



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

2012-2020 YILLARI ARASINDA TEDAVİ ALAN NON HODGKİN LENFOMA'LI ÇOCUK HASTALARIN TEDAVİ SONUÇLARI

Dr. Sena SİLAY DURMUŞOĞLU

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim BAYRAM**

ADANA – 2023



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

2012-2020 YILLARI ARASINDA TEDAVİ ALAN NON HODGKİN LENFOMA'LI ÇOCUK HASTALARIN TEDAVİ SONUÇLARI

Dr. Sena SİLAY DURMUŞOĞLU

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim BAYRAM**

ADANA – 2023

TEŞEKKÜR

Biricik ailem; doğumumdan itibaren bugünlere gelmemde fedakarlıklarına borçlu olduğum, haklarını asla ödeyemeyeceğim; anneciğim Serpil SİLAY'a ve babacığım Sabit SİLAY'a, hayatımdaki en büyük şanslardan biri olan abla olmamı sağlayan en büyük destekçim canım kardeşim Alperen SİLAY'a;

2016'dan beri yanımda olan desteğini asla esirgemeyen, varlığıyla huzur veren canım eşim Ümit DURMUŞOĞLU'na, bana annelik duygusunu yaşatan, canımın bir parçası, hayatımı anlamlandıran, minik destekçim, iyikim, oğlum Kuzey DURMUŞOĞLU'na;

Üniversite yıllarından beri her zaman yanımda olan kız kardeşlerim; Dr. Safiye SAYILIR 'a ve Dr. Yonca HAYMANA GÜNGÖR'e;

Birlikte çalışma şansı bulduğum, sadece akademik bilgisini değil hayata dair tecrübelerini de bizimle paylaşan, daima yol gösterici ve güven veren, en zor zamanlarımda beni dinleyen canım hocalarıma;

Birlikte keyifle çalıştığım, tanıdığım için mutlu olduğum tüm asistan arkadaşlarıma; özellikle asistan eğitimim boyunca daima yanımda olan, güler yüzlü, merhametli, yardımsever, Adana'nın bana kazandırdığı canım arkadaşlarım Dr. Ece ÖZDEMİR, Dr. Yüksel DEMİREL, Dr. Meltem DÖNMEZ KUTLU'ya

Sabırlılığı, akademik bilgisi, işini severek yapması, güler yüzlülüğü ile kendime örnek aldığım, kendisiyle çalışma imkanım olduğu için mutlu olduğum, değerli hocam, abim Doç.Dr. Adnan BARUTÇU'ya;

Son olarak; insanlığı, nezaketi, sabrı ve bilgisi ile hepimize örnek olan, bu tezin oluşması için en büyük katkıda bulunan, geç de olsa tez öğrencisi olma şansına eriştiğim için mutlu olduğum, tez sürecimde sonsuz desteği olan, ruhen çıkmazda olduğum bir anda elimden tutan, yardımını ve desteğini esirgemeyen, değerli hocam, Prof. Dr. İbrahim BAYRAM'a

Hayatımı anlamlandıran herkese sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım

Dr. Sena SİLAY DURMUŞOĞLU

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Non-Hodgkin Lenfoma Tanımı	2
2.2. Non-Hodgkin Lenfomanın İnsidans ve Epidemiyolojisi	2
2.3. Non-Hodgkin Lenfomanın Etiyolojisi	2
2.4. İlk Değerlendirme	2
2.5. Non-Hodgkin Lenfomanın Evrelemesi	3
2.6. Risk Sınıflaması	4
2.7. Prognostik faktörler	5
2.8. Non-Hodgkin-Lenfoma Tedavisi	6
2.9. Non-Hodgkin Lenfoma hücre sınıflandırması	7
2.9.1. Matür B Hücreli Lenfomalar	9
2.9.1.1. Burkitt lenfoma	9
2.9.1.1.1. Epidemiyoloji	9
2.9.1.1.2. Biyoloji ve patoloji	10
2.9.1.1.3. EBV ve Burkitt lenfoma	10
2.9.1.1.4. Patoloji	10
2.9.1.1.5. Klinik görünüm ve değerlendirme	12
2.9.1.1.6. Non- Hodgkin lenfoma tedavisi ve sonuçları	13
2.9.1.2. Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma	15
2.9.1.2.1. Epidemiyoloji	15
2.9.1.2.2. Biyoloji ve patoloji	15
2.9.1.2.3. Klinik değerlendirme	16

2.9.1.2.4. Tedavi ve sonuçlar	16
2.9.1.3. Primer Mediastinal Büyük B Hücreli Lenfoma	16
2.9.1.4. Nakil Sonrası Lenfoproliferatif Hastalıklar	17
2.9.1.4.1. Tanımlar ve Epidemiyoloji	17
2.9.1.4.2. Biyoloji ve patoloji	17
2.9.1.4.3. Klinik sonuçlar	17
2.9.1.5. Nadir Olgun B Hücreli Lenfomalar	18
2.9.1.5.1. Pediatrik Tip Foliküler Lenfoma	18
2.9.1.6. Pediatrik Nodal Marjinal Zon Lenfoma	18
2.9.1.7. Prekürsör lenfoblastik lenfomalar	19
2.9.1.7.1. Epidemiyoloji	19
2.9.1.7.2. Biyoloji ve patoloji	19
2.9.1.7.3. Klinik sunum ve değerlendirme	20
2.9.1.7.4. Tedavi ve sonuçları	20
2.9.1.8. Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma	21
2.9.1.8.1. Tanımlama ve epidemiyoloji	21
2.9.1.8.2. Patoloji	21
2.9.1.8.3. Klinik ve değerlendirme	21
2.9.1.8.4. Tedavi ve sonuçları	21
2.9.1.9. Matur B Hücreli Lenfoma	22
2.10. Merkezimizde kullanılan kemoterapi protokolleri	22
2.10.1. Lenfoblastik Lenfoma Tedavisi (BFM-NHL PROTOKOLÜ)	22
2.10.2. B hücreli NHL tedavisi (Burkitt lenfoma, Yaygın büyük b hücreli lenfoma, Burkitt benzeri lenfoma)	23
2.10.2.1. Düşük risk (lokalize BL, BLL, YBBHL)	23
2.10.2.2. Orta riskli BL,BBL,YBBHL tedavisi (LMB-96 Orta Risk Protokolü)	23
2.10.2.3. Yüksek riskli ileri evre BL, BBL, B hücreli ALL'yi içeren YBBHL ve Kİ tutulumuna ek olarak MSS tutulumu da olan veya olmayan B hücreli NHL tedavisi (LMB-96 Yüksek Risk Protokolü)	23

2.10.3. Kİ-11 Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma Tedavisi (BFM-NHL 90 Protokolü)	24
2.10.4. Radyasyon tedavisi	24
2.10.5. Cerrahi tedavi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Histopatolojik değerlendirme	25
3.2. Non- Hodgkin lenfoma tanılı hastaların merkezimizde tedavi sonrasında değerlendirilmesi.....	26
3.2.1. Lenfoblastik lenfoma.....	26
3.2.2. B hücreli non Hodgkin lenfoma	26
3.2.3. Anaplastik büyük hücreli lenfoma	26
3.3. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri	27
3.4. İstatistiksel değerlendirme	27
3.5. Etik onay.....	27
4. BULGULAR	28
4.1. Tanımlayıcı Analizler	28
4.2. Genel Sağ Kalım Analizleri Sonuçları	37
4.3. Relaps Olma Durumuna Göre Hasta Verileri.....	45
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	59
EKLER	66
Ek-1: T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.....	66
Ek:2 T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.....	67
Ek:3. Doğumsal Brakiyal Pleksus Felçli Olguların Değerlendirilmesi	68

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. St. Jude evrelemesi.....	4
Tablo 2. FAB evreleme sistemi.....	5
Tablo 3. BFM risk sınıflaması.....	5
Tablo 4. Dünya sağlık örgütü non hodgkin lenfoma sınıflaması.....	8
Tablo 5. Endemik ve Sporadik Burkitt Lenfoma Karşılaştırılması	12
Tablo 6. Uygulanan Tedaviler ve Sonuçları.....	14
Tablo 7. NON HODGKİN Lenfoma Tanılı Çocukların Demografik Ve Klinik Özellikleri	28
Tablo 8. Hastaların Laboratuvar Değerleri 1	29
Tablo 9. Hastaların Laboratuvar Değerleri 2.....	30
Tablo 10. Hastalara verilen Tedavi Protokolleri ve Komplikasyonları	31
Tablo 11. Evrelerine Göre Hasta Verileri.....	35
Tablo 12. Genel Sağ Kalım Analizi Sonuçları	37
Tablo 13. Evrelere Göre Laboratuvar Verileri	44
Tablo 15. Relaps Olan Hastaların Verileri	45

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Yaş Farklılığına Göre Cinsiyet Dağılımı.....	32
Şekil 2. Histolojik Alt Tipe Göre Hasta Dağılımı	33
Şekil 3. Hastaların Evrelerine Göre Dağılımı.....	33
Şekil 4. Yaş Göre Evre Dağılımı	34
Şekil 5. NHL Hastalarının Genel Sağkalım Grafiği (Ay).....	42
Şekil 6. LDH Değeri 1000 U/L Altında Olan İle 1000 U/L ve Üzerinde Olan Hastaların Genel Sağ Kalımı (OS).....	43
Şekil 7. Relaps Olan ve Olmayan Hastaların OS (Ay).....	48
Şekil 8. NHL Hastalarının Genel Sağ Kalım Grafiği (Ay).....	48
Şekil 9. NHL Hastalarının Olaysız Sağ Kalım Grafiği (Ay).....	50

KISALTMALAR

ABHL	: Anaplastik büyük hücreli lenfoma
ALK	: Anaplastik lenfoma kinaz
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
BBL	: Burkitt benzeri lenfoma
BFM	: Berlin-Frankfurt-Münster
BL	: Burkitt Lenfoma
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
COG	: Çocuk Onkoloji Grubu
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein-Barr virüsü
FEN	: Febril nötropeni
FL	: Foliküler Lenfoma
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HL	: Hodgkitlsn Lenfoma
Kİ	: Kemik iliği
LAP	: Lenfadenopati
LDH	: Laktat dehidrojenaz
LL	: Lenfoblastik Lenfoma
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
PMBL	: Primer mediastinal B hücresi lenfoması
RT	: Radyoterapi
SFOP	: Fransız Pediatrik Onkoloji Derneği
TLS	: Tümör lizis sendromu
YBBHL	: Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma

ÖZET

2012-2020 Yılları Arasında Tedavi Alan Non Hodgkin Lenfoma'lı Çocuk Hastaların Tedavi Sonuçları

Amaç: Çalışmamızda, merkezimizde 2012-2020 yılları arasında Non Hodgkin Lenfoma tanısı alan çocuk hastaların demografik ve klinik özellikleri verilen tedavi protokollerine yanıtları ve prognozun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastaların verileri retrospektif olarak hasta dosyalarından ve genel hastane veri sisteminden incelendi. Hasta dosyalarından; yaş, cinsiyet, histopatolojik tanı, hastanın ilk ve son geliş tarihleri, relaps ve sağ kalım, takip süresi, hastalığın evresi, kitlenin yerleşim yeri, kemik iliği tutulumu durumu, verilen tedavi protokolü, tanı anındaki tam kan sayımı ve biyokimya değerleri, plevral efüzyon, asit, lenfadenopati ve hepatomegali varlığı, radyoterapi alma durumu, ailede kanser öyküsü varlığı, kemoterapi komplikasyonu gelişme durumu, lösemik transformasyon, EBV pozitifliği, CD20 pozitifliği, kemik iliği nakli yapılma durumu incelendi. Tedavisi tamamlanmadan merkezden ayrılan hastalar ve tedaviye dış merkezde başlayıp hastanemizde devam eden hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Bulgular: Çalışmaya 90 hasta dahil edildi. % 75,6'sının hayatta, % 21,1'inin exitus, % 3,3'ünün ise takip dışı olduğu saptandı. Hastaların % 66,7'si erkekti. Hastaların % 64,4'ü 10 yaş altında idi. Histolojik alt tipleri incelendiğinde; % 31,1'i LL, % 47,8'i BL idi. İleri evre hastalık (evre III ve IV) görülme sıklığının daha fazla olduğu saptandı. Hastaların % 16,7'sinde relaps görüldü. Evre I-II-III olan hastaların % 10'u ve evre IV olanların % 34,6'sında relaps tespit edildi. İleri evrede olma ile relaps gelişmesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. Kemik iliği tutulumu ve/veya LDH değerinin normalin 2 katı ve üzerinde olması ile ileri evrede olma arasında istatistiksel olarak anlamlılık vardı. Relaps olan 15 hastanın 3-5-10 yıllık genel sağ kalımı ortalama sırayla % 68-% 52-% 52 olduğu saptandı. Relaps olmayanların 3-5-10 yıllık genel sağ kalımının ortalama % 83 olduğu tespit edildi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0,017$).

Sonuç: Hastaların risk gruplarının belirlenerek uygun kemoterapi protokollerinin verilmesi ile olaysız sağ kalımda artış görülmektedir. NHL'ler hızlı ilerleyen agresif seyirli malignitelerdendir. Bu nedenle tanıda gecikme ya da hastanın tedaviye uyumunun kötü olması hastalığın evresinin ilerlemesine neden olmaktadır. Çocukluk çağı kanserlerinin semptom ve bulguları hakkında hekimlerin daha çok bilgilendirilerek farkındalığının artırılması sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, Burkitt lenfoma, Non-Hodgkin Lenfoma, NHL tedavi protokolü, prognoz, kemoterapi komplikasyonları

ABSTRACT

Treatment Results of Pediatric Patients with Non Hodgkin Lymphoma Receiving Treatment Between 2012-2020

Objective: In our study, it was aimed to evaluate the prognosis and response to treatment protocols of pediatric patients diagnosed with Non Hodgkin Lymphoma in our center between 2012 and 2020, taking into account their demographic and clinical characteristics.

Materials and Methods: The data of the patients were analyzed retrospectively from patient files and general hospital data system. From patient files; age, gender, histopathological diagnosis, first and last admission dates of the patient, recurrence and survival, duration of follow-up, stage of the disease, location of the mass, bone marrow involvement status, treatment protocol, complete blood count and biochemistry values at the time of diagnosis, pleural effusion, ascites, lymphadenopathy and Presence of hepatomegaly, radiotherapy status, family history of cancer, chemotherapy complication development, leukemic transformation, EBV positivity, CD20 positivity, bone marrow transplantation status were examined. Patients who left the center before their treatment was completed and patients who started treatment in another center and continued in our hospital were not included in the study.

Results: 90 patients were included in the study. It was determined that 75.6% survived, 21.1% died, and 3.3% were out of follow-up. 66.7% of the patients were male. 64.4% of the patients were under the age of 10. When histological subtypes are examined; 31.1% were LL, 47.8% were BL. It was determined that the incidence of advanced disease (stages III and IV) was higher. Recurrence was seen in 16.7% of the patients. Recurrence was detected in 10% of patients with stage I-II-III and in 34.6% of patients with stage IV. A statistically significant correlation was found between being at an advanced stage and the development of recurrence. There was a statistically significant difference between bone marrow involvement and/or LDH value 2 times or more above normal and advanced stage. It was determined that the 3-5-10 year overall survival of 15 patients who developed relapse was 68%-52%-52%, respectively. It was determined that the 3-5-10 year overall survival of the patients who did not relapse was 83% on average. This situation was found to be statistically significant ($p=0.017$).

Conclusion: An increase in event-free survival is observed with the determination of the risk groups of the patients and the application of appropriate chemotherapy protocols. NHLs are rapidly progressive malignancies with an aggressive course. Therefore, delay in diagnosis or low patient compliance leads to progression of the disease. Physicians should be more informed about the signs and symptoms of childhood cancers and their awareness should be increased.

Keywords: Childhood, Burkitt lymphoma, Non-Hodgkin Lymphoma, NHL treatment protocol, prognosis, chemotherapy complications.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağında görülen Non-Hodgkin lenfoma (NHL) extranodal tutulumun daha yaygın olmasıyla erişkin tip NHL'den ayrılmaktadır. Yüksek serum LDH düzeyi, kemik iliği tutulumu, merkezi sinir sistemi tutulumu olan hastalar için yeni geliştirilen kombine kemoterapi protokolleriyle genel sağ kalım yaklaşık % 85'dir. 20 yaş altında bütün malign hastalıklar içinde NHL yaklaşık % 8'ini oluşturmaktadır¹. Kemoterapi, radyasyon tedavisi, kök hücre nakli ve immünoterapi, birçok onkolojik hasta için sonuçları iyileştiren ana tedavi yöntemleri olmuştur. Bununla birlikte, tedaviye dirençli olanlar için yeni ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır². Amerika Birleşik Devletlerinde son 40 yılda, NHL insidansında özellikle 15-19 yaş grubunda belirgin bir artış tespit edilmiştir. Hastalığın genel görülme yaşı ortalama 10'dur. Ayrıca, 3 yaş altında nadir olarak görülmektedir¹.

Çocukluk çağında Non-Hodgkin Lenfomalar (NHL'ler), tümör biyolojisi ve sağkalımda yaşa bağlı çeşitli farklılıklar göstermektedir. Çocuklar genellikle Burkitt lenfoma, yaygın büyük B-hücreli lenfoma, lenfoblastik lenfoma ve anaplastik büyük hücreli lenfoma gibi yüksek dereceli lenfomalarla karşımıza çıkarken, foliküler lenfoma gibi düşük dereceli histolojik alt tipler artan yaşla birlikte daha sık görülür³.

Klinik belirtiler öncelikle patolojik alt tipe ve tutulum yerine göre değişmektedir. Hızla büyüyen kitleler nedeniyle semptomlar ortaya çıkmaktadır. Çocukların yaklaşık % 70'i gastrointestinal, kemik iliği, MSS tutulumu olan ektranodal hastalıklara sahiptir ve genellikle ileri evrede tanı alırlar. Hastaların yaklaşık % 25'inde anterior mediastinal kitle vardır. Primer gastrointestinal tutulum yaklaşık % 30'unda görülür (özellikle BL). Hastaların % 20'sinde ise waldeyer halkası veya servikal lenf nodları dahil olmak üzere tutulum mevcuttur. Teşhis için doku örneği gereklidir¹.

Bu çalışmada, merkezimizde 2012-2020 yılları arasında tanı alıp takip ve tedavi edilen NHL tanılı çocuk hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, tedaviye yanıtı ve prognozunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Non-Hodgkin Lenfoma Tanımı

Hodgkin lenfoma (HL) olarak adlandırılmayan bütün malign lenfomalar “Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)” olarak adlandırılmaktadır. HL’ya göre daha sistemik bir hastalık olarak görülmektedir. Pediatrik olgulardaki NHL kliniğın başlangıcından itibaren sistemik olma eğilimindedir. Bu nedenle, çocukluk çağı NHL’de farklı bir klinik evreleme sistemi ve farklı tedavi stratejileri vardır⁴. Çocukluk çağı NHL için genel sağkalım oranlarındaki iyileşme, son yıllarda yapılan uluslararası tedavi çalışmalarının etkisiyle olmuştur⁵.

2.2. Non-Hodgkin Lenfomanın İnsidans ve Epidemiyolojisi

Gelişmiş ülkelerde, NHL ve HL’nin dahil olduğu malign lenfomalar, lösemi ve beyin tümörlerinden sonra üçüncü sıklıkla görülmekte ve bütün çocukluk çağında görülen malignitelerin % 15’ini oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’nde, yılda yaklaşık 750 ile 800 yeni pediatrik vaka tespit edilmektedir. 15 yaşından küçük çocuklarda ve erkeklerde daha sık görülmektedir⁴. Yaşa ve coğrafya farklılığına göre NHL insidansı değişir⁶. 5 yaş altında görülme sıklığı % 3 iken, 10 yaşından büyük çocuklarda görülme sıklığı % 8’dir⁴.

2.3. Non-Hodgkin Lenfomanın Etiyolojisi

Pestisit maazuzyetinin NHL riskini arttırdığı görülmüştür⁷. İmmünsüpresif ilaçlar hariç, ilaç kullanımı ve radyasyon maazuzyetinin NHL riskini arttırmada majör risk faktörlerinden değildir. NHL dışında geçirilmiş bir kanserden sonra sekonder bir neoplazma olarak ortaya çıkması nadirdir⁸. DNA onarım kusurları veya diğer birincil immün yetmezlikleri gibi önceden mevcut durumları olan çocuklar ve ergenlerde⁹, Epstein-Barr virüsü pozitifliğinde NHL riski yüksektir⁴.

2.4. İlk Değerlendirme

Non-Hodgkin Lenfoma’lı hastalarda tıbbi acil durumlara dikkat edilmelidir. Bu acil müdahale gerektiren durumlar arasında süperior/inferior vena kava obstrüksiyonu, omurilik basısı, akut hava yolu obstrüksiyonu, perikardiyal tamponad, intestinal

obstrüksiyon ve merkezi sinir sistemi (MSS) komplikasyonları yer almaktadır. Genellikle yüksek mitotik hıza sahip olması nedeniyle tümörler hızla büyüme potansiyeline sahiptir. Bu durum; hiperürisemi ve tümör lizis sendromuna (TLS) neden olabilir. Tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyonu, elektrolitler ve laktat dehidrojenaz (LDH) tanı anında ilk olarak değerlendirilmelidir. Eksizyonel biyopsinin avantajlarına rağmen, görüntüleme eşliğinde iğne biyopsisi daha sık tercih edilmektedir⁴.

2.5. Non-Hodgkin Lenfomanın Evrelemesi

Hastalığın yaygınlığı hızlı bir şekilde değerlendirilerek uygun tedavi verilmesi hedeflenmelidir. Tanı konulmasının ardından toraks, batin ve pelvisin bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmeli, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ile sitolojik değerlendirme ile evreleme yapılır. NHL'de prognozu yeterince yansıtmadığı için erken dönemde Ann Arbor evrelemesi günümüzde kullanılmamaktadır. 1980'den beri St Jude çocukluk ve ergen NHL evreleme sistemi kullanılmaktadır¹⁰(tablo1). Evre belirlenirken hastalığın olduğu bölgelerin sayısı, kemik iliği ve MSS tutulumu ile belirlenir. St. Jude evreleme sistemini kullanarak, Evre I ve II erken evre hastalık olarak adlandırılır ve NHL'li çocukların yaklaşık % 40'ı erken evrededir. Evre III ve IV ise ileri evre hastalık olarak değerlendirilir. Kemik iliği aspirasyonunda % 5 ile % 25 arasında blastik hücre yada malign hücre varlığı evre IV NHL olarak kabul edilirken, % 25'den fazla görülmesi ise hastada lösemik tutulumu düşündürür. Bunların aksine kemik iliğinde % 5'den az sayıda blastik hücre varlığında ise kemik iliği tutulumunun olmadığını gösterir. Lumber ponksiyon ile alınmış beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinde ise tek bir malign hücre görülmesi MSS tutulumu varlığını göstermektedir⁴.

Tablo 1 St. Jude Evrelemesi¹⁰

Evre I Mediasten ve abdomen yerleşimli olmamak şartıyla tek tümör (ekstranodal) veya tek lenf nodu(nodal) tutulumu
Evre II Bölgesel lenf nodu tutulumu gösteren tek tümör Diyaframın aynı tarafında olmak şartı ile iki veya daha fazla lenf nodu tutulumu Diyaframın aynı tarafında olması şartı ile iki tümör (ekstranodal) lenf nodu tutulumu ile birlikte olsun ya da olmasın Cerrahi olarak total çıkarılmış olan primer gastrointestinal sistem tümörü (mezenterik lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın)
Evre III Diyaframın her iki tarafında yer alan iki tümör (ekstranodal) Diyaframın her iki tarafında yer alan iki veya daha fazla lenf nodu tutulumu Tüm primer intratorasik tümörler (mediastinal, plevral, timik) Tüm yaygın primer intraabdominal hastalık Tümör lokalizasyonundan bağımsız tüm paraspinal ve epidural tümörler
Evre IV Tanı sırasında MSS veya kemik iliği tutulumu (blast oranı < %25) gösteren yukarıda belirtilmiş herhangi bir tümör

2.6. Risk Sınıflaması

Fransız Pediatrik Onkoloji Derneği (SFOP) ve Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) grupları, başlangıçta Burkitt lenfoma (BL) ve yaygın büyük B hücreli lenfoma (YBBHL) için geliştirilen NHL'li çocuklar için tedavi protokolünün belirlenmesi için St. Jude evreleme sistemini kullanarak risk sınıflandırması geliştirmiştir. Fransız Pediatrik Onkoloji Derneği (SFOP) risk sınıflandırmasında, tamamen rezeke edilmiş lokalize hastalığı olan en yüksek riskli hastaları grup A olarak ve MSS hastalığı veya kemik iliği tutulumu % 25'ten fazla blast olan hastaları ise grup C olarak tanımlamıştır. Hastaların geri kalanı grup B'ye dahil edilmiştir¹¹ (tablo2). Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) risk sınıflandırmasında, hastaları klinik evreye ve tanı anındaki LDH düzeyine göre R1-R2-R3-R4 olarak dört alt gruba ayırır. R1 ve R4, SFOP grup A ve C'ye benzerken, SFOP grup B'deki hastaların çoğu R2 ve R3'e ayrılmaktadır⁴ (tablo 3).

Tablo 2 FAB Evreleme Sistemi⁴

GRUP A Tamamen cerrahi olarak çıkarılmış Evre 1 (St. JUDE) tümörler Tamamen cerrahi olarak çıkarılmış abdominal Evre 2 (St. JUDE) tümörler
GRUP B Grup A ve C'ye girmeyen tüm tümörler
GRUP C MSS tutulumu ve/veya kemik iliği tutulumu ($\geq$ % 25 blast)

Tablo 3 BFM Risk Sınıflaması⁴

BFM RİSK SINIFLAMASI	
R1	Tamamen cerrahi olarak çıkarılabilen evre I ve abdominal tutulumla evre II
R2	Cerrahi olarak çıkarılamayan evre I/II ve LDH < 500 olan evre III
R3	LDH değeri 500-999 olan evre III LDH değeri <1000, evre IV olan kemik ilğinde blast % 25'den fazla olan B-ALL (MSS tutulumu olmayacak)
R4	Evre III, evre IV, B-ALL, LDH $\geq$ 1000 MSS tutulumu olan

2.7. Prognostik faktörler

Prognostik faktörler arasında yaş, tümör yükü (tanı anında yüksek LDH seviyesi) ve ilk tedaviye yanıt yer almaktadır. Mediastinal tutulum varlığı genellikle daha düşük tedavi başarısına neden olmaktadır¹²¹³.

Amerika'da bir çalışmada anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL) tanılı hastalarda visseral (akciğer, karaciğer veya dalak), deri veya mediastinal tutulumu yüksek risk grubu olarak tanımlamıştır. Çocuk Onkoloji Grubu (COG) çalışmalarında ise sadece kemik iliği tutulumunu ve histolojik varyantları kötü prognostik faktörler olarak göstermiştir¹⁴.

2.8. Non-Hodgkin-Lenfoma Tedavisi

Lenfoblastik lenfomanın (LL), akut lenfoblastik lösemi (ALL) benzerliği nedeniyle lösemi rejimlerinin lenfoma tedavi rejimlerinden daha başarılı olduğu kanıtlanmakla birlikte, burkitt lenfoma (BL) için bu durum tam tersidir. 1990'larda kemoterapi rejimlerindeki yeni düzenlemeler ve destekleyici bakımların artmasıyla sağ kalım oranlarında artış görülmüştür¹⁵. LL ve BL tanılı hastalarda MSS'e yönelik tedavi rejimlerinin başarıda önemli katkısı olduğu görülmüştür¹⁶. Fakat hem erken hem de ileri evrelerde kemoterapiye, radyoterapinin (RT) eklenmesinin sağkalım üzerinde olumlu sonucu olduğu görülmemiştir. Tedaviye radyoterapi eklenmesi şuan sadece seçilmiş hastalara uygulanmaktadır¹⁷.

Tanısal biyopsiler, santral venöz giriş cihazlarının yerleştirilmesi ve tedavi komplikasyonları gibi durumlarda cerrahinin rolü vardır. Ayrıca, BL'ye sekonder lokalize ileoçekal invajinasyonda, ilgili barsak segmentinin ve ilişkili mezenterin tam rezeksiyonu önerilir. Aksi takdirde, NHL'de majör tümör rezeksiyonu veya debulking cerrahi prosedürlerinin tedavide etkinliği yoktur¹⁸.

Tümör lizis sendromu (TLS); hiperürisemi, hiperfosfatemi, hiperkalemi ve hipokalseminin olduğu, yaşamı tehdit eden onkolojik acil bir durumdur. Bu metabolik komplikasyonlar; böbrek yetmezliği, kardiyak aritmiler, nöbetler, nörolojik komplikasyonlardır ve ani ölüm riskini artırır. Tedavilerdeki gelişmeler ile tümör lizis sendromuna (TLS) bağlı erken ölüm oranlarında azalma olmuştur. Takipte; böbrek fonksiyonuna ve serum ürik asit, potasyum, kalsiyum ve fosfor seviyelerine, özellikle, dikkat edilmesi gerekmektedir. BL ve LL tanılı hastalar TLS ve ürik asit nefropatisi için yüksek risk altındadır¹⁹.

TLS'nin en iyi yönetimi önlemedir. Bu nedenle yüksek riskli hastalarda hidrasyon ve profilaktik rasburikaz, orta riskli hastalarda hidrasyon ve allopurinol veya rasburikaz ve düşük riskli hastalarda ise yakın takip yapılmalıdır. Yerleşik TLS'nin birincil yönetimi, hiperürisemi için agresif hidrasyon ve diürez ve allopürinol veya rasburikazın eklenmesidir. Rasburikaz kullanırken idrarı alkalize etmeye gerek yoktur²⁰. Hiperürisemisi olan ya da TLS için yüksek risk taşıyan hastalarda allopurinol yerine rasburikaz kullanılmalıdır. Güncel gelişmelere ek olarak, birçok tedavi rejimine sitoredüksiyon fazı eklenmiştir, böylece tedavinin başlangıcında klinik kötüleşmeye neden olmadan tümör kontrolünün sağlanmasına yardımcı olmaktadır⁴.

2.9. Non-Hodgkin Lenfoma hücre sınıflandırması

NHL immünofenotiplerine göre: matür B hücresi (BL, Burkitt benzeri, YBBHL, primer mediastinal B hücresi lenfoması [PBML] ve nadir, sessiz olgun B hücresi lenfomaları) ; LBL (öncü T hücresi veya daha az sıklıkla öncü B hücresi); ABHL (T-hücreli veya non B- non-T hücreli lenfomalar); ve olgun T-hücreli lenfomalar olarak 4 ana alt gruba ayrılmıştır⁴.



Tablo 4 Dünya Sağlık Örgütü Non Hodgkin Lenfoma Sınıflaması²¹

DSÖ SİNİFLAMASI	İMMÜNÖFENOTİP	KLİNİK SUNUM	KROMOZOM ANORMALLİKLERİ	Etkilenen Genler
Burkitt lenfoma	Matur B hücresi	Batin içi (sporadik), baş-boyun (çene içermeyecek, sporadik) çene (endemik), kemik iliği, MSS	T(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p11;q24), t(8;22)(q24;q11)	MYC, TCF3, ID3, CCND3, TP53
Burkitt benzeri lenfoma (11q sapmalı)	Matur B hücresi	Nodal	11q değişimi, MYC düzenlenmesi yok	
Büyük B hücreli lenfoma (IRF4 düzenlemeli)	Matur B hücresi	Nodal (tipik baş ve boyun)	IgH bölgesinde IRF1 düzenlenmesi	IRF4
Yaygın büyük b hücreli lenfoma	Matur B hücresi	Nodal, batin, kemik, primer MSS (immünyetmezlik ile ilgili), mediastinal	Tutarlı bir sitogenetik anormallik tanımlanmadı	
Primer mediastinal (tiimk) büyük b hücreli lenfoma	Matur B hücresi (sıklıkla CD30 pozitif)	Mediastinal fakat nodal ya da ekstranodal hastalık dahil (sıklıkla böbrek)	9p ve 2p kazanımı	CIITA, TNFAIP3, SOCS1, PTPN11, STAT6
ALK pozitif büyük b hücreli lenfoma		Genellikle lenfadenopati, kemik iliğinde %25	t(2;5)(p23;q35); ALK içeren daha az yaygın varyant translokasyonları	ALK, NPM
T lenfoblastik lösemi/lenfoma	T lenfoblast (TdT, CD2,CD3,CD7,CD4,CD8)	Mediastinal kitle, kemik iliği		
B lenfoblastik lösemi/lenfoma	B lenfoblast (CD19,CD79a, CD22, CD10, TdT)	Deri, yumuşak doku, lenf nodu, kemik iliği		
Pediyatrik tip foliküler lenfoma	Matur B hücresi	Nodal (tipik baş ve boyun)		TNFRSF14, MAP2K1
Pediyatrik nodal marjinal zon lenfoması	Matur B hücresi	Nodal (tipik baş ve boyun)		

2.9.1. Matür B Hücreli Lenfomalar

Çocuklarda matür B hücreli lenfomalar tipik olarak BL ve YBBHL'dir. BL tüm pediatrik NHL'lerin yaklaşık %40'ını oluşturur⁴. Primer mediastinal B hücreli lenfoma (PMBL) YBBHL varyantı olmanın dışında artık ayrı bir alt grup kabul edilmektedir. Çocuklarda nadir olmakla birlikte, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2016 yılındaki NHL sınıflandırılması revizyonunda, çocuklarda nadir görülen iki düşük dereceli B hücreli neoplazmayı ayrı bir şekilde tanımlamıştır. Bunlar; pediatrik tip foliküler lenfoma (FL) ve pediatrik marjinal bölge lenfoma (MZL)dır²¹.

Pediatrik olgun B-NHL; yetişkinlere kıyasla daha yüksek oranda germinal merkez hücre kaynaklı neoplazmalardır²². Yüksek proliferasyon hızına ve proliferatif proteinlerin aşırı ekspresyonuna sahip olma eğilimindedir; bu durum çoğu yetişkin B hücreli lenfomada görüldüğü gibi sorunun kusurlu apoptozdan değil, anormal proliferasyondan kaynaklandığını düşündürmektedir. Pediatrik yaş grubundaki olgun B-NHL'lerin birçoğu, spesifik sitogenetik ve moleküler özelliklerle ilişkilidir (Tablo19-3). MYC onkogeninin translokasyonları BL'yi tanımlamak için kullanılmıştır. Ancak, pediatrik YBBHL'da yetişkinden farklı olarak *c - myc* translokasyonu insidansı daha yüksektir⁴.

2.9.1.1. Burkitt lenfoma

Burkitt lenfoma (BL); EBV, HIV ve tekrarlayan kromozomal translokasyonlarla ilişkilendirilenlerden ve bir onkogeni (c-MYC) aktive eden kromozomal translokasyona sahip olduğu gösterilen ilk insan tümörüdür. İnsidans, özellikle HIV enfeksiyonu ile ilişkili olduğunda, endemik olmayan bölgelerde bağışıklığı baskılanmış hastalarda çok yüksektir²³. Endemik, sporadik (sıtma olmayan bölgelerde bulunan tip) veya immün yetmezlikle ilgili olarak sınıflandırılır.

2.9.1.1.1. Epidemiyoloji

Denis Burkitt'in endemik BL ile sıtma arasındaki ilişkiyi ilk kez bildirmesine rağmen sıtmanın BL patogenezindeki rolü henüz tam olarak bilinmemektedir^{24,25}. BL'de erkeklerin kızlardan daha sık etkilendiği görülmüştür⁴.

2.9.1.1.2. Biyoloji ve patoloji

KontROLSÜZ proliferasyona yol açan germinal merkez B hücrelerinin transformasyonundan kaynaklanır. Karakteristik translokasyonlar, BL patogeneğinde proto-onkogen c-myc ve immünoglobulin geni düzenleyici elemanları içerir (Tablo 19.3). Patolojik rekombinasyon olaylarına katkıda bulunabilecek kofaktörler arasında EBV enfeksiyonu ve HIV enfeksiyonu bulunur⁴.

2.9.1.1.3. EBV ve Burkitt lenfoma

1960'lı yıllardan beri, EBV'nin çok sayıda insan malignitesi ilişkisi, özellikle de bağışıklığı baskılanmış konakçının lenfoproliferatif hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir²⁶.

Tüm BL vakalarında MYC'nin serbestleştirilmesi görülür. EBV'de 9 viral protein kodlanmıştır. Fakat, bunlardan sadece EBNA-1, BL'da tespit edilen viral proteindir, Kuzey Amerika ve Avrupa'daki BL vakalarının yalnızca %10 ila %20'sinde EBV tespit edilmiştir. Buna rağmen EBV'nin BL patogeneindeki rolü tam olarak bilinmemektedir²⁶.

Çocukluk çağı BL ile ilgili bir genomik çalışmada, EBV-pozitif BL'nin DNA onarım kusurları ve anormal somatik hipermutasyon ve aktivasyon kaynaklı sitidin deaminaz aktivitesi (AICDA) ile ilişkili bir mutasyona sahip olduğunu gösterilmiştir²⁷.

2.9.1.1.4. Patoloji

BL için klasik morfolojik, immünofenotipik ve genetik özellikler tanımlanmıştır²⁸. Morfolojik olarak; yuvarlak ya da oval çekirdekler içeren orta büyüklükte ve homojen hücrelerle karakterize edilir. Sitolojik incelemede, lipit damlacıkları nedeniyle vakuollü görünen bazofilik sitoplazma vardır. (Şekil 19.1B). Çok yüksek mitotik aktiviteye sahiptir ve reaktif makrofajlardan kaynaklanan yıldızlı gökyüzü görünümü vardır. Bu yıldızlı gökyüzü görünümü, hızla bölünen herhangi bir NHL'de görülebileceği için BL'ye özgü değildir⁴. (Şekil 19.2C)

BL histolojik alt tipleri Burkitt olmayan, Burkitt benzeri, yüksek dereceli olgun B hücreli veya atipik Burkitt lenfoma (aBL) olarak ayrılmaktadır. 2016 yılında DSÖ malign lenfoma sınıflamasını revize etmiş ve atipik Bl tanımını çıkarmıştır. Revize

edilen bu sınıflamada DLBCL ve BL arasında orta özelliklere sahip tümörlerin, sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma kategorisine yerleştirilmiştir²¹.

Hücre yüzeyinde CD19, CD20, CD22 ve CD10'u ve monoklonal yüzey immünoglobülini ifade eden olgun B hücreleri, BL'nın immünofenotipik özelliklerindendir. Burkitt lenfoma hücreleri, yüzey immünoglobülini, genellikle IgM ve CD10 salgılar, Burkitt benzeri lenfoma ise değişken yüzey immünoglobülin ekspresyonuna sahip olabilir ve sıklıkla CD10'dan yoksundur²⁸.

Antiapoptotik protein olan BCL2'nin ekspresyonunun olmaması BL'nın karakteristik bulgusudur. BCL2 ekspresyonu çocuklarda yetişkinlerden çok daha az görülse de, bu durum BL'yı YBBHL'dan ayırmada kullanılabilir. C-myc proteini için immünohistokimyasal boyama BL'de pozitif tespit edilebilir, fakat, özellikle pediatrik YBBHL'Da da görülebilir^{28,22}. BL'nın hızlı mitotik aktivitesi vardır, yaklaşık 12 ila 24 saatte iki katına çıkabilir. Bu nedenle de en hızlı çoğalan malignitelerdendir. proliferasyon belirteçleri Ki-67 veya MIB-1 proliferasyon belirteçleridir ve tümör hücrelerinin %95'inden fazlasında boyanma göstermektedir⁴.

14. kromozomun uzun kolunun distal bölgesi ve 8. kromozomun uzun kolundaki t(8;14) translokasyonu BL için karakteristiktir. Bu durum immünglobulin ağır zinciri kodlayan onkogen MYC'ın translokasyonuna neden olur. Onkogen MYC (c- MYC) aktive olup, B tipi lenfoma hücrelerinin malign transformasyonuna neden olur²⁹. Diğer translokasyonlar; t(2;8)(p12; q24) ve t(8;22)(q24; q11)dir. MYC onkogeninin immünoglobulin geninin ağır zincirine (14q32), kappa hafif zincirine (2p12) veya lambda hafif zincirine (22q11) translokasyonu, MYC'nin düzensizliğine neden olur⁴.

BL'li çocukların yarısından fazlasında ek sitogenetik anormallikler olmaktadır. En sık görülen ek kromozomal değişiklikler arasında delesyon 13q, duplikasyon 1q ve delesyon 6q yer alır ve prognozu etkileyebilir³⁰.

Burkitt lenfoma ; endemik, sporadik ve immün yetmezlik ile ilgili (örneğin, HIV enfeksiyonu ile ilişkili olanlar) olmak üzere üç tipte sınıflandırılır²⁹. Endemik form genellikle ekvatoryal Afrika ve Papua Yeni Gine'de bulunur ve vakaların % 95'i EBV ile ilişkilidir. Sporadik form ise daha çok Kuzey Amerika, Kuzey ve Doğu Avrupa ve Uzak Doğu'da bulunur. 1994 yılında Türkiye'de yapılan çalışmalarda , epidemiyolojik özellikler açısından endemik tip ile benzerlik gösterirken, sporadik tipe de tümörün primer tutulum yeri ve klinik özellikleri açısından benzerlik gösterdiği görülmüştür³¹.

2.9.1.1.5. Klinik görünüm ve değerlendirme

Endemik BL'ya kıyasla sporadik hastalarda, esas tutulum bölgeleri ve yayılma paternleri farklılık göstermektedir. (Tablo 19.4, Şekil 19.2). Endemik BL'de yaygın olarak, özellikle 5 yaşından küçüklerde, çene tutulumu gözlenir. İkinci sıklıkta abdominal tutulum görülmekte, fakat, ileum ve çekumdan daha sık mezenter ve omentumu tutar. Testis tutulumu nadirdir. Sporadik BL'nin aksine, endemik BL'de tanı anında ve nüks sırasında kemik iliği infiltrasyonu yaygın değildir. Fakat, endemik BL'de MSS hastalığı hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir. Meningeal infiltrasyondan kaynaklanan baş ağrısı, kraniyal sinir felçleri veya paraplejili izole bir epidural tümör olarak, MSS tutulumu kendini gösterir⁴. (tablo5)

Tablo 5. Endemik ve Sporadik Burkitt Lenfoma Karşılaştırılması⁴

ÖZELLİK	ENDEMİK	SPORADİK
Klinik özellikler	4-7 yaş arası pik Erkek> kız	6-12 yaş arası pik Erkek> kız
Yaygın dağılım yeri	Sıtma Kuşağı: Ekvator Afrikası, Yeni Gine, Amazon Brezilya	Kuzey Amerika, Avrupa'da en yaygın
Yıllık insidans	10/100.000	0,2/ 100.000
Yaygın tümör bölgeleri	Çene, karın, merkezi sinir sistemi, beyin omurilik sıvısı	Karın, kemik iliği, lenf düğümleri, yumurtalıklar
Histopatolojik özellik	Yaygın büyüme modeli, monomorfik orta büyüklükte hücre, yıldızlı gökyüzü modeli	AYNI
İmmünolojik özellik	CD20+, IgM, κ or λ CD10+, BCL2–	AYNI
Tümör hücresinde EBV DNS'si varlığı	% 95	% 15
T(8;14), t(2;8) ya da t(8;22) varlığı	evet	evet

Sporadik BL vakalarında en sık abdominal tutulum vardır. Genellikle karın ağrısı, karın şişkinliği, mide bulantısı ve kusma, gastrointestinal kanama veya daha az sıklıkla bağırsak perforasyonu ile hastaneye başvurulur. Hastaların yaklaşık %30'u ileoçekal invajinasyonu ile karakterize, sağ alt kadranda kitle ve/veya akut karın ağrısı ile hastaneye başvurmaktalar⁴.

Sporadik BL'de en sık görülen ikinci tutulum yeri baş ve boyun bölgesidir. Sporadik BL vakalarının sadece %10'unda çene tutulumu gözlenir. Diğer nadir olarak görülen tutulum bölgeleri; testisler, tiroid bezi, deri, kemik ve pankreas'tır. Kemik iliği tutulumu, sporadik BL vakalarının yaklaşık %20'sinde görülür³²⁴.

Hastaların neredeyse %20'sinde lenfomatöz kitleler olmadan, sadece, ateş, solukluk veya tümör hücrelerinin geniş kemik iliği infiltrasyonu yanında pansitopeniye sekonder kanama vardır. Bu çocuklarda beraberinde lenfadenopati ve hepatosplenomegali de olabilir⁴.

2.9.1.1.6. Non- Hodgkin lenfoma tedavisi ve sonuçları

2009 yılında yapılan çalışmalarda; siklofosfamid, BL'li çocukların tedavisi için kullanılan en aktif ajanlardan biriydi. Erken evrede yüz tutulumu olan hastalarda tek veya çoklu doz siklofosfamid kullanılarak remisyon sağlandığı görüldü³³.

2007 yılında FAB/LMB 96 uluslararası çalışmasının sonuçlarında; lokalize, rezeke edilmemiş hastalık için, FAB/lymphome Malin de Burkitt (LMB) veya BFM 90/95 rejimi kullanılarak, dört kür çok ajanlı kemoterapi ile %95'e yakın olaysız sağ kalım elde edilmiştir³⁴. 2008 yılında FAB/LMB-96 uluslararası çalışmasının sonuçlarında; tamamen rezeke edilmiş evre I ve evre II'deki B hücreli lenfomalı hastalarda 6 hafta siklofosfamid, vinkristin, prednizon ve doksorubisin (COPAD) kemoterapisi kullanılarak %98 oranında olaysız sağ kalım elde edilmiştir³⁵. (Tablo 6)

Yapılan birçok çalışmada; MSS profilaksisi amacıyla, yüksek doz metotreksat ve sitarabin ve yoğun intratekal kemoterapi verilmiştir. Bu yaklaşımla olaysız sağ kalım, evre III hastalık için %90'a kadar yükseldiği görülmüştür (Tablo 6). MSS tutulumu olan hastalarda olaysız sağ kalım %70'e kadar yükseltilmesine rağmen kranial radyoterapinin faydalı olmadığı görülmüştür¹⁶. Bu çalışmalarda hastalar bulundukları evreye, rezeksiyon durumuna, tedavi öncesi serum LDH seviyesine ve MSS tutulumu varlığına göre 4 risk grubuna ayrılmıştır³⁶.

Olumsuz prognostik faktörler arasında, yüksek LDH, tanı anında MSS tutulumu varlığı, kemoterapinin erken fazına yavaş yanıt yer almaktadır³⁰. Yakın tarihli bir uluslararası randomize faz 3 çalışmasında, yüksek LDH'li grup B ve grup C'deki yüksek riskli hastaların tedavisine rituksimab eklenmesi sonucunda olaysız sağ kalımı yaklaşık %95'e çıkarmıştır³⁷.

Hastalığı nüksetmiş veya tedaviye dirençli vakalarda tedavi yönetimi zordur. Refrakter veya relaps hastalığı olan BL hastalarına yönelik tek bir standart tedavi yaklaşımı, vaka sayılarının az olması nedeniyle yoktur. Genellikle yoğun kemoterapiye rituksimab eklenerek tedaviye yanıt %50'ye kadar yükseltilebilmiştir. Remisyon elde edildiğinde; kemik iliği nakli ve konsolidasyon tedavi için tek şans olduğu yapılan birçok çalışmada görülmüştür³⁸.

Tablo 6: Uygulanan Tedaviler ve Sonuçları⁴

DÜŞÜK EVRE		
DSÖ SINIFLAMASI	TEDAVİ PROTOKOLÜ	EFS (EVENT FREE SURVIVAL- OLAYSIZ SAĞ KALIM)
BURKİT LENFOMA	CHOP (lokalize) FAB: Group A, B (normal LDH) BFM90/95: R1, R2	90-98
LENFOBLASTİK LENFOMA (GENELLİKLE PREKÜRSÖR B HÜCRELİ)	BFM90/95 COG A5971	85-90
YBBHL	CHOP (lokalize) FAB: Group A, B (normal LDH) BFM90/95: R1, R2	90-98
ABHL	ALCL99	90
İLERİ EVRE		
BURKİT LENFOMA	FAB: Group B (yüksek LDH), group C Kraniyospinal radyasyon yok	70-90 95 (RİTUKSİMABLI)
LENFOBLASTİK LENFOMA (GENELLİKLE PREKÜRSÖR T HÜCRELİ)	BFM90/95 COG A5971 kraniyal/kraniyospinal radyasyon sadece MSS	80-90
YBBHL	FAB: Group B (yüksek LDH), group C Kraniyospinal radyasyon yok	85-90 95(RİTUKSİMABLI)
ABHL	COG 0131, ALCL99 Kraniyospinal radyasyon yok	70-75

2.9.1.2. Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma

Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma ile BL arasındaki ayrım zordur. Bu nedenle pediatrikdeki %20 vakada hematopatolojik tanıda klinisyenler arasında uyuşmazlık olmaktadır. BL ve YBBHL çocuklarda benzer şekilde tedavi edilir. Burkitt lenfoma (BL) pediatrik hastalarda baskınken, yaygın büyük B hücreli lenfoma (YBBHL) nadirdir³⁹.

2.9.1.2.1. Epidemiyoloji

1990'lı yıllarda YBBHL, pediatrik NHL'nin yaklaşık %15'ini oluşturmaktaydı, insidans yaşla artarken erkeklerde kızlara göre daha sık görülmekteydi⁴⁴⁰.

2.9.1.2.2. Biyoloji ve patoloji

Yaygın Büyük B hücreli Lenfoma, farklı hücre fenotiplerine ve heterojen bir yapıya sahiptir. Bu nedenle sentroblastik, immünoblastik, anaplastik ve T hücresi/histiyosit açısından zengin adlarını alan çok sayıda morfolojik alt tipi vardır. Fakat, hepsinin benzer klinik davranışı vardır⁴¹.

YBBHL'nin immünofenotipik karakterizasyonu, hücre yüzeyi immünooglobülin ekspresyonu ve CD19, CD20, CD22, CD79a ve PAX-5 pozitifliği⁴¹.

Burkitt lenfomadan daha düşük olmakla beraber; pediatrik YBBHL'da, Ki-67 veya MIB-1 ile yüksek mitotik aktiviteye sahiptir. Yetişkin DLBCL'nin aksine pediatrik vakalarda, yüksek MYC proteini ekspresyonu varken, daha nadir olarak BCL2 ekspresyonu vardır. Buna karşın; pediatrik DLBCL'nin yaklaşık %50-%80'inde BCL6 ekspresyonu görülebilir²². Genellikle CD10 veya CD5'in ekspresyonu yoktur ve TdT negatiftir²⁸.

İki belirgin YBBHL alt grubunu tanımlamak için B hücresi farklılaşmasının germinal merkez aşamasını tanımlayan genler kullanılmaktadır. Germinal merkez B hücresi (GCB) benzeri YBBHL olarak adlandırılan bir YBBHL alt grubu, normal germinal merkez B hücrelerinin gen ekspresyonunu korurken, aktive edilmiş B hücresi (ABC) benzeri YBBHL olarak adlandırılan başka bir YBBHL alt grubu, aktive edilmiş B hücrelerinin karakteristik genlerini ifade eder⁴².

2.9.1.2.3. Klinik değerlendirme

Pediyatrik YBBHL'da hızlı büyüyen kitle vardır. Çoğu hasta ileri evrede başvurur ve ektranodal, ekstramedüller tutulum yaygındır. Gastrointestinal sistemde tutulum yaygın olmasına rağmen, ektranodal tutulum hemen hemen her dokuda ortaya çıkabilir. BL ile aynı şeklide klinik değerlendirme ve teşhis yapılır. CD138 gibi plazma hücre belirteçlerini eksprese eden plazmablastik lenfoma tanısıl değerlendirmede immün yetmezlik ve AIDS ile ilişkili olabilir. Bu nedenle tanıda dikkatli olmak gerekmektedir. PMBL'nin, diğer DLBCL formlarına kıyasla farklı hücre tipi ve klinik seyri vardır⁴²⁴.

2.9.1.2.4. Tedavi ve sonuçlar

YBBHL'li çocukların çoğu, BL için tasarlanmış protokollerle tedavi edilmektedir³⁵. (Tablo6). Pediyatrik YBBHL, yetişkinlere göre daha agresif özelliktir. Bu zelliğiyle BL'ya benzemektedir³⁹. 2008 yılında yapılan FAB/LMB 96 uluslararası çalışma sonuçlarında; evre I ve II için LMB/FAB veya BFM tedavisi, BL ile aynıdır, iki kür kemoterapi ile tamamen rezeke edilmiş vakalarda olaysız sağ kalım yaklaşık %98 ve dört kür kemoterapi ile rezeke edilmemiş evre I/II vakaları için olaysız sağ kalım %95 bulunmuřtur³⁵.

İleri evre hastalarda (evre III veya IV), tedaviye rituksimab eklenmesiyle olaysız sağ kalımın %95'e yükseldiği grlmřtur⁴³. (Tablo 19.5). 2007 yılında yapılan bir çalışmada YBBHL tanılı hastalarda MSS tutulumu riski, BL hastalarından daha dřktr⁴⁴.

İfosamid, karboplatin ve etoposid (ICE) içeren kemoterapi kombinasyonu, refrakter/tekrarlayan B hücre maligniteleri olan pediyatrik hastalarda yaygın olarak kullanılır³⁸.

2.9.1.3. Primer Mediastinal Büyük B Hücreli Lenfoma

Primer mediastinal B-hücreli lenfoma (PMBL), agresif matür B-hücreli lenfomalı vakalar arasında en kötü sonuçlara sahip olandır. 2016 yılındaki revize edilen DSÖ sınıflandırmasında PMBL, klinik ve patolojik olarak farklı bir alt grup olarak tanımlanmıřtır²¹. FAB/LMB-96 tedavisi kullanıldığında, 5 yıllık olaysız sağ kalım PMBL'da %66 iken, diğer YBBHL'da ise %85'dir⁴⁵.

Pediyatrik popülasyonda, PMBL ağırlıklı olarak adolesanlarda görülür ve tüm pediyatrik NHL vakalarının %1 ila %2'sini oluşturur. Hastalığın moleküler patogenezinin altında yatan gen mutasyonları tam olarak karakterize edilememiştir. CD19, CD20, CD22, CD79a ve PAX-5 gibi hücre yüzeyi belirteçleri ile YBBHL'ya benzemektedir. CD30 ekspresyonu vardır⁴.

Çocuklarda yapılan retrospektif çok merkezli bir çalışmada, EPOCH-R(etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid, daunorubisin ve rituksimab) kullanılarak olaysız sağ kalım %81 olarak elde edildi⁴⁶.

2.9.1.4. Nakil Sonrası Lenfoproliferatif Hastalıklar

2.9.1.4.1. Tanımlar ve Epidemiyoloji

Posttransplant lenfoproliferatif hastalıklar (PTLD) genellikle EBV enfeksiyonu ile ilişkilidir ve genelde solid organ transplantasyonu (SOT) ve hematopoietik kök hücre transplantasyonu sonrasında gerçekleşir⁴.

2.9.1.4.2. Biyoloji ve patoloji

EBV, B lenfositlerini enfekte edip tip 3 gecikme olarak bilinen bir duruma neden olmaktadır. Tip 3 gecikmesi immünojeniktir ve sağlıklı taşıyıcılarda virüse özgü T hücre bağışıklığının indüklenmesinden önceki birincil enfeksiyon sırasında saptanabilir. PTLD'ler tipik olarak tip 3 gecikmeli tümörlerdir. Bu tümörün immünojenisitesi nedeniyle, immün temelli terapilere, özellikle donör lenfosit infüzyonları ve EBV'ye özgü sitotoksik T lenfositlerin (CTL'ler) adaptif transferi gibi T-hücresi yaklaşımlarına uygundur.

2.9.1.4.3. Klinik sonuçlar

Çocuklarda PTLD'ye ait terapötik yaklaşım ile ilgili çalışmalar yetersizdir. İmmünsüpresyonun kesilmesi ya da doz azaltılması PTLD için birinci tedavi basamağı olarak kabul edilir. SOT'tan sonra, lokalize lenfoproliferatif hastalık için radyoterapi veya cerrahi rezeksiyon tam remisyona sağlayabilir. SOT sonrası PTLD'li çocuk hastalarda rituksimab ile birlikte veya rituksimab olmadan düşük doz siklofosfamid ve prednizon kullanımı ile sağ kalım oranları yaklaşık %80'dir⁴⁷. 2012 yılında yapılan

çocuk onkoloji grubu raporuna göre; rituksimabın düşük doz kemoterapi ile kombine edilmesinin, solid organ naklini takiben EBV (+) PTLD'li pediatrik hastaların tedavisinde etkili olduğunu görülmüştür⁴⁸.

2.9.1.5. Nadir Olgun B Hücreli Lenfomalar

2.9.1.5.1. Pediatrik Tip Foliküler Lenfoma

Foliküler lenfoma, pediatrik hastalarda nadir görülen bir lenfoid malignitedir⁴⁹. 2016 yılındaki yeni DSÖ lenfoma sınıflandırmasında pediatrik tip FL olarak erişkinlerden ayrı bir tanımlama yapılmıştır²¹. Pediatrik tip nodal foliküler lenfoma (PTNFL); genellikle yüksek dereceli (derece 3) histolojik görünümüne rağmen lokalize tutulumu olan ve genellikle iyi huylu davranış ile karakterize edilen bir foliküler lenfoma (FL) varyantı olarak kabul edilir^{50,51}.

Çoğu pediatrik FL'de BCL2'nin aşırı ekspresyonu yoktur. Yetişkinlerde görülen en yaygın anormallik, vakaların yaklaşık %95'inde görülen t(14;18)(q32;q21) yeniden düzenlemesi ile ilişkili BCL2 geninin yeniden düzenlenmesidir²¹.

Pediatrik tip FL'de görülen morfolojik özellikler erişkinlerde görülenlerle aynıdır. (Şekil 19.1E). Genellikle, reaktif foliküler hiperplaziden tanısal anlamda ayırt edilmelidir. CD20, CD45RA, CD79a, CD22 ve PAX-5 gibi spesifik B hücresi antikorları hem reaktif hem de neoplastik folikülleri aynı şekilde boyar ve bu iki tanı arasında zor ayırım yapılmasına neden olur²¹.

Klinik olarak, pediatrik tip FL'nin lokalize hastalık olma olasılığı daha yüksektir, Servikal lenf nodları ve tonsiller yaygın bölgelerdir, fakat testis, böbrek, gastrointestinal sistem gibi ektranodal bölgelerde tutulabilir⁴.

Yetişkinlerde FL, tembel olarak kabul edilir, ancak genellikle tedavi edilemez. Çocuklarda, hem R-CHOP hem de BFM tabanlı stratejilerle sonuçlar mükemmeldir. Ancak, daha yeni seriler, yalnızca rituximab kullanan %100'lük 2 yıllık OS ve hatta rezeksiyon sonrası gözlem ile mükemmel sonuçlara sahiptir⁴.

2.9.1.6. Pediatrik Nodal Marjinal Zon Lenfoma

Pediyatrik nodal marjinal zon lenfoması (NMZL) erkeklerde daha sık görülmektedir. Hastaların %90'ında lokalize lenfadenopati vardır ve klinik evre I olarak

tanı almaktadır⁴. Yetişkin vakalara benzer morfolojik ve immünofenotipik özellikleri vardır²¹. (Şekil 19.1F).

NMZL, CD20, CD19, CD22, CD79a, CD43 ve PAX-5 gibi B hücre spesifik belirteçleri eksprese eden neoplazmdır. Ekstranodal marjinal bölge B hücreli lenfomalar mukoza ile ilişkili lenfoid dokudan (MALT) kaynaklanır ve genellikle lokalize hastalık olarak ortaya çıkmaktadır. Tedavide rituksimab ve kemoterapi etkili olabilir⁵².

Pediyatrik matür B hücreli lenfomanın diğer alt tipleri nadir görülmektedir⁴.

2.9.1.7. Prekürsör lenfoblastik lenfomalar

Prekürsör lenfoblastik lenfomalar; kemik iliğindeki öncü B hücrelerinden (B-LBL) veya timik T hücrelerinden (T-LBL) kaynaklandığı düşünülmektedir. ALL ile benzer özellikleri vardır ve genellikle aynı hastalığın farklı klinik özellikleri olduğu kabul edilmektedir²¹. LBL ve ALL arasında morfolojik benzerlik vardır bu nedenle immünofenotipleme profilleri benzerlik göstermektedir. Öncü T-lenfoblastik alt tip, LBL vakalarının %75'ini oluştururken geri kalanı öncü B-LBL'dir²⁸.

2.9.1.7.1. Epidemiyoloji

LBL, çocukluk çağı NHL'lerinin yaklaşık %20'sini oluşturur. Genel olarak LBL erkeklerde daha sık görülmektedir. Fakat, LBL insidansı pediatrik yaş grubunda hem erkekler hem de kızlar için sabit kalmaktadır¹².

2.9.1.7.2. Biyoloji ve patoloji

Yetersiz sitoplazma, yuvarlak veya kıvrımlı çekirdek, ince kromatin ve belirsiz nükleol ile küçük veya orta büyüklükte lenfoblastlar ile ALL'ninkine benzer bir LBL morfolojisi vardır. Terminal deoksinükleotidil transferaz (TdT) ekspresyonu vardır²⁸. T-LBL, sitoplazmik CD3 pozitifliği ve genellikle CD7 pozitifliği varken, B-LBL, CD19, CD79a ve CD22.60 gibi spesifik B hücre belirteçleri vardır. Kromozom 14q11 veya 7q34'teki T-hücre reseptörü (TCR) gen lokusları T-LBL ve T-ALL için bildirilen en sık kromozomal anormallikleri içermektedir. TAL1, MYC, HOXA T-ALL ve T-LBL ortak genleridir⁴.

2.9.1.7.3. Klinik sunum ve değerlendirme

LBL hızlı büyüyen boyun ve mediastinal lenfadenopati ile klinik bulgu vermektedir. Kemik iliği, MSS, abdominal organlar, diğer lenf düğümleri, kemik, deri ve diğer tutulum bölgeleridir. Mediastinal kitleler T-LBL'de B-LBL'dan daha sık görölmektedir. Mediastinal kitleler önemli hava yolu ve/veya vasküler kompresyona neden olabilmektedir. B-LBL'da kemik ve cilt tutulumu daha sık görölmektedir⁴.

Ön tedavi başlatıldıktan sonra tanı hızlı bir şekilde konulmalıdır, Çünkü ön tedavi tanı ve evrelemeyi etkileyebilmektedir. BT, evreleme ve bazı durumlarda da biyopsi almak için kılavuz olarak kullanılmaktadır. Evreleme için ayrıca, bilateral kemik iliği aspirasyon ve/veya biyopsisi ile lomber ponksiyon ile BOS değerlendirmesi yapılmalıdır. PET evreleme ve yanıt değerlendirmesi için de faydası tam olarak bilinmemektedir⁴.

2.9.1.7.4. Tedavi ve sonuçları

Yapılan araştırmalar incelendiğinde, mevcut tedavi yaklaşımı, çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi (ALL) için olan tedaviye benzemektedir⁵³.

1993 yılında çocukluk çağı non hodgkin lenfoma tedavisi olarak COMP (siklofosamid, vinkristin, metotreksat ve prednizon) ile LSA 2 L 2'yi karşılaştıran Çocuk Kanser Grubu (ÇKG) ileri evre LBL için ALL'de etkili rejimlerin kullanılabileceği sonucuna varmıřtır⁵⁴.

MSS'e yönelik tedavi çalışmalarında; uygun kemoterapi uygulandığında kranial radyoterapinin tedaviye eklenmesine gerek olmadığı görölmüřtür⁵⁵. MSS tutulumu veya organ işlev bozukluğuna neden olan lokal kitle basısı olduğunda radyoterapinin etkinliği vardır. Fakat, bunun dışındaki durumlarda radyoterapinin birincil veya kurtarıcı tedavide büyük bir rolü yoktur⁴.

Tekrarlayan LBL'nin tedavisi zordur. Nüksler genellikle ilk tanıdan sonraki 2 yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Kemoterapi ile ikinci bir yanıt alınırsa, allojenik kemik iliği transplastasyonu (KİT) ile takip edilmelidir. Bu hastalarda otolog KİT başarısızdır⁵⁶.

2.9.1.8. Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

2.9.1.8.1. Tanımlama ve epidemiyoloji

Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL) nadirdir, çocukluk çağı NHL'lerinin yaklaşık %13'ünü oluşturmaktadır⁴⁰.

2.9.1.8.2. Patoloji

ABHL'lar tipik olarak CD30 pozitifdir ve q35 konumundaki 5. kromozomun uzun kolunu içeren kromozomal yeniden düzenlemeler bulunmaktadır. Bu translokasyon 5q35 kromozomunda nükleofosmin geninin (NPM) ve 2p23 konumunda anaplastik lenfoma kinaz geninin (ALK) füzyonuna neden olmaktadır⁵⁷. ABHL'nin kesin tanısı için immünofenotipleme ve immünohistokimya çalışmaları önemlidir. ABHL'nin sistemik ve kutanöz olarak iki formu tanımlanmıştır. Sistemik ABHL, sıklıkla *Anaplastik lenfoma kinaz (ALK)* geninde bir translokasyon, hastaların %90'ından fazlasında saptanabilir. Aksine primer kutanöz ALCL'ler genellikle *ALK* translokasyonu negatiftir ve CD30-pozitifdir⁵⁸.

2.9.1.8.3. Klinik ve değerlendirme

Vakaların yaklaşık üçte biri lokalize hastalıkla başvurmakta⁴. Sistemik ALCL, sıklıkla "B" semptomları ve ektranodal hastalık ile ilişkili periferik, mediastinal veya intraabdominal lenf nodu tutulumu ile karakterizedir. Primer kutanöz ALCL'ler ciltle sınırlı kalır ve genellikle sistemik tedavi olmaksızın cerrahi rezeksiyondan sonra mükemmel bir prognoz taşır⁵⁸.

2.9.1.8.4. Tedavi ve sonuçları

2014 yılında, çocuk onkoloji grubunun yayınladığı bir raporda; ileri evre ABHL'da çok ajanlı idame tedavinin bir parçası olarak, her üç haftada bir vinkristin yerine haftalık vinblastin ile tedavi verildiğinde , olaysız sağ kalımda ve genel sağ kalmada iyileşme olmadığı görülmüştür. Ayrıca, yine aynı raporda haftalık vinblastin kullanımının toksisiteyi arttırdığı görülmüştür¹⁴.

2011 yılında yayınlanan BFM raporunda; reindüksiyon kemoterapisini takiben otolog KİT'nun, birinci basamak tedaviden sonra ilk kez CD3-negatif ABHL nüksü olan hastalar için uygulanabilir ve etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, birinci basamak tedavi sırasında progresyon gösteren veya tekrarlayan CD3-pozitif ABHL'si olan hastaların da allojenik KİT'dan fayda görebileceği gösterilmiştir⁵⁹.

2.9.1.9. Matur B Hücreli Lenfoma

ABHL dışındaki periferik T hücreli lenfomalar çocuklarda çok nadirdir ve çocukluk çağı tüm NHL'lerin %5'inden azında görülmektedir⁴. Neoplastik lenfositlerde genelde CD4 veya CD8 ekspresyonu ve TCR yeniden düzenlemesi mevcuttur. Bunların aksine CD30 ve ALK ekspresyonu bulunmamaktadır²⁸⁴. Çocukluk çağında çok nadir görülen heterojen bir hastalık grubudur ve tanı koymak zordur²⁸.

2.10. Merkezimizde kullanılan kemoterapi protokolleri

NHL'de başarılı tedavi için çoklu ajanlı sistemik kemoterapi ve intratekal kemoterapi gerekmektedir. Tedavi grupları üç ana alt kategoriye ayrılmıştır. Lenfoblastik lenfomada lokalize ve ilerlemiş evredeki vakalar aynı şekilde tedavi edilmektedir. B hücre soyundan gelen NHL grubu içinde BL, Burkitt benzeri lenfoma (BLL) ve YBBHL yer almaktadır. Bu grup düşük-orta ve MSS veya kemik iliğinin tutulduğu yüksek risk olarak 3 alt kategoride tedavi edilmektedir. Son kategoride ise ABHL yer almakta ve düşük ile ileri evre olarak ikiye ayrılarak tedavi verilmektedir⁶⁰.

2.10.1. Lenfoblastik Lenfoma Tedavisi (BFM-NHL PROTOKOLÜ)

Bu protokol hem lokalize hem ilerlemiş B veya T hücreli lenfoblastik lenfomalar için kullanılmaktadır. Lokalize lenfoblastik lenfomada (evre I-II) indüksiyon (protokol I), konsolidasyon (protokol M) ve ardından idame tedavisi verilmektedir. İlerlemiş LL'da (evre III-IV) ise bu tedavilere ek olarak reindüksiyon ve kranial radyoterapi tedavileri verilir⁶⁰.

2.10.2. B hücreli NHL tedavisi (Burkitt lenfoma, Yaygın büyük b hücreli lenfoma, Burkitt benzeri lenfoma)

2.10.2.1. Düşük risk (lokalize BL, BLL, YBBHL)

Cerrahi olarak tam çıkarılabilen evre I ya da abdominal tutulumu olan evre II'deki hastalara uygulanan protokoldür. Tedavide iki kür COPAD verilir. 2. Kür COPAD verilmesi için, ANS (absolüt nötrofil sayısı) $1000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde ve platelet sayısının da $100.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olması gerekmektedir⁶⁰.

2.10.2.2. Orta riskli BL,BBL,YBBHL tedavisi (LMB-96 Orta Risk Protokolü)

Cerrahi olarak tam çıkarılamayan evre I olan hastalara, cerrahi olarak tam çıkarılan abdominal tutulum açısından evre II dışındaki diğer tüm evre II olan hastalara, evre III olan hastalara, evre IV olan, fakat, MSS tutulumu olmayan, ayrıca, Kİ'de % 25'in altında blastı olan hastalara uygulanan protokoldür. Tedaviye COP kürü ile başlanır. COP kürünün 8. gününde başlayacak şekilde 2 kür COPADM verilir. Sonrasında da 2 kür CYM ile devam edilmektedir⁶⁰.

2.10.2.3. Yüksek riskli ileri evre BL, BBL, B hücreli ALL'yi içeren YBBHL ve Kİ tutulumuna ek olarak MSS tutulumu da olan veya olmayan B hücreli NHL tedavisi (LMB-96 Yüksek Risk Protokolü)

BOS'da L3 tipi lenfoblastların görülmesi, açıklanamayan kranial sinir felci, spinal kord basısı, parameningeal hastalık, kafa içinde kitle olması MSS tutulumunda olması gereken kriterlerdendir. Ayrıca, bu tedavi protokolü kemik iliğinde % 25'den fazla lenfoblastı olan hastalara uygulanmaktadır. Tedaviye COP kürü ile başlanmaktadır. COP kürünün 8. gününde başlayacak şekilde 2 kür COPADM verilir. Sonrasında 2 kür CYVE verilir. İdame tedavi olarak da idame I-II-III-IV olarak devam edilir⁶⁰.

2.10.3. Kİ-11 Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma Tedavisi (BFM-NHL 90 Protokolü)

Hodgkin benzeri ABHL'dan ve malign histiyositozdan, Hodgkin lenfomayı ayırt etmek gerekmektedir. Lenfomatoid papülöz ABHL ile birlikte görülebilmektedir. Tedavide 3 farklı strateji uygulanmaktadır. Strateji 1 de; evre I ve cerrahi olarak tam çıkarılan evre II hastalarında kullanılır. Sitoredüktif kemoterapi sonrasında 3 kür KURS A, B, A verilir. Strateji 2 de; evre III ve cerrahi olarak tam çıkarılamayan evre II hastalarında kullanılır. Sitoredüktif kemoterapi küründen sonra 6 kür KURS A ve B verilir. Strateji 3 de; evre IV veya multiple kemik tutulumu olan hastalarda kullanılır. Sitoredüktif kemoterapi küründen sonra 6 kür KURS AA, BB ve CC verilir⁶⁰.

2.10.4. Radyasyon tedavisi

NHL'da radyoterapi endike değildir. Lokal nükslerde kullanılabilir. Bazı vakalarda "Vena Cava Süperior Sendromu" gibi hızlı yanıt alınması gereken başlangıç tedavilerinde acil olarak RT kullanılabilir. Hastalığın başında MSS tutulum olan lenfoblastik lenfomalarda kranial RT yarar sağlamaktadır. Akut paraplejisi olan hastalarda tedavide RT fayda sağlamaktadır⁶⁰.

2.10.5. Cerrahi tedavi

Tanısal amaçla yeterli doku örneğini elde etmek için cerrahi işlem yapılabilir. Rutin uygulamada cerrahi işlem önerilmez. İleri evre lenfomalı hastalar cerrahi rezeksiyon için uygun değildir⁶⁰.

Nüksün yeri, tümör histolojisi, önceki tedavi veya tanıdan nükse kadar geçen süre ne olursa olsun nüks olması kötü bir prognoz göstergesidir. Nüksü olan hastalar önce remisyonun saplanması için etkili bir şekilde tedavi edilmelidir. Lenfoblastik lenfoma ve B-hücreli lenfoma tanıli hastalarda nüks durumunda; ifosfamid, karboplatin ve etoposid (VP-16) ile kemoterapi tedavisi verilmesi iyi bir remisyon genelde sağlanabilmektedir. Tam ya da çok iyi kısmi remisyonda kök hücre nakli ile konsolidasyon yapılabilir. Kemoterapiye dirençli olan hastalarda otolog kök hücre transplantasyonu yapılmasının yararı yoktur⁶⁰.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Çukurova üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk onkoloji polikliniğine ocak 2012-aralık 2020 yılları arasında NHL tanısı alan hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmadır. Bu hastalar Mayıs 2022'ye kadar takip edilmiştir. NHL tanısı alan hastalara; hastalığın alt tipine ve hastalığın evresine göre tedavi başlanmıştır. Tek merkez tedavi başarısı incelenmiştir.

Hastaların verileri retrospektif olarak hasta dosyalarından ve genel hastane veri sisteminden incelendi. Hasta dosyalarından; yaş, cinsiyet, histopatolojik tanı alt grupları, hastanın ilk ve son geliş tarihleri, relaps ve sağ kalım, takip süresi, hastalığın evresi, refrakte olma durumu, kitlenin yerleşim yeri, kemik iliği tutulumu durumu, verilen tedavi protokolü, tanı anındaki WBC (beyaz kan hücresi), LDH, ALT (Alanin Aminotransferaz), AST (Aspartat Aminotransferaz), HGB (hemoglobin), HTC (hematokrit), PLT (platelet) düzeyi, plevral efüzyon varlığı, asit varlığı, lenfadenopati ve hepatomegali varlığı, histopatolojik tanı örneklemesi için hangi yöntem kullanıldığı, radyoterapi alma durumu, ailede kanser öyküsü varlığı, kemoterapi komplikasyonu gelişme durumu, lösemik transformasyon, EBV pozitifliği, CD20 pozitifliği, kemik iliği nakli yapılma durumu ve tedaviye yanıtın nasıl değerlendirildiği incelendi.

Tedavisi tamamlanmadan başka merkeze giden ve tedaviye dış merkezde başlayıp hastanemizde devam eden hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

3.1. Histopatolojik değerlendirme

Hastaların tanı konulduğu zaman kullanılan NHL histopatolojik sınıflamasına göre rapor edilen sonuçlar kullanıldı.

Kitlenin yerleşim yeri: batın, toraks, nazofarinks, boyun, cilt,extremite ve MSS olarak gruplara ayrılmıştır. Hastalar St. Jude evrelemesine göre 4 evreye ayrılmıştır. MSS tutulumu; BT veya MR görüntülemelerde kitlenin veya leptomeningeal ya da kraniyal sinir tutulumunun gösterilmesiyle, lomber ponksiyon ile alınan beyin omurilik sıvısının sitolojik incelemesinde malign hücre tespit edilmesiyle pozitif olarak değerlendirilmiştir. Kemik iliği tutulumu: kemik iliği aspirasyonunda akım-sitometri incelemesinde veya patolojik incelemede malign hücre tespit edilmesiyle belirlenmiştir. Uygulanan kemoterapi protokolleri kaydedilmiştir.

Radyolojik ve/veya kemik iliği değerlendirmesindeki veriler kaydedilerek tedavi yanıtı belirlenmiştir. Hastalarda tanı anında olmayan ya da tedaviyle kaybolmuş olan bulguların tedavi sırasında veya sonrasında yeniden ortaya çıkması durumuna relaps (nüks) denilmiştir. Çalışmada hastalarda relaps olması ve hastaların exitus olması şeklinde iki farklı olay kaydedilmiştir. Genel sağ kalım analizleri yapılmıştır. Hastaların son durumları exitus ve hayatta olarak kaydedilmiştir.

3.2. Non- Hodgkin lenfoma tanılı hastaların merkezimizde tedavi sonrasında değerlendirilmesi

3.2.1. Lenfoblastik lenfoma

Evre I ve evre II de: 33. Günde kemik iliği yapılır, 66. Günde ve protokol M sonrası değerlendirme yapılır. İdamede haftada bir tam kan sayımı, ayda bir tam kan sayımı ve biyokimya bakılır. Tam remisyonda sorunsuz gidiliyorsa 2-3 ayda bir ve 6 ayda bir değerlendirme yapılır.

Evre III ve evre IV de: 33. Gün kemik iliği ve mini değerlendirme, 66. Gün , protokol M ve reindüksiyon sonrasında ana değerlendirme yapılmaktadır. İdamede haftada bir tam kan sayımı, ayda bir tam kan sayımı ve biyokimya bakılır. Tam remisyonda sorunsuz gidiliyorsa 3 ayda bir ana değerlendirme yapılır.

3.2.2. B hücreli non Hodgkin lenfoma

Grup A olan hastalara 1. COPAD sonrası mini değerlendirme, 2. COPAD sonrasında ana değerlendirme yapılır.

Grup B olan hastalara COP sonrası mini değerlendirme, COPADM2 ve CYM2 sonrası ana değerlendirme yapılır.

Grup C olan hastalara COP sonrası mini değerlendirme, COPADM2 , CYVE2 ve 4. İdame sonrasında ana değerlendirme yapılır.

3.2.3. Anaplastik büyük hücreli lenfoma

Her iki kür sonrasında ana değerlendirme yapılır. Tedavilerini tamamlamış tam remisyonda olan hastalarda tedavi kesiminden bir ay sonra değerlendirme yapılır. Birinci kontrolden 2 ay sonra ise ana değerlendirme yapılır. Tedaviye cevabı iyi olan

düşük riskli hastalar ilk yıl 2-3 ayda bir, 2. Yıl ise 3-4 ayda bir kontrole çağırılarak mini değerlendirme yapılır. Yüksek riskli hastalar ise ilk yıl genelde ayda bir, 2. Yıl 3 ayda bir kontrole çağırılıp mini değerlendirme yapılır. Tedaviden 2 yıl sonra kontrol aralıkları 6 ayda bir mini değerlendirme şeklinde olur. Tedaviden 5 yıl sonra ise tüm kontroller yılda bir defa mini değerlendirme şeklinde yapılır.

3.3. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Çocuk onkoloji bölümünde tanı konulan ve dış merkezde tanı konulmasına rağmen tedavisi merkezimizde başlanan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Tedavisi başka merkezde başlayıp takibini tarafımızda devam ettiren, tanı konulduktan sonra tedaviyi dış merkezde alan, tanı anındaki doku örneklerine ve verilerine dış merkeze gitme nedeniyle ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma için yaklaşık 113 hasta dosyası, incelendi. 23 hasta çalışmaya dahil edilmedi. 90 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.4. İstatistiksel değerlendirme

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum- maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sağkalım süresinin (overall survival ve relaps-free survival) demografik ve klinik değişkenler ile ilişkisini incelemeye Kaplan-Meier analizi altında Log-Rank testi yapıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

Örneklem yetersizliği nedeniyle istatistiksel analiz yapılırken bazı verilerde evre I-II-III birleştirilmiş tek bir sonuç verilmiştir..

3.5. Etik onay

Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.04.2022 tarihli 7 numaralı karar ile alınan onay tez danışmanı ve tez başlığı değişikliği sebebi ile 04.02.2023 tarihinde yeniden onaylanmıştır. (Bkz: EK-.....)

4. BULGULAR

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Polikliniğinde ocak 2012- aralık 2020 yılları arasında Non-Hodgkin Lenfoma tanısı alan ve tedavi verilen hastaların dosyaları incelendi. Çalışmaya 90 hasta dahil edildi. Bu hastaların 68'si (% 75,6) hayatta, 19'u (% 21,1) exitus, 3'ü (% 3,3) ise takip dışıdır. Hastaların 30'u (% 33,3) kız, 60'ı (% 66,7) erkekti (grafik 1)(tablo 5) .

4.1. Tanımlayıcı Analizler

Tablo 7 Non Hodgkin Lenfoma Tanılı Çocukların Demografik ve Klinik Özellikleri

HASTALARIN ÖZELLİKLERİ		n	%
CİNSİYET	KIZ	30	33,3
	ERKEK	60	66,7
YAŞ	10 YAŞ ALTINDA	58	64,4
	10 YAŞ ÜZERİ	32	35,6
AİLEDE KANSER ÖYKÜSÜ	VAR	12	13,3
	YOK	78	86,7
HİSTOLOJİK ALT TİP	LL* (T-B VE PREKÜRSÖR B HÜCRELİ LENFOMA)	28	31,1
	BL*	43	47,8
	YBBHL*	13	14,4
	ABH*L	6	6,7
EVRE	EVRE I	2	2,2
	EVRE II	10	11,1
	EVRE III	52	57,8
	EVRE IV	26	28,9
KEMİK İLİĞİ TUTULUMU	VAR	31	34,4
	YOK	59	65,6
PLEVRAL EFÜZYON	VAR	27	30
	YOK	63	70
ASİT	VAR	41	45,6
	YOK	49	54,4
LENFADENOPATİ	VAR	89	98,9
	YOK	1	1,1
HEPATOMEGALİ	VAR	58	64,4
	YOK	32	35,6
RELAPS	VAR	16	17,8
	YOK	74	82,2

*LL:LENFOBLASTİK LENFOMA, BB: BURKİTT LENFOMA, YBBHL: YAYGIN BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA, ABHL: ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA, MSS: MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ

Hastaların %64,4'ü 10 yaş altında idi. Hastaların sadece %13,3'ünde ailesinde kanser öyküsü olduğu saptandı. Çalışmaya alınan hastaların 64'üne (% 71,1) biyopsi, 11'ine (% 12,2) total kitle çıkarımı, 7'sine (% 7,8) parsiyel kitle çıkarımı yapıldığı tespit edildi. Çalışmaya alınan 90 hastanın 8'inin (% 8,9) dış merkezde tanı aldıktan hem sonra tarafımıza yönlendirilmiş ve ilk tedavileri tarafımızca başlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların histolojik alt tipleri incelendiğinde; 28 (%31,1)'inin LL, 43 (%47,8)'inin BL, 13 (%14,4)'ünün YBBHL, 6 (%6,7)'sının ise ABHL olduğu tespit edildi (grafik 2). Hastaalrın %13,3'ünün T hücreli lenfoma, %10'unun ise B hücreli lenfoma olduğu saptandı. İleri evre hastalık (evre III ve IV) görülme sıklığının daha fazla olduğu saptandı. Hastaların %2,2'sinin evre I, %11,1'inin evre II, %57,8'inin evre III, %28,9'unun ise evre IV olduğu tespit edildi (grafik 3).

Kemik iliği tutulumu hastaların %34,4'ünde, plevral efüzyon ise hastaların %30'un da mevcuttu. %45,6 hastada batında asit varlığı tespit edildi. Lenfadenopati ise %98,8 hastada mevcuttu. Fizik muayenede hepatomegali %64,4 hastada tespit edildi(tablo 6).

Tablo 8 Hastaların Laboratuvar Değerleri 1

LABORATUVAR DEĞERLERİ		n	%
ANEMİ	VAR	41	45,6
	YOK	49	54,4
BEYAZ KÜRE (WBC)	10000 ALTINDA	61	67,8
	10000 ÜZERİNDE	29	32,2
LDH	500 ALTINDA	65	72,2
	500 VE ÜZERİNDE	25	27,8
CD20	POZİTİF	27	30
	NEGATİF	63	70
EBV	POZİTİF	5	5,6
	NEGATİF	85	94,4

Hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde %45,6 hastada anemi tespit edildi. Hastaların %67,8’inde tam kan sayımında beyaz küre değeri 10000’in altında olduğu saptandı. Çalışmaya alınan hastaların %27,8’inde LDH değerinin 500 U/L ve üzerinde olduğu görüldü. Hastaların %30’unda CD20 pozitif ve %5,6’sında ise EBV pozitif tespit edildi (tablo 7).

Tablo 9 Hastaların Laboratuvar Değerleri 2

DEĞİŞKENLER	n=90
HGB* (%)	10.8±1.8 (6.0-15.0)
HTC*	32,3±5,14 (20-44)
BK*	12464,3±17251,3 (2400-99000)
PLT*	379666±165756,37 (64000-949000)
LDH*	740,9±1586,5 (116-12889)
SGOT*	44,5±44,1 (13-320)
SGPT*	30,1±23,1 (7-192)
Veriler ortalama±standard sapma, (min-maks) şeklinde özetlenmiştir. * LDH: laktat dehidrogenaz, HGT: hemoglobin, HTC: hematokrit, BK:beyaz küre, PLT: platelet-trombosit, SGOT: serum glutamik oksaloasetik transaminaz (AST) SGPT: serum glutamik pirüvik transaminaz (ALT)	

Hastaların geliş tam kan sayımında; hematokrit ortalaması 32,2±5,14 (min:20, maks:44), hemoglobin ortalaması 10,76±1,81 g/dL (min:6, maks:15), beyaz küre ortalaması 12464,33± 17251,33 10³/μL (min:2400, maks:99000 10³/μL), trombosit ortalaması 379666± 165756 (min:6400010³/μL, maks:94900010³/μL) olduğu saptandı (tablo 8).

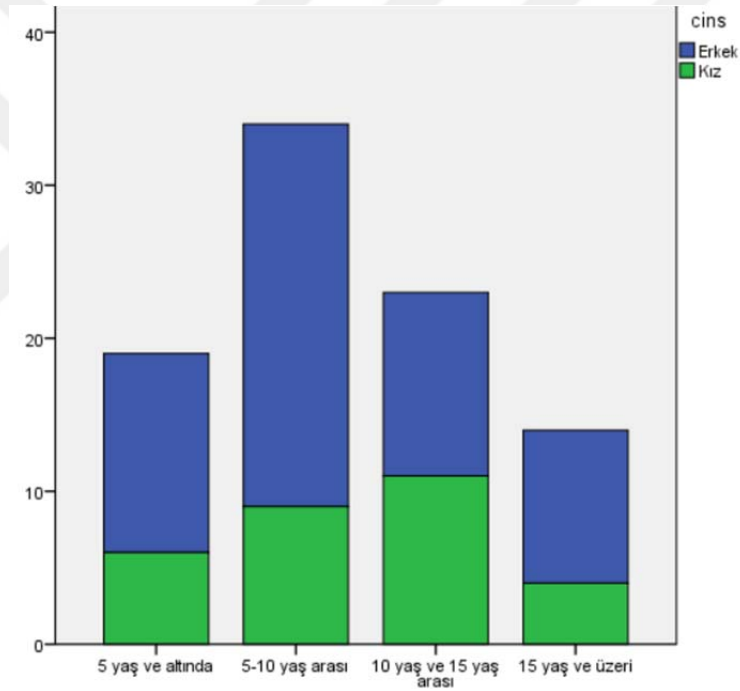
Hastaların karaciğer fonksiyon testleri incelendiğinde başvuru anındaki SGOT (AST) değeri ortalama $44,57 \pm 44,14$ U/L (min: 13 U/L , maks:320 U/L), SGPT (ALT) 'nin ortalama $30,1 \pm 23,1$ (min: 7 U/L, maks: 192 U/L) olduğu tespit edildi (tablo8)

Tablo 10 Hastalara verilen Tedavi Protokolleri ve Komplikasyonları

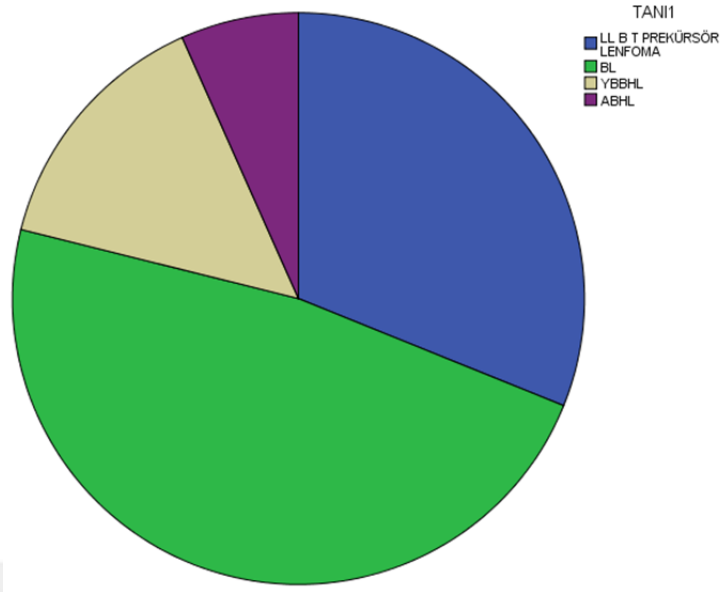
		N	%
TEDAVİ PROTOKOLÜ	BFM-NHL	23	25,6
	LMB-96 ORTA RİSK	29	32,2
	LMB-96 YÜKSEK RİSK	33	36,7
	BFM-NHL 90	5	5,6
RADYOTERAPİ	VAR	13	14,4
	YOK	77	85,6
KEMOTERAPİ KOMPLİKASYONU	FEN*	56	62,2
	HEPATOTOKSİSİTE	2	2,2
	RENAL TOKSİSİTE	1	1,1
	NÖBET	1	1,1
	KARDİAK TOKSİSİTE	2	2,2
	KOMPLİKASYON YOK	15	16,7
	FEN/HEPATOTOKSİSİTE	6	6,7
	FEN/NÖBET	5	5,5
	FEN/ KARDİAK TOKSİSİTE	1	1,1
	FEN/HEPATOTOKSİSİTE/ NÖBET	1	1,1
		1	1,1
KEMİK İLİĞİ NAKLİ	VAR	2	2,2
	YOK	88	97,8

Merkezimizde Non-Hodgkin Lenfoma tanılı çocuklara 4 farklı tedavi protokolü verilmektedir. Çalışmaya alınan hastaların 23'üne (%25,6) BFM-NHL tedavi protokolü, 29'una (%32,2) LMB-96 ORTA RİSK protokolü, 33'üne (%36,7) LMB-96 YÜKSEK RİSK protokolü, 5'ine (%5,6) ise BFM-NHL 90 tedavi protokolü verilmiştir. Hastaların 13'üne (%14,4) tedaviye radyoterapi eklendiği tespit edildi.

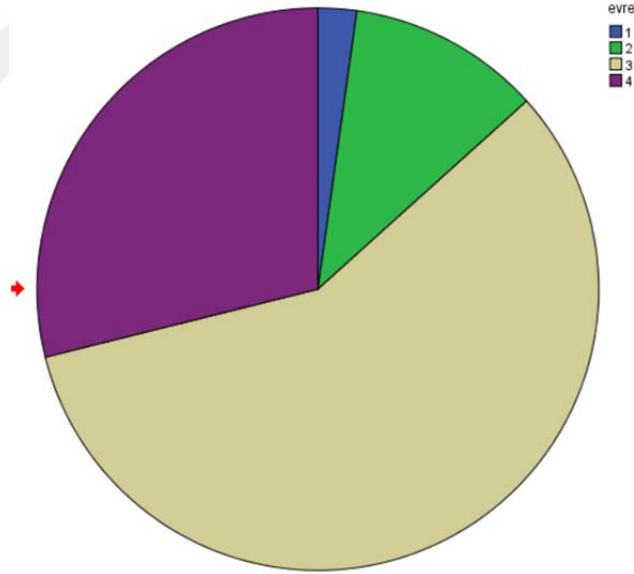
Kemoterapi sonrası hastaların 69'unda febril nötropeni görülmüştür. hastaların %2,2'sinde hepatotoksisite, %1,1'inde renal toksisite, %1,1'inde nöbet, %2,2'sinde kardiak toksisite görüldüğü saptandı. Hastaların sadece 15'inde (%16,7) kemoterapi tedavisi sonrasında herhangi bir komplikasyon görülmemiştir. Çalışmaya dahil edilen 90 hastanın 2'sine (%2,2) kemik iliği nakli yapıldığı saptandı(tablo 9).



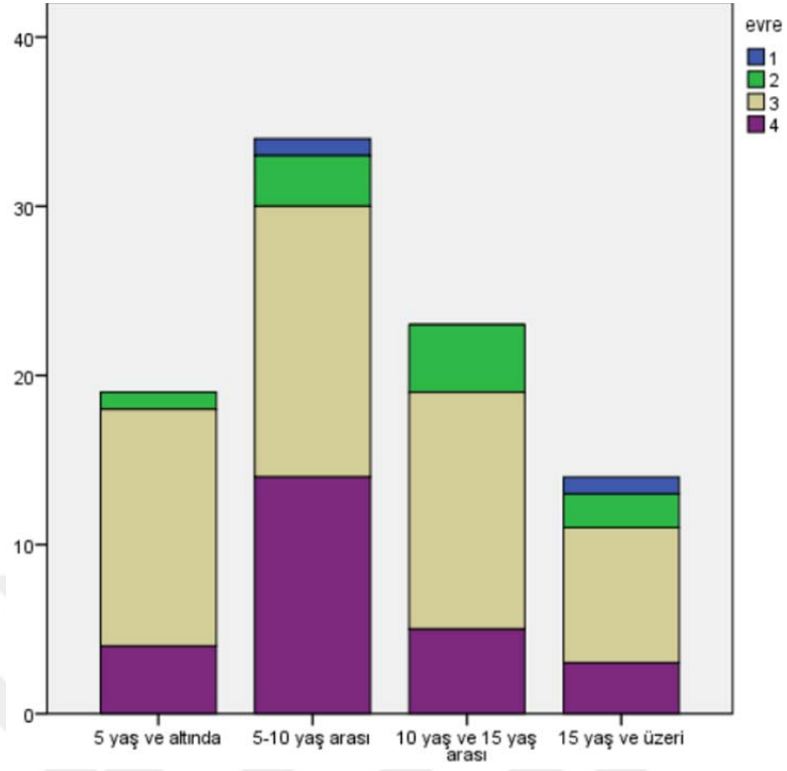
Şekil 1. Yaş Farklılığına Göre Cinsiyet Dağılımı



Şekil 2. Histolojik Alt Tipe Göre Hasta Dağılımı



Şekil 3. Hastaların Evrelerine Göre Dağılımı.



Şekil 4. Yaşa göre Evre Dağılımı

Tablo 11. Evrelerine Göre Hasta Verileri

DEĞİŞKEN	EVRE I-II-III (N) (SAYI)	EVRE IV	P DEĞERİ	DEĞİŞKEN	EVRE I-II-III (N) (SAYI)	EVRE IV	P DEĞERİ
YAŞ				HEPATOMEGALİ	38	20	0,090
10 >	35	18	0,150	VAR	26	6	
10 ≤	29	8		YOK			
CİNSİYET				LDH			
KIZ	23	7	0,286	600 U/L >	54	17	0,046
ERKEK	41	19		600 U/L ≤	10	9	
RELAPS				LDH 2			
VAR	7	9	0,011	1000 U/L>	57	19	0,061
YOK	57	17		1000 U/L≤	7	7	
KEMİK İLİĞİ TUTULUMU				LDH 3			
VAR	14	17	<0,001	300 U/L ≥	33	6	0,029
YOK	50	9		300-600 U/L	21	11	
PLEVRAL EFÜZYON				600 <	10	9	
VAR	21	6	0,258	AİLEDE KANSER ÖYKÜSÜ			
YOK	43	20		VAR	5	7	0,022
ASİD				YOK	59	19	
VAR	28	13	0,379	CD 20			
YOK	36	13		VAR	19	8	0,555
				YOK	45	18	
				EBV			
				VAR	2	3	0,143
				YOK	62	23	

Çalışmaya alınan hastaları Evre I-II-III olanlar, evre IV'e göre kıyaslaması yapıldı. Evre I-II-III olan hastaların 35'i 10 yaş altında, 29 'u ise 10 yaş ve üzerindeydi, evre IV ile takipli olan hastaların ise 18 'i 10 yaş altında, 8'i ise 10 yaş ve üzerinde olduğu saptandı ($p=0,150$). Evre IV ile takipli hastaların %26,9'u kız idi. Evre I-II-III ile takipli hastaların ise % 35,9'unun kız olduğu saptandı ($p=0,286$). Evre değişikliği ile cinsiyet ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulamadı.

Evre I-II-III olan hastaların %10'u ve evre IV ile takipli hastaların ise % 34,6'sında relaps tespit edildi ($p=0,011$). İleri evrede olma ile relaps gelişmesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. Evre I-II-III ile takipli hastaların %21,8'inde kemik iliği tutulumu varken evre IV ile takipli hastaların ise % 65,3'ünde kemik iliği tutulumu tespit edildi($p<0,001$). Kemik iliği tutulumu ile ileri evrede olma arasında istatistiksel anlamlılık tespit edildi.

Çalışmaya alınan hastalarda plevral efüzyonu olanların % 12,5'unun evre IV ile takipli olduğu saptandı ($p=0,258$). Asid tespit edilen hastaların ise %31,7'sinin ($p=0,379$), hepatomegalisi olan hastaların ise %34,4'ünün ($p=0,090$) evre IV olduğu tespit edildi. Asid ve/veya hepatomegalisi olan hastaların ileri evrede olması ile ilgili istatistiksel anlamlı ilişki kurulamadı.

Hastaların geliş LDH değeri bulundukları evrelere göre kategorize edildiğinde ise; LDH değeri 600 U/L altında olan hastaların % 76'sının evre I-II-III olduğu, %23,9'unun ise evre IV iken LDH değeri 600 U/L ve üzerinde olan hastaların %52,6'sının evre I-II-III olduğu, %47,3'ünün ise evre IV olduğu tespit edildi ($p=0,046$). LDH değerinin normal değer 2 katından fazla olmasıyla ileri evre olma arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttur.

Hastanemiz laboratuvarında LDH değeri üst sınırı 300 U/L olması nedeniyle LDH değeri kategorize edildi. LDH değeri 300 U/L ve altında olan hastaların %84,6'sının evre I-II-III olduğu, %15,3'ünün ise Evre IV olduğu saptandı. LDH normal değeri ile 2 katı arasında olan hastaların %65,6'sının evre I-II-III olduğu, %34,3'ünün ise evre IV olduğu saptandı. LDH değerinin normal değerin 2 katından fazla olan hastaların % 52,6'sının evre I-II-III olduğu , %47,3'ünün ise evre IV olduğu tespit edildi ($p=0,029$). LDH değerinin normalin 2 katı ve üzerinde olması ile ileri evrede olma arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi.

Aile öyküsü pozitif olan hastaların %41,6'sının evre I-II-III olduğu tespit edildi (p=0,022). CD20 pozitif olan hastaların %70'inin (p=0,555), EBV pozitifliği olan hastaların ise %40'ının (p=0,143) evre I-II-III olduğu saptandı. Aile öyküsü pozitif olan hastaların ileri evrede olması arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilirken EBV ve CD20 pozitifliği ile ileri evrede olma arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi.

4.2. Genel Sağ Kalım Analizleri Sonuçları

Tablo 12. Genel Sağ Kalım Analizi Sonuçları

DEĞİŞKENLER	TOPLAM SAYI/ EXİTUS SAYISI	OS (GENEL SAĞ KALIM) (%)			P DEĞERİ
		3 YIL	5 YIL	10 YIL	
RELAPS					P=0,017
VAR	15/7	%68	%52	%52	
YOK	75/12	%83	%83	%83	
CİNSİYET					
KIZ	30/5	%83	%83	%83	P=0,458
ERKEK	60/14	%79	%75	%75	
YAŞ					
10 YAŞ ≥	58/14	%79	%74	%74	P= 0,322
10 YAŞ <	32/5	%85	%85	%85	
HİSTOLOJİK ALT TİP					
LL (B-T hücreli lenfoma ve prekürsör B hücreli lenfoma)	24/6	%79	%74	%74	P=0,980
BL	41/9	%78	%78	%78	
YBBHL	13/3	%85	%74	-	
ABHL	6/1	%85	%74	-	

EVRE					
EVRE I	2/0	%100	%100	%100	<i>P=0,223</i>
EVRE II	10/0	%100	%100	%100	
EVRE III	52/11	%82	%77	%77	
EVRE IV	28/8	%69	%69	%69	
EVRE BİRLEŞİMİ					
EVRE I ve II	12/0	%100	%100	%100	<i>P=0,070</i>
EVRE III ve IV	78/19	%78	%73	%73	
KEMİK İLİĞİ TUTULUMU					
VAR	31/10	%68	%68	%68	<i>P=0,068</i>
YOK	59/9	%88	%82	%82	
TEDAVİ PROTOKOLÜ					<i>P=0,345</i>
BFM-NHL	23/6	%78	%72	%72	
LMB-96 ORTA RİSK	29/3	%89	%89	%89	
LMB-96 YÜKSEK RİSK	33/8	%78	%75	%75	
BFM NHL 90	5/2	%60	%60	%60	
PLEVRAL EFÜZYON					
VAR	27/4	%85	%85	%85	<i>P=0,340</i>
YOK	63/15	%79	%74	%74	
ASİT VARLIĞI					
VAR	41/12	%73	%70	%70	<i>P=0,090</i>
YOK	49/7	%87	%85	%84	

HEPATOMEGALİ					
VAR	58/15	%75	%72	%72	<i>P=0,141</i>
YOK	32/4	%90	%86	%86	
ANEMİ					
VAR	41/9	%80	%77	%77	<i>P=0,888</i>
YOK	49/10	%81	%78	%78	
BEYAZ KÜRE					
10000≥	61/10	%85	%82	%82	<i>P=0,127</i>
10000<	23/9	%72	%68	%68	
LDH DEĞERİ					
500>	65/11	%85	%81	%81	<i>P=0,130</i>
500≤	25/8	%69	%69	%69	
AİLEDE KANSER ÖYKÜSÜ					
VAR	12/2	%82	%82	%82	<i>P=0,622</i>
YOK	78/17	%80	%78	%78	
CD20					
VAR	27/6	%81	%77	%77	<i>P=0,922</i>
YOK	63/13	%80	%78	%78	

Çalışmamızda; relaps olan 15 hastanın 3 yıllık genel sağ kalımı ortalama %68, 5 yıllık genel sağ kalımı ortalama %52, 10 yıllık sağ kalımı ortalama %52 olduğu saptandı. Relaps olmayanların 3-5-10 yıllık genel sağ kalımının ortalama %83 olduğu tespit edildi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0,017$) (şekil 1).

Çalışmaya alınan erkeklerin 3-5 ve 10 yıllık sağ kalımı ortalama sırayla %79- %75- %75 olarak tespit edilirken, kızların ise 3-5-10 yıllık sağ kalım ortalama %83

olduğu saptandı. Cinsiyet farklılığı ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi($p=0,458$). 10 yaş ve altında olan hastaların 3-5-10 yıllık genel sağ kalımı ortalama sırayla %79-%74-%74 olduğu tespit edilmiştir. 10 yaş üzerindeki hastaların ise 3-5-10 yıllık genel sağ kalımları ortalama %85 olarak tespit edildi. Yaş ile sağ kalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki kurulamadı ($p=0,322$).

Histolojik alt tipler incelendiğinde lenfoblastik lenfoma tanılı hastaların 3-5 ve 10 yıllık sağ kalımları sırayla %79-%74-%74 olduğu tespit edildi. BL tanılı hastaların 3-5 ve 10 yıllık sağ kalımları ortalama %78 iken YBBHL tanılı hastaların ise 3 ve 5 yıllık sağ kalımları sırayla %85 ve %74 olduğu saptandı. ABHL tanılı hastaların 3 ve 5 yıllık sağ kalımları sırayla %85 ve %74 olduğu belirlendi YBBHL ve ABHL tanılı hastaların 10 yıllık sağ kalımlarına ulaşmak için örnekleme daha uzun süre takip etmek gereklidir. Histolojik alt tip ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır($p=0,223$).

Exitus olan hastaların hiçbiri evre I veya evre II değildi. Exitus olanların %78,8inin evre III, %69,2'sinin ise evre IV ile takipli olduğu bulundu. Örneklemimizin küçük olması nedeniyle ileri evrede olma ile exitus olma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamadı ($p=0,223$). Yeni yapılan istatistik analizinde ise; evre I-II'deki hastalarda 3-5-10 yıllık sağ kalım %100 , evre III-IV'deki hastalarda 3-5-10 yıllık sağ kalım sırayla %78-%73-%73 olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,070$).

LDH değeri tümör yükünü göstermesi nedeniyle önemli bir prognostik göstergedir. İlk başvuru anında LDH 500U/L altında olan hastaların 3-5 ve 10 yıllık genel sağ kalımları sırayla %85-%81-%81 olduğu tespit edildi. Başvuru anında LDH 500U/L ve üzerinde olan hastaların genel sağ kalımları 3-5 ve 10 yıllık %69 olduğu saptandı. LDH yüksekliği ve genel sağ kalımda iyileşme arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır ($p=0,130$) . LDH değeri 1000 U/L altında olan 76 hastanın 13 (%17,1)'ü ve LDH değeri 1000 U/L ve üzerinde olan 14 hastanın 6 (%42,8)'sının exitus olduğu tespit edildi. LDH artışı ile exitus olma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulmuştur ($p=0,026$). LDH 1000 U/L altında olan hastaların 3-5-10 yıllık sağ kalımları sırayla %85-%81-%81 iken LDH değeri 1000 U/L ve üzerinde olan hastaların 3-5-10 yıllık sağ kalımları sırayla %57-%57-%57 olduğu tespit edildi. (şekil 2)

Çalışmaya alınan hastaların 31'inde kemik iliği tutulumu görülürken bu hastaların 10'unun exitus olduğu saptandı. 3-5-10 yıllık sağ kalımlara bakıldığında ortalama %68 olarak bulunulurken kemik iliği tutulumu olmayanların 3-5-10 yıllık sağ kalımları sırayla %88-%82-%82 olduğu tespit edildi. Kemik iliği tutulumu olan hastalarla olmayanlar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi($p=0,068$).

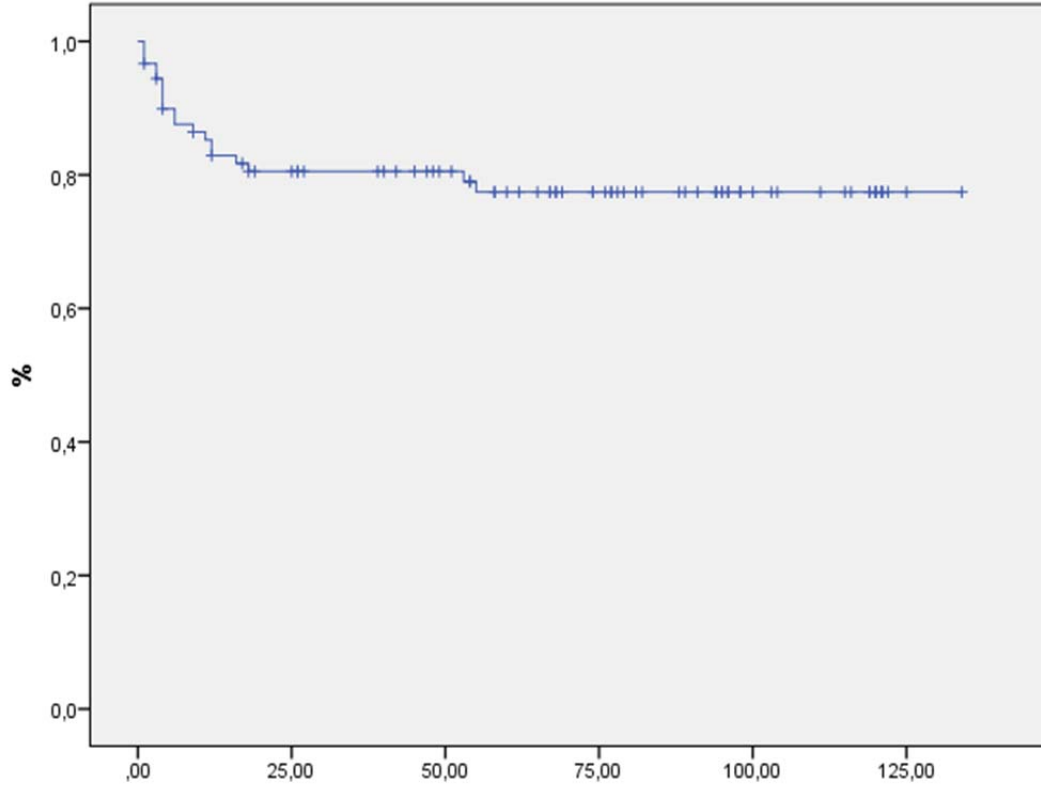
Tedavi protokollerine bakıldığında; BFM-NHL tedavisini alan hastaların 3-5-10 yıllık sağ kalımları sırayla %78-%72-%72, LMB-96 ORTA RİSK tedavisi verilen hastaların 3-5-10 yıllık sağ kalımları ortalama %89, LMB-96 YÜKSEK RİSK tedavisi verilen hastaların 3-5-10 yıllık sağ kalımları sırayla %78-%75-%75 ve BFM-NHL90 tedavisi alan hastaların ise 3-5 yıllık sağ kalımları ortalama %60 olarak tespit edildi. hastalara verilen tedavi protokolleri ile exitus olma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,345$).

Plevral efüzyonu olan hastaların 3-5-10 yıllık sağ kalımları ortalama %68 iken plevral efüzyonu olmayanların ortalama 3-5-10 yıllık sağ kalımları sırayla %88-%82-%82 olduğu tespit edildi. Plevral efüzyonun olmasıyla exitus olma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,340$).

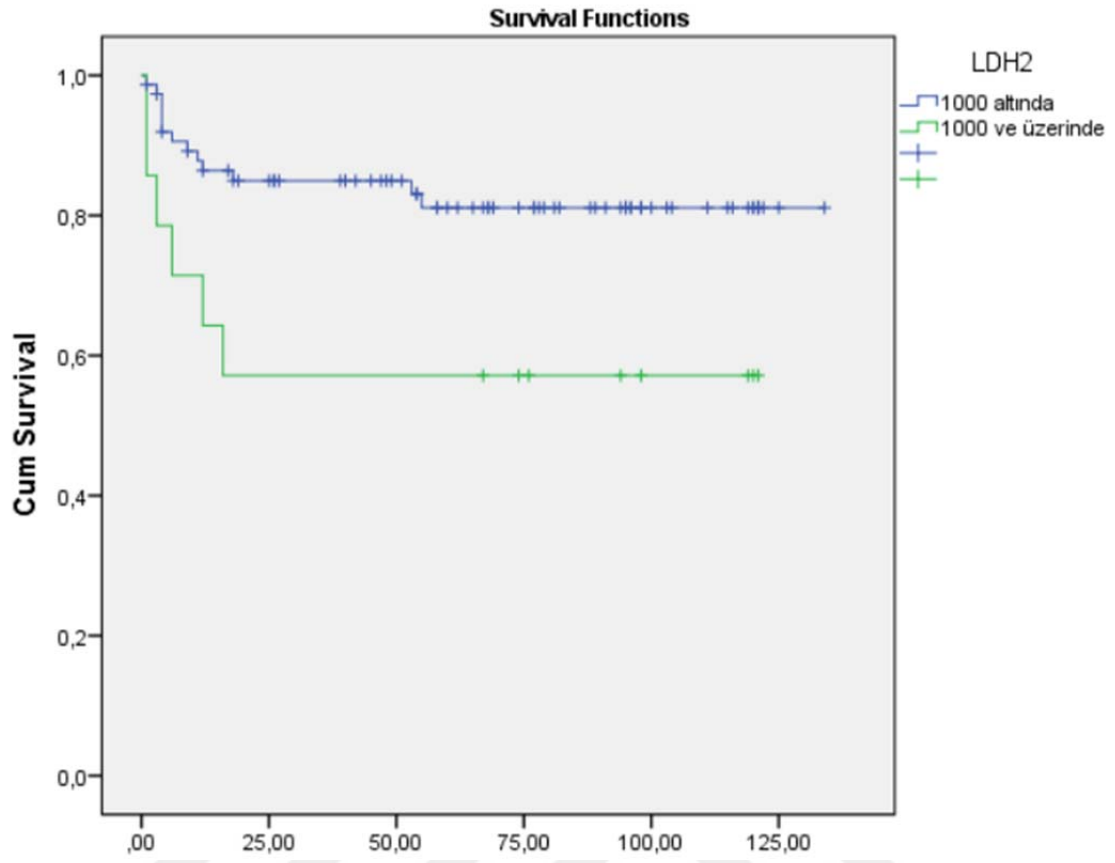
Asit varlığı tespit edilen hastaların 3 yıllık sağ kalımları %73 iken 5 ve 10 yıllık sağ kalımları %70 olduğu saptandı ($p= 0,090$). Fizik muayenede hepatomegali varlığında 3 yıllık sağ kalım %75 iken 5 ve 10 yıllık sağ kalım %72 olduğu tespit edildi. hepatomegali tespit edilmeyen hastalarda ise 3-5-10 yıllık sağ kalım sırayla ortalama %90-%86-%86 olduğu tespit edildi($p=0,141$). Asit varlığı ya da hepatomegali varlığı ile exitus olma arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

Anemi tespit edilen 41 hastanın 3 yıllık sağ kalımı %80 iken 5 ve 10 yıllık sağ kalımı %77 tespit edilmiştir ($P=0,888$). Tanı anında beyaz küresi 10000'in üzerinde olan hastaların 3-5-10 yıllık sağ kalımları sırayla %72-%68-%68 olarak bulunurken beyaz küresi 10000 ve altında olan hastaların 3-5-10 yıllık sağ kalımları sırayla %85-%82-%82 olarak tespit edildi($p=0,127$). Anemi varlığı ya da beyaz küre değeri ile exitus olma arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

CD20 pozitifliği olan hastaların 3 yıllık sağ kalımı %81 iken 5 ve 10 yıllık sağ kalımı %77 bulunmuştur. CD20 negatif olan hastaların 3 yıllık sağ kalımı %80 ise 5 ve 10 yıllık sağ kalımı %78 bulunmuştur. CD20 pozitifliği ile exitus olma arasında istatistiksel anlamlı ilişki kurulamamıştır ($p=0,922$).



Şekil 5. NHL Hastalarının Genel Sağkalım Grafiği (AY)



Şekil 6. LDH Değeri 1000 U/L Altında Olan ile 1000 U/L ve Üzerinde Olan Hastaların Genel Sağ Kalımı (OS)

Tablo 13. Evrelere Göre Laboratuvar Verileri

DEĞİŞKEN	EVRE I-II-III			EVRE IV			P DEĞERİ
	ORTALAMA	N (SAYI)	STD. SAPMA	ORTALAMA	N (SAYI)	STD. SAPMA	
EFS*	58,7	64	40,5	47,3	26	47,2	0,176
OS*	62,7	64	40	55,6	26	45,2	0,496
HTC*	32,5	64	4,9	31,5	26	5,7	0,526
HGB*	10,8	64	1,7	10,4	26	1,96	0,346
BK*	8746,25	64	5533,32	21616,54	26	29322,8	0,010
PLT*	401015	64	159201	327115	26	172924	0,065
LDH*	486	64	532	1367	26	2769,6	0,024
AST*	41,5	64	37,5	51,96	26	57,44	0,081
ALT*	31,28	64	26	27,23	26	12,8	0,722
YAŞ	108	64	55,7	101,8	26	49,9	0,643

*OS:OVERALL SURVIVAL (GENEL SAĞ KALIM), EFS:EVENT FREE SURVIVAL (OLAYSIZ SAĞ KALIM), HTC: HEMATOKRİT, HGB:HEMOGLOBİN, BK. BEYAZ KÜRE, PLT: PLATELET, LDH: LAKTATDEHİDROJENAZ, ALT: ALANİN AMİNOTRANSFERAZ, AST: ASPARTAT AMİNOTRANSFERAZ

Evre I-II ve III birleştirildiğinde; EFS (event free survival) ortalama 58,7 ay bulunurken evre IV için EFS ortalama 47,3 ay olduğu saptandı. Evre değişikliği ile EFS arasında istatistiksel anlamlı ilişki kurulamadı (p=0,176). Evre I-II-III için ortalama OS (overall survival) 62,7 ay iken, evre IV için ortalama OS 55,6 ay olduğu tespit edildi. bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,496).

Hastaların geliş tam kan sayımı incelendiğinde; evre I-II-III için ortalama hemoglobin değeri 10,8 g/dL iken evre IV için ortalama 10,4 g/dL olduğu tespit edildi (p=0,346). Evre I-II-III için ortalama hematokrit değeri %32,5 iken evre IV için %31,5 olduğu saptandı (p=0,526). Platelet değerlerine bakıldığında evre I-II-III için ortalama 401015 10³/mm³ iken evre IV için ortalama 327115 10³/mm³ olduğu saptandı (p=0,065). evre I-II-III için ortalama beyaz küre 8746 10³/mm³ iken evre IV için ortalama 21616 10³/mm³ olduğu tespit edildi (p=0,010). İleri evrede beyaz küre değerinin daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu fakat ileri evre ile hemoglobin, hemotokrit ve platelet değerlerinin yüksekliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki kurulamadı.

Çalışmaya alınan hastaların ilk tanındaki biyokimya değerleri incelendiğinde ise; LDH değeri evre I-II-III için ortalama 486 U/L iken evre IV için 1367 U/L bulundu ($p=0,024$). İleri evrede olma ile LDH yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Evre I-II-III için AST ve ALT değerleri ortalama sırayla 41,5/ 31,28 U/L iken evre IV için sırayla ortalama 51,96/ 27,23 U/L olduğu tespit edildi (p değerleri sırayla 0,081/ 0,722).

4.3. Relaps Olma Durumuna Göre Hasta Verileri

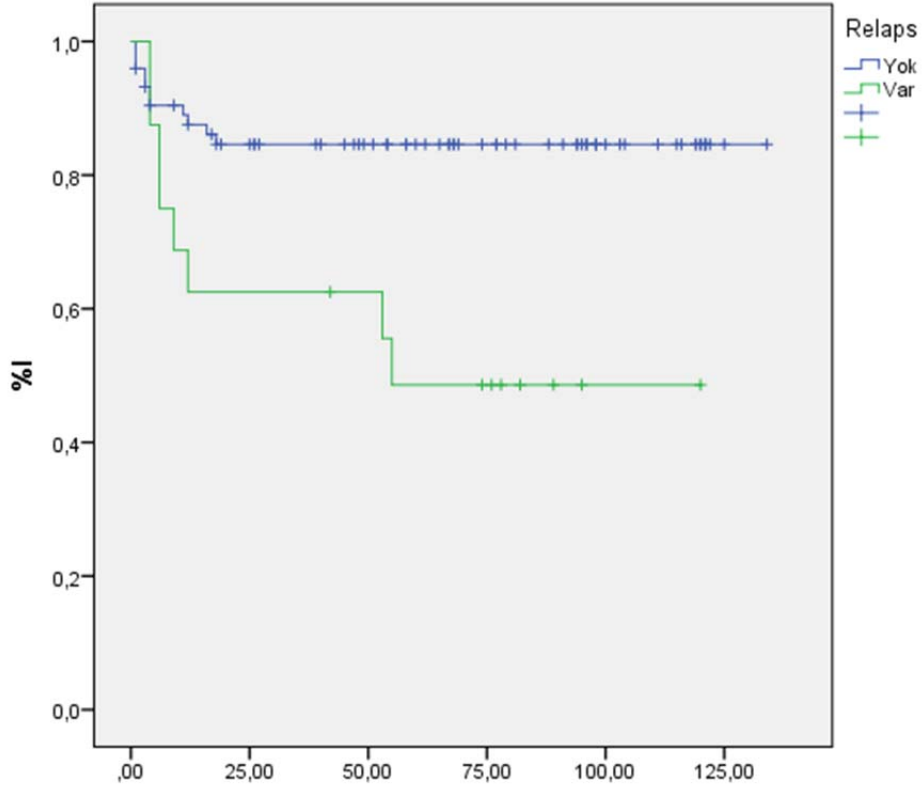
Tablo 14. Relaps Olan Hastaların Verileri

DEĞİŞKENLER	TOPLAM SAYI/ RELAPS SAYISI	P DEĞERİ
CİNSİYET		
KIZ	30/3	P= 0,141
ERKEK	60/13	
YAŞ		
10 >	53/10	P= 0,487
10 ≤	37/6	
HİSTOLOJİK ALT TİP		
LL(B-T-PREKÜRSÖR LENFOMA)	28/6	P=0,654
BL	43/8	
YBBHL	13/2	
ABHL	6/0	
HİSTOLOJİK ALT TİP 2		
T HÜCRELİ LENFOMA	12/4	P=0,135
B HÜCRELİ LENFOMA	78/12	

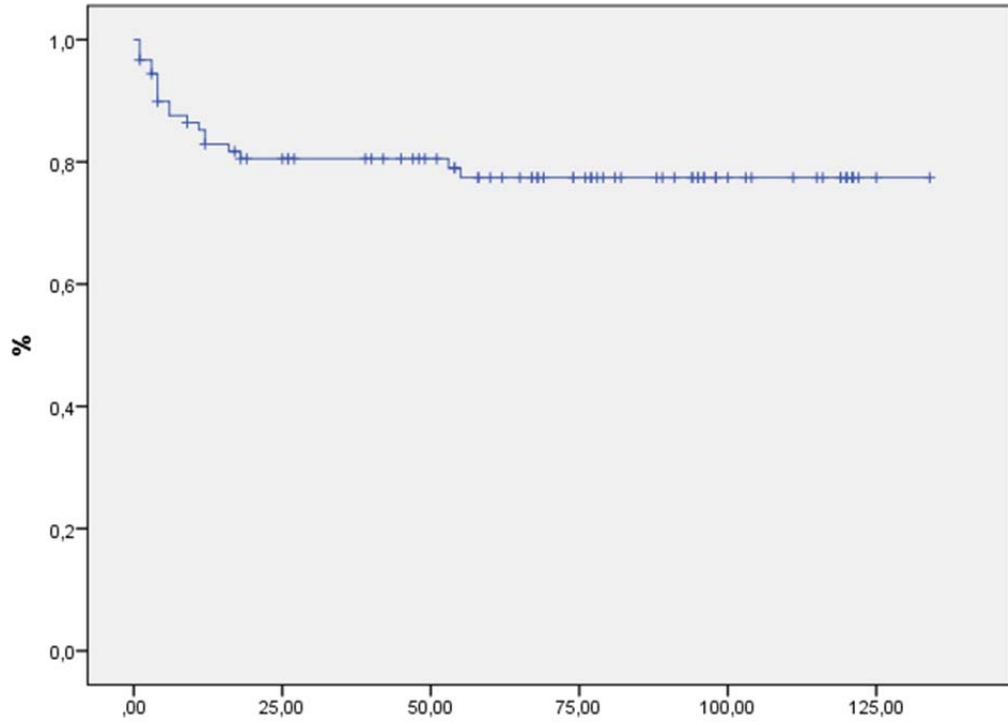
SONUÇ		
EX	19/8	P=0,007
HAYATTA	68/8	
TAKİP DIŞI	3/0	
EVRE		
EVRE I	2/0	P=0,040
EVRE II	10/0	
EVRE III	52/7	
EVRE IV	26/9	
KEMİK İLİĞİ TUTULUMU		
VAR	31/10	P=0,012
YOK	59/6	
PLEVRAL EFÜZYON		
VAR	27/5	P=0,561
YOK	63/11	
ASİD		
VAR	41/11	P=0,038
YOK	49/5	
LENFADENOPATİ		
VAR	89/16	P=0,822
YOK	1/0	
HEPATOMEGALİ		
VAR	58/12	P=0,251
YOK	32/4	

LDH DEĞERİ 1		
500 U/L ALTINDA	65/9	P=0,105
500 U/L VE ÜZERİNDE	25/7	
LDH DEĞERİ 2		
1000 U/L ALTINDA	76/11	P=0,69
1000 U/L VE ÜZERİNDE	14/5	
AİLEDE KANSER ÖYKÜSÜ		
VAR	12/3	P=0,361
YOK	78/13	
CD 20		
VAR	27/4	P=0,439
YOK	63/12	
EBV		
VAR	5/0	P=0,367
YOK	85/16	

Relaps olan hastaların ortalama 68 ay olaysız sağ kalımı (EFS) varken, relaps olmayan hastaların ortalama 114 ay olaysız sağ kalımı (EFS) vardı. Relaps olan hastaların genel sağ kalımı ortalama 106 ay idi. Relaps olan hastaların olaysız sağ kalımı ortalama 3 yıl %73, 5 yıl %70, 10 yıl %66 olarak saptandı.



Şekil 7. Relaps Olan ve Olmayan Hastaların OS (AY)



Şekil 8. NHL Hastalarının Genel Sağ Kalım Grafiği (AY)

Çalışmaya alınan 90 hastanın 16'sında relaps görüldü. Hastaların 13'ünü erkek, 3'ünün ise kız olduğu saptandı. Relaps olan hastaların 2 (%12,5)'sinin tanısı lenfoblastik lenfoma, 8 (% 50)'inin tanısı Burkitt lenfoma, 2(%12,5)'sinin tanısı YBBHL, 4 (% 25)'ünün tanısının ise T hücreli lenfoma olduğu tespit edildi. Histolojik alt tip ile relaps olma arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p=0,369$). Relaps olan hastaların 8 (%50)'inin exitus , diğer kalan 8 (%50)'inin ise hayatta olduğu tespit edildi. Böylece relaps olma ile exitus olma arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi ($p=0,007$).

Evre I ve evre II ile takip edilen toplam 12 hastanın hiç birinde relaps görülmedi. Bunun aksine evre 3 ile takipli 52 hastanın 7(%13,4)'sinde ve evre IV ile takipli 26 hastanın 9(%34,6)'unda relaps görüldü. İleri evrede olanlarda relapsın daha çok görüldüğü tespit edildi bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,040$).

Kemik iliği tutulumu olan hastaların 10 (%32,2)'unda ve kemik iliği tutulumu olmayan hastaların 6 (%10)'sında relaps saptandı ($p=0,012$). Plevral efüzyonu olan hastaların 5 (%18,5)'inde ve plevral efüzyonu olmayan hastaların 11 (%17,4)'inde relaps tespit edildi ($p=0,561$). Kemik iliği tutulumu ile relaps olma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki varken plevral efüzyon ile relaps olma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.

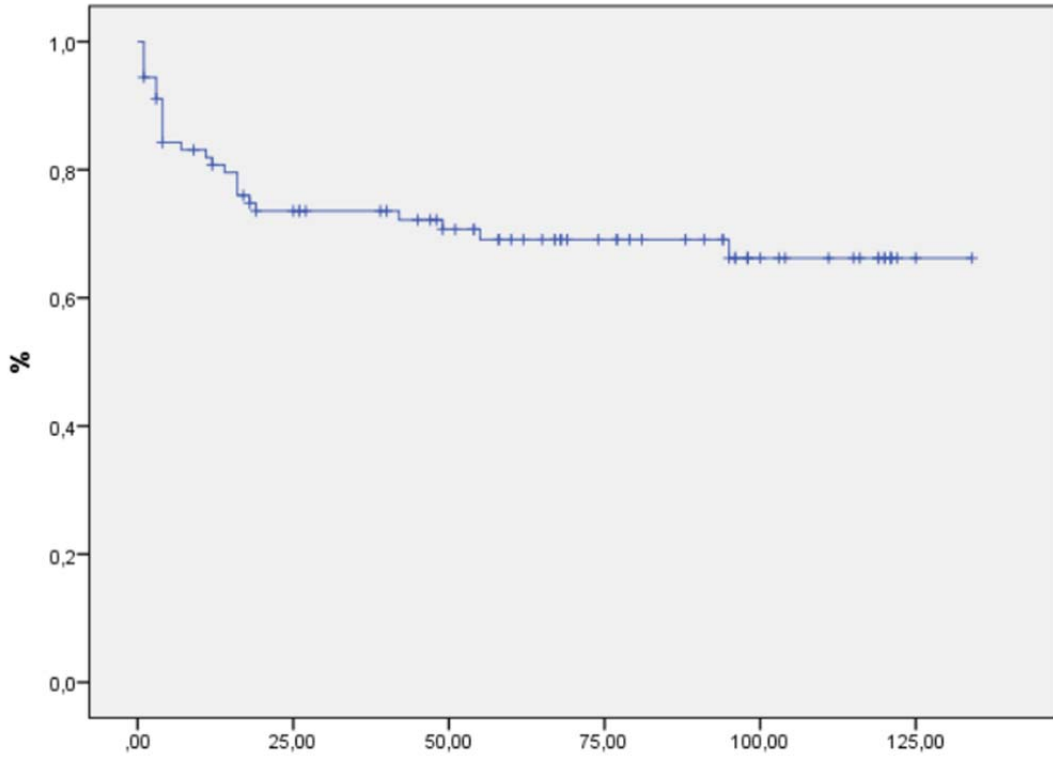
Çalışmaya alınan hastaların 41'inde asit tespit edildi. Bu hastaların 11 (%26,8)'inde relaps tespit edildi ($p=0,038$). Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmadaki 90 hastanın 89'unda lenfadenopati mevcuttu. Bu hastaların 16 (%17,9)'sında relaps tespit edildi. lenfadenopati varlığı ile relaps olma arasında istatistiksel anlamlılık yoktu ($p=0,822$). Hepatomegali tespit edilen hastaların 12 (%20,6)'sinde relaps saptandı. Hepatomegali varlığı ile relapsa yatkınlık arasında istatistiksel anlamlılık bulunamadı ($p=0,251$).

LDH değeri 500 U/L altında olan 65 hastanın 9 (%13,8)'unda ve LDH değeri 500 U/L ve üzerinde olan 25 hastanın 7 (%28)'sinde relaps saptandı ($p=0,105$). LDH değeri 1000 U/L altında olan 76 hastanın 11(%14,4)'inde ve LDH değeri 1000 U/L ve üzerinde olan 14 hastanın 5(%35,7)'inde relaps tespit edildi ($p=0,069$). LDH değeri ile relaps olma arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Hastaların 12'sinde ailede kanser öyküsü olduğu öğrenildi. Bu hastaların 3 (%25)'ünde relaps tespit edildi ($p=0,361$). Ailede kanser öyküsü varlığı ile relaps olma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur.

Tanı anında hastaların %3,3'ünde kemik iliğinde %25 ve üzerinde blastik hücre saptandı. Fakat relaps olan 16 hastanın 5 (%31,3)'ünde ilk tanı anında kemik iliğinde %25'in altında blastik hücre olmasına rağmen relapslar lösemik transformasyon şeklinde olmuştur.

CD20 pozitifliği olan 27 hastanın 4 (%14,8)'ünde relaps tespit edildi ($p=0,439$). EBV pozitifliği olan 5 hastanın hiç birinde relaps tespit edilmedi ($p=0,367$). CD20 ve EBV pozitifliği ile relaps olma arasında istatistiksel anlamlı ilişki kurulamadı.



Şekil 9. NHL Hastalarının Olaysız Sağ Kalım Grafiği (AY)

5. TARTIŞMA

Amerika’da BL insidansı için yapılan bir çalışmada tespit edilen vakaların % 79’u erkek ve tanı yaşı ortalama 7,8 yıl olarak saptandı⁶¹. Oliveira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 140 hastanın tanı anındaki yaşı medyan 6,4 yıl olarak bulunurken , toplam 140 hastanın 101 tanesinin erkek olduğu tespit edildi⁶². Sevinir B. ve arkadaşlarının çalışmasında; tanı yaşı medyan 8,6 yıl ve hastaların % 24,6’sı 12 yaşından büyük bulunurken hastaların % 81’i erkek idi⁶³. Cunha K. ve arkadaşlarının çalışmasında tanı anındaki medyan yaş 4,7 idi ve medyan takip süresi 35 ay idi⁶⁴. Bizim çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalara benzer olarak incelenen 90 hastanın % 66,7’si erkekti ve hastaların tanı anındaki medyan yaşı 8 yaş olarak tespit edildi.

Non-Hodgkin Lenfoma tanısı ile takipli hastalarda hastalığın yerleşim yerine göre başvuru yakınmaları değişiklik göstermektedir. Oliveira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; NHL’nin ne sık batında kitle şeklinde olduğu (% 41,4’ünde) görülürken ikinci sıklıkla lenfadenopati (% 32’sinde) ile hastalığın ön planda kendini gösterdiği saptandı. Ayrıca, sadece 5 hastada birden fazla tutulum yeri tespit edildi⁶². Sevinir B. ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların % 39’unda batında kitle tespit edilmesiyle en sık bulgu olduğu ve hastaların en sık başvuru şikayetinin % 57 ile lenfadenopati olduğu görüldü⁶³. Literatürde abdominal yerleşimin % 39-53.2 ,mediastinal yerleşimin % 11.9 - 24.6 sıklığında olduğu bildirilmektedir⁶⁵. Mbulaiteye S. ve arkadaşlarının çalışmasında ; BL en sık % 56 oranında lenf düğümlerinde, % 21 oranında batında kitle şeklinde ve % 14 olarak da kemik iliği tutulumu ile ortaya çıktığı görülmüştür⁶⁶. Bizim çalışmamızda ise en sık klinik bulgu % 98,9 ile lenfadenopati idi. Ayrıca, hastaların % 20’sinde birden çok tutulum yeri saptandı. Birden çok tutulum yeri saptanan hastaların yarısında batında kitle varlığı tespit edildi.

Yüksek gelirli ülkelerde NHL'nin başlıca histolojik alt tipi Burkitt lenfomadır (BL, %40), bunu LL, YBBHL ve ABHL takip eder⁶⁷. Oliveira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; en sık görülen histolojik alt tip BL ve LL olduğu saptandı⁶². Literatürde Sherief L. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; Burkitt lenfoması (BL) en yaygın NHL alt tipi idi⁶⁵. Aguiar A. ve arkadaşlarının çalışmasında, dahil edilen hastaların % 95’i BL idi ve LL tanısının hiç olmadığı tespit edildi⁶⁸. Bizim çalışmamızda da literatürde vurgulandığı gibi NHL olgularının en sık alt tipi Burkitt lenfoma (% 47,8) olduğu tespit

edildi. Bu çalışmalara karşıt olarak, Hindistan'da yapılan bir çalışmada BL sıklığı şaşırtıcı derecede düşük bulunmuştur⁶⁹. Sherief L. ve arkadaşlarının Mısır'da yaptığı bir çalışmada; çalışmaya alınan hastaların % 18,3'ü T-hücreli lenfoblastik lenfoma (TLL) olduğu ve bu oranın Mısır'daki çocuklar arasında diğer Asya ülkelerine kıyasla daha düşük olduğu ortaya konuldu⁶⁵. T-hücreli NHL oranı Koreli pediatrik ve genç yetişkin popülasyonunda⁷⁰, ve Hindistan'da⁷¹ önemli ölçüde daha yüksek iken, Almanya'da⁷² yakın sonuçlar elde edilmiştir. Jamal S. ve arkadaşlarının Pakistan'da yaptıkları bir çalışmada BL en sık alt tip olarak tespit edilirken T hücreli lenfomalar arasında da T-hücreli LL en sık alt tip olduğu görülmüştür. T-hücreli NHL sıklığı literatürdeki diğer çalışmalara oranla daha yüksek olduğu belirtildi⁷³. Çalışmamızda T hücreli lenfoma bütün hasta grubumuzun %13,3'ünü oluşturmaktaydı.

Jain B. 'ın vaka sunumunda T-LBL'de yaygın sekonder plevral tutulumu ve sol plevral efüzyonu olan bir vakadan bahsedilmiş ve tanı için FDG PET/BT'nin yararından bahsedilmiştir⁷⁴. Bizim çalışmamızda da T-LL tanısı alan hastaların başvuru anında yaklaşık %50'sinde plevral efüzyon tespit edildi.

Gelişmekte olan ülkelere ileri evre (evre III-IV) hastalık sıklığı gelişmiş ülkelere oranla daha fazladır. Buckhardt ve arkadaşları⁷² ileri evre hastalık oranını % 70, Sevinir B. ve arkadaşlarının⁶³ serisinde ileri evre hastalık oranı % 95.7 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ileri evre hastalık oranı % 86,7 bulunmuştur böylece diğer merkezlerin bildirdiği oranlarla benzerlik göstermektedir.

Sevinir B. ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %4,2'sinin evre 2, %78'inin evre 3 ve %17,8'inin de evre 4 olduğu belirlendi⁶³. Bizim çalışmamızda hastaların %2,2'sinin evre I, %11,1'inin evre II, %57,8'inin evre III ve %28,9'unun ise evre IV olduğu tespit edildi. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda; ileri evre hastalık sıklığı daha yüksek bulundu.

Ducassou S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre IV'e kıyasla evre I ila III olan hastalarda genel sağkalım (OS) ve olaysız sağkalım (EFS) ($P < 0.05$) oranları ile hastalık evresinin majör bir prognostik faktör olduğu görüldü⁷⁵. Oliviera M. ve arkadaşlarının çalışmasında; hastalık evresi majör bir prognostik faktördü ve evre IV'e kıyasla evre I ve evre III olan hastalarda daha iyi genel sağkalım ve olaysız sağkalım oranları gözlemlendi⁷⁶. Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda da; relaps olmada majör prognostik faktörlerden birinin ileri evre olduğu tespit edildi. Celkan T.

ve arkadaşlarının hazırladığı çalışmada 5 yıllık genel sağkalım (OS) ve olaysız sağkalım (EFS) sırasıyla % 78.1±4 ve % 76,6±6 olarak saptandı⁷⁷. Çalışmamızda 5 yıllık sağ kalım evrelere göre sırayla; evre I %100, evre II %100, evre III %77, evre IV %69 olarak tespit edildi. Çalışmamızda örnek büyüklüğünün yeterli olmaması nedeniyle evre I ve II , evre III ve evre IV birleştirilmiştir. 3-5-10 yıllık sağ kalım evre I-II için %100, evreIII-IV için ise sırayla %78-%73-%73 olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda relaps olan hastaların olaysız sağ kalımı ortalama 3 yıl %73, 5 yıl %70, 10 yıl %66 olarak saptandı.

Literatürde NHL için; B hücre kaynaklı histopatoloji olması, başvuru anında düşük LDH düzeyi, hastanın ilk değerlendirmede tam yanıt göstermesi, ektranodal tutulum olmaması, MSS veya kemik iliği tutulumu olmaması gibi faktörlerin iyi prognostik gösterge olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur⁴. Ducassou S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; incelenen 53 hastanın 23'ünde kemik iliği tutulumu tespit edildi⁷⁰. Salzburg J. ve ark. yayınladığı Berlin-Frankfurt-Munster grup raporunda; tanı anında hastaların yaklaşık % 6'sında MSS tutulumu olduğu ve MSS tutulumu olan hastaların ileri evre olduğu bildirilmiştir. MSS tutulumunun prevalansı, paterni ve prognostik etkisi NHL alt tipleri arasında farklılık göstermiştir⁴⁴. Oschlies ve arkadaşlarının pediatrik FL'nın klinikopatolojik çalışmasında; servikal lenf nodları en sık görülen nodal tutulum yeri idi ve tonsil en sık ektranodal bulguydu. Hastaların hiçbirinde testis tutulumu ve kemik iliği tutulumu yoktu. Ayrıca, YBBHL olan bir hastada merkezi sinir sistemi tutulumu meydana geldiği bildirilmiştir⁷⁸. Bizim çalışmamızda ise hastaların % 34,4'ünde Kİ tutulumu saptandı.

NHL hastalarında, tedaviye yanıt oranlarına ve sağ kalıma etki eden çok sayıda faktör vardır. Yapılan çalışmalarda prognoza etkisi bulunan faktörlerden biri de LDH düzeyidir. LDH, artmış tümör yükü ve tümör yayılımını gösterir. Yüksek LDH düzeyleri; düşük tam remisyon oranları ve kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Sevinir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %60'ında LDH> 500 U/L olduğu tanımlandı⁷⁹. M. Cairo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada artmış LDH ile tedavi başarısızlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi¹³. Çalışmamızda LDH ortalama değeri 740,9 U/L olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %72,2'sinde LDH'nin 500U/L altında olduğu görülmüştür. Literatürle uyumlu olarak LDH artışı ile ileri evre olma arasında istatistiksel olarak anlam saptandı. Çalışmamızda

artmış LDH ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Ex olan hastaların %40'ının LDH değerinin 1000 U/L'nin üzerinde olduğu tespit edildi.

Epstein-Barr virüsü, BL ve T hücreli lenfoma olmak üzere birçok lenfoma ile ilişkilidir⁸⁰. H. Huang ve arkadaşlarının çalışmasında BL'lerin % 41,3'ünde EBV saptandı⁸¹. Bizim çalışmamızda %5,6 hastanın EBVpozitif olduğu ve EBV pozitifliği olan hastaların % 44'ünün BL olduğu saptanarak literatürle uyumlu bulundu.

Jourdain ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı bir çalışmada; relaps olan hastaların çoğu ileri evredeydi. 1322 hastanın 67'sinde nüks geliştiği ve bu hastaların 25'inde kemik iliği tutulumu olduğu ve hastaların %70'inde LDH düzeyinin yüksek olduğu belirtildi⁸². Bizim çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmaların aksine; LDH değeri ile relaps olma arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Jourdain ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 1322 hastanın 67'sinin (%5) nüks ettiği belirtildi. Histolojik alt tipler incelendiğinde 57 vakanın BL olduğu ve %75'i erkek olduğu belirtildi. Yine aynı çalışmada kemik iliği tutulumu olan 4 vaka vardı ve hepsi BL tanısıyla takipli olduğu tespit edildi⁸³. Bizim çalışmamızda relaps en sık burkit lenfoma tanılı hastalarda (%50) görülmüştür. çalışmamızda; kemik iliği tutulumu ile relaps olma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır.

Atra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; evre III ve IV ile takipli B-LL tanılı 62 hastanın 26'sında nüks gelişti⁸⁴. Cairo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 1111 vakadan 104'ünde(%9,4) nüks gelişti ve bu vakaların tahmini 1 ve 2 yıllık genel sağ kalınımı sırayla %31,5 ve %22,3 olduğu belirtildi⁸⁵. Jourdain ve arkadaşlarının çalışmasında nüks görülen vakaların %64'ünün ileri evre (evre III ve IV) olduğu belirtildi⁸³. Bizim çalışmamızda; evre I ve evre II ile takip edilen hastaların hiç birinde relaps görülmedi. Bunun aksine evre III ve evre IV ile takipli hastalarda relaps görüldü. Böylece literatürle uyumlu olarak; ileri evrede olma ile relaps arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır.

Sağ-kalım oranları yeni tedavi protokolleri ile artmıştır ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyecek hatta erken mortaliteden sorumlu olan kemoterapi ve radyoterapi ilişkili toksisiteyi gündeme getirmiştir. Kardiyak toksisite en önemli mortalite nedenlerinden biridir. Tedavi sırasında ve sonrasında hastaların düzenli takibinin yapılması gerekmektedir⁸⁶. M. Gomez ve arkadaşlarının İspanya'da yaptıkları çalışmada kemoterapiye bağlı hastalarda en çok ciddi miyelosupresyon, hepatotoksisite

ve mukozit görüldüğü vurgulanmıştır⁸⁷.Bizim çalışmamızda da kardiyak toksisite hastaların % 3,3'ünde ve hepatotoksiste de hastaların % 10'unda görülmüştür.

İ.Bayram ve arkadaşlarının merkezimizde 1996 ile 2004 yılları arasındaki NHL tanılı 38 çocuk hastada yapılan çalışma incelendiğinde; hastaların ortalama yaşı $75,3 \pm 41,5$ ay idi ve hastaların %68,4'ü erkekti. Bizim çalışmamızda da benzer bir şekilde tanı yaşı ortalama 96 ay ve erkek sıklığı daha fazlaydı. Aynı çalışmada histopatolojik alt tip olarak 24 (%63,2) hasta BL, 12 (%31,6) hastada LL ve iki (%5,2) hastada YBBHL tanılarını aldı. Yine aynı çalışmada histopatolojik alt tipe göre 5 yıllık yaşam olasılığı; LL %93, BL %56 olarak saptandı. Hastaların %2,6'sı evre I, %21,1', evre II, %47,4'ü evre III ve %28,9'u evre IV olduğu belirlendi. Aynı çalışmada hastaların tanı anındaki LDH düzeyleri incelendiğinde; hastaların % 86,8'inde LDH düzeyi 500 U/L 'ün üzerinde olduğu tespit edildi⁸⁸. Bizim çalışmamızda da; hastaların %47,8'i BL tanısıyla takipliydi. Hastaların %2,2'sinin evre I, %11,1'inin evre II, %57,8'inin evre III, %28,9'unun ise evre IV olduğu tespit edildi. İleri evre hastalık (evre III ve IV) görülme sıklığının daha fazla olduğu saptandı.

Sonuç olarak bu çalışmadaki NHL'li hastaların klinik özellikleri ve sağ kalım analizleri literatürdeki diğer merkezlerin verileri ile benzerlik göstermektedir. Relaps olmada ya da exitus olmadan yaşam olasılığında giderek artış olmasına rağmen özellikle ileri evre hastalıklar için yeni tedavi protokollerine ihtiyaç vardır. Erken tanı alan hastaların yaşam oranlarının daha iyi olması nedeniyle sağlık personellerinin daha dikkatli bir şekilde hastaları değerlendirmesi gerekliliğini gündeme getirmiştir. Olaysız sağ kalımı arttırmak için hastaların erken tanı alması kadar takiplerinin de düzenli yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1) Çalışmaya dahil edilen 90 hastanın, %33,3'u kız ve % 66,7'si erkekti. Ayrıca bu hastaların % 75,6'sının hayatta olduğu tespit edildi.
- 2) Çalışmamızdaki hastaların %47,8'i BL tanısıyla takipliydi. Hastaların %2,2'sinin evre I, %11,1'inin evre II, %57,8'inin evre III, %28,9'unun ise evre IV olduğu tespit edildi. İleri evre hastalık (evre III ve IV) görülme sıklığının daha fazla olduğu saptandı.
- 3) Kemik iliği tutulumu hastaların %34,4'ünde, plevral efüzyon ise hastaların %30'un da mevcuttu. %45,6 hastada batında asit varlığı tespit edildi. Lenfadenopati ise %98,8 hastada mevcuttu. Fizik muayenede hepatomegali %64,4 hastada tespit edildi.
- 4) %45,6 hastada anemi tespit edildi. %30'unda CD20 pozitif ve %5,6'sında ise EBV pozitif tespit edildi.
- 5) Aile öyküsü pozitif olan hastaların ileri evrede olması arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilirken EBV ve CD20 pozitifliği ile ileri evrede olma arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi.
- 6) Hastaların %25,6'sına BFM-NHL tedavi protokolü, %32,2'sine LMB-96 ORTA RİSK protokolü, %36,7'sine LMB-96 YÜKSEK RİSK protokolü, %5,6'sına ise BFM-NHL 90 tedavi protokolü verilmiştir.
- 7) Kemoterapi sonrası hastaların 69'unda febril nötropeni görülmüştür. %2,2'sinde hepatotoksisite, %1,1'inde renal toksisite, %1,1'inde nöbet, %2,2'sinde kardiyak toksisite görüldüğü saptandı.
- 8) Relaps olan 15 hastanın 3 yıllık genel sağ kalımı ortalama %68, 5 yıllık genel sağ kalımı ortalama %52, 10 yıllık sağ kalımı ortalama %52 olduğu saptandı. Relaps olmayanların 3-5-10 yıllık genel sağ kalımının ortalama %83 olduğu tespit edildi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- 9) İleri evrede olma ile relaps gelişmesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı
- 10) Kemik iliği tutulumu ile ileri evrede olma arasında istatistiksel anlamlılık tespit edildi.
- 11) Asid ve/veya hepatomegalisi olan hastaların ileri evrede olması ile ilgili istatistiksel anlamlı ilişki kurulamadı.

- 12) LDH değerinin normal değerin 2 katından fazla olan hastaların % 52,6'sının evre I-II-III olduğu , %47,3'ünün ise evre IV olduğu tespit edildi ($p=0,029$). LDH değerinin normalin 2 katı ve üzerinde olması ile ileri evrede olma arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi.
- 13) Çalışmaya alınan erkeklerin 3-5 ve 10 yıllık sağ kalımı ortalama sırayla %79-%75 olarak tespit edilirken, kızların ise 3-5-10 yıllık sağ kalım ortalama %83 olduğu saptandı. Cinsiyet farklılığı ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi.
- 14) 10 yaş ve altında olan hastaların 3-5-10 yıllık genel sağ kalımı ortalama sırayla %79-%74-%74 olduğu tespit edilmiştir. 10 yaş üzerindeki hastaların ise 3-5-10 yıllık genel sağ kalımları ortalama %85 olarak tespit edildi. Yaş ile sağ kalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki kurulamadı.
- 15) Histolojik alt tip ile sağ kalım arasındna istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.
- 16) Exitus olan hastaların hiçbirisi evre I veya evre II değildi. Evre I-II'deki hastalarda 3-5-10 yıllık sağ kalım %100 , evre III-IV'deki hastalarda 3-5-10 yıllık sağ kalım sırayla %78-%73-%73 olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Evreler arasındaki hasta sayısı farklılığı giderilirse genellenebilir sonuçlar ele edilebilir.
- 17) Başvuru anında LDH 500U/L altında olan hastaların 3-5 ve 10 yıllık genel sağ kalımları sırayla %85-%81-%81 olduğu tespit edildi. Başvuru anında LDH 500U/L ve üzerinde olan hastaların genel sağ kalımları 3-5 ve 10 yıllık %69 olduğu saptandı. LDH yüksekliği ve genel sağ kalımda iyileşme arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Örneklem büyüklüğü genişletilirse genellenebilir sonuçlar elde edilebilir.
- 18) Kemik iliği tutulumu olan hastalarla olmayanlar arasındaki genel sağ kalım ile ilgili istatistiksel anlamlı ilişki kurulamamıştır.
- 19) Hastalara dört ana kemoterapi protokolü uygulanmıştır. Hastalara uygulanan tedavi protokolleri ile exitus olma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

- 20) Plevral efüzyonu olan hastaların 3-5-10 yıllık sağ kalımları ortalama %68 iken plevral efüzyonu olmayanların ortalama 3-5-10 yıllık sağ kalımları sırayla %88-%82-%82 olduğu tespit edildi. Plevral efüzyonun olmasıyla exitus olma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- 21) Asit varlığı ya da hepatomegali varlığı ile exitus olma arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.
- 22) Anemi varlığı ya da beyaz küre değeri ile exitus olma arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Anemi tespit edilen 41 hastanın 3 yıllık sağ kalımı %80 iken 5 ve 10 yıllık sağ kalımı %77 tespit edilmiştir. Tanı anında beyaz küresi 10000'in üzerinde olan hastaalrın 3-5-10 yıllık sağ kalımları sırayla %72-%68-%68 olarak bulunurkenbeyaz küresi 10000 ve altında olan hastaların 3-5-10 yıllık sağ kalımları sırayla %85-%82-%82 olarak tespit edildi.
- 23) Tanı anındaki LDH değeri 500 U/L altında olan hastaların 3 yıllık sağ kalımları %85 iken 5 ve 10 yıllık sağ kalımları %81 bulunmuştur. Tanı anında 500 U/L ve üzerinde olan hastaalrın 3-5-10 yıllık sağ kalımları %69 ile aynı bulunmuştur. LDH değeri ve exitus olma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamadı. LDH yüksekliği önemli bir kötü prognostik faktör olmasına rağmen çalışmamızda istatistiksel anlamlılık kurulamamıştır bunun nedeninin örneklem büyüklüğünün azlığı olduğu düşünülmektedir.
- 24) CD20 pozitifliği ile exitus olma arasında istatistiksel anlamlı ilişki kurulamamıştır.

KAYNAKLAR

1. **S.mary j. huang and howard.** Non-Hodgkin Lymphoma. In: LANZKOWSKY'S MANUAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY. 2022. p. 473–82.
2. **Derebas J, Panuciak K, Margas M, Zawitkowska J, Lejman M.** The New Treatment Methods for Non-Hodgkin Lymphoma in Pediatric Patients. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6).
3. **Sandlund JT, Martin MG.** Non-Hodgkin lymphoma across the pediatric and adolescent and young adult age spectrum. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2016;2016(1):589–97.
4. **Thomas G. Gross, Kala Y. Kamdar and CMB.** Malignant Non-Hodgkin Lymphomas in Children. In: Pizzo & Poplack's Pediatric Oncology. 2020. p. 538–53.
5. **Ehrhardt MJ, Hochberg J, Bjornard KL, Brinkman TM.** Long-term survivors of childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2019;185(6):1099–110.
6. **Linnet MS, Brown LM, Mbulaiteye SM, Check D, Ostroumova E, Landgren A, et al.** International long-term trends and recent patterns in the incidence of leukemias and lymphomas among children and adolescents ages 0-19 years. *Int J Cancer*. 2016;138(8):1862–74.
7. **Buckley JD, Meadows AT, Kadin ME, Le Beau MM, Siegel S, Robison LL.** Pesticide exposures in children with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2000;89(11):2315–21.
8. **Landmann E, Oschlies I, Zimmermann M, Moser O, Graf N, Suttorp M, et al.** Secondary non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children and adolescents after childhood cancer other than NHL. *Br J Haematol*. 2008;143(3):387–94.
9. **Attarbaschi A, Carraro E, Abba O, Barzilai-Birenboim S, Bomken S, Brugieres L, et al.** Non-Hodgkin lymphoma and pre-existing conditions: Spectrum, clinical characteristics and outcome in 213 children and adolescents. *Haematologica*. 2016;101(12):1581–91.
10. **Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, Guillerman RP, Sandlund JT, Patte C, et al.** Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(18):2112–8.
11. **Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D, et al.** The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: Highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood*. 2001;97(11):3370–9.
12. **Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, Niggli F, Mann G, Parwaresch R, et al.** The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol*. 2005;131(1):39–49.
13. **Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, Auperin A, Goldman SC, Harrison L, et al.** Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB L. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(4):387–93.
14. **Alexander S, Kravaka JM, Weitzman S, Lowe E, Smith L, Lynch JC, et al.** Advanced stage anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: results of ANHL0131, a randomized phase III trial of APO versus a modified regimen with vinblastine: a report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(12):2236–42.

15. **J T Sandlund 1, J R Downing WMC.** Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med.* 1996;1238–48.
16. **Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, Auperin A, Pinkerton CR, Michon J, et al.** Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood.* 2007;109(7):2736–43.
17. **Bluhm EC, Ronckers C, Hayashi RJ, Neglia JP, Mertens AC, Stovall M, et al.** Cause-specific mortality and second cancer incidence after non-Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood.* 2008;111(8):4014–21.
18. **Reiter A, Zimmermann W, Zimmermann M, von Schweinitz D, Riehm H, Mildenerger H.** The role of initial laparotomy and second-look surgery in the treatment of abdominal B-cell non-Hodgkin's lymphoma of childhood. A report of the BFM Group. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg . [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie.* 1994;4(2):74–81.
19. **Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A.** Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: An expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010;149(4):578–86.
20. **Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS.** Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008;26(16):2767–78.
21. **Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375–90.
22. **Miles RR, Raphael M, McCarthy K, Wotherspoon A, Lones MA, Terrier-Lacombe MJ, et al.** Pediatric diffuse large B-cell lymphoma demonstrates a high proliferation index, frequent c-Myc protein expression, and a high incidence of germinal center subtype: Report of the French-American-British (FAB) international study group. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51(3):369–74.
23. **Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, Newton R, Jackson G, Menon G, et al.** Burkitt's lymphoma. *Lancet (London, England).* 2012;379(9822):1234–44.
24. **BURKITT D.** Determining the climatic limitations of a children's cancer common in Africa. *Br Med J.* 1962;2(5311):1019–23.
25. **Magrath IT.** African Burkitt's lymphoma. History, biology, clinical features, and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1991;13(2):222–46.
26. **Cohen JI.** Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med.* 2000;343(7):481–92.
27. **Grande BM, Gerhard DS, Jiang A, Griner NB, Abramson JS, Alexander TB, et al.** Genome-wide discovery of somatic coding and noncoding mutations in pediatric endemic and sporadic Burkitt lymphoma. *Blood.* 2019;133(12):1313–24.
28. **Perkins SL.** Work-up and diagnosis of pediatric non-Hodgkin's lymphomas. *Pediatr Dev Pathol.* 2000;3(4):374–90.
29. **Sheikh IN, Elgehiny A, Ragoonanan D, Mahadeo KM, Nieto Y, Khazal S.** Management of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas in the Pediatric, Adolescent, and Young Adult Population: An Adult vs. Pediatric Perspective. *Cancers (Basel).* 2022;14(12).

30. **H A Poirel, M S Cairo, N A Heerema, J Swansbury AA.** Specific cytogenetic abnormalities are associated with a significantly inferior outcome in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. *Leukemia*. 2009;
31. **Cavdar AO, Yavuz G, Babacan E, Gözdasoglu S, Unal E, Ertem U, et al.** Burkitt's lymphoma in Turkish children: clinical, viral [EBV] and molecular studies. *Leuk Lymphoma*. 1994;14(3-4):323-30.
32. **Allen CE, Kelly KM, Bollard CM.** Pediatric lymphomas and histiocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):139-65.
33. **Hesseling P, Molyneux E, Kamiza S, Israels T, Broadhead R.** Endemic Burkitt lymphoma: a 28-day treatment schedule with cyclophosphamide and intrathecal methotrexate. *Ann Trop Paediatr*. 2009;29(1):29-34.
34. **Patte C, Auperin A, Gerrard M, Michon J, Pinkerton R, Sposto R, et al.** Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood*. 2007;109(7):2773-80.
35. **Gerrard M, Cairo MS, Weston C, Auperin A, Pinkerton R, Lambilliotte A, et al.** Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. *Br J Haematol*. 2008;141(6):840-7.
36. **Woessmann W, Seidemann K, Mann G, Zimmermann M, Burkhardt B, Oschlies I, et al.** The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* [Internet]. 2005;105(3):948-58. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120467783>
37. **Veronique Minard-Colin, Anne Auperin, Marta Pillon AB.** Results of the randomized Intergroup trial Inter-B-NHL Ritux 2010 for children and adolescents with high-risk B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and mature acute leukemia (B-AL): Evaluation of rituximab (R) efficacy in addition to standard LMB chemothera. *J Clin Oncol Pediatr Oncol*. 2016;
38. **Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, Chang M, Cairo M, Hutchison R, et al.** A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(2):177-81.
39. **Deffenbacher KE, Iqbal J, Sanger W, Shen Y, Lachel C, Liu Z, et al.** Molecular distinctions between pediatric and adult mature B-cell non-Hodgkin lymphomas identified through genomic profiling. *Blood*. 2012;119(16):3757-66.
40. **Sandlund JT, Downing JR, Crist WM.** Non-Hodgkin's Lymphoma in Childhood. *N Engl J Med* [Internet]. 1996;334(19):1238-48. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199605093341906>
41. **Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, Krams M, Wacker HH, Burkhardt B, et al.** Diffuse large B-cell lymphoma in pediatric patients belongs predominantly to the germinal-center type B-cell lymphomas: a clinicopathologic analysis of cases included in the German BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) Multicenter Trial. *Blood*. 2006;107(10):4047-52.
42. **Rosenwald A, Wright G, Leroy K, Yu X, Gaulard P, Gascoyne RD, et al.** Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med*. 2003;198(6):851-62.

43. **Minard-Colin V, Auperin A, Pilon M, Burke A, Anderson J, Barkauskas D, et al.** Results of the randomized Intergroup trial Inter-B-NHL Ritux 2010 for children and adolescents with high-risk B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and mature acute leukemia (B-AL): Evaluation of rituximab (R) efficacy in addition to standard LMB chemothera. *J Clin Oncol.* 2016;34:10507.
44. **Salzburg J, Burkhardt B, Zimmermann M, Wachowski O, Woessmann W, Oschlies I, et al.** Prevalence, clinical pattern, and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype: a Berlin-Frankfurt-Munster Group Report. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007;25(25):3915–22.
45. **Gerrard M, Waxman IM, Sposto R, Auperin A, Perkins SL, Goldman S, et al.** Outcome and pathologic classification of children and adolescents with mediastinal large B-cell lymphoma treated with FAB/LMB96 mature B-NHL therapy. *Blood.* 2013;121(2):278–85.
46. **Burke GAA, Gross TG, Pilon M, Minard-Colin V, Delgado RF, Zsiros J, et al.** Results of Inter-B-NHL Ritux 2010 - Phase II Study of DA-EPOCH-R for Children and Adolescents with Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMLBL) on Behalf of European Intergroup for Childhood Non Hodgkin's Lymphoma (EICNHL) and Children's Oncology Gro. *Blood.* 2017;130:4124.
47. **Gross TG, Bucuvalas JC, Park JR, Greiner TC, Hinrich SH, Kaufman SS, et al.** Low-dose chemotherapy for Epstein-Barr virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease in children after solid organ transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005;23(27):6481–8.
48. **Gross TG, Orjuela MA, Perkins SL, Park JR, Lynch JC, Cairo MS, et al.** Low-dose chemotherapy and rituximab for posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): a Children's Oncology Group Report. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2012;12(11):3069–75.
49. **Lorsbach RB, Shay-Seymore D, Moore J, Banks PM, Hasserjian RP, Sandlund JT, et al.** Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. *Blood.* 2002;99(6):1959–64.
50. **Louissaint AJ, Schafernak KT, Geyer JT, Kovach AE, Ghandi M, Gratzinger D, et al.** Pediatric-type nodal follicular lymphoma: a biologically distinct lymphoma with frequent MAPK pathway mutations. *Blood.* 2016;128(8):1093–100.
51. **Liu Q, Salaverria I, Pittaluga S, Jegalian AG, Xi L, Siebert R, et al.** Follicular lymphomas in children and young adults: a comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(3):333–43.
52. **Attarbaschi A, Beishuizen A, Mann G, Rosolen A, Mori T, Uyttebroeck A, et al.** Children and adolescents with follicular lymphoma have an excellent prognosis with either limited chemotherapy or with a “Watch and wait” strategy after complete resection. *Ann Hematol.* 2013;92(11):1537–41.
53. **Termuhlen AM, Smith LM, Perkins SL, Lones M, Finlay JL, Weinstein H, et al.** Disseminated lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: results of the COG A5971 trial: a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol.* 2013;162(6):792–801.
54. **Anderson JR, Jenkin RDT, Wilson JF, Kjeldsberg CR, Sposto R, Chilcote RR, et al.** Long-term follow-up of patients treated with COMP or LSA2L2 therapy for childhood non-Hodgkin's lymphoma: a report of CCG-551 from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1993;11 6:1024–32.

55. Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, Kontny U, Vormoor J, Doerffel W, et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006;24(3):491–9.
56. Gross TG, Hale GA, He W, Camitta BM, Sanders JE, Cairo MS, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol blood marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2010;16(2):223–30.
57. Mason DY, Bastard C, Rimokh R, et al. CD30-positive large cell lymphomas (“Ki-1 lymphoma”) are associated with a chromosomal translocation involving 5q35. *Br J Haematol*. 1990;74:161–168.
58. Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, Cairo MS, Gross TG, Woessmann W, et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(27):2963–74.
59. Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, Burkhardt B, Rossig C, Kremens B, et al. Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-type first-line therapy: a BFM-group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(22):3065–71.
60. NON HODGKIN LYMPHOMA. In: LANZKOWSKY’S MANUAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY. 2011.
61. Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Bhatia K, Linet MS, Devesa SS. Sporadic childhood Burkitt lymphoma incidence in the United States during 1992-2005. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(3):366–70.
62. Oliveira MCL, Sampaio KC, Brito AC, Campos MK, Murao M, Gusmão R, et al. 30 Years of Experience with Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: a retrospective cohort study. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(1):25–30.
63. Sevinir B, Demirkaya M. Çocukluk Çağı Hodgkin Dışı Lenfomalarında Tanısal Özellikler. Vol. 8, Güncel Pediatri. Molla Gürani Mah. Kaçamak Sokak No:21 34093 Fındıkzade/İstanbul; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AB Dalı Görükle/Bursa 16059: Bursa Uludağ Üniversitesi; 2010. p. 111–6.
64. Cunha KCCMS, Oliveira MCLA, Gomes ACS, de Castro LPF, Viana MB. Clinical course and prognostic factors of children with Burkitt’s lymphoma in a developing country: The experience of a single centre in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(5):361–6.
65. Sherief LM, Elsafy UR, Abdelkhalek ER, Kamal NM, Youssef DM, Elbehedy R. Disease patterns of pediatric non-Hodgkin lymphoma: A study from a developing area in Egypt. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(1):139–44.
66. Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Bhatia K, Linet MS, Devesa SS. Sporadic childhood Burkitt lymphoma incidence in the United States during 1992-2005. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(3):366–70.
67. Gross TG, Biondi A. Paediatric non-Hodgkin lymphoma in low and middle income countries. *Br J Haematol*. 2016;173(4):651–4.
68. Aguiar AA, Lima LC, Araújo CC de, Gallindo RM. Pediatric abdominal non-Hodgkin’s lymphoma: diagnosis through surgical and non-surgical procedures. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(1):54–60.

69. **Srinivas V, Soman CS, Naresh KN.** Study of the distribution of 289 non-Hodgkin lymphomas using the WHO classification among children and adolescents in India. *Med Pediatr Oncol.* 2002;39(1):40–3.
70. **Hwang IG, Yoo KH, Lee SH, Park YH, Lim TK, Lee SC, et al.** Clinicopathologic features and treatment outcomes in malignant lymphoma of pediatric and young adult patients in Korea: comparison of Korean all-ages group and Western younger age group. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2007;7(9):580–6.
71. **Manipadam MT, Nair S, Viswabandya A, Mathew L, Srivastava A, Chandy M.** Non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence: frequency and distribution of immunomorphological types from a tertiary care center in South India. *World J Pediatr.* 2011;7(4):318–25.
72. **Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, Niggli F, Mann G, Parwaresch R, et al.** The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol.* 2005;131(1):39–49.
73. **Jamal S, Mansoor N, Kaleem B, Lateef F, Yaqoob N.** Frequency, Distribution Of Subtypes And Immunohistochemical Profile Of Non-Hodgkin Lymphoma In Paediatric And Adolescent Patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2022;34(2):351–6.
74. **Jain B, Saini VK, Mishra A, Ora M, Gambhir S.** Extensive Pleural Involvement in Pediatric T-Cell Lymphoblastic Lymphoma. Vol. 37, Indian journal of nuclear medicine : IJNM: the official journal of the Society of Nuclear Medicine, India. 2022. p. 175–7.
75. **Ducassou S, Ferlay C, Bergeron C, Girard S, Laureys G, Pacquement H, et al.** Clinical presentation, evolution, and prognosis of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in trials LMT96, EORTC 58881, and EORTC 58951. *Br J Haematol.* 2011;152(4):441–51.
76. **Oliveira MCLA, Sampaio KC, Oliveira AC, Santos AD, Castro LP, Viana MB.** Outcome of children and adolescents with lymphoblastic lymphoma. *Rev Assoc Med Bras.* 2016;62(1):59–64.
77. **Celkan TT, Bariş S, Ozdemir N, Ozkan A, Apak H, Doğru O, et al.** Treatment of pediatric Burkitt lymphoma in Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(7):e279–84.
78. **Oschlies I, Salaverria I, Mahn F, Meinhardt A, Zimmermann M, Woessmann W, et al.** Pediatric follicular lymphoma--a clinico-pathological study of a population-based series of patients treated within the Non-Hodgkin's Lymphoma--Berlin-Frankfurt-Munster (NHL-BFM) multicenter trials. *Haematologica.* 2010;95(2):253–9.
79. **B. Sevinir MD.** The diagnostic Characteristics of Pediatric Non Hodgkin Lymphoma Patients / Çocukluk Çağı Hodgkin Dışı Lenfomalarında Tanısal Özellikler. *J Curr Pediatr.* 2009;
80. **Wang TT, Xu C, Liu SL, Kan B, Ran YP, Liu WP, et al.** Clinicopathology, immunophenotype, T cell receptor gene rearrangement, Epstein-Barr virus status and p53 gene mutation of cutaneous extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(7):1281–7.
81. **Huang H, Liu ZL, Zeng H, Zhang SH, Huang CS, Xu HY, et al.** Clinicopathological study of sporadic Burkitt lymphoma in children. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(4):510–4.
82. **Jourdain A, Auperin A, Minard-Colin V, Aladjidi N, Zsiros J, Coze C, et al.** Outcome of and prognostic factors for relapse in children and adolescents with mature B-cell lymphoma and leukemia treated in three consecutive prospective “Lymphomes Malins B” protocols. A Société Française des Cancers de l’Enfant study. *Haematologica.* 2015;100(6):810–7.

83. **Anne Jourdain, Anne Auperin, Véronique Minard-Colin, Nathalie Aladjidi, Josef Zsiros, Carole Coze, et al.** Outcome of and prognostic factors for relapse in children and adolescents with mature B-cell lymphoma and leukemia treated in three consecutive prospective “Lymphomes Malins B” protocols. A Société Française des Cancers de l’Enfant study. *Haematologica* [Internet]. 2015;100(6 SE-Articles):810–7. Available from: <https://haematologica.org/article/view/7412>
84. **Atra A, Gerrard M, Hobson R, Imeson JD, Hann IM, Pinkerton CR.** Outcome of relapsed or refractory childhood B-cell acute lymphoblastic leukaemia and B-cell non-Hodgkin’s lymphoma treated with the UKCCSG 9003/9002 protocols. *Br J Haematol.* 2001;112(4):965–8.
85. **Cairo M, Auperin A, Perkins SL, Pinkerton R, Harrison L, Goldman S, et al.** Overall survival of children and adolescents with mature B cell non-Hodgkin lymphoma who had refractory or relapsed disease during or after treatment with FAB/LMB 96: A report from the FAB/LMB 96 study group. *Br J Haematol.* 2018;182(6):859–69.
86. **ÇETİN İİ, Gürsu HA.** Kemoterapi ve Radyoterapiye Bağlı Kardiyovasküler Toksikite. *Turkish J Pediatr Dis.* 2019;1–5.
87. **Baena-Gómez MA, Mora Matilla M, Lassaletta Atienza A, Andión Catalán M, Hernández Marqués C, Madero López L.** [Non-Hodgkin lymphoma: Excellent results at the expense of the high toxicity of the treatment]. *An Pediatr (Barc).* 2015;82(6):381–7.
88. **I. B, F. E, M. K.** Treatment results of non-hodgkin’s lymphoma cases in cukurova region of turkey. *Erciyes Tip Derg* [Internet]. 2011;33(1):23–8. Available from: http://www.erciyestipdergisi.org/pdf/pdf_EMJ_461.pdf%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=362056441