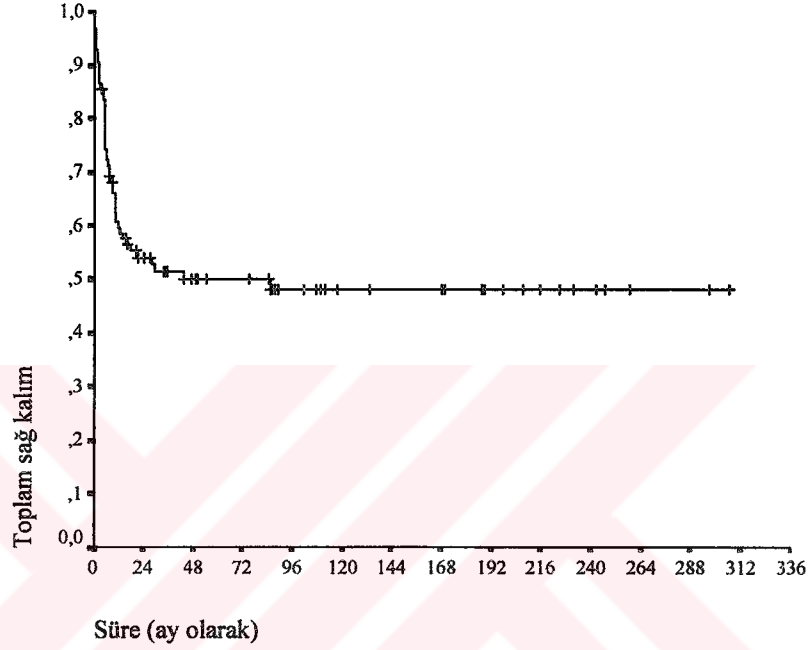
	NHL-BFM90 (n=10)	COP (n=10)	LSA₂L₂ (n=7)	p
Nötropenik ateş (ort)	1.80	1.80	2.43	0.333
Kanama (ort)	-	0.33	0.43	0.157

Burkitt, büyük hücreli ve orta dereceli lenfomalarda kullanılan COP, COMP, CHOP ve NHL-BFM90 protokolleri arasında nötropenik ateş ve kanama görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Lenfoblastik lenfomalarda iki yıl süre ile uygulanan NHL-BFM 90, LSA₂L₂ ve COP tedavi sırasında ortaya çıkan nötropenik ateş ve kanama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

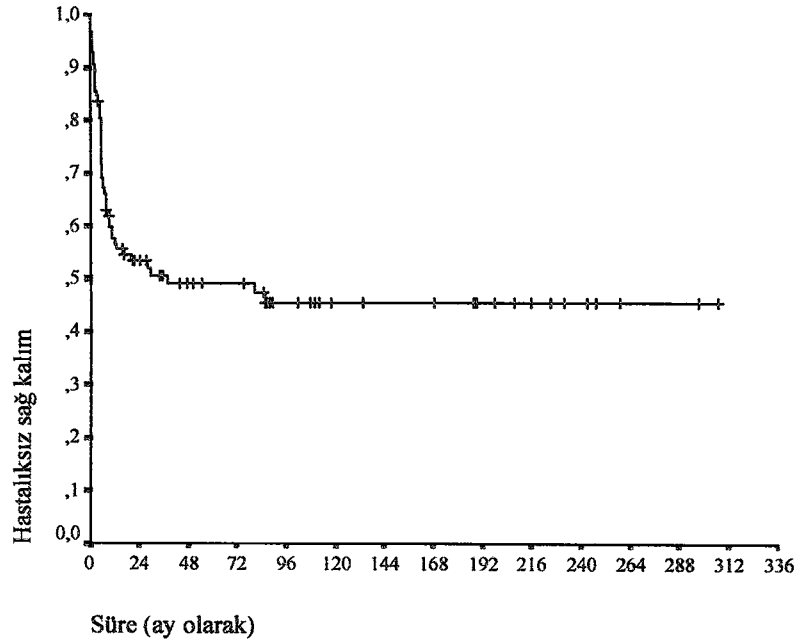
Tedavisi merkezimizde yapılan 97 hastadan 47'si kaybedilmiştir. Dört hastada TLS, bir hastada VCS sendromu, bir hastada kardiyak tamponad, beş hastada enfeksiyon, bir hastada kanama ve bir hastada status epileptikus nedeni ile ölüm görülmüştür. Yirmi üç hasta remisyona girmeden hastalığın ilerlemesi nedeni ile kaybedilmiştir. On hasta ailesinin yanında iken kaybedilmiş olduğundan ölüm nedenlerine kayıtlarda rastlanılmamıştır. Bir hasta ise tedavisi tamamlandıktan 6 yıl sonra trafik kazası sonucu kaybedilmiştir.

Sağ kalım analizleri sonucunda toplam sağ kalım oranı %51,5, ortalama sağ kalım süresi 153.6 ±15.7 ay olarak saptandı (Şekil 7). Hastaliksız sağ kalım oranı %48,9, ortalama sağ kalım süresi 146.7.6±15.7 ay olarak bulundu (Şekil 8). Tanı aldıkları yıllara göre; 1978-1982 yılları arasında başvuran hastaların sağ kalım oranı

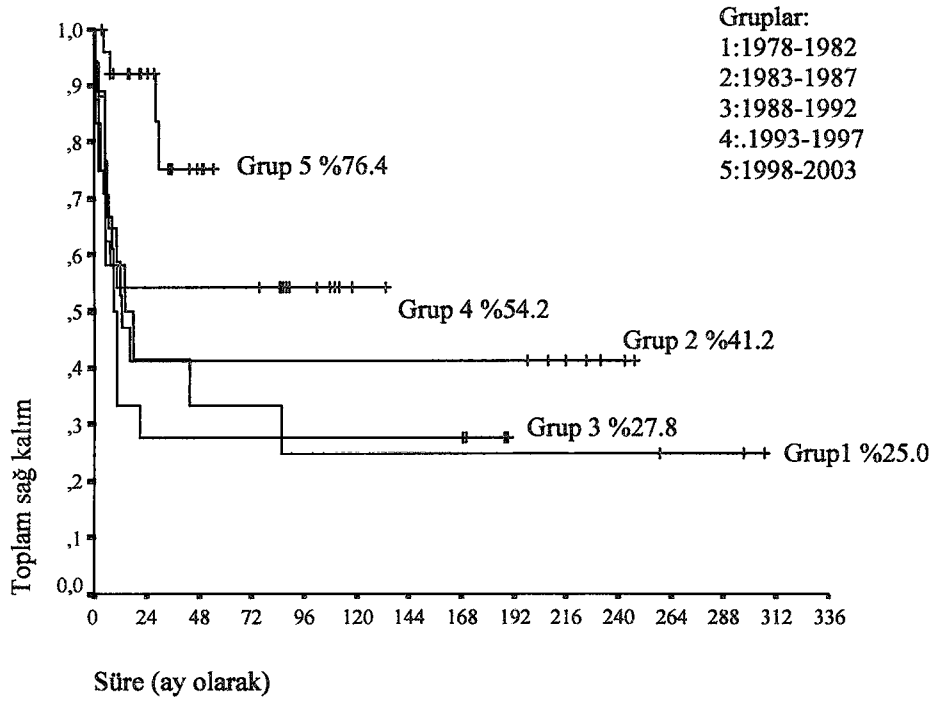
%25.0, ortalama sağ kalım süresi 91.3 ± 36.5 ay olarak, 1983-1987 yılları arasında sağ kalım oranı %41.2, ortalama sağ kalım süresi 106.1 ± 28.6 ay, 1988-1992 yılları arasında sağ kalım oranı %27.8, ortalama sağ kalım süresi 58.2 ± 19.2 ay, 1993-1997 yılları arasında sağ kalım oranı %54.2, ortalama sağ kalım süresi 73.9 ± 13.2 ay ve 1998-2003 yılları arasında sağ kalım oranı %74.6, ortalama sağ kalım süresi 46.3 ± 3.7 ay olarak saptandı (Şekil 9).



Şekil 7. 1978-2003 yılları arası toplam sağ kalım çizelgesi.(%51.5)



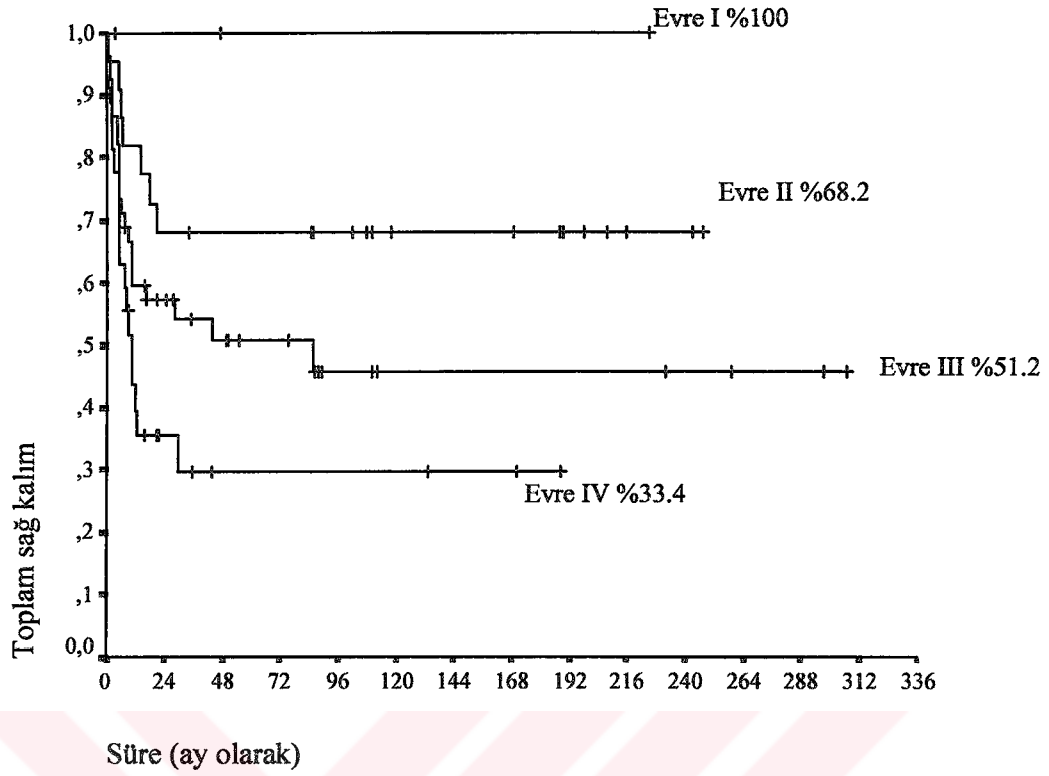
Şekil 8. 1978-2003 yılları arası hastaliksız sağ kalım çizelgesi.(%48.9)



Şekil 9. HDL olgularında başvuru zamanına göre toplam sağ kalım çizelgesi. (p= 0.024)

Başvuru tarihlerine göre gruplar arasındaki sağ kalım analizleri sonucunda 1998-2003 yılları arasında başvuran hastaların grup 1 ($p=0.001$), grup 2 ($p=0.013$), grup 3 ($p=0.004$) ve grup 4'e ($p=0.042$) göre birebir karşılaştırıldığında da sağ kalım oranları daha yüksek bulundu ve bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Diğer grupların birbirleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Evrelere göre sağ kalım analizleri incelendiğinde; evre I'de sağ kalım oranı %100, evre II'de sağ kalım oranı %68.2, ortalama sağ kalım süresi 171.5 ± 23.5 ay olarak, evre III'te sağ kalım oranı %51.2 ortalama sağ kalım süresi 149.2 ± 24.1 ay olarak, evre IV'te ise sağ kalım oranı %33.4, ortalama sağ kalım süresi 61.8 ± 17 ay olarak saptandı (Şekil 10). Evrelere göre sağ kalım analizleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.037$). Bu farkın evre II ve IV arasındaki farktan kaynaklandığı görüldü ($p=0.006$). Evre I'de hasta sayısı az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

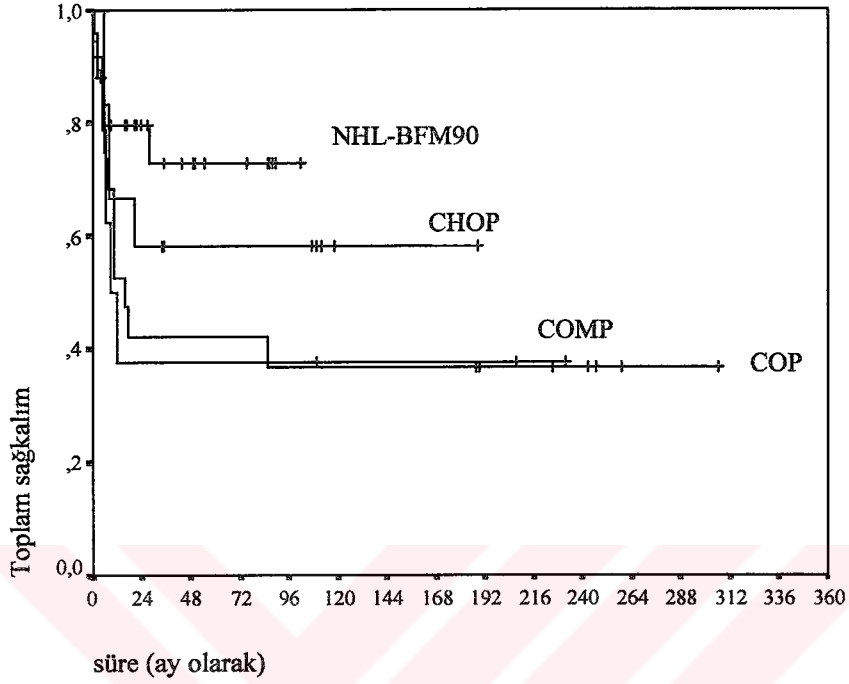


Şekil 10. HDL olgularında evrelere göre sağ kalım çizelgesi. (p=0.037)

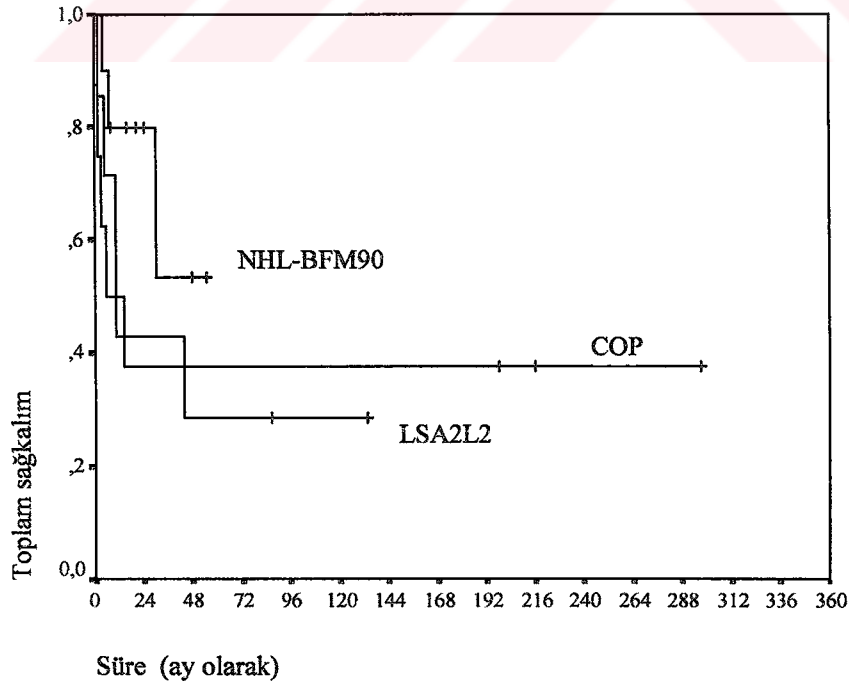
1978-2003 yılları arasında hastalar değişik kemoterapi protokolleri almışlardır. Burkitt, büyük hücreli ve orta dereceli lenfomaların protokolleri karşılaştırıldığında; COP protokolü uygulananlarda (n=19) sağ kalım oranı %36.8, ortalama sağ kalım süresi 122.2 ± 32.6 ay, CHOP protokolü uygulananlarda (n=13) sağ kalım oranı %58.3, ortalama sağ kalım 113.4 ± 25.7 ay, COMP protokolü uygulananlarda (n=8) sağ kalım oranı %37.5, ortalama sağ kalım süresi 91.6 ± 38.4 ve NHL-BFM 90 protokolü uygulananlarda (n=25) sağ kalım oranı %76, ortalama sağ kalım süresi 76.5 ± 8.9 ay olarak saptandı (Şekil 11). NHL-BFM 90 protokolü uygulanan hastaların sağ kalım oranı daha yüksek olmasına karşın gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı .

Lenfoblastik lenfomalarda uygulanan COP protokolü sonucunda (n=10) sağ kalım oranı %37.5, ortalama sağ kalım süresi 114.3 ± 50.1 ay, LSA2L2 protokolü alanlarda (n=7) sağ kalım oranı %28.6, ortalama sağ kalım süresi 48.2 ± 20.9 ay, NHL-BFM90 protokolü alanlarda (n=10) sağ kalım oranı %70, ortalama sağ kalım süresi 38.2 ± 7.5 ay olarak saptandı (Şekil 12). NHL-BFM 90 protokolü uygulanan hastalarda

sağ kalım oranlarının diğer protokollerdeki oranlara göre daha yüksek olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

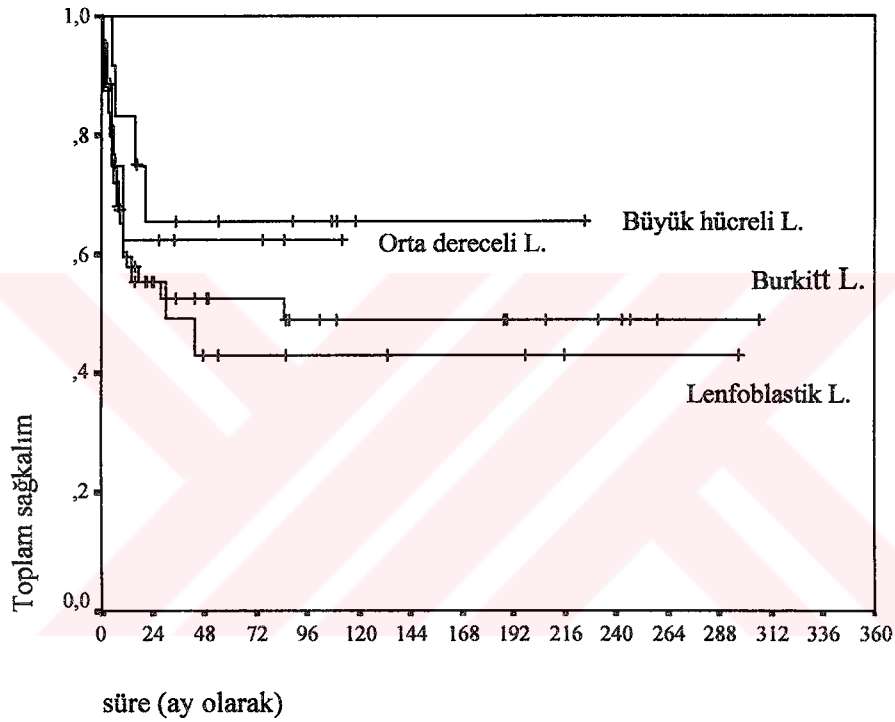


Şekil 11. Burkitt, büyük hücreli ve orta dereceli lenfomalarda kemoterapi protokollerine göre sağ kalım çizelgesi. (p=0.161)



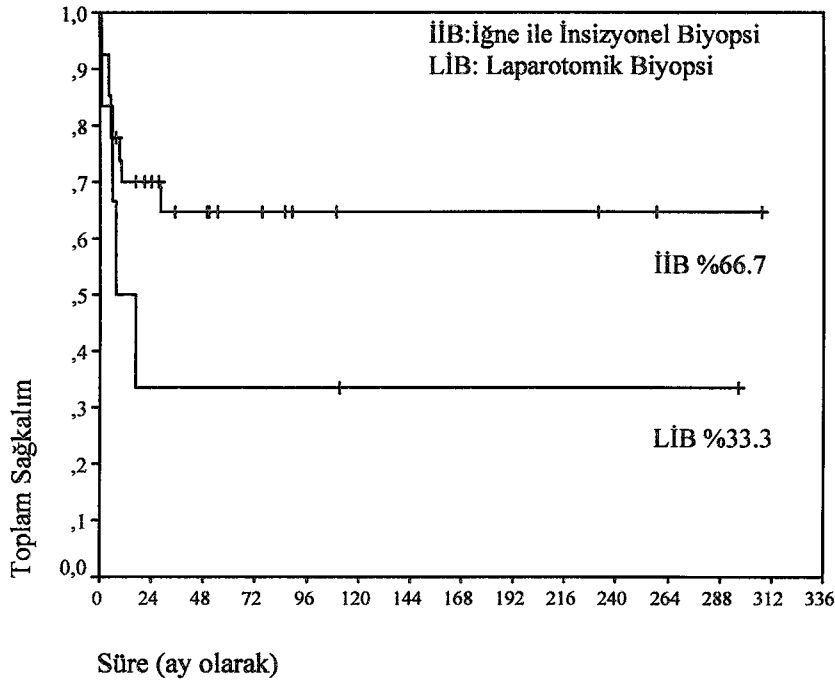
Şekil 12. Lenfoblastik lenfomalarda değişik kemoterapi protokollerine göre sağ kalım çizelgesi (p=0.340).

Histopatolojik alt tiplere göre sağ kalım analizleri incelendiğinde; Burkitt lenfomalarda sağ kalım oranı %52.3, ortalama sağ kalım süresi 156.6 ± 23.4 ay, lenfoblastik lenfomalarda sağ kalım oranı %48, ortalama sağ kalım süresi 134.6 ± 30.8 ay, büyük hücreli lenfomalarda sağ kalım oranı %66.7, ortalama sağ kalım süresi 152.1 ± 29.8 ve orta dereceli lenfomalarda sağ kalım oranı %62, ortalama sağ kalım süresi 71.6 ± 18.2 ay olarak saptandı.(Şekil 13). Histopatolojik alt tiplere göre sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.631$).



Şekil 13. HDL olgularında histopatolojik alt gruplara göre sağ kalım analiz çizelgesi ($p=0.631$)

Cerrahi girişim açısından bakıldığında yalnız evre III ve birincil kaynağı batın olan hastalar karşılaştırıldığında insizyonel biyopsi yapılan hastalarda sağ kalım oranı %66.7, ortalama sağ kalım süresi 201 ± 28.8 ay, laparotomik insizyonel biyopsi yapılanlarda ise sağ kalım oranı daha düşük %33.3, ortalama sağ kalım süresi 104 ± 55 ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,169$) (Şekil 14).



Şekil 14. HDL olgularında batın kaynaklı evre III olgularda cerrahi müdahale şekline göre sağ kalım analizi. (p=0.169)

Kraniyal veya mediastinal radyoterapi alan ve almayan hastaların sağ kalım analizleri karşılaştırıldığında; radyoterapi alan grupta sağ kalım oranı %45.4, ortalama sağ kalım süresi 81.7+-24.2 ay olarak , almayan grupta sağ kalım oranı %51.7, ortalama sağ kalım süresi 155.3+-16.7 ay olarak saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.897).

Cinsiyet dağılımına göre bakıldığında kızlarda sağ kalım oranı %57.1, erkeklerde sağ kalım oranı %48.6 olarak saptanmıştır. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.566).

LDH yalnız son yıllarda başvuran hastalarda bakılmıştır. LDH yüksekliği saptanan hastalarda sağ kalım oranı %72.4, LDH normal sınırlarda olan hastalarda sağ kalım oranı %69.2 olarak bulunmuştur, iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(p=0.832).

Yaş gruplarına göre bakıldığında 1-3 yaş arasında sağ kalım oranı %60, 4-6 yaş arasında %50, 7-9 yaş arasında %45.5, 10-12 yaş arasında %50, 13-15 yaşları arasında %50, 16-18 yaşları arasında %50 olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.962).

Geç dönemde görülen komplikasyonlar arasında endokrinolojik etkiler incelendiğinde; yalnız bir hastada sınırda TT3 ve TT4 yüksekliği saptandı bu hastada

TSH normal düzeyde ve tiroid ultrasonografisi normal olarak saptandı. Tedaviden ortalama olarak 3.2 yıl sonra alınmış tiroid hormonlarının ortalama değerleri Tablo XXVI’da verilmiştir.

Tablo XXV. HDL olgularında hastaların tedavi sonrası tiroid hormonları

	n	En düşük	En yüksek	Ortalama	Std. Sapma
TT3 mcg/dl	42	0.83	3.40	1.53	0.54
TT4 mcg/dl	42	5.60	11.83	8.92	1.44
TSH mU/L	42	0.51	7.20	3.01	1.76

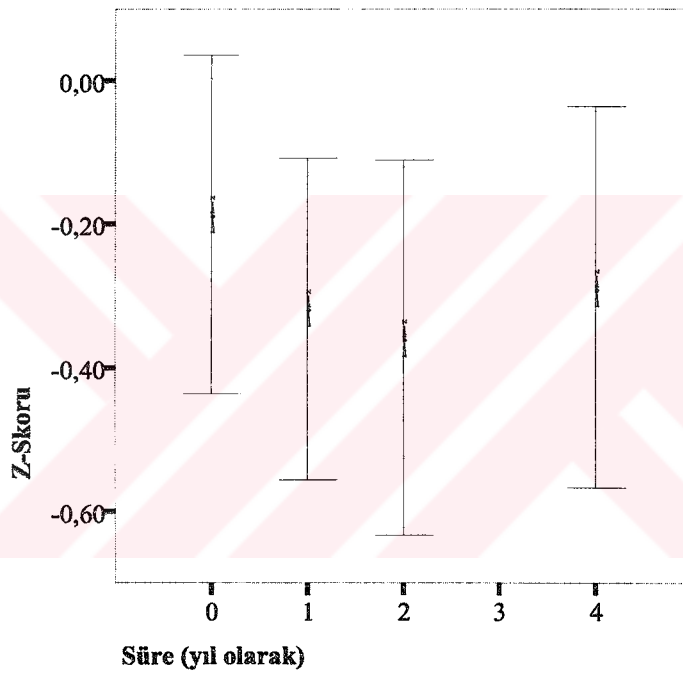
Ergenlik gecikmesi açısından incelendiğinde; sağ kalan elli hastanın yirmi dördü (24/50) henüz gecikmiş ergenlik tanısı almak için uygun yaş grubuna ulaşmamış olduğu görüldü. İki hastanın tedaviye başlamadan önce ergenlik evresinde olduğu saptandı (2/50). Yedi kız, 17 erkek olmak üzere toplam 24 hastada ergenlik bulguları saptandı (24/50). Kız hastalarda ilk ergenlik bulgusu ortaya çıkma yaşı ortalama 12.1 ± 2.06 yıl olarak bulundu. Bir kız hastada gecikmiş ergenlik saptandı (%14.2). Erkek hastalarda ilk ergenlik bulgusu ortaya çıkma yaşı ortalama 14.1 ± 1.57 olarak saptandı. 17 erkek hastadan beşinde gecikmiş ergenlik saptandı (%29.4). Erkeklerde ergenlik gecikmesi kızlara oranla daha sık görüldü ($p=0.039$). Yirmi yedi yaşında takip edilen bir kız hastanın iki, 24 yaşındaki bir erkek hastanın bir çocuğu olduğu saptandı. Erkek hastalarda %20 oranında azospermi (3/15) saptandı.

Hastaların boy kısalığı açısından değerlendirilmesinde Z-skorumları karşılaştırıldı. Tedavi öncesi, tedavinin birinci yılı, ikinci yılı ve tedaviden dört yıl sonraki Z-skorumları hesaplandı ve ortalamaları karşılaştırıldı (Tablo XXVI).

Tablo XXVI. HDL olgularında yıllara göre ortalama Z-skor değerleri

Z-Skor	N	Ortalama	Std. sapma	En düşük	En yüksek
0. yıl	47	-0.194	0.857	-2.000	1.635
1. yıl	47	-0.324	0.805	-2.125	1.456
2. yıl	47	-0.373	0.889	-1.976	1.789
4. yıl	47	-0.302	0.905	-2.174	2.016

Tedavi öncesi Z-skor tedavinin birinci yılı ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşüş saptandı ($p=0.001$), tedavinin ikinci yılı ile karşılaştırıldığında bazı olguların tekrar normal büyüme eğrilerine döndüğü görülmekle beraber ilk Z-skora oranla anlamlı derecede geriliğin devam etmekte olduğu saptandı ($p=0.012$). Tanı sırasındaki Z-skor ile dört yıl sonraki Z-skor karşılaştırıldığında ise halen bir grup hastanın gelişiminde gerilik olduğu ancak hastaların büyük kısmının normal büyüme eğrilerini yakalamış oldukları görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.087$). Z-skorlarının tedavi sonrası seyri şekil 15’de gösterilmiştir.



Şekil 15. HDL olgularında yıllara göre boy Z-skorları

Endokrinolojik yan etkiler dışında uzun dönemde saptanan diğer komplikasyonlar ve ortaya çıkış zamanları Tablo XXVII’de verilmiştir.

Tablo XXVII. HDL olgularında uzun dönemde görülen komplikasyonlar.

Komplikasyon	n	%	Komplikasyon	N	%
Azospermi	(3/15)	20.0	Kronik aktif hepatit	(1/45)	2.2
Akciğer fibrozisi	(2/45)	4.4	Kronik böbrek yetmezliği	(1/45)	2.2
Miyokard fonksiyon bozukluğu	(3/45)	6.6	İkincil malinyite	(1/45)	2.2

Akciğer fibrozisi gelişen iki hastanın da toraks bölgesine radyoterapi alan hastalar oldukları saptandı. Akciğer fibrozisi saptanma zamanının bir hastada tedavi başlandıktan sonra 2.1 yıl, diğer hastada ise 1.8 yıl olduğu görüldü.

Kemoterapi protokolleri tamamlanmadan önce ekokardiyografi ile miyokard fonksiyon bozukluğu saptanan iki hastada tedaviden sonraki ortalama 4.8 yıl sonra miyokard fonksiyonlarının düzelmediği görüldü. Bir hastada ise tedaviden 2.3 yıl sonra ekokardiyografi ile miyokard fonksiyon bozukluğu saptandı. Üç hastanın da herhangi bir semptom ya da fizik inceleme bulgusu olmadığı dikkat çekti.

Tedavi sonrası yapılan HBV taramasında yedi hastada HBsAg varlığı saptandı. Bu hastalardan yalnız birinde kronik aktif hepatit gelişmiş, diğer hastaların HBV taşıyıcısı olarak takip edildikleri saptandı.

Bir hastada tedaviden 2.4 yıl sonra kronik böbrek yetmezliği gelişmiş olduğu ve hastanın yaklaşık olarak 18 yıldır hemodiyaliz ile takip edildiği saptandı. Bu hastanın tedavi başında böbrek tutulumu ya da TLS gibi bir böbrek patolojisinin olmadığı görüldü.

Lenfoblastik lenfoma tanılı bir hastada tedaviden 6 yıl sonra akut lenfoblastik lösemi gelişmiş olduğu, hastanın kemik iliği nakli sonrasında halen hayatta olduğu saptandı.

5. TARTIŞMA

Son yıllarda kanser teşhis ve tedavisinde geliştirilen yeni tıbbi yaklaşımlar sonucunda günümüzde birçok kanser türünde iyi bir tedavi olasılığı doğmuştur. Buna karşın halen çok sayıda kanserli hasta kaybedilmektedir. Çalışmamızda çocukluk çağı HDL'lerinin bölgemizdeki epidemiyolojik özellikleri, hastalığın erken ve geç dönem komplikasyonları, çeşitli faktörlere göre sağkalım analizleri ve uyguladığımız tedavi yöntemlerinin sonuçları incelenmiş ayrıca Türkiye'deki onkoloji merkezlerinin sonuçları ve yurt dışındaki literatür bilgileri ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamıza aldığımız olguların ortalama yaşları 7.2 ± 3.8 yıl olarak saptanmıştır. Hasta sayısının en yüksek olduğu yaş grubu 4-6 yaş arası olarak bulunmuştur. İzmir'den Özalp ve ark.'nın⁵⁷ yapmış oldukları çalışmada tanı yaşı ortalama 8.3 ± 3.6 olarak, İstanbul'dan Eryılmaz ve ark.'nın¹⁸ yapmış oldukları çalışmada ortalama yaş 8 yıl (9ay-18yaş) olarak bulunmuştur; bizim çalışmamızda ortalama yaş 6.8 yıl olarak saptanmıştır. Ankara'dan Kutluk ve ark.'nın³⁸ yapmış oldukları çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer oranda 4-6 yaş grubunda hasta sayısının en yüksek noktaya ulaştığı görülmüştür. Kuzey İskandinav ülkeleri ya da ABD gibi gelişmiş ülkelerde 7-10 yaş arasında hasta sayısı en yüksek noktaya ulaşmaktadır.^{43,45,51} Gelişmekte olan ülkelerle gelişmiş ülkeler arasındaki bu epidemiyolojik farklılıklar hastalığın etyolojisinde değişik faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde beslenme bozukluğuna bağlı immün yetersizlik geliştiği bilinmektedir. Sonuç olarak bozulmuş immünitinin ve buna bağlı olarak sık geçirilen enfeksiyonların HDL etyolojisinde yeri olduğu göz önüne alınırsa gelişmekte olan ülkelerdeki daha erken yaşta HDL görülmesinde, malnutrisyonun etiyolojik faktörlerden biri olduğu düşünülebilir. Özellikle sıtma, şistosomiazis gibi paraziter hastalıklar, malnutrisyon ve NAIDS gibi durumlarda immünitinin bozulduğu ve bu durumun kanser gelişiminde rol oynayabileceğini belirtilmiştir.¹² Ayrıca EBV enfeksiyonu bizim serimizde gelişmiş ülkelere göre daha sık saptanmıştır. Geri kalmış ülkelerde çocukların daha küçük yaşlarda EBV enfeksiyonu ile karşılaşması bu ülkelerdeki lenfomaların daha küçük yaşlarda görülmesine neden olabilecek bir başka etkidir.⁴²

Cinsiyet dağılımı açısından incelendiğinde olgularımızın erkek:kız oranı 2.2:1 olarak bulunmuştur. Bu oran Türkiye'deki diğer merkezlerin sonuçları (Ankara 71 erkek, 26kız)³⁸, (İzmir 30 erkek, 14 kız)⁵⁷, (İstanbul 52 erkek, 20 kız)¹⁸ ve yurt dışındaki

literatürler ile benzerlik göstermektedir.^{43,45,66} İtalya'dan Gasparani ve ark'nın²² yaptıkları bir çalışmada ise yapılan bu oran (6:1) erkek hastalar lehine daha çok artmıştır. Landberg ve ark'nın³⁹ yapmış oldukları çalışmada da HDL'nin erkeklerde görülme oranının kızlardan daha fazla olduğu görülmüştür.

Histopatolojik alt gruplar incelendiğinde en sık rastlanılan alt tip Burkitt lenfoma %47.4 oranında, ikinci sıklıkta lenfoblastik lenfoma %29.9 oranında ve büyük hücreli lenfoma %14.4 oranında olarak bulunmuştur. Kutluk ve ark'nın³⁸ yapmış oldukları çalışmada bizim hastalarımızla benzer oranda B-hücreli lenfomalar (Burkitt, büyük hücreli) %73.5 ve T-hücreli (lenfoblastik) %26.5 olarak saptanmıştır. Özalp ve ark'nın⁵⁷ yaptıkları çalışmada bu oranlar Burkitt ve Burkitt dışı küçük hücreli lenfoma %41 oranında lenfoblastik lenfoma %27.3 ile bizim olgularımıza yakın oranda, büyük hücreli lenfomaları %31.8 oranında bulmuşlardır. Eryılmaz ve ark'nın¹⁸ yaptıkları çalışmada ise lenfoblastik lenfomalar %40.3 ile en sık görülen alt tip olmuştur ve bizim bulgularımızdan farklılık göstermektedir. Yurt dışı verilere bakıldığında Kuzey Avrupa ülkelerinde B-hücreli lenfoma %59.8 oranında T-hücreli lenfoma ise %40.1 oranında saptanmıştır.⁴⁵ Bu oran ekvator çevresindeki Afrika ülkelerinde Burkitt lenfoma lehine değişmektedir. Bu bölgelerde Burkitt lenfoma tüm kanserlerin %50.7'sini oluşturmaktadır.⁴² ABD'de Murphy ve ark'nın⁵¹ yaptıkları çalışmada küçük çentiksiz hücreli lenfoma (Burkitt ve Burkitt dışı) %38.8, büyük hücreli lenfoma %26.3, lenfoblastik lenfoma %28.1, diğer alt gruplar ise %6.7 oranında görülmüştür. Bu sonuçlar bizim serimiz ile uyumlu bulunmuştur.

Hastalarımız %76.5 oranında evre III ve evre IV'te başvurmuşlardır. Bu oran İstanbul'da %75, İzmir'de %86.4 ve Ankara'da %87 olarak saptanmıştır.^{18,38,57} Evre III ve IV; Marky. ve ark'nın⁵¹ yapmış oldukları çalışmada toplam %67.3 Murpy ve ark'nın⁴⁵ yapmış oldukları çalışmada toplam %61, Samuelson ve ark'nın⁶⁶ yapmış oldukları çalışmada toplam %64 gibi Türkiye'deki oranlardan daha düşük olarak tespit edilmiştir. Bu durum gelişmiş ülkelerde sağlık merkezlerine daha erken ulaşılabilirdiğini göstermiştir. Sonuç olarak ülkemizdeki hastaların geç tanı almakta oldukları kanaatine varılmıştır.

Hastalarımızın büyük çoğunluğu karında şişlik şikayeti ile başvurmuş ve fizik incelemede ele gelen kitle en sık rastlanan bulgu olmuştur. Ancak bir grup hasta

yalnızca ateş ya da halsizlik gibi sistemik şikayet ile başvurmuş ve ayrıntılı araştırmalar sonucunda tanı alabilmişlerdir.

HDL olgularımızda, hastalığın kaynaklandığı bölgeler incelendiğinde batın tutulumu %58.9 ile en sık karşılaşılan bölge olmuştur. Boyun bölgesi %22.4, mediasten %12.1, periferik lenf nodları tutulumu %2.8 oranında görülmüştür. Ankara'dan Kutluk ve ark'nın³⁸ yapmış oldukları çalışmada bizim sonuçlarımıza yakın sonuçlar elde etmekle beraber farklı olarak boyun bölgesinde daha düşük oranda (%9) kitle saptamışlardır. Literatürdeki bulgulara bakıldığında hastalığın kaynaklandığı bölgeler oldukça çeşitlilik göstermektedir. Bazı Avrupa ülkelerinde batın kaynaklı tümörler yalnızca %35 oranında görülürken, toraks kaynaklı tümörler %42 oranında görülmüştür.⁴⁵ Coğrafi bölgelere göre tümörün kaynaklandığı bölgeler oldukça farklılık göstermektedir.⁴³

Histopatolojik alt tiplere göre bakıldığında özellikle Burkitt lenfomaların ABD ve Avrupa ülkelerinde görülen sporadik tipi ile Afrika ülkelerinde görülen endemik tipi arasında moleküler patoloji, kromozomal kırılma noktaları, epidemiyolojik özellikleri ve hastalığın klinik seyri açısından farklılıklar olduğu bilinmektedir.¹⁷ Daha önce Ankara'dan Ertem ve ark'nın¹⁷ 63 Burkitt lenfomalı Türk çocuğu ile yapmış oldukları çalışmada hastalığın bazı özelliklerinin endemik tipe, bazı özelliklerinin ise sporadik tipe benzediğini ortaya konmuştur. Bu çalışmaya göre Türkiye'de görülen Burkitt lenfomaların birincil kaynağının daha çok batın olması, kemik iliği yayılım özellikleri ve başvuru sırasında plevral efüzyon ile karşılaşılma sıklığı açısından sporadik tipe benzemekte ancak sporadik tipte oldukça sık görülen periferik lenf nodu tutulumunun bu seride düşük olması nedeni ile endemik tipe benzemektedir.¹⁷ Bizim vakalarımızda da batın tutulumu ön planda olması, kemik iliği tutulum oranının %11.2 olması, periferik lenf nodu yayılımının Burkitt lenfomalı hastalarımızın hiçbirinde tespit edilmemesi Ertem ve ark'nın çalışması ile benzerlik göstermektedir.¹⁷ Boyun bölgesinden kaynaklanan tümörler sporadik tipte %14, endemik tipte ise %60 olarak rapor edilmiştir.¹⁷ Bizim serimizde bu oran %23 olmuştur, sporadik tipe oranla daha yüksek ancak endemik tipten daha düşük orandadır. Bu durum Kutluk ve ark'nın³⁸ yapmış oldukları çalışmaya da benzerlik göstermektedir. Türkiye'de ve diğer Ortadoğu ülkelerinde görülen bu tip "Ortadoğu tipi Burkitt lenfoma" olarak tanımlanmıştır. Bizim olgularımızın da bu tipin özelliklerini gösterdiği saptanmıştır.³⁸

Lenfoblastik lenfomalı olgularımızda en sık karşılaşılan tümör bölgesi mediasten olmuştur. Mora ve ark'nın⁴⁹ yapmış oldukları çalışmada da mediasten tutulum oranı (%48) bizim serimiz ile benzerlik göstermektedir. Olgularımızda ikinci sıklıkta batın tutulumu görülmüştür ancak diğer çalışmalarda periferik lenf nodu tutulumları daha ön plandadır.^{43,49} Büyük hücreli lenfomalarımızda da %50 oranı ile en sık karşılaşılan anatomik bölge batın olmuştur. İkinci sırada boyun, üçüncü olarak mediastinal tümörler görülmüştür. Mora ve ark'nın⁵⁰ yapmış oldukları bir başka çalışmada büyük hücreli tümörlerde mediasten en sık tutulan bölge olup ikinci sıklıkta boyun ve üçüncü sıklıkta ise batın tutulumu yer almıştır. Sonuç olarak histopatolojik alt tiplere göre tümörün kaynaklandığı bölge farklılık gösterebilir. Tümörün kaynaklandığı bölge histopatolojik alt tipin tahmin edilmesine yardımcı olabilir ancak yetersizdir. Tüm çalışmaların sonucunda ortak olan tek sonuç lenfoblastik lenfomalarda mediasten tutulumunun daha sık görülmesidir.^{38,43,49}

Laboratuvar bulguları arasında en sık karşılaştığımız bulgu ESH yüksekliği olmuştur. Bu bulgunun tanıdaki yararı tartışılabilir ancak tedaviye alınan cevabın değerlendirilmesinde kullanılabilir. İkinci sıklıkta LDH yüksekliği, üçüncü sıklıkta ise anemiler görülmektedir. Tüm bu bulgular HDL'ya özgü bulgular değildir. Serum incelemelerinin tanıda çok büyük bir fayda sağlamadığı, bununla beraber interlökin-2 reseptör seviyesinin yükselmesi ya da beta-2 mikroglobulin seviyeleri ölçümünün daha kullanışlı testler olduğu düşünülmektedir.⁴³ Ancak bizim olgularımızda bu parametreler incelenememiştir.

Çalışmamızda tedavi başında HBsAg pozitifliği %5.1 iken tedavi sonunda bu oran %15.5'e yükselmiştir. Türkiye'deki çocukluk çağında HBV enfeksiyonu sıklığı %6.1-14.3 arasında değişmektedir. Çetingül ve ark'nın¹³ yapmış malinyite tanısı almış 149 hasta ile yapmış oldukları çalışmada HBsAg pozitifliği tedavi başında %9.4 tedavi sonrasında ise %37.5 olarak saptanmıştır. Çetingül ve ark yapmış oldukları çalışmanın sonucunda malinyiteli hastaların HBV, HCV gibi etkenlere daha sık maruz kaldıkları ve bu hastalarda taşıyıcılık ve hastalığın kronikleşme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir¹³. Bu durum geçmiş yıllarda yapılan kan nakillerindeki dikkatsizlik ve bağışıklık sisteminin baskılanması ile açıklanabilir. Çalışmamızda hepatit için aşılama yapılmış hastaların %70 oranında antikör geliştirdiği saptanmıştır. Sağlıklı bireylerde bu oranın %80-90 arasında olduğu görülmüştür.⁷

EBV enfeksiyonu Burkitt lenfomalı hastalarımızda %30.7 oranında görülmüştür. Bu oran sporadik tipte %15-20 civarında, endemik tipte ise %95 civarında saptanmıştır.⁴³ Olgularımızın epidemiyolojik özelliklerine ek olarak saptanan bu bulgu bölgemizdeki Burkitt lenfomaların endemik ve sporadik tip arasında bir geçiş formu olduğunu desteklemektedir.

Erken dönem komplikasyonlar arasında en çok karşılaşılan komplikasyon TLS olmuştur. Kutluk ve ark'nın³⁸ yapmış oldukları çalışma sonucunda da TLS hastaların %35'inde görülmüş ve en sık karşılaşılan komplikasyon olmuştur. Bizim serimizde TLS %17.2, VCS sendromu ve gastrointestinal komplikasyonlar aynı oranda %5.2 olarak saptanmıştır. Kutluk ve ark'nın³⁸ yapmış oldukları çalışmada VCS sendromu % 7.2 oranında, gastrointestinal komplikasyonlar %7.2 oranında görülmüştür. Bu bulgular bizim serimiz ile benzerlik göstermektedir. Annemans ve ark'nın³ yapmış oldukları çalışmada HDL'lı çocuklarda hiperürisemi %18.9 oranında, TLS ise %5.3 civarında görülmüştür. Merkezimizde ve Türkiye'deki diğer merkezlerde TLS'nun daha yüksek oranda görülmesi, histopatolojik alt tiplerden Burkitt lenfomaların daha sık görülmesi, hastaların daha geç evrede ve daha büyük tümör kitlesi ile başvurması ile açıklanabilir. Erken dönemde hastaların kaybedilmesinde TLS önemli bir rol oynar. TLS'lu hastalarda ölüm oranı Annemans ve ark'nın³ yaptıkları çalışmada %40 olarak bulunmuştur. Bizim serimizde bu oran %20 olarak saptanmıştır.

Mediastinal komplikasyonlar arasında en sık VCS sendromu görülmüştür. Bir hastada kardiak bası sonucunda acil olarak cerrahi müdahale yapılmış ancak hasta kaybedilmiştir. VCS sendromu gelişen hastalar arasında yalnız bir hasta kaybedilmiştir.

Tedavi protokollerinde kemoterapötik maddelerin miktarları arttıkça kemik iliğini baskılayıcı etkileri de artmaktadır.⁴³ Buna bağlı olarak son dönemlerde uygulanan yoğun kemoterapi protokolleri sonrasında nötropenik ateş ve trombositopeniye bağlı kanama sıklığında artış beklenebilir. Bununla birlikte yapmış olduğumuz çalışmada uygulanan değişik protokoller arasında nötropenik ateş atak sayıları ve kemoterapi sonrası trombositopeniye bağlı kanama sayıları karşılaştırıldığında protokoller arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu durum yoğunluğu az olan protokollerin uygulandığı dönemde hastane şartlarının günümüze oranla daha kötü olmasına bağlanabilir.

Toplam sağkalım analizleri incelendiğinde 1978-2003 yılları arasında sağkalım oranı %51.2 olarak saptanmıştır. Türkiye'de yapılmış değişik çalışmalarda %74.1, %74.2, %70.8 gibi sağ kalım oranları saptanmıştır^{18,38,57} Yurt dışı verilere bakıldığında Avrupa ülkelerinde %78, ABD'nde %77'lik sağ kalım oranları saptanmıştır.^{45,51} Murphy ve ark'nın yapmış oldukları çalışmada 1975 yılından önce tedavi edilmiş olgularda sağkalım oranı %37, 1975 sonrası ise %77olarak saptanmıştır. Bizim serimizde de son dönemde sağkalım oranları belirgin derecede artarak %74.6'ya yükselmiştir. Yurt dışındaki sağ kalım oranlarının yüksek olması başvuru sırasında hastaların daha düşük evrede başvurmasına bağlı olabilir. Türkiye'den yapılan çalışmalar 1985 yılından daha sonraki olguları içermektedir. Merkezimizdeki sağ kalım oranlarına başvuru dönemlerine göre bakıldığında, son yıllarda yurt dışındaki ve Türkiye'deki diğer merkezlerle benzer sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. Başvuru dönemlerine göre bakıldığında günümüze yaklaştıkça sağ kalım oranlarının arttığı görülmüştür. Yapılan yayınlarda 1970'li yıllarda toplam sağ kalım oranları %5-33 civarında iken günümüzde %90 seviyesine çıkmıştır.^{43,51} Merkezimizde özellikle 1988-1992 yılları arasında sağkalım oranları oldukça düşük saptanmıştır. Bu dönemde hastaların ilaç temin etmekte zorlandıkları ve bu nedenle tedavilerinin geciktiği ya da protokollerde bazı kemoterapötik maddelerin kullanılmadığı saptanmıştır.

Evrelere göre sağkalım analizleri incelendiğinde, evre I'de %100, evre II'de %68.2, evre III'te %51.2, evre IV'te ise %33.4 sağ kalım oranı saptanmıştır. Özalp ve ark'nın⁵⁷ çalışmasında bu oranlar evre I ve II'de %100, geç evrelerde ise %73.7 olarak saptanmıştır. Eryılmaz ve ark'nın¹⁸ yaptıkları çalışmada erken evrede %100, geç evrelerde %62.6 oranında saptanmıştır. Avrupa ülkeleri, ABD ve Afrika ülkelerinde yapılan çalışmalarda da evre arttıkça sağ kalım oranlarının azalmakta olduğu görülmüştür.^{42,43,45,51}

Histopatolojik alt gruplara göre incelediğimizde, çalışmamızda gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Eryılmaz ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da anlamlı bir fark bulunmamıştır.¹⁸ Evans ve ark hazırlamış oldukları yazıda prognoza etki eden faktörler arasında histopatolojik alt tipler dikkate alınmamıştır.¹⁹

Tedavi protokolleri karşılaştırıldığında, B-hücre kökenli lenfomalarda, NHL-BFM 90 protokolü uygulanan hastalarda sağ kalım oranı %76 ile en yüksek düzeyde saptanmasına karşın diğer protokoller ile aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmamıştır. Hasta sayısının az olması ve NHL BFM 90 protokolünün takip süresinin diğer protokollere göre daha kısa olması nedeni ile istatistiksel bir fark elde edilemediği düşünülmüştür. Eryılmaz ve ark'nın¹⁸ yapmış oldukları çalışmada COMP ile %68.7, LSA2L2 ile %50, NHL-BFM 90 ile %59.3'lük sağkalım oranları elde edilmiştir. Bu çalışmada da protokoller arasında sağ kalım analizleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yurt dışından yapılan çalışmalarda NHL-BFM 90 protokollünün diğer protokollere oranla daha başarılı olduğu düşünülmektedir.⁴³ T-hücre kökenli lenfomalarda LSA₂L₂ protokolü uygulananlarda %28.6'lık sağ kalım oranını saptanmıştır. Bu oran Mora ve ark yapmış oldukları çalışmada %74.6 olarak saptanmıştır.⁴⁹ Bizim serimizde LSA₂L₂ protokolü oldukça az sayıda ve tamamı ileri evre olan hastalara uygulanmıştır. Aynı zamanda protokolda kullanılması gereken ilaçlar zamanında temin edilememiştir. Tüm bu sebeplerden dolayı sağkalım oranlarımızın daha düşük olarak bulunduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda sağ kalım üzerine etki eden faktörler arasında uygulanan cerrahi yöntem ve biyopsi alınma yöntemlerinin sağ kalım üzerine etkisi araştırılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da laparotomi uygulanan grupta sağkalım oranları daha düşüktür. Özellikle laparotomi sırasında tümör dokusunun hasar görebileceği ve batının başka bölgelerine tümör hücrelerinin iatrojenik olarak yayılabileceği, laparotomi sonrasında tedaviye başlama zamanının uzadığı ve hastanede kalış süresinin artmasına yol açtığı düşünülmektedir. Miron ve ark'nın⁴⁸ yapmış oldukları çalışmada cerrahi sırasında bölgesel komplikasyonların 9/21 oranında ince iğne biyopsisinde 2/14 oranında olduğu gösterilmiştir. Bu konuda literatüre yansıyan çok fazla çalışma yoktur. Bu nedenle daha geniş serilerde cerrahi müdahalenin sağ kalım üzerine etkilerinin araştırılması gerekmektedir.

Prognoza etki ettiği düşünülen diğer faktörler incelendiğinde, LDH yüksekliği, cinsiyet, yaş grupları arasında sağ kalım oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Eryılmaz ve ark'nın¹⁸ yapmış oldukları çalışmada LDH yüksekliğinin prognozu kötü yönde etkilediği, cinsiyet ve yaş grubunun prognoz üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir. Sandlund ve ark'ının⁶⁶ bir yazısında evre ve LDH yüksekliğinin prognoz üzerine etkili olduğu söylenmiştir. Merkezimizde LDH yalnız son yıllarda bakılmıştır. Bu dönemde ölüm nadiren görülmüştür ve istatistiksel olarak LDH'nın sağ kalım oranları üzerine etkisi saptanamamıştır.

Hastalarımızın aldığı kemoterapi sonrası endokrinolojik olarak görülen yan etkiler arasında ergenlik gecikmesi ve büyüme geriliği görülmekle beraber tiroid hormonları üzerine herhangi bir etki saptanmamıştır. Büyüme geriliği özellikle tedaviyi takip eden birinci ve ikinci yılda saptanmıştır. Hastaların zamanla normal büyüme eğrilerine döndükleri görülmüştür. Bu durum geçmiş dönemlerde kraniyal radyoterapi sonucunda hipofiz bezinin etkilenmesine bağlanmaktaydı, ancak serimizde yalnız kemoterapi alan hastalarda da büyüme geriliği saptanmıştır. Kemoterapötik ajanların büyüme hormonunu etkilediği düşünülmektedir. Rose ve ark'nın⁶⁴ değişik kanser gruplarında yaptıkları bir çalışmada yalnız kemoterapi alan hastalarda tedavi sonunda %48 oranında büyüme hormonu eksikliği saptamışlardır. Ankara'dan Gözdaşoğlu ve ark'nın²⁴ yapmış oldukları bir çalışmada tedavi sonunda 21 maliyn lenfomalı olgunun dördünde tiroid fonksiyon bozukluğu, erkek hastaların %71.4'ünde hipotalamus-hipofiz-gonad aksı üzerinde bozukluk tespit edilmiştir. Kız hastalarda ise hipotalamus-hipofiz-gonad aksı üzerinde bozukluk saptanmamıştır. Van Santen ve ark'nın⁷³ yapmış oldukları çalışmada mediastene radyoterapi alan hastalarda TSH yükselmesinden papiller karsinoma kadar değişen etkiler saptanmış, radyoterapinin yanında kemoterapi alan hastalarda tiroid hastalığı görülme oranında bir artış saptanmamıştır. Son yıllarda yeni tedavi stratejileri sayesinde özellikle radyoterapinin protokollerden kaldırılması ile büyüme geriliği ve fertilitate daha az etkilenmeye başlamıştır. Bununla birlikte doz alkileyici maddeler kullanılmasının fertilitate üzerine olumsuz etkileri olduğu söylenmektedir.⁴³ Ben Arush ve ark'nın⁴ yapmış oldukları bir çalışmada 40 hastadan 16'sında azospermi ya da oligospermiye rastlanmıştır (%40). Bizim serimizde bu oran (3/15) %20 olarak daha düşük seviyede bulunmuştur.

Toraks bölgesine radyoterapi uygulanan iki vakada akciğer fibrozisi görülmüştür. Antrasiklin grubu ilaç kullanan hastaların ikisinde kardiyotoksisite ortaya çıkmıştır. Bir hastada kronik böbrek yetmezliği gelişmiş ve bir hastada tedaviden altı yıl sonra lenfoblastik lösemi saptanmıştır. Oeffinger ve ark⁵⁶ kanser tedavilerinin geç dönem yan etkilerinin araştırıldığı çalışmasında, 96 çocukluk çağında kanser tedavisi görmüş ve erişkin yaşa ulaşmış hastalar arasında yirmi hastanın değişik derecelerde kardiyak açıdan etkilendiği, üç hastanın böbrek fonksiyonlarında bozulma olduğu, üç hastada ikincil malinyite geliştiği saptanmıştır. Skinner ve ark⁷⁰ çocuklarda ifosfamid kullanımının nefrotoksik etkilerini ve bu etkileri arttıran risk faktörlerini incelemişler ve

toplam 100 g/m²'yi aşan ifosfamid kullanımının nefrotoksik olduğunu göstermişlerdir. Leung ve ark'nın⁴¹ yapmış oldukları bir başka çalışmada ise HDL olgularının özellikle lenfoblastik tipte ikincil malinyite geliştirme riskinin normal bireylere oranla çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ikincil olarak genelde solid tümörler ve bir vakada akut myeloid lösemi görülmüştür. Bizim serimizde ise ikincil olarak sadece bir vakada ALL görülmüştür.

Sonuç olarak HDL olgularımızın epidemiyolojik özellikleri ülkemizdeki diğer merkezlerle benzerlik göstermektedir. Özellikle Burkitt lenfomalı olgularımızın özellikleri daha önce Türkiye ve bazı Ortadoğu ülkelerinde tanımlanan "Ortadoğu tipi Burkitt lenfoma" özelliklerini taşımaktadır. Tanı yaşının düşük olmasında ülkemizde malnütrisyon ve bazı paraziter enfeksiyonların batılı ülkelere göre daha sık görülmesine bağlanabilir. Birinci basamak sağlık hizmetlerinin topluma iyi beslenme eğitimi vermesi ile sosyoekonomik düzeyi düşük olan bölgelerde bile malnütrisyonun önüne geçilebileceği düşünülmüştür. Hastalarımızın büyük bir kısmının boyun veya karında şişlik yakınması ile ileri evrelerde başvurduğu görülmüştür. Erken tanı alan hastaların sağkalım oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu düşünüldüğünde HDL hakkında toplumun bilinçlendirilmesinin ve hastaların daha erken dönemde sağlık merkezlerine başvurmalarının ve vakit kaybetmeden tedavi başlanmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Hastalarımızın ortalama yaşı 7.2 ± 3.8 olup, en çok görüldüğü yaş grubu 4-6 yaş arasındır.
2. Erkek:kız oranı 2.2:1 olarak saptanmıştır.
3. Burkitt lenfoma %47.2 ile en sık görülen histopatolojik alt tip olmuştur, orta dereceli lenfomalar tüm grupta yalnız %8.25 oranında görülmüştür.
4. Hastaların %76.5'i ileri evrelerde (evre III ve IV) başvurmuşlardır.
5. Burkitt lenfomalı olgularımız epidemiyolojik ve klinik açıdan sporadik tip ve endemik tip Burkitt lenfomalardan farklılık göstermiş ve bu iki alt tip arasında bir ara form olarak dikkat çekmiştir. (Ortadoğu tipi)
6. Erken dönemde en sık karşılaşılan komplikasyon tümör lizis sendromu olmuştur.
7. 25 yıllık dönemde toplam sağkalım oranı %51.5 olarak saptanmıştır.
8. Merkezimizde son beş yıllık zaman diliminde sağ kalım oranı geçmiş dönemlere göre belirgin derecede artmıştır. (%74.6)
9. Son beş yıl içinde daha yoğun tedavi protokolleri uygulanmasına rağmen nötropenik ateş sıklığında bir artış olmamıştır.
10. Sağ kalım oranlarını ileri evre olumsuz yönde etkilemektedir. Laparotomik insizyonel biyopsi alınanlarda, ince iğne aspirasyon biyopsisi alınanlara göre sağkalım oranları oldukça düşük olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. LDH yüksekliği, histopatolojik alt tip, uygulanan kemoterapi rejiminin prognoza etkisi gösterilememiştir.
11. Endokrinolojik açıdan hastaların tedavinin ilk dönemlerinde büyümede duraklama yaşadıkları ancak daha sonraki dönemde tekrar normal büyüme eğrilerine döndükleri görülmüştür. Erkek hastaların üreme fonksiyonlarının ve ergenliğe giriş yaşlarının kızlara göre daha çok etkilendiği görülmüştür. Tiroid hormonlarında bir etkilenme saptanmamıştır.
12. Akciğer fibrozisi, myokard fonksiyon bozukluğu, kronik aktif hepatit, kronik böbrek yetmezliği ve ALL uzun dönemde gelişen nadirde olsa diğer komplikasyonlar olarak tespit edilmişlerdir.

7. KAYNAKLAR

1. Aisenserg AC. Historical Review of Lymphomas. Br J Haematol 2000; 109: 466-476.
2. Anderson RH., İshida K., Li Y, Ishimaru T, and Nishiyama H. Geographic aspects of malignant lymphoma and multiple myeloma. Am J Pathol 1970; 61: 85-97.
3. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Conde JG, Van Den Berg H, Myint H, Pieters R and Uyttebroeck A. Incidence, medical resource utilization and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. Leukemia & Lymphoma 2003; 44: 77-83.
4. Ben Arush MW, Solt I, Lightman A, Linn S, Kuten A. Male gonadal function in survivors of childhood Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. Pediatr Hematol Oncol 2000; 17: 239-245.
5. Bentham G. Association between incidence of non Hodgkin's lymphoma and solar ultraviolet radiation in England and Wales. BMJ 1996; 312: 1128-1131.
6. Biggar RJ, Frish M, Goedert JJ, for the AIDS Cancer Match Registry Study Group. Risk of cancer in children with AIDS. JAMA 2000; 284: 205-209.
7. Borkowsky W, Krugman S. Viral hepatitis: A, B, C, D, E, and newer hepatitis agents. In Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ. Krugman's Infectious Disease of Children. Tenth edition. Copyright by Mosby-Year Book, Inc 1998: 157-188.
8. Bundak R, Neyzi O. Büyüme. In Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2002: 85-99.
9. Cancer Weekly editors. Radiotherapy causes frequent late effects in children. Cancer Weekly 01/30/2001: 6
10. Cancer Weekly editors; Non-Hodgkin lymphoma; Therapies under development promise improved NHL relief: Cancerweekly Plus 25.11.2003: 110
11. Clemmesen J, Are anticonvulsants oncogenic? Lancet, 1974; 1: 705-707.
12. Çavdar AO. Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı maliyn hastalıkları. TÜBİTAK yayınları 1997.
13. Çetingül N, Kavaklı K, Vergin C, Öztop S, Nişli G, Özacar T, Bilgiç A. Hepatitis-B, Hepatitis-C, CMV and HIV markers in pediatric malignancies. Turk J Cancer 1994; 24: 175-180.

14. Dailey SH., Satloff RT. Lymphoma: An update on evolving trends in staging and management. *Ear Nose Throat J* 2001; 80: 164-170.
15. Daniel V, Huber W, Bauer K, Opelz G. Impaired in-vitro lymphocytes responses in patients with elevated pentachlorophenol (PCP) blood levels. *Arch Environ Health* 1995; 50: 287-292.
16. Düzova A, Çetin M, Gümrük F, Yetgin S. Acute tumour lysis syndrome following a single-dose corticosteroid in children with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 2001; 66: 404-407.
17. Ertem U, Duru F, Pamir A, Taçyıldız N, Dağdemir A, Akçagöz A. Burkitt's lymphoma in 63 Turkish children diagnosed over a ten year period. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13: 123-134.
18. Eryılmaz E, Ağaoğlu L, Aydın F, Devecioğlu Ö, Karakaş Z, Ünüvar A, Göksan B, Yalman N, Anak S, Gedikoğlu G. Non-Hodgkin lenfoma olgularında on yıllık deneyimimiz. XI. Türk pediatrik Onkoloji Grubu Kongresi. Kuşadası. 26-29 Nisan 2000; P30: 81
19. Evans LS, Hancock BW. Non Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2003; 362: 139-146.
20. Exon JH, Koller LD. Effects of Chlorinated phenols on immunity in rats. *Int J Immunopharmacol* 1985; 7: 239-247.
21. Gallo RC, Staal SW. Retroviruses as etiologic agents of some animal and human leukemias and lymphomas. *Blood* 1982; 60: 545-555.
22. Gasparini M, Lombardi F, Bellani FF, Gianni C, Pilotti S, Rilke F. Childhood non-Hodgkin's Lymphoma: Long term results of an intensive chemotherapy regimen. *Cancer* 1981; 48: 1508-1512.
23. Goldsby RE, MD and. Carroll WL, MD. The molecular biology of pediatric lymphomas. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 282-296.
24. Gözdaşoğlu S, Aksoylar S, Berberoğlu M, Öcal G, Taçyıldız N, Yavuz G, Ünal E. Çocukluk çağı malign lenfomalarında kemoterapinin endokrinolojik yan etkileri. XI. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Kongresi. Kuşadası. 26-29 Nisan 2000; P05
25. Güllü İH, Çelik İ. Protokoller. *Kemoterapi El Kitabı*. Hacettepe Doktorlar Yayınevi. Mart 1997: 105-106.

26. Hagemester FB, Puruganan R, Podolof DA, Hess M, Rodriguez MA, Mc Laughin P, Swan F. The gallium scan predicts relapse in patients with Hodgkin's disease treated with modality therapy. *Annal Oncol* 1994; 5: 59-63.
27. Hardell L, Eriksson M, Lenner P, Lundgren E. Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, clorophenols, and phenoxy acids: a case-control study. *Br J Cancer* 1981; 43:169-176.
28. Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M. Exposure to pesticides as risk faktor for Non-Hodgkin's Lymphoma and hairy cell leukemia: Pooled analysis of two swedish case control studies. *Leuk Lymphoma*, 2002; 43: 1043-1049.
29. Hardell L, Lindstrom G, Van Bavel B, Fredrikson M, Liljegren G, Becher H, Flesh-Janys D. Some aspects of the etiology of non hodgkin's lymphoma. *Environ Health Perspect.* 1998; 106: 679.
30. Harris N., Jaffe E.S., Stein H., Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, and Gatter KC. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: a proposal from the international Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
31. Hartge P, Devesa SS, Grauman D, Fears TR, Fraumeni JF. Non Hodgkin's Lymphoma and sunlight. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 298-300.
32. Hayes RB, Yin SN, Döşemeci M, Li GL, Wacholder S, Chow WH, Rothman N, Wang YZ, Dai TR, Chao X-J. Mortality among benzene-exposed workers in China. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 1349-1352.
33. Ingram LC, Fairclough DL, Furman WL, Sandlund JT, Kun LE, Rivera GK, Pui CH. Cranial nerve palsy in childhood leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1991; 67: 2262-2268.
34. İnceöz ON. Non-Hodgkin lenfoma olgularımızın klinik, laboratuvar özellikleri ve tedavi sonuçları. T.C. Genel Kurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servis Şefliği Uzmanlık Tezi. İstanbul 1995.
35. Kavan P, Kabikova E, Gajdos P, Koutecky J, Kodet R, McClain KL. Treatment of pediatric B-cell non Hodgkin's lymphomas at the Motol Hospital in Prague Czech Republic: results based on the NHL BFM 90 protocols. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16: 201-212.

36. Krikorian JG, Burke J, Rosenberg S, Kaplan HS. Occurance of Non Hodgkin's Lymphoma after therapy for Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 1979; 300: 452-458.
37. Kutluk MT, Sarialioğlu F, Büyükpamukçu M. Çocuk çağı kanserlerinde tedavinin genel prensipleri, sık kullanılan kemoterapi protokollerinin uygulanış çizelgeleri. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998; 9: 137-191.
38. Kutluk T, Varan A., Akyüz C., Büyükpamukçu M. Clinical characteristics and treatment results of LMB/LMT regiment in children with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Invest* 2002; 20: 626-633.
39. Landberg T, Garwicz S, Akerman M. A clinico-pathological study of non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *Br J Cancer* 1975; 31: 332-336.
40. Lanzkowsky P. Non-Hodgkin lymphoma. In Lanzkowsky P. *Manuel of Pediatric Hemathology and Oncology*. Third edition by academic press San Diego 2000: 445-469.
41. Leung W, Sandlund JT, Hudson MM, Zhou Y, Hancock ML, Zhu Y, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Kun LE, Razzouk B, Evans WE, Pui CH. Second malignancy after treatment of childhood non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2001; 92: 1959-66.
42. Magrath IT. African Burkitt's lymphoma; history, biology, clinical features, and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13: 222-246.
43. Magrath IT. Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children. In Pizzo PA, Poplack DG, *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Fourth edition, Philadelphia J.B. Lippincott 2002: 661-705.
44. Mantadakis E, Aquino VM, Strand WR, Quigley R. Acute renal failure due to obstruction in Burkitt lymphoma. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 237-240.
45. Márky I, Schmiegelow K, Perkkiö M, Jónsson OG, Storm-Mathiesen I, Gustafsson G, Kreuger A, Langmark F. Childhood non-Hodgkin's lymphoma in the five Nordic countries. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 163-166.
46. Meadows AT, Sposto R, Jenkin RD, Kersey JH, Chilcote RR, Siegel SE, Coccia PF, Rosenstock J, Pringle KC, Stolar CJ. Similar efficacy of 6 and 18 months of therapy with four drugs (COMP) for localized non-Hodgkin's lymphoma of children: a report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1989; 7: 92-99.
47. Mendenhall NP, Noyes WD, Million RR. Total body irradiation for stage II-IV non Hodgkin's lymphoma: ten-year follow up. *J Clin Oncol* 1989; 7: 67-74.

48. Miron I, Frappaz D, Brunat-Mentigny M, Combaret V, Buclon M, Bouffet E, Thiesse P, Ragg S, Bailly C, Philip T. Initial management of advanced Burkitt lymphoma in children: is there still a place for surgery? *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14: 555-61.
49. Mora J, Flippa DA, Qin J, Wollner N. Lymphoblastic lymphoma of childhood and LSA₂-L₂ protocol. *Cancer* 2003; 98:1283-1291.
50. Mora J, Flippa DA, Thaler HT, Polyak T, Cranor ML, Wollner N. Large cell non Hodgkin's lymphoma of childhood. *Cancer* 2000; 88; 186-197.
51. Murphy SB, Fairclough DL, Hutchison RE, Berard CW. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol* 1989; 7: 186-193.
52. Müller J. Impact of cancer therapy on the reproductif axis. *Hormone Res* 2003; 59: 12-21.
53. Nachman J. Therapy for childhood non-Hodgkin's lymphomas, nonlymphoblastic type. Review of recent studies and current recommendations. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 359-366.
54. National Cancer Institute. Writing committee. Non-Hodgkin's classification project writting commitee. Classification of NHL Cancer 1985; 55: 91-95.
55. National Cancer Institute. Writing committee. Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49:2112-2135.
56. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR, Foster BM. Grading of late effects in young adult survivors of childhood cancer followed in an ambulatory adult setting. *Cancer* 2000; 88: 1687-1695.
57. Özalp M, Öztükel B, Ortaç R, Aktaş S, Karaca İ, Diniz G, Çalkavur Ş, Serdaroğlu E, Vergin C, Atlıhan F. Çocukluk çağı non Hodgkin lenfomalı olgularımız. XI. Türk pediatrik Onkoloji Grubu Kongresi. Kuşadası. 26-29 Nisan 2000; P31: 82.
58. Pignon T, Gregor A, Schaake KC, Roussel A, Van Glabbeke M, Scalliet P. Age has no impact on acute and late toxicity of curatif thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998; 46: 239-248.
59. Pollock BH, Jenson HB, Leach CT, McClain KL, Hutchison RE, Garzarella L, Joshi VV, Parmley RT, and Murphy SB. Risk factors for pediatric Human Immunodeficiency Virus related malignancy. *JAMA* 2003; 289: 2393-2399.

60. Ranaudier PH, Chabot F, Witz F, Polu JM, Guercio DN, Lederlin P. Pnomonitis associated with M-BACOD regimen is likely to be methotrexate related. *Annal Oncol* 1994; 5: 135.
61. 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.
62. Rikimaru T, Taniguchi K, Yartey JE, Kennedy DO, Nkrumah FK. Humoral and cell-mediated immunity in malnourished children in Ghana. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 344-350.
63. Robinson LL. General principles of the epidemiology of childhood cancer. In Pizzo PA, Poplack DG, eds, *Principals and Practice of Pediatric Oncology*. 2nd edition, Philadelphia: J.B. Lippincott 1993; 3-10.
64. Rose SR, Schreiber RE, Kearney NS, Lustig RH, Danish RK, Burghen GA, Hudson MM. Hypothalamic dysfunction after chemotherapy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004; 17: 55-66.
65. Samuelsson BO, Ridell B, Rockert L, Gustafsson G, Marky I. Non-Hodgkin lymphoma in children: a 20-year population-based epidemiologic study in western Sweden. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 103-110.
66. Sandlund JT, MD, Downing JR, MD, Crist WM, MD, Non hodgkin's lymphoma in childhood, *N Eng J Med* 1996; 334: 1238- 1248.
67. Sarıalioğlu F, Non-Hodgkin's lymphoma in Turkish children, Review of the Turkish pediatric oncological litterature. ESO Pediatric Oncology course, Trabzon, Turkey 3-5 September 2001.
68. Savino W. The timus gland is a target in malnutrition. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 :46-55.
69. Sharma RP Reddy RW. Toxic effects of chemicals on the immune system. In: Haley TJ. *Handbook of Toxicology*. Washington: Hemisphere Publishing 1987: 423-435.
70. Skinner R, Pearson AD, English MW, Price L, Wyllie RA, Coulthard MG, Craft AW. Risk factors for ifosfamide nephrotoxicity in children. *Lancet* 1996; 348: 578-80.

71. Stein RS and Greer JP. Non Hodgkin's Lymphomas. In Skeel RT Handbook of Cancer Chemotherapy. Fifth edition A Lippincott Williams and Wilkins. 1999: 489-515.
72. Su I, Hsieh H, Lin KH, Uen WC, Kao CL, Chen CJ, Cheng AL, Kadin ME and Chen JY. Aggressive peripheral T-cell Lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA: A clinicopathologic and molecular analysis. Blood 1991; 77: 799-808.
73. Van Santen HM, Vulsma T, Marcel G. Dijkgraaf MG, Blumer RME, Heinen R, Jaspers MWM, Geenen MM, Offringa MO, De Vijlder JJM, and Van den Bos C. No damaging effect of chemotherapy in addition to radiotherapy on the thyroid axis in young adult survivors of childhood cancer. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3657-3663.
74. Vega F, Orduz R, Medeiros LJ. Chromosomal translocations and their role in the pathogenesis of non Hodgkin's lymphomas. Pathology 2002; 34: 397-409.
75. Vichez RA., Madden CR., Kozinetz CA, Halvorson SJ, White ZS, Jorgensen JL, Finch CJ, Butel SB. Association between simian virus 40 and non-Hodgkin lymphoma. Lancet 2002; 359: 817-823.
76. Ziegler JL, Beckstead JA, Volderding PA, Abrams DI, Levine AM, Lukes RJ, Gill PS, Burkes RL, Meyer PR, Metroka CE. Non Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. N Eng J Med 1984; 311: 565-570.
77. Zutter MM, Martin PJ, Sale GE, Shulman HM, Fisher L, Thomas ED, and Durnamet DM. Epstein-Barr virus lymphoproliferation after bone marrow transplantation. Blood 1988; 72: 520-529.