

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

115189

**47 NON HODGKİN LENFOMALI ÇOCUK HASTANIN KLİNİK,
LABORATUAR BULGULARI, TEDAVİ PROTOKOLLERİ VE
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

115189

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Ömer DOĞRU

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
DOKÜMANİZE EDİLMİŞ MERKEZİ

DIYARBAKIR

2002

ÖNSÖZ

Lenfomalar çocukluk çağı kanserleri içerisinde, lösemilerden sonra ikinci sıklıktadır. 1970'li yıllardan öncesinde kür oranları %5 ile sınırlıyken son 30 yılda kombine kemoterapideki gelişmelerle %80'e ulaşılan kür oranları bildirilmektedir. Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Servisinde non Hodgkin lenfoma tanısı ile izlenen 47 vaka retrospektif olarak incelenmiş ve hastalıkla ilgili epidemiolojik, demografik, klinik, laboratuvar parametreleri, tedavi protokolleri ve sonuçları değerlendirilmiştir.

İhtisas sürem boyunca her konudaki destekleri ile eğitimimdeki katkılarından dolayı bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız ve tez hocam Prof. Dr. M. Celal Devecioğlu olmak üzere Prof. Dr. M.Ali Taş, Prof. Dr. Kenan Haspolat, Doç. Dr. Metin Kılıç, Doç. Dr. Zelal Bircan, Doç. Dr. Aydın Ece, Doç. Dr. Murat Söker, Doç. Dr. Fuat Gürkan, Doç. Dr. Ahmet Yaramış, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Kervancioğlu, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Boşnak, Yrd. Doç. Dr. Bünyamin Dikici ve Yrd. Doç. Dr. Fatma Çelik'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Tezimin istatistiksel değerlendirmesini yapmamda büyük yardımları olan Prof. Dr. Yusuf Çelik'e, bilgisayar düzenlenmesinde emeği geçen ağabeyim kimyager Mehmet Doğru'ya ve eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline de teşekkürü bir borç bilirim. Yedi çocuğunu üniversiteden mezun etmenin haklı gururunu taşıyan ve bana her türlü desteği özveriyle sağlayan anne ve babama ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Ömer DOĞRU

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AİDS	: “Acquired Immune Deficiency Syndrome” (Edinsel immün yetmezlik sendromu)
AFP	: Alfa feto protein
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CEA	: Karsino embriyojenik antijen
CT	: Bilgisayarlı tomografi
EBV	: Epstein Barr Virüs
GİS	: Gastro intestinal sistem
HIV	: “Human immunodeficiency virus”
HH	: Hodgkin hastalığı
HTLV	: “Human T-cell lymphotropic virus”
Ig	: Immün globulin
IL	: İnterlökin
IL 2R	: İnterlökin 2 reseptörü
ILSG	: “International Lymphoma Study Group” (Uluslararası lenfoma çalışma grubu)
IPSID	: “Immunoproliferative small intestine disease”
KMP	: Kardiomiopati
Kİ	: Kemik iliği
LAP	: Lenfadenopati
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MOPP	: Mekloreタミン, Oncovine (vincristine), Prokarbazine, Prednizolon
NCI	: “National Cancer Institute” (Ulusal kanser enstitüsü)
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
PCR	: “Polymerase chain reaction”
RA	: Romatoid Artrit
SLE	: Sistemik lupus eritematoz
SSS	: Santral sinir sistemi
Tdt	: Terminal deoksiniükleotidil transferaz
USG	: Ultrasonografi
WF	: “Working Formulation”

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ ve AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
A. TARİHÇE	3
B. EPİDEMİOLOJİ VE İNSİDANS	4
C. ETİYOLOJİ	5
D. KLİNİK BULGULAR	10
E. TANI METOTLARI	14
F. EVRELENDİRME	15
G. PROGNOTİK FAKTÖRLER	18
H. TEDAVİ	19
III. MATERYAL ve METOT	25
IV. BULGULAR	26
A. YAŞ	26
B. SEMPTOMLAR	28
C. KLİNİK BULGULAR	29
D. LABORATUAR BULGULARI	30
E. HASTALARIN EVRELERE GÖRE DAĞILIMI	31
F. HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA	32
G. TEDAVİ PROTOKOLLERİ ve SONUÇLARI	32
V. TARTIŞMA	35
VI. SONUÇ	41
VII. ÖZET	42
VIII. SUMMARY	43
IX. KAYNAKLAR	44

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfomalar, lenforetiküler sisteme ait lenfosit, histiosit, bunların prekürsörleri ve bunlardan derive olan hücrelerin proliferasyonu ile karakterize malign neoplazmalardır. Lenfomalar klinik özellikleri ve tedavilerindeki farklılıklar nedeniyle iki ayrı grup olarak değerlendirilir; Hodgkin hastalığı (HH) ve non Hodgkin lenfoma (NHL). Non Hodgkin lenfoma değişik derecelerde tümöral oluşumlarla ortaya çıkan T, B veya intermediate lenfositlerin malign klonal proliferasyonudur. Her iki grup hastalık da Ataksi telenjiyektazi, Wiskott Aldrich sendromu, kombine immün yetmezliği ve X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom gibi kalıtsal immün yetmezliklerde daha sıklıkla görülürler (1). Non Hodgkin lenfoma tüm lenfomaların yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) çocuklarda yıllık NHL insidansı milyonda 13.7'dir (1). Hastalığın bölgesel olarak farklı tiplerde görülmesi etiolojide yöresel faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Non Hodgkin lenfoma patolojik ayrımında Rappaport sınıflaması 1982 öncesinde yaygın olarak kullanılıyordu. Günümüzde en çok kullanılan sınıflama morfolojik kriterlere dayanan "Working Formulation" (WF)'dir. Hastalığa yaklaşım ve tedavi WF sınıflamasına göre yapılmaktadır.

Tanıda biyopsi ve patolojik inceleme en önemli yeri tutmaktadır. Evrelendirme için fizik muayene bulgularına ek olarak ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, nükleer manyetik rezonans gibi radyolojik yöntemler sıklıkla yardımcı olarak kullanılmaktadır.

Tedavide kemoterapi klasik yerini korurken, kemik iliği nakli, periferik kök hücre desteğinde yüksek doz kemoterapi, biyolojik ajanların kullanımı gibi yeni yaklaşımlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Son yıllarda kemoterapideki gelişmelerle NHL'lı hastalarda %80'den yüksek kür oranlarına ulaşılmıştır (2).

Bu alışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Eēitim ve Araştırma Hastanesi ocuk Saēlıēı ve Hastalıkları Anabilim dalı Hematoloji-Onkoloji Servisinde 1993 - 2001 tarihleri arasında NHL tanısı ile izlenen 47 vaka retrospektif olarak incelenmiştir. Amacımız hastalıkla ilgili klinik, laboratuvar parametreleri, tedavi protokolleri ve sonuçlarını analiz etmek, bulgularımızı literatürle karşılaştırmak, varsa farklılıēı belirlemek ve elde edeceēimiz sonuçlardan bundan sonraki hasta takiplerinde faydalanmaktır.



II. GENEL BİLGİLER

A. TARİHÇE

İlk olarak 1832’de Thomas Hodgkin kendi ismini alacak olan Hodgkin Hastalığını, izlediği yedi vakaya ait klinik ve otopsi bulgularının yayınlayarak “absorban bezlerin” ve dalağın tümörü olarak tanımlanmıştır. Böylece primer lenfatik malignitelerin ilk tarifini yapmıştır. Daha sonra Virchow, lenfoma ve lösemileri ayırt etmiş “lenfoma” ve “lenfosarkoma” terimlerini kullanmıştır (3,4). Samuel Willks, 1856’da lenf bezlerinin ve dalağın tutulması ile seyreden 15 hastasının, Thomas Hodgkin’nin yayınladığı hastalarla benzerliğini fark etmiş ve bu vakaları “Hodgkin Hastalığı” olarak bildirmiştir. Stenberg 1898 yılında, Reed 1902 yılında kendi adları ile anılan hücreleri tarif ederek Hodgkin Hastalığının histopatolojisini kesin ve ayrıntılı bir şekilde tanımlamışlardır (90). Günümüzde özellikle ABD’de ve İngiltere’de yaygın olarak kullanılan “malign lenfoma” terimi ilk kez 1871’de Billroth tarafından önerilmiştir (90). Kaplan ilk kez 1950’de megavoltaj radioterapi kullanmış ve düşük evreler için de olsa ilk kez hastalık için tam şifadan söz edilmiştir (93). Burkitt Lenfoma terimi ilk olarak 1958 yılında Uganda’da çalışan Denis Burkitt adında bir cerrah tarafından literatüre kazandırılmıştır (5). Rappaport tarafından 1966 yılında lenfomalar NHL ve HH olarak ayrı iki grupta sınıflandırılmıştır (6). Takip eden yıllarda Lukes-Collins klasifikasyonu ortaya atılmıştır (7). Sınıflamalar konusundaki bu karmaşaya bir nokta koymak amacıyla ABD’de Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) bir çalışma yaparak daha çok klinik kullanıma yönelik “Working Formulation” sınıflamasını önermiştir (8). Ancak bu sınıflamanın sadece hematoksilen eosin kesitlerindeki sitolojik ve yapısal özelliklere dayanıyor olması yeni bir sınıflama ihtiyacı doğurmuştur. 1994 yılında Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu (ILSG) vardıkları konsensüsü yeni bir sınıflama olarak önermişlerdir (9).

Çocukluk çağı lenfomalarda tanı ve sınıflamanın yanı sıra tedavi sonuçlarında da büyük gelişmeler kaydedilmiştir; 1970'li yıllardan öncesinde 5 yıllık yaşam oranları ancak %5 düzeyindeydi (10). Son yıllarda kombine kemoterapi ile hastaların prognozunda dramatik ilerlemeler elde edilmiş ve kür oranları %80'i aşmıştır (15-17).

B. EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS:

Çocukluk çağı ölüm nedenleri içinde kanser, %10'la kazalardan sonra ikinci sıklıktadır (1). Ancak hayat boyu görülen kanserlerin sadece %2'si çocukluk çağında görülür. Spesifik çocukluk çağı tümörlerinin, dünyadaki dağılımlarının ve sıklıklarının farklılıkları, epidemiolojik çalışmalar sonucu gösterilmiştir. Örneğin ALL Çin, Japonya, İngiltere, ve Amerika'da yüksek oranda görülürken (her yıl milyonda 40), Ortadoğu ve Afrika ülkelerinde ALL görülme oranı 10 kez daha azdır. Yumuşak doku tümörleri ise İspanya ve Amerika'da yüksek oranda görülürken, Asya'da örneğin; Japonya, Çin, Hindistan ve Filipiner'de görülme oranı oldukça düşüktür. Ülkemizde çocukluk çağı kanserlerinin dağılımı Ortadoğu ve Akdeniz ülkelerinin kanser dağılımına benzerlik göstermektedir. Türkiye'de beş büyük onkoloji merkezinden derlenen verilere göre çocukluk çağı kanserlerinin sıklığının lösemi (%32,0), lenfoma (%25,3), MSS tümörleri (%10,6), Wilms tümörü (%6,2) ve nöroblastom (%5,7) olduğu gözlenmiştir (18). Lenfomalar (Hodgkin ve NHL) birçok gelişmiş ülkede çocukluk çağı kanserlerini yaklaşık %10'nunu teşkil etmektedir, ABD'de lösemi ve beyin tümörlerinden sonra en sık görülen üçüncü kanserdir. Ülkemizde ise lenfomalar lösemilerden sonra ikinci sıklıktadır (18). Yapılan çalışmalarda 1973'ten 1990'ların başlarına kadar olan dönem içinde lenfoma insidansı yaklaşık üçte bir oranında artmış olduğu bulunmuştur. ABD'de 1985–1990 yılları arasında NCI'nin sürdürdüğü bir program çerçevesinde yapılan surveyans - epidemioloji çalışmasında 15 yaşından küçük çocuklarda, lenfomalar tüm

çocukluk çağı kanserlerin %11-12'sini oluşturduğu bildirilmiştir. Bunların %57'si NHL diğerleri ise Hodgkin hastalığıdır (19). Her ne kadar bu yaş grubunda NHL insidansı HH'dan biraz daha yüksek olsa da, daha büyük çocuklarda HH'nın insidansı yaşla artar ve NHL'den daha sık görülmeye başlanır. Bimodal insidans eğrisi gösteren HH'nın aksine NHL de insidans yaşam boyu artış gösterir. Çocuklarda insidans yetişkinlere göre oldukça azdır, 16 yaştan önce görülen NHL vakaları tüm hastaların ancak % 3'ünü oluşturur (20). Batı ülkelerinin verilerine göre en sık 10-14 yaş grubunda bildirilmektedir. Ülkemizde ise yapılan çalışmalarda hasta yoğunluğu 5-7 yaş grubunda bildirilmiştir. Erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir, erkek/kız oranı 2:1 ile 3.1'dir (18). Beyazlarda zencilerden daha fazla görülmektedir (21).

NHL'ların farklı histolojik alt gruplarının çeşitli toplumlarda görülme sıklığı farklı olmaktadır. Örneğin folliküler lenfomalar beyaz ırkta daha fazla görülürken, Japonya ve Jamaika'da T hücreli lenfoma, Ortadoğu ve Akdeniz bölgesinde immüno proliferatif ince barsak hastalığı (IPSID) sık görülmektedir (20,22). Japonya'da atom bombardımanından sonra, hayatta kalan kişilerde, NHL insidansında artış olduğu bildirilmiştir (23).

C. ETYOLOJİ :

Çevresel faktörler, kromozomal aberasyonlar, konjenital veya edinsel immün supresyon, viral enfeksiyonlar ile NHL gelişmesinde ilişki vardır. Bu ilişkiye rağmen çoğu NHL'da esas neden tam olarak bilinmemektedir (24). Bazı ailelerde birden fazla bireyde NHL görülmektedir. Bugüne kadar 38 ailede bu durum bildirilmiş olup, otosomal resesif kalıtım mekanizması olabileceği ileri sürülmüştür (25). Epstein Barr Virüs (EBV) enfeksiyonunun Burkitt Lenfoma gelişmesinde majör bir rolü vardır.

Ekvator Afrikasında endemik Burkitt Lenfomalarında tümör hücrelerinin %95'inde EBV genomu vardır, ABD'deki sporadik vakalarda ise bu rakam %20'dir (1).

Çeşitli malignitelerin tedavisinde kullanılan alkileyici ajan ve radyoterapi uygulananlarda NHL görülme riski dokuz kat artmaktadır (26). İyonize radyasyona maruz kalanlarda da artış söz konusudur (24,26). Antiepileptik ilaç olan fenitoinin uzun süreli kullanımına bağlı olarak NHL riskinin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca insektisit, solvent ve toz (ağaç ve pamuk tozu) inhalasyonu, sigara içimi ve saç boyası NHL riskini arttırmaktadır. Yetişkinlerde gastrik lenfomalarda %67-92 oranında helicobakter pilori enfeksiyonu saptanmıştır (27,28).

Primer immün yetmezlik

Gatti ve Good tarafından yapılan araştırmalarda gösterilmiştir ki, primer immün yetmezliği olan hastalarda kanser (özellikle lenforetiküler sistem maligniteleri) riski normal popülasyona göre 10.000 kez daha fazladır.

Ataksi telenjektazi, Wiskott Aldrich sendromu, ağır kombine immün yetmezlik, selektif IgA yemeziği olan hastalarda NHL sık görülmektedir. Bir araştırmaya göre, intestinal lenfanjektazi olan 50 hastanın üçünde (%6) NHL gelişmiştir (25).

Terapötik immünosupresyon

Böbrek transplantasyonu olan hastalarda, NHL'nın 40-100 kez daha sık geliştiği gösterilmiştir (29,30). Primer kardiomiopati (KMP) nedeni ile kalp transplantasyonu yapılan hastalarda bu oran daha yüksek bulunmuştur. Posttransplant lenfomaların etiopatogenezinde iatrojenik immünosupresyonla birlikte, graftın allojenik stimülasyonu, onkojenik virüsler, mononuklear supresor hücrelerin aktivitesindeki bozukluğun da rol oynadığı düşünülmektedir (25).

Organ transplantasyonu dışında, başka malignite nedeni ile immünosupresif tedavi gören hastalarda da, normal popülasyona göre NHL riski yüksek bulunmuştur

(31-33). Bazı araştırmacılara göre iatrojenik immünoşüpresyon ortadan kalkınca lenfomaların bir kısmı spontan regresyona uğramaktadır (34).

Otoimmün hastalıklar

Bazı otoimmün hastalıklarda, NHL daha sık görülmektedir. Literatürde, 100'ün üzerinde SLE ile birlikte olan NHL bildirilmiştir (35). Bir çalışmada romatoid artritli hastalarda NHL riski, normal popülasyona göre 2,7 kez daha yüksek bulunmuştur. Bununla beraber buna karşıt görüş ileri süren araştırmalar da vardır. Stuart ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada, Sjögren sendromu olan hastalarda, NHL gelişme riskinin yüksek olduğu görülmüştür (36). Sarkoidoz, dermatomyozit, gluten-sensitive enteropati hastalarda NHL sık görülmektedir (36).

Genetik anomaliler

Non Hodgkin lenfomada spesifik onkogenlere bağlı karyotipik bozukluklar gözlenmiştir. Hastaların yaklaşık %50'sinde 14.kromozomun translokasyonu saptanmıştır (18). Bazı kromozomal anomaliler, lenfomaların spesifik subtipleri için karakteristiktir. Örneğin Burkitt lenfomada en karakteristik kromozomal değişiklik t(8;14) translokasyonudur (37). Foliküler lenfomada t(18;14) translokasyonu sık görülmektedir. Protoonkogenlerin (örneğin tal1, rhomb2, rhombi, hox11, lyl1, myc, lck) lenfoblastik lenfoma vakalarında, malign transformasyona neden olduğu bilinmektedir. Yedi ile 14. kromozomlar üzerindeki T hücre reseptör üzerindeki genleri kapsayan kromozom translokasyonları da malignite sebebidir. Anaplastik histoloji gösteren büyük hücreli lenfomaların bir kısmında t(2;5) translokasyonu sonucu 5. kromozom üzerinde bulunan npm geni 2. kromozomdaki ALK geni ile birleşmesi sonucu yapımı stimule edilen protein hücre büyümesi ve çoğalmasında kullanılan substratlar uygunsuz fosforilasyonuna sebep olur. Küçük çentiksiz hücreli lenfomalarda ise t(8;14), t(8;22) ve t(2;8) translokasyonları 8. kromozom üzerindeki myc protoonkogenini, lambda, kappa

ve mu zincir genlerine yaklaştırdığından, myc geninde oluşan düzensizlik sonucu malign transformasyon görölür (1).

Virüsler

Hayvanlarla yapılan çalışmalar, lenfomaların viral etiolojisini düşündürmektedir. Lenfomalı kuş, fare, sığır ve maymunlarda C-tipi RNA veya Herpes sınıfından DNA virüsler izole edilmiştir (38).

İnsanlarda sadece Afrika tipi Burkitt lenfoma ve erişkin T hücreli lenfomaların viral etiolojisi gösterilmiştir. İlk kez M.A.Epstein, 1964 yılında, elektron mikroskobu kullanarak, Afrika tipi Burkitt lenfomalı hastaların malign hücrelerinde daha sonra kendi ismi ile anılacak olan virüse ait partikülleri saptamıştır (39). Daha sonra, bu tip hastaların %96'sında EBV enfeksiyonu kesin olarak saptanmıştır. Sporadik Burkitt lenfoma etiolojisinde, EBV'ün rolü vakaların sadece %15'inde gösterilmiştir. EBV Herpes virüs ailesinden bir DNA virüsüdür. Ebstein Barr virüs, B lenfositlerin poliklonal mitojenik bir stimulusudur. Enfeksiyöz mononukleozda, EBV'u ile enfekte olan B hücrelerinin malign proliferasyonu normal T hücre cevabı ile baskılanır. Fakat bazı hastalarda, (daha sık erkeklerde) X'e bağlı (Xq24-q27) ve immünoproliferasyonu kontrol eden immün defekt bulunmuştur ve bu hastalarda EBV fatal lenfoproliferatif hastalık yaratabilmektedir (37). Ebstein Barr virüs, Afrika tipi Burkitt lenfoma dışında, posttransplant lenfoma ve agresif T hücreli lenfomalı hastalarda da bulunmuştur (30,40). Burkitt lenfoma tipinde, çocukların hemen hepsi ilk üç yaşta EBV ile enfekte olmaktadır. EBV latent membran proteinleri ve latent genleri apoptozisi önleyen bcl-2 gen proteinini artırmaktadır. Böylece bazı B ve pre-B hücre alt grupları artmakta ve çevresel etkenlerle ölümsüz karakter kazandıkları düşünülmektedir.

Human T-cell lenfotropik virus; HTLV-1 (HIV) ise bir RNA retrovirüsdür.. Bir RNA virüsü olan HIV, AIDS gelişimine neden olmaktadır. AIDS'li hastalarda NHL

gelişme riski artmaktadır. 1977'de Takatsuki tarafından bildirilen erişkin T hücreli lenfomaların etiolojisinde bu virüs rol oynamaktadır. Hastaların neoplastik hücrelerinde bu virüs saptanmıştır (41).

HIV enfeksiyonu olan hastalarda, NHL gelişme riski normal popülasyona göre 60 kez daha fazladır. NHL, AIDS tedavisinin ortalama ikinci yılından sonra ortaya çıkmaktadır ve yüksek derecelidir (29,41,42). Burkitt Lenfomada, Epstein Barr virüsü poliklonal proliferasyona neden olur. Normal immün kontrol mekanizmaların yetersiz olduğu AIDS gibi durumlarda bu proliferasyon çok fazla olabilmekte ve lenfoma gelişiminde rol oynayabilmektedir (24,28,42).

Radyasyon

Japonya'da atom bombardımanından sonra, hayatta kalan insanlarda NHL insidansında artış gözlenmektedir (23). Radyoterapi gören ankilozan spondilitli hastalarda NHL sık görülmektedir. 100 rad'dan fazla ışımlanan genç kişilerde, NHL riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (43). Radyasyonun, supressor T hücrelerinin baskılanmasında ve endojen onkojenik virüslerin aktivasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (76).

İlaç

Hydantion kullanan epileptik hastalarda, NHL riski normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur (44).

HH olan ve kombine kemoterapi ve radyoterapi uygulanan hastalarda, NHL sık görülebilir. Krikorian ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, bu oran %4.4 bulunmuştur (32). NHL'ların sık görüldüğü hastalıklar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çevresel faktörler

Bazı meslek gruplarında, NHL insidansı yüksek bulunmuştur. Anesteziologlarda, veterinerlerde, vinyl chloride, petrol ve herbisitlerle çalışanlarda NHL riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (25,45,46)

Tablo 1: Non-Hodgkin lenfomaların sık görüldüğü hastalıklar (24).

NON-HODGKIN LENFOMALARIN SIK GÖRÜLDÜĞÜ HASTALIKLAR

- Klinefelter sendromu
- Chediak- Higashi sendromu
- Ataksi telenjiyektazi,
- Wiskott Aldrich sendromu
- Swiss type agamaglobulinemia
- Edinsel. hipogammaglobulinemia
- İatrojenik immünosupresyon
- Sjogren sendromu
- Romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematosus (SLE)
- AIDS
- Fenitoin tedavisi
- X Linked lenfoproliferatif sendrom

D. KLİNİK BULGULAR

NHL'lı birçok hastada hücre tipine bağlı olarak ortaya çıkan bir grup sendrom görülür. Lenfoblastik lenfomalı olguların çoğu intratorasik tümör ile başvururlar, mediastinal kitle vakaların %50 ile %70'inde mevcuttur, sıklıkla plevral effüzyon da eşlik eder. Ağrı, disfaji, dispne, superior vena cavanın obstrüksiyonuna bağlı olarak boyunda ve yüzde şişlik gibi semptomlar görülebilir. Eğer bu hastalarda lenfadenopati varsa (tüm hastaların %50-%80'i) bu lenfadenopatiler muhtemelen diyafragmanın üst

kısmında yer alır. Bazı hastalarda paraaortik lenfadenopati görülse de, abdominal tutulum oldukça nadirdir. Hepatomegali görülebilir ama daha çok kemik iliği tutulumu olan ve ALL tanısı alan hastalarda hepatomegali mevcuttur. Nadiren jeneralize LAP ve retroperitoneal büyük kitleler görülebilir; bu hastalarda mutlaka kemik iliği tutulumu düşünülmelidir. Kemik, deri, testis gibi periferik bölgelerin tutulumları büyük mediastinal kitlesi olan hastalarda oldukça nadirdir. MSS tutulumu da tanı anında oldukça nadirdir, kranial sinir tutulumu, BOS'ta pleositoz, epidural tümör genelde gözlenmez. Kemik iliği tutulumu mediastinal kitlesi olan hastalarda nadir değildir. Geniş olarak Kİ tutulumu varsa hasta lösemi olarak kabul edilir.

Genelde supradiyafragmatik tümör olarak görülen lenfoblastik lenfomanın aksine ABD'de görülen küçük çentiksiz hücreli lenfomaların %80'i karında kitle ile başvurur (11,47). Abdominal tutulumu olan hastalar karın ağrısı, şişkinlik, barsak alışkanlıklarında değişiklik, bulantı, kusma, GİS kanama bulguları ve nadir olarak barsak perforasyonu ile başvurabilirler (48). Hastalar sıklıkla sağ iliak bölgede kitle ile başvurabilirler, bu bulgu apandisit veya enflamatuvar apandisite bağlı ortaya çıkan kitlelerle karıştırılabilir. Bu hastalarda LAP inguinal veya iliak bölgelerde görülür.

Ekvator bölgesi Afrika'da görülen Burkitt Lenfomalı hastalarda çene tutulumu hastaların çoğunda vardır. Her ne kadar çene tutulumu yaşa bağlı ve daha çok küçük yaştaki çocuklarda görülse de tüm hastalarda en sık tutulan bölge çenedir. Yapılan bir çalışmada Afrika tip Burkitt Lenfomalı 5 yaşın altındaki hastalarda çene tutulumu %70, 14 yaşın üzerindeki hastalarda ise %25 olarak saptanmıştır (49). Sporadik Burkitt Lenfomalı hastalarda ise çene tutulumu ise %15-20 düzeyindedir ve yaşa bağımlı değişiklik göstermez (50). Endemik Burkitt Lenfomalarda abdominal tutulum sıktır, yaklaşık hastaların yarısından biraz daha fazlasında abdominal tutulum vardır (51).

Kemik iliği ve MSS tutulumu sık görülürken farinks, testis,over, plevra, periton veya kemik tutulumu sık değildir.

Büyük Hücreli Lenfomalar küçük çentiksiz hücreli lenfomalara benzer tümör dağılımı gösterir ama bazen alışık olunmadık bölge tutulumları da olabilir örneğin B hücreli büyük hücreli lenfomalı bir hastada mediastinal tutulum olabilir, ancak küçük çentiksiz hücreli lenfomalarda mediastinal tutulum oldukça nadirdir. Anaplastik büyük hücreli lenfomalar (Ki-1) tipik olarak deri, MSS, lenf nodu, testis, hatta kas ve GIS tutulumu gösterir.

Ekvator Afrikası ve Kuzey Amerika'da görülen Burkitt Lenfoma arasındaki farklar tablo 2'de gösterilmiştir. Kuzey Afrika'da görülen Burkitt Lenfomalı hastalarda organ tutulumu sporadik hastalar ile uyum göstermektedir (52). Kemik iliği tutulumu ABD'de ve Avrupa'da daha sık görülürken, Afrika'da ise MSS tutulumu sıktır.

Tablo 2: Uganda Kanser Enstitüsü tarafından bildirilen 224 endemik Burkitt lenfomalı ve ABD Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından bildirilen 135 sporadik Burkitt Lenfomalı hastada tanı anındaki tutulum bölgeleri (77).

Tutulum bölgesi	Uganda (%)	ABD (%)
Çene	58	14
Batın/pelvis	58	80
BOS/kranial sinir	19	11
Paraspinal bölge	17	2
Orbita	11	5
Kemikler	9	24
Tiroid	8	0
Kemik iliği	7	21
Tükürük bezleri	5	42
Periferil Lenf nodu	4	26
Plevra/effüzyon	3	5
Cilt/yumuşak dokular	3	6
Testis	2	4
Meme	2	12
Mediastinal lenf	1	3
Farinks	0	10

Kemik iliği tutulumu

NHL'li hastalarda kemik iliği tutulumu oldukça önemlidir. Küçük çentiksiz hücreli lenfomalarda hastaların %20'sinde başvuru esnasında kemik iliği tutulumu vardır (47,53,87). Mikroskopik olarak kemik iliği tutulumu izlenmeyen vakalarda eğer kültür ve karyotipik inceleme de yapılırsa hastaların % 20'sinde daha Kİ tutulumu saptanabilir (54). Bazı hastalar hepatosplenomegali veya LAP dışında solid lenfomatöz kitlenin olmadığı lösemi tablosunu oluştururlar. Bu hastalar genelde L3 (FAB sınıflaması sonrası) B hücreli ALL olarak veya Burkitt hücreli ALL olarak adlandırılır. Bu tanı yüzey Ig taşıyan ALL'nin L1 ve L2 subgruplarından ve yüzey Ig taşımayan 8,14 translokasyonu olmayan L3 ALL'den ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Doğru bir küçük çentiksiz hücreli lenfoma tanısı için yüzeyel Ig ve 8;14 translokasyonu pozitifliği teyit edilmelidir (55). B hücreli ALL'lerin bu tipleri, standart ALL tedavi rejimlerine iyi cevap vermezler. Bu hastalar küçük çentiksiz hücreli lenfoma olarak kabul edilip, tedavi ona göre düzenlenmelidir (56).

Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tutulumu

MSS tutulumu meningeal infiltrasyon, kranial sinir infiltrasyonu, paraspinal tümör şeklinde görülebilir (54,57). Başvuru sırasında hastanın MSS tutulumunun olması nadirdir, ancak Kİ tutulumu varlığında MSS tutulumu belirgin olarak artmaktadır (53,87,54). Hastalara MSS profilaksi verilmezse özellikle yaygın hastalığı olanlarda ve baş boyun bölgesinden primer kaynaklı tümörü olanlarda MSS tutulum riski artmaktadır. Kranial sinirlerden herhangi biri tutulabilirse de daha çok oftalmik ve fasial sinir tutulumu görülür. Nadiren körlüğe sebep olan optik sinir infiltrasyonu da görülebilir. Endemik Burkitt Lenfoma vakalarında MSS tutulumu özellikle paraspinal tutulum sık görülür. Ekvator Afrikalı hastaların yaklaşık % 15'inde parapleji mevcuttur (11).

E. TANI METOTLARI

Histolojik analiz hala hastalığı düşündürecek klinik bulguları olan olgularda primer tanı yöntemidir ancak bunun fenotipik ve karyotipik çalışma ile desteklenmesi önemlidir. “Küçük, mavi, yuvarlak hücreli tümörlerin” (Ewing sarkom, bazı rabdomiyosarkomlar vb.) ve nöroblastomun, lenfomalar ile ayırıcı tanısında histolojik inceleme genellikle yeterlidir, fakat tanıda herhangi bir güçlükle karşılaşıldığında immünfenotipleme veya moleküller çalışma ile tanı problemi kolaylıkla çözülebilir. Hastada uzun süren lenfadenopatiye sebep olabilecek immünolojik bir bozukluk varsa, biyopsi ile alınan materyalin sadece morfolojik incelenmesi ile neoplastik olmayan lenfoproliferatif bir hastalığın ayırıcı tanısını yapmak oldukça güçtür.

Çocuklarda neoplazm şüphesi ile biyopsi yapıldığında alınan doku patologa fikse edilmeden gönderilmelidir, böylece frozen çalışılabilir, immünolojik ve moleküler çalışmalar ve karyotipleme yapılabilir. Morfolojik, moleküller ve fenotipik çalışmaların yapılabilmesi için alınan materyal minimal oranda normal dokuyu içermelidir. Southern blotting tekniği kullanılıyorsa normal hücreler tüm materyalin %5’ini dahi içeriyorsa yanlış sonuç verebilir, hatta PCR çalışılıyorsa daha düşük oranlar bile yanlış sonuç verebilir. Hastada solunum yetmezliği veya yüksek anestezi riski veya kolay ulaşılamayan tümör varsa, operasyon yapılamadan hastaya ampirik tedavi başlanabilir.

Henüz sadece tümör hücrelerinde bulunan hiçbir antijen (antijen reseptör idiotip) bildirilmemiştir ve bildirilen tüm yüzey markerları en azında normal hücrelerde belli oranlarda pozitifdir.

Tdt enziminin varlığı lenfoid hücrelerin tanımlanmasında yararlıdır, sadece ALL’lerde ve lenfoblastik lenfomalarda bu enzim vardır ve Tdt-pozitif hücreler normalde sadece kemik iliğinde vardır (58). Lenfoid orijini göstermede elektron

mikroskopik inceleme de yarar sağlayabilir ama immünofenotipleme daha yararlıdır. Mikroskopik inceleme, non lenfoid tümörün tipini belirlemede yardımcı olabilir.

Serum çalışmaları lenfomada tanısal bilgi vermez ancak katekolaminler veya metabolitleri, AFP ve CEA gibi tümör markerları ve benzeri parametreler, non lenfoid tümörlerin tanısında bazen yardımcı olabilir. LDH yükselmeleri spesifik değildir. Serum IL2 reseptör ve lenfoid sisteme ait soluble β_2 mikroglobulin gibi diğer moleküllerin varlığı tanıda yardımcı olsa da kullanımları için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (59,60). IL2 reseptör düzeyi infeksiyöz mononükleoz gibi bazı benign durumlarda da yükselebilir. Serum SIL2-R, CD30 ve β_2 mikroglobulin düzeyleri benign ve malign bir oluşumu ayırmada çok az yardımcıdır ancak lenfoid tümörleri, lenfoid olmayan tümörlerden ayırt etmede değerlidir. Muhtemelen gelecekte serumda lenfoid tümörlerin diğer markerları da bulunacaktır (77).

Karyotipleme çalışılması sadece daha önce bildirilen translokasyonlar biliniyorsa değerlidir. Bu translokasyonlar normal hücrelerde bulunmaz. Günümüzde oldukça duyarlı olan PCR teknikleri ile örneğin, AIDS'li hastalar gibi malignensi gelişimi için risk taşıyan premalignant popülasyonlarda, t(8;14) gibi translokasyonlar saptanabilmektedir.

F. EVRELENDİRME

NHL'larda en önemli prognostik özelliklerden biri, tanı anındaki tümör yükü başka bir ifade ile hastalığın yaygınlık derecesidir. Çocukluk çağı NHL'larda evrelendirme genelde tümörün hacmini yansıtır. Sık olarak kullanılan birkaç sistem vardır (47), Tablo 3'te en sık olarak kullanılanlardan modifiye Murphy evrelendirme kriterleri verilmiştir.

Tablo 3: Çocukluk çağı Non Hodgkin lenfomalarda evrelendirme**EVRE 1:** Tek anatomik bölgede nodal veya ektranodal hastalık.

(Abdomen ve torakal yerleşimliler hariç)

EVRE 2: Torakal yerleşimler hariç olmak üzere:

- Ekstra yerleşimli tek tümör ve bölgesel lenf nodu tutulumu
- Diafragmanın aynı tarafında iki veya daha çok nodal tutulum
- Diafragmanın aynı tarafında iki ektranodal tümör
- Primer rezeke edilen gastrointesinal tümörler
- Tam çıkarılan abdominal hastalık

EVRE 3 :

- Diafragmanın her iki tarafında;
 1. İki ektranodal tümör,
 2. İki veya daha çok nodal alan tutulumu,
- Bütün primer mediastinal, timik, plevral NHL'lar
- Tam rezeke edilemeyen bütün yaygın abdominal tümörler
- Diğer tümör yerlerine bakılmaksızın bütün paravertebral veya epidural lenfomalar

EVRE 4: Yukarıda sayılanlardan herhangi biri ile beraber merkezi sinir sistemi veya kemik iliği tutulumu.

Evrelendirme için laparotomi önerilmemektedir, çünkü primer tedavi seçeneği kemoterapidir. Bunun yanında non lenfoblastik lenfomalarda abdominal tutulum çok sık (>%90) olduğundan, hastaların çoğuna zaten tanı için laparotomi yapılmıştır. Lenfoblastik lenfomalarda ise abdominal tutulum çok nadir olduğundan tümör değerlendirilmesi için laparotomi yapılmaz. USG ve CT gibi modern görüntüleme yöntemleri hastalığın yaygınlığını göstermede etkindirler (61). Küçük çocuklarda eğer retroperitoneal yağ dokusu az miktardaysa USG'nin avantajları CT'den fazladır. Testislerdeki kitlenin saptanmasında da USG yararlıdır, ancak testis tutulumu çok nadir

olduğundan rutin testis USG yapılması hala tartışılmaktadır. Galium scanning özellikle radioisotopu iyi bağlayan küçük çentiksiz hücreli lenfomalı vakalarında tüm vücut taraması için yararlıdır. Radionükleid ile karaciğer ve dalak görüntülemesi CT ve USG'ye çok az katkıda bulunur, MRI ve PET'in (positron emmisyon tomografi) rutin kullanımı için yeterli bilgi henüz yoktur.

Tablo 4: Tanıda yapılacak çalışmalar

-
1. Fizik muayene
 2. Tam kan sayımı
 3. Biyokimya
 - Elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, LDH, ürik asit, kalsiyum ve fosfor
 4. Görüntüleme
 - PA akciğer grafisi,
 - Toraks tomografi (eğer PA akciğer grafisinde anormal bulgu varsa veya şüpheliyse,
 - Abdominal USG (karaciğer, dalak, böbrekler, tüm abdomen ve pelvis incelenmelidir)
 - Gallium ⁶⁷ sintigrafisi,
 - Abdominal tomografi (USG ve Gallium sintigrafisi yapılmışsa vazgeçilebilir).
 5. Kİ incelemesi (bilateral aspirasyon ve gerekirse biyopsi)
 6. BOS incelemesi (sitoloji)

Opsiyonel

- Laktat
 - Serum IL2-R
 - Kemik sintigrafisi (eğer Gallium sintigrafisinde kemik tutulum şüphesi varsa)
 - MRI ile görüntüleme (Kİ tutulumunu göstermek için)
-

Lenfanjiogram normal büyüklükteki lenf nodlarının saptanmasında CT'ye nazaran daha üstündür ancak NHL'da HH'da olduğundan çok daha az yardımcıdır çünkü NHL'da ekstra nodal tutulum sıktır ve lenfanjiogram rutinde kullanılmaz. Kİ ve

BOS incelenmesi evrelendirme için mutlaka gereklidir, sistemik tedavi başlangıcında profilaktik intratekal tedavisi de yapılacağından, BOS incelemesi de eş zamanlı yapılabilir. Bilateral Kİ aspirasyonu ve biyopsisi tek bir aspirasyondan daha üstündür çünkü sağ ve sol taraftan örnekler arasında farklılıklar olabilir (62). Küçük çentiksiz hücreli lenfomalı hastalarda Kİ tutulumu biyopsi yapılırsa daha sıkla pozitif bulunur.

G. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Tedavi sonucunun en iyi göstergelerinden biri başvuru sırasında tümörün hacmidir (63,64). Klasik bilgi olarak Kİ veya MSS tutulumu olan hastaların prognozunun kötü olduğu bilinmektedir, fakat bu hastalarda prognozun kötü olmasının asıl sebebi muhtemelen tümör kitlesinin büyük olmasıdır (65). Son yıllarda tedavi sonuçları bu hastalarda da yüz güldürücüdür. Hastalığın klinik evresi veya tümör hücreleri tarafından salınan moleküller tümörün büyüklüğünü yansıtabilir. Bunlar LDH, SIL2-R, β_2 mikroglobulin, ürik asit ve laktik asittir (59,60,63,65). Afrika Burkitt lenfomalı hastalarda EBV'nin erken antijenlerine karşı oluşan antikorlar prognoz açısından önemlidir, bu antijen yaşayan tümör hücrelerinde saptanmamasına rağmen ölü hücrelerden salındığı düşünülmektedir (63). Prognozu gösterebilecek en iyi biyokimyasal parametrenin SIL2-R olduğu düşünülmektedir (60).

Histoloji sadece bazı tedavi rejimlerinde prognozun belirteçlerindendir. Örneğin küçük çentiksiz hücreli lenfomanın LSA₂L₂ protokolü ile tedavi edilmesiyle elde edilen prognoz COMP protokolü ile karşılaştırıldığında oldukça kötüdür. Lenfoblastik lenfomalı bir hasta ise COMP protokolü ile tedavi edilirse prognoz kötüleşir.

En önemli prognostik faktör hastaya uygulanan tedavi rejimidir. Bu hızla büyüyen tümörlerde, özellikle küçük çentiksiz hücreli lenfomalarda tedavi geciktirilmeden başlanmalıdır. Tedavi sikluslarına ara verilmek zorunda kalınmışsa,

kemik iliği toparlar toparlamaz tekrar tedaviye başlanmalıdır. Kemik iliği tutulumu olan ve tümör kitlesi büyük olan hastaların yeterli kemik iliği rezervi olmadığından başlangıç tedavisini iyi tolere edemezler ve daha uzun süren nötropenik dönemler geçirirler. Zaten kemik iliği tutulumunun olduğu hastalarda kötü prognoz beklemek bu yüzden sürpriz değildir.

Tedavi modaliteleri geliştikçe sadece birkaç prognostik faktör önemini devam ettirebilmiştir. Ancak daha önceki verilere dayanılarak elde edilen prognostik faktörler hastaların risk gruplarına göre ayrılmasını ve gereksiz yoğun tedavi gerektirmeyen grupların belirlenmesinde yararlıdır.

H. TEDAVİ

Çocukluk çağı NHL’larda bütün histolojik tipler ve evreler için primer tedavi yaklaşımı kemoterapidir. Bu düşüncenin sebebi NHL’nın jeneralize bir hastalık olmasıdır. Sınırlı hastalığı olan çocuklarda da kemoterapinin radyoterapiye göre çok daha iyi prognoza sebep olduğu bilinmektedir, hatta bu hastalarda ek olarak radyoterapinin kullanılması tedaviye bir katkı sağlamadığı gibi, hem kısa hem de uzun dönemde toksisiteyi artırdığına dair güçlü kanıtlar vardır (66).

Radyoterapinin NHL tedavisinde rutin kullanılmasının herhangi bir endikasyonu yoktur ve kullanımı sadece istisnai durumlarla sınırlandırılmalıdır. Radyoterapi en iyimser söylemle, ilerlemiş hastalığı olanlarda ancak yardımcı bir rol alabilir. Radyoterapi sinir sistemi tutulumlarında, testis tulumunda veya superior vena cava obstrüksiyonunda acil tedavi yöntemi olarak kullanılmıştır. Ancak radyoterapinin (en azından küçük çentiksiz hücreli lenfoma için) kemoterapiye ek olarak hiçbir faydası olmadığı görülmüştür, buna rağmen hala bazı onkologlar bu hastalara radyoterapi uygulamaktadırlar (66). Parapleji veya superior vena cava sendromlarında da

radoterapinin kullanımı tartışmaya açık bir konudur, çünkü radyoterapinin kemoterapiden daha hızlı etkili olduğuna dair herhangi bir veri yoktur. Kemoterapiye cevapsızlık oldukça düşük ihtimaldir ve kemoterapinin ek bir avantajı olmamasına rağmen lokal organ toksisitesi (örneğin ösofagus, kalp, omurilik) ve doxorubicin (adriamycin) ve methotrexate gibi ilaçlarla additif toksisite gibi dezavantajları vardır (66).

Küçük çentiksiz hücreli lenfomalı ve büyük hücreli lenfomalı hastaların bazılarında cerrahi yararlı olabilir. Kemoterapi öncesi tümörün tamamen çıkarıldığı hastalarda prognoz mükemmeldir (63,67). Cerrahinin rolü, prognozu iyileştiren yeni tedavi yöntemlerin ışığında tekrar değerlendirilmelidir. Bu grup hastalarda cerrahi üç durumla sınırlanmalıdır;

- İlk tanı için yapılan biyopsiler, eğer tanı için asit mayi, kemik iliği, BOS, plevral effüzyon yeterli değilse,
- Acil abdominal cerrahi gerektiren durumlar (perforasyon, apandisit şüphesi, ciddi GİS kanama, obstrüksiyon vb.),
- İkincil cerrahi değerlendirme.

Acil bir nedenden dolayı cerrahi girişim yapılıyorsa ve majör organ fonksiyonu engellenmiyorsa tümöral kitleye tam rezeksiyon yapılmalıdır. Eğer acil abdominal cerrahi gerektirecek bir durum yoksa hasta bazı gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi modern kemoterapi verilemeyecekse tam rezeksiyona gidilmelidir. Tümör kitlesinin cerrahi olarak parsiyel alınmasının bir yararı yoktur. Bazen kemoterapi sonunda hala rezidüel tümör kitlesi varsa ikincil değerlendirme ameliyatları önerilmektedir (67). Bir BFM çalışmasına göre ise böyle bir ameliyatın avantajı yoktur (68). Rezidüel kitlesi olan hastalarda canlı tümör kitlesi yoksa prognoz mükemmeldir. Eğer hastalarda rezidüel tümör kitlesi tespit edilmişse lokal rezeksiyona rağmen prognoz kötüdür (68).

Hastalar için uygulanacak tedavinin seçiminde tüm lenfomalar, lenfoblastik lenfoma ve diğer lenfomalar şeklinde ayrılır. Bir çok merkezde bütün non lenfoblastik lenfomalara, küçük çentiksiz hücreli lenfomalarda kullanılan tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Büyük hücreli lenfomalarda ise hem lenfoblastik, hem de non lenfoblastik lenfoma tedavi protokolleri uygulanabilir ancak ALL tedavi protokolleri küçük çentiksiz hücreli lenfomalarda etkili değildir (69,70).

NHL’de kemoterapi prensipleri

Bütün çocukluk çağı NHL’lar yüksek büyüme hızına sahip olduklarından birçok kemoterapik ajana iyi cevap verirler. İlk çalışmalarda kullanılan tek ajanlarla kombine tedavi karşılaştırıldığında, hastalığın tedavisinde çoklu ajan kemoterapinin üstünlüğü net olarak ortaya çıkmıştır (12,71,72). Kemoterapide oldukça büyük gelişmeler oldu ve NHL’lı hastalarda %80’den yüksek kür oranlarına ulaşıldı. Ancak hala bazı konularda sorular tam açıklığa ulaşmış değildir. Hastaların alacakları farklı yoğunlukta tedavilere göre gruplara ayrılması, Evre 4 küçük çentiksiz hücreli lenfomalarda veya lenfoblastik lenfomalarda tedavi süresinin ne kadar olması gerektiği, kısa süreler için uygulanan koloni stimule edici faktörlerin etkinliği gibi konularda hala bir fikir birliği yoktur (77).

Birçok onkolog B ve T hücreli lenfomalarda farklı kemoterapi protokolleri uygulamaktadır. B hücreli tümörlerin tedavisinde yoğun, tekrarlanan, kısa süreli tedaviler kullanılmakta, bir veya daha fazla alkilleyici ajan yüksek doz antimetabolitler (örneğin methotreksate, ara-C veya her ikisi) ile kombine edilerek kullanılmaktadır. T hücreli lenfomalarda ise eğilim ALL de kullanılan tedaviyi baz alma yönündedir, alkilleyici ajanların bu tedavide minör bir rolü vardır ve tedaviye 18 ay veya daha uzun süre ile devam edilmelidir. Bütün yüksek evreli lenfomalar için MSS profilaksi uygulanmalıdır. B ve T hücreli lenfomalara yaklaşımdaki bu farklılığın nedeni temel olarak Çocuk Kanseri Çalışma Grubunun (CSSG) yaptığı randomize bir çalışmaya

dayanmaktadır. Bu çalışmada ileri evre NHL hastalarda, COMP protokolünün lenfoblastik lenfomalarda, LSA₂L₂ protokolüne göre daha az etkili olduğu, küçük çentiksiz hücreli lenfomalarda ise bunun tersinin söz konusu olduğu görüldü (69). Bu sonuç sadece çalışmada adı geçen tedavi protokollerini kapsadığı için lösemi ve lenfomalarda genel bir prensip olarak algılanmamalıdır (77).

Non Hodgkin lenfomalı hastalar histolojik olarak üç grupta değerlendirilebilir: küçük, çentiksiz hücreli lenfomalar (Burkitt ve non Burkitt), lenfoblastik lenfomalar ve büyük hücreli lenfomalar. Tedavi rejimleri de bu sınıflamaya göre toparlanabilir.

Küçük Çentiksiz Hücreli Lenfoma

Küçük çentiksiz hücreli lenfomalı hastaların bir kısmı kısa süreli, pulse, alkileyici ajanlar (hatta bazen tek doz siklofosfamid) ile tedavi edilebilmektedir (12,73). Hastalara daha uzun süre tedavi vermek yaşam oranlarını artırmadığı hatta relaps oranlarını da etkilemediği gösterilmiştir (64,69). Bu hızla büyüyen tümörlerin tedavisi sırasında, protokoldeki siklusların tümörün tekrar büyümesine fırsat verilmeden başlanması önemlidir. Tedavi yoğunluğunun yüksek doz methotrexate ve bazı protokollerde ara-C eklenerek artırılması ile olumlu gelişmeler elde edilmiştir. Bildirilen en başarılı sonuçlar ifosfamid ve etoposid gibi ilaçların da eklendiği protokollerdir (69).

Lenfoblastik Lenfoma

Bu hastalara ALL tedavi protokolleri veya bu protokoller baz alınarak hazırlanan tedavi rejimleri uygulanır (77). Bu protokollerde devamlı tedavi veya haftalık tedaviler vardır, fazlar (indüksiyon, konsolidasyon ve idame gibi) arasındaki dönemlerdeki 10-14 günlük dinlenme dışında tedavi kesilmez, alkileyici ajanların da tedavide minör rolü vardır (70). Daha fazla oranda alkileyici ajanların kullanıldığı alternatif tedavi

protokollerinden de başarılı sonuçlar alındıysa da kemik iliği tutulumu olan hastalarda bu tedaviler yetersizdir (64). Her ne kadar lenfoblastik lenfoma için 15-18 ay yeterli bir süre olarak kabul edilse de optimal tedavi süresi bilinmemektedir (64,69,70). Henüz bu tedavi süresinden daha kısa bir sürenin de etkili olabileceğini gösteren bir çalışma yoktur. Lenfoblastik lenfomalarda tanı anında sık olmasa da relapsta MSS tutulumu 4 kat fazladır. Bu nedenle kranial profilaksi gereklidir (77).

Büyük Hücreli Lenfomalar

Büyük hücreli lenfomalarda uygulanacak tedavi protokolleri diğer histolojik tiplere göre daha az netleşmiştir, fakat hastaların çoğu başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Protokol seçiminde büyük hücreli lenfomalarda B veya T hücre özelliklerinin saptanmasına göre karar verilir. Genel olarak küçük çentiksiz hücreli lenfomalarla aynı tedavi ile benzer prognoz göstermektedir (74). Tedavi süresi B hücreli NHL'larda olduğu gibi evreye göre 3-6 aydır. Büyük hücreli lenfomalar ALL tedavisi için düzenlenmiş protokoller baz alınıp hazırlanan tedavi rejimleri uygulanınca da başarılı sonuçlar alınmıştır (56). Ancak bu tedavinin herhangi bir avantajının olmaması ve tedavi süresinin çok daha uzun olması nedeniyle çocuklarda büyük hücreli lenfoma tedavisinde, küçük çentiksiz hücreli lenfoma protokollerinin kullanılması daha uygun olacağı düşünülmektedir. Küçük bir seride yapılan çalışmada erişkin orta evre lenfomalarında kullanılan MACOP-B protokolü ile elde edilen sonuçların pek de iyi olmadığı bildirilmiştir (75).

Son yıllarda elde edilen yüksek tedavi yanıtına rağmen çocukluk çağında NHL'lı vakaların yaklaşık %30'u relaps gösterirler. İkincil kemoterapi ile tam kür elde edilmesinde büyük problemler vardır. Bu nedenle relaps vakalarında kısa süreli yüksek doz kemoterapi sonrası kemik iliği transplantasyonu yapılması tek seçenek olarak kalmaktadır. Rezistan relapslarda yoğun kemoterapi ile kurtarma tedavileri yanıtsız

kalmaktadır. İleriye yönelik olarak monoklonal antikorlardan gen düzeyinde değışikliğe kadar birçok yöntem tedavinin parçası olabilir.



III. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada Şubat 1993- Kasım 2001 tarihleri arasında DÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde tedavi gören NHL'lı hastaların takipleri için kliniğimizde kullanılan kartları ve dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya toplam 47 hasta alınmıştır; 4 hastanın kart ve dosya verilerinin yetersiz olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Altı hasta ise tanı sonrası ailenin isteği üzerine tedavi başlanmadan sevk edilmiştir.

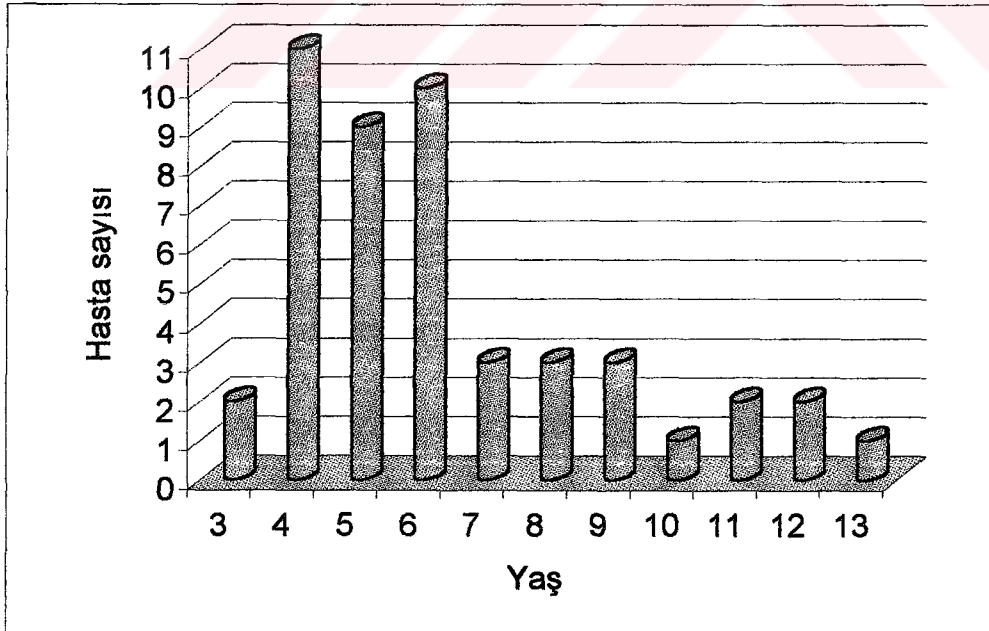
Çalışmaya alınan hastaların adı, soyadı, cinsiyeti ve yaşı değerlendirilmiştir. Her hasta için başvuru şikayetleri ateş, kilo kaybı,terleme, halsizlik, kaşıntı, karın ağrısı, karında şişlik veya kitle, kemik ağrısı, öksürük ve dispne varlığı belirtildi. Fizik muayene bulguları ve radyolojik çalışmalara dayanılarak periferik, mediastinal, abdominal lenfadenopatinin varlığı, hepatosplenomegali ve tümöral kitle değerlendirildi. Laboratuvar parametrelerinden tam kan sayımı, sedimentasyon, AST, ALT, ALP, LDH, ürik asit, üre, kreatinin, albümin değerlendirildi. Klinik ve laboratuvar bulgular ve cerrahi uygulanan hastalardaki operasyon notları ışığında hastaların evrelendirilmesi, uygulanan tedavi yöntemleri ve tedavi sonuçları değerlendirildi. Yaşam tabloları Kaplan Meier yöntemi ile çıkarıldı.

IV. BULGULAR

Onkoloji servisimize başvuran 14 (30%) kız, 33 (70%) erkek, toplam 47 NHL tanısı alan hasta retrospektif olarak incelendi. Klinik bulgular, laboratuvar özellikleri, tedavi ve sonuçları değerlendirildi. Hastaların büyük bir kısmına Modifiye LSA₂L₂ ve NHL BFM 90 kemoterapi protokolü uygulandı. Tüm hastalara ilk tanı kliniğimizde konulmuş tedavi ve takipleri yapılmıştır. Ancak ilk tanısı kliniğimizde konulan 6 hastanın tedavileri ailelerin istekleri üzerine başka merkezlere sevk edildiğinden merkezimizde yapılamamıştır. Değerlendirilen hastalara ait veriler tablo 5'te verilmiştir.

A. YAŞ

Hastalarımızın yaşları 3-13 yaş arasında olup, yaş ortalaması $6,30 \pm 2,52$ olarak bulundu. Erkek/kız oranı 2,36'ıdi. Ortalama yaş kızlarda 6,05 yıl, erkeklerde 6,42 yıl olarak bulunmuştur. Vakaların yaşlara göre dağılımı şekil 1'de gösterilmiştir.

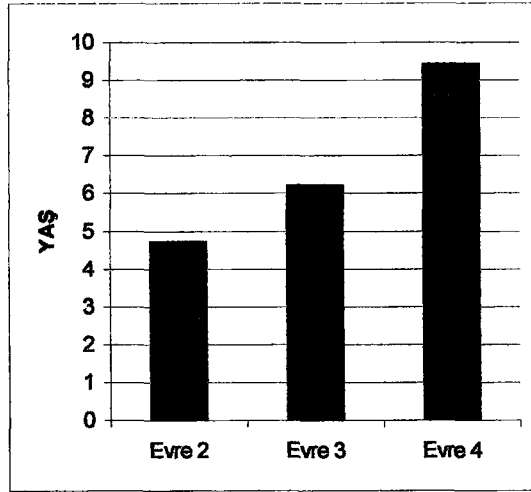


Şekil 1. Hastaların yaşlara göre dağılımı

Tablo 5 : NHL'lı hastaların genel verileri (47 vaka)

NÖ	AD	CİNS	YAŞ (yıl)	TANI	EVRE	KİTLE	TEDAVİ
1	PA	K	9	NHL; diffüz, lenfositten zengin	3	Abdominal	Mod LSA2 L2
2	BK	E	6	NHL	2	Abdominal	NHL BFM 90
3	AÇ	K	12	NHL	4	Abdominal + SSS	Mod LSA2 L2
4	EM	E	3	NHL	3	Abdominal	SEVKEDİLDİ
5	EK	E	5	Lenfoblastik Lenfoma	3	Abdominal	MOD LSA2L2
6	HÇ	K	6	Burkitt lenfoma	3	Abdominal	NHL BFM 90
7	İT	E	7	NHL	3	Abdominal	Mod LSA2 L2
8	EY	E	9	NHL; malign lenfoma	3	Abdominal	Mod LSA2 L2
9	MG	E	4	Lenfoblastik Lenfoma	2	Servikal + Aksiller	SEVKEDİLDİ
10	SY	E	9	NHL	3	Toraks	NHL BFM 90
11	İA	E	4	NHL diffüz large cell	3	Abdominal	Mod LSA2 L2
12	AK	E	6	Lenfoblastik Lenfoma	3	Abdominal	Mod LSA2 L2
13	UD	E	4	Non burkitt; küçük çentiksiz	3	Abdominal	NHL BFM 90
14	EK	K	4	NHL; indifferansiye malign yuvarlak hücreli tümör	3	Abdominal	NHL BFM 90
15	SD	K	5	NHL diffüz large cell cleaved	3	Abdominal	SEVKEDİLDİ
16	MŞK	E	10	NHL	3	Servikal + Toraks	Mod LSA2 L2
17	MG	E	12	İndifferansiye lenfoma	4	Servikal + Toraks + SSS	Mod LSA2 L2
18	Öİ	K	5	Lenfoblastik Lenfoma	3	Servikal + Toraks + Abdomen	Mod LSA2 L2
19	SD	E	5	Burkitt	3	Abdominal	NHL BFM 90
20	ÖA	K	5	NHL; non burkitt	3	Abdominal	COMP
21	FO	E	8	Lenfoblastik Lenfoma	3	Abdominal	Mod LSA2 L2
22	FT	E	3	Burkitt lenfoma	2	Abdominal	NHL BFM 90
23	BY	E	7	NHL; diffüz küçük hücreli	2	Abdominal	Mod LSA2 L2
24	RA	E	4	NHL	3	Abdominal	NHL BFM 90
25	MD	E	13	NHL; diffüz küçük çentikli	3	Abdominal	NHL BFM 90
26	AK	E	8	Burkitt	3	Çene + İskelet + Abdominal	SEVKEDİLDİ
27	MZA	E	11	NHL non burkitt	4	Çene + İskelet + KI	ALL BFM 90
28	HB	E	6	Burkitt lenfoma	3	Abdominal	SEVKEDİLDİ
29	MK	K	4	Burkitt lenfoma	3	Abdominal	MOD ZEIGLER
30	ST	E	8	NHL mix large-small cell	3	Abdominal	Mod LSA2 L2
31	HÖ	E	4	Burkitt lenfoma	3	Abdominal	COMP
32	OA	E	5	NHL	3	Abdominal	NHL BFM 90
33	AA	E	6	NHL	3	Abdominal	Mod LSA2 L2
34	SY	K	5	Burkitt lenfoma	2	Abdominal	NHL BFM 90
35	GY	K	6	NHL	3	Abdominal	Mod LSA2 L2
36	MA	E	5	NHL	3	Abdominal	Mod LSA2 L2
37	SS	E	4	NHL	2	Çene	NHL BFM 90
38	FK	E	6	Burkitt lenfoma	2	Abdominal	NHL BFM 90
39	MÇ	E	4	Burkitt lenfoma	2	Abdominal	NHL BFM 90
40	HC	E	5	Burkitt lenfoma	2	Abdominal	NHL BFM 90
41	ZP	K	4	Burkitt lenfoma	2	Çene	NHL BFM 90
42	SK	K	6	NHL diffüz large cell	3	Abdominal	Mod LSA2 L2
43	CK	E	6	NHL	3	Abdominal	NHL BFM 90
44	MÖ	E	11	NHL	3	Servikal + Abdominal	Mod LSA2 L2
45	SK	E	4	NHL diffüz mixed	3	Abdominal	Mod LSA2 L2
46	GK	K	7	NHL; large cell	3	Abdominal	APO PRTOK.
47	ÜE	K	6	NHL	2	Servikal + Aksiller	SEVKEDİLDİ

Hastaları evrelerine göre yaş ortalamaları hesaplandığında tanı anında büyük çocuklarda hastalığın daha ileri evrelerde (Şekil 2) saptandığı görülmektedir.



Şekil 2: Evrelere göre yaş ortalaması

B. SEMPTOMLAR

Karında şişlik ve/veya karında kitle (%59) ve karın ağrısı (%49) hastaların en sık başvuru şikayetleriydi. Bunu takiben halsizlik (%30), kilo kaybı (%25) ve ateş (%19) gibi sistemik şikayetlerin de sık olduğu saptandı. Nefes darlığı (%8), öksürük (%8), terleme (%8) ve kemik ağrısı (%6) diğer başvuru şikayetleriydi (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların başvuru yakınmaları

SEMPTOMLAR	n	%
Karında şişlik veya kitle	28	%59
Karın ağrısı	23	%49
Halsizlik	14	%30
Kilo kaybı	12	%25
Ateş	9	%19
Nefes darlığı	4	%8
Öksürük	4	%8
Terleme	4	%8
Kemik ağrısı	3	%6

C. KLİNİK BULGULAR

En sık saptanan klinik bulgu, 29 hastada (%62) gözlenen batında kitleydi. On iki hastada (%26) hepatomegali, dokuz hastada (%19) yaygın LAP, dörder hastada (%8) torakal kitle ve splenomegali, üç hastada (%6) servikal LAP, iki hastada (%4) ise çenede kitle saptandı. Çenede kitle tespit edilen başka bir hastada, abdominal ve periferik yaygın LAP, kemik sintigrafisinde ise multifokal kemik tutulumu saptandı, çene tutulumu olan başka bir hastada ise multiple iskelet ve kemik iliği tutulumu mevcuttu. Toplam çene tutulumu olan hasta sayısı dörttü (%8,5). Klinik bulgular Tablo 7’de gösterilmiştir.

Bir hastada, kemik iliğinde >%25 lenfoblast saptandı. Bu hastada aynı zamanda multifokal kemik tutulumu vardı. Batında yaygın kitle ile başvuran başka bir hastada ise karaciğerde kitle saptanması üzerine, karaciğer ince iğne aspirasyon biyopsiyle lenfoma tanısı teyit edildi. Batında kitle ile başvuran hastaların üçünde (%6) intestinal obstrüksiyon vardı. İki hastada (%4) ise yapılan lumbar ponksiyonda blast saptandı, ve bu MSS tutulumu olarak değerlendirildi.

Tablo 7: Klinik Bulgular

KLİNİK BULGULAR	n	%
Batında kitle	29	%62
Hepatomegali	12	%26
Yaygın LAP veya kitle	9	%19
Torakal kitle	4	%8
Splenomegali	4	%8
Servikal ve/veya periferik LAP	3	%6
Çenede kitle	2	%4

D. LABORATUAR BULGULARI

- **Tam Kan Sayımı**

Bütün hastalarda ortalama hemoglobin değeri 10,3 g/dl bulundu. Otuz dört hastada (%72) hemoglobin 11,5 g/dl altındaydı. Beyaz küre sayısı 4 hastada (%8,5) $<4000/\text{mm}^3$, 26 hastada (%55) ise $>10\ 000/\text{mm}^3$ bulundu. Trombosit sayısı 4 hastada (%8,5) $<150\ 000/\text{mm}^3$, 21 hastada (%45) ise $>400\ 000/\text{mm}^3$ bulundu (Tablo 8).

Tablo 8: Hemoglobin, WBC ve trombosit değerleri

	Ortalama	10,3 g/dl
Hemoglobin	$<11.5\text{g/dl}$	%72 (n=34)
	Ortalama	$11\ 700/\text{mm}^3$
WBC	$<4\ 000/\text{mm}^3$	%8,5 (n=4)
	$>10\ 000/\text{mm}^3$	%55 (n=26)
	Ortalama	$426\ 000/\text{mm}^3$
Trombosit	$<150\ 000/\text{mm}^3$	%8,5 (n=4)
	$>400\ 000/\text{mm}^3$	%45 (n=21)

- **Biyokimyasal Parametreler**

Hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının gösterilmesi amacıyla BUN, kreatinin, ürik asit, albümin, AST ve ALT düzeyleri değerlendirildi. Aynı zamanda LDH ve sedimentasyon hızı da incelendi. En fazla görülen anormal laboratuvar bulgusu sedimentasyon yüksekliği idi (%82). Hastaların %51'inde BUN yüksekliği saptanırken, kreatinin yüksekliği hastaların ancak % 9.5'inde bulunmuştur. Hastaların %19 ise ürik asit yüksekliği bulunmuştur. AST ve ALT yüksekliği ise sırasıyla %30 ve %27 oranında

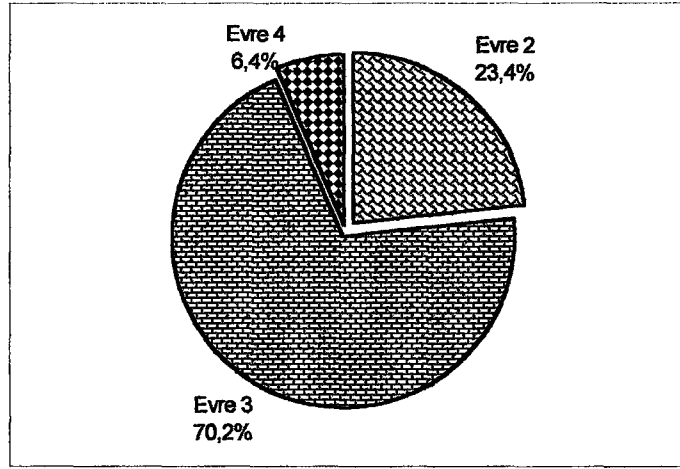
olduğu görüldü. LDH yüksekliği hastaların %24'ünde tespit edildi, yine hastaların %24'ünde ise albümin düşüklüğü görüldü (Tablo 9).

Tablo 9: Laboratuvar Bulguları

BUN (ortalama) >20mg/dl	28,6mg/dl %51
Kreatinin (ortalama) >1,0mg/dl	0,66mg/dl %9,5
Ürik asit (ortalama) >6,6mg/dl	5,0mg/dl %19
AST (ortalama) >40Ü/l	60,4Ü/l %30
ALT (ortalama) >42Ü/l	53,0 Ü/l %27
LDH (ortalama) >500Ü/l	460 Ü/l %24
Albümin (ortalama) <2.5gr/dl	3,2gr/dl %24
Sedimentasyon (ortalama) >24mm/h	39mm/h %82

E. HASTALARIN EVRELERE GÖRE DAĞILIMI

Hastalar Murphy sistemine göre evrelendirildi. Evre 1'de olan hasta yoktu, evre 2'de 11 hasta (%23,4), evre 3'te 33 hasta (%70,2) ve evre 4'te 3 hasta (%6,4) olduğu görüldü. Hastaların klinik evrelerine göre dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Hastaların evrelere göre dağılımı

F. HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA

Hastalığın histopatolojik sınıflaması için genelde tercih edilen Working formulation sistemi kullanılmıştır (Tablo10).

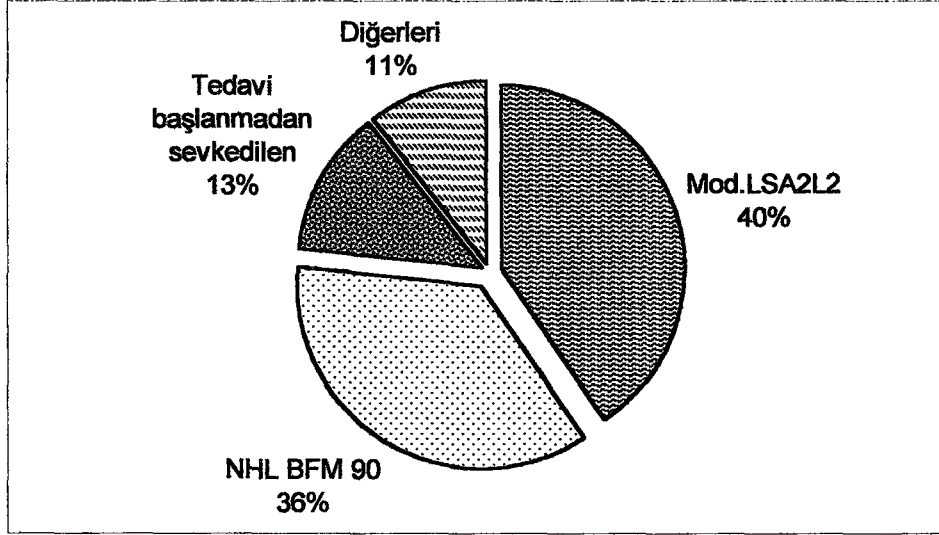
Tablo 10: Grade (Working Formulation)

GRADE	SAYI ve YÜZDE
Low Grade	0
Intermediate Grade	5 (%31)
High Grade	11 (%69)

G. TEDAVİ PROTOKOLLERİ VE SONUÇLARI

Hastalara en sık modifiye LSA₂L₂ ve NHL BFM 90 kemoterapi protokolleri uygulandı. On dokuz (%40) hastaya modifiye LSA₂L₂, 17 hastaya (%36) NHL BFM 90, iki hastaya (%4) COMP, birer hastaya (%2) modifiye Ziegler, ALL BFM 90 ve APO protokolü uygulandı. Altı hasta (%13) ise tedavi başlanmadan, ailelerin isteği üzerine başka merkezlere sevk edildiler (Şekil 3). 1998 yılına kadar olan dönem içinde hastalara genelde LSA₂L₂ protokolü uygulandı. Bu tarihten sonra kliniğimizde NHL

hastalarına çoğunlukla NHL BFM 90 protokolü uygulamaya başladık ve kemoterapi başlanan hastalarımızın %80'ine NHL BFM 90 protokolü uygulandı.



Şekil 4: Uygulanan tedavi protokolleri

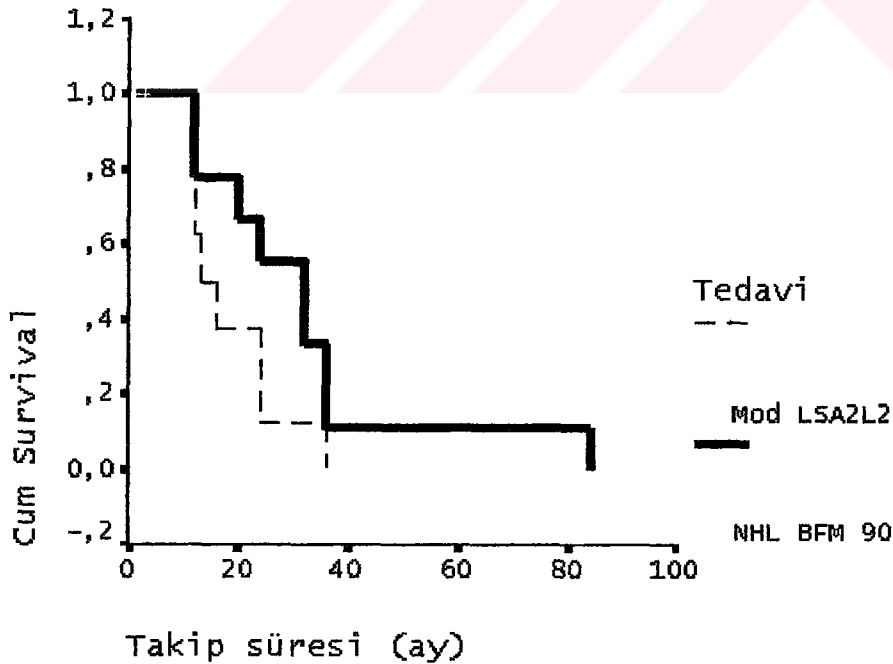
Modifiye LSA₂L₂ protokolü uygulanan 19 hastanın, dokuzunda (%47) tedavinin 12 ay veya daha uzun sürede relaps olmadı ve hastaların düzenli takiplerinde problem gelişmedi. Üç hastada (%16) ise tedavinin ilk 3 ayı içinde relaps oldu. Relapsların ikisi MSS relapsıydı (%10,5). MSS relapslı hastalardan biri ve kemoterapiye rağmen abominal kitlesi tekrar büyüyen hastalarımız tedavinin 3. ayında eksitus oldu, MSS relapsı olan diğer hasta ise radyoterapi ile kombine tedavi almak üzere sevk edildi. Diğer yedi hastanın (%37) aileleri tedavinin devamını kabul etmediler veya kürler arasında kontrole gelmeyip takipten düştüler.

NHL BFM 90 protokolü uygulanan, 17 hastanın sekizi (%47) ilk üç ayda takipten çıktılar ve bu hastalara tekrar ulaşılamadı. Sekiz hasta (%47) ise 12 ay ile 3 yıl boyunca takip edildiler ve takiplerinde relaps gelişmedi, düzenli tedavi aldılar. Bir hasta (%6) tedavinin başladığı ilk hafta içinde eksitus oldu. Modifiye Ziegler, ALL BFM 90, COMP protokolü uygulanan dört hasta takipten çıktılar ve tedavileri tamamlanamadı.

APO protokolü başlanan bir hasta ise problemsiz kemoterapiden sonra protokoldeki radyoterapinin uygulanacağı başka merkeze sevk edildi.

NHL tanısı alan hastalarımızdan sekizi (%17); biri MSS relaps geliştikten sonra, biri APO protokolündeki radyoterapi için ve altısı ilk tanı sonrası sevk edilmişlerdi. Modifiye LSA₂L₂ protokolü uygulanan hastalardan yedisi, NHL BFM 90 protokolü uygulanan hastalardan sekizi ve diğer kemoterapi protokollerinden biri uygulanan hastaların dördü takipten çıkmış veya hastanede takipte iken aile isteği üzerine tedavileri kesilip, hastaneden çıkarılmış hastalardı. Toplam takipten çıkan ve tedavileri tamamlanamayan hastalarımızın sayısı 19'du (%40).

Modifiye LSA₂L₂ protokolü uygulanan 19 ve NHL BFM 90 protokolü uygulanan 17 hastanın kümülatif yaşam oranları, Kaplan Meier yöntemi ile karşılaştırıldığında farklı olmadığı görüldü (Şekil 5) (P=0.1183).



Şekil 5: Kaplan Meier yöntemi ile Modifiye LSA₂L₂ ve NHL BFM 90 protokolleri için kümülatif yaşam oranlarının karşılaştırılması.

V. TARTIŞMA

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Hematoloji-Onkoloji Servisinde 1993 - 2001 tarihleri arasında NHL tanısı ile izlenen 47 vaka retrospektif olarak incelenmiş, hastalıkla ilgili epidemiolojik, demografik, klinik, laboratuvar parametreleri, tedavi protokolleri ve sonuçları değerlendirilip bulgular literatürle karşılaştırılmıştır. Çalışmaya alınan hastalar 3-13 yaş arasında olup, ortalama yaş 6,3 yıl idi. Çocukluk çağı NHL için yurtiçinden bildirilen çalışmalarda; Ankara Üniversitesinin yaptığı 81 olguyu kapsayan seride ortalama yaşın 5,5, Hacettepe Üniversitesi'nin çalışmasında 6, Dr.Sami Ulus Hastanesi'nden ise 5,9 yıl olduğu belirtilmektedir (78,81,82). Çalışma grubumuzda bulduğumuz yaş ortalaması ülkemizde bildirilen diğer sonuçlara paraleldir. Ancak Avrupa'dan ve Amerika'dan bildirilen NHL'lı hastalarda yaş ortalamaları biraz daha yüksektir (77,79).

Literatürde erkeklerde NHL görülme sıklığının daha fazla olduğu; erkek/kız oranının 2-3/1 olduğu belirtilmektedir (1,77,76,81,82). Çalışmamızda da daha önce yapılmış bu çalışmalara benzer şekilde, erkek/kız oranı 2,36 olarak bulunmuştur.

Hastaların, hastaneye başvuru şikayetleri incelendiğinde, ilk sırayı %59 ile karında şişlik ve/veya kitle, %49 ile karın ağrısı olduğu bulunmuştur. Bu abdominal yakınmaların ardından halsizlik (%30), kilo kaybı (%25) ve ateş (%19) gibi sistemik şikayetlerin de sık olduğu saptandı. Hacettepe ve Ankara Üniversitelerinden yapılan yayınlarda da abdominal yakınmaların en sık başvuru şikayetleri olduğu bildirilmiştir (84,85).

Çalışmamızdaki hastalardan sadece birinde (%2) kemik iliği tutulumu saptandı. NHL'lı hastaların %9-20'sinde başvuru esnasında kemik iliği tutulumu olduğu, hatta mikroskopik olarak kemik iliği tutulumu izlenmeyen vakalarda kültür ve karyotipik

inceleme de yapılırsa, hastaların %20'sinde daha kemik iliği tutulumu saptanabileceğini bildiren yurtdışı çalışmalar vardır (47,53,54,87,89). Hastalarımızda yalnızca bir bölgeden kemik iliği aspirasyonu yapılması, kemik iliği biyopsisi, kültür ve karyotipik inceleme yapılmaması kemik iliği tutulum oranının düşük çıkmasına yol açmış olabilir.

Bizim çalışmamızda, tanı anında iki hastada (%4,2), MSS tutulumu olan saptandık. ABD'de, St Jude Çocuk Hastanesinden yapılan bir çalışmada, 20 yıllık süre içinde takip ettikleri 445 NHL'lı çocuk hastanın %8'inde, ilk tanı anında MSS tutulumu saptamışlardır (88). Bu oran bizim hastalarımız için bulduğumuz değerden (%4,2) biraz daha yüksektir. Bizim çalışmamızda, MSS tutulumu olarak değerlendirilen her iki hasta da BOS bulgularına dayanarak tanı almışken, St Jude hastanesinden bildirilen MSS tutulumları BOS bulgularına ek olarak kranial sinir felçlerini de içerdiğinden, daha yüksek oranda çıkmış olabilir. Kemik iliği tutulumu olan vakalarda MSS tutulum sıklığı daha yüksektir, ancak kemik iliği tutulumu olan hastamızda MSS tutulumu yoktu.

Çalışmamızda dört hastada (%8,5) çenede kitle tespit edildi. Bunların ikisinde hastalık çeneye lokalize, birinde kemik sintigrafisinde multifokal kemik tutulum, abdominal ve periferik yaygın LAP, birinde ise çene ve multifokal kemik tutulumu saptanmıştı. Literatürde sporadik Burkitt Lenfomalı hastalarda çene tutulumu %15-20 düzeyinde olduğu bildirilmiştir (50). Afrika tip Burkitt lenfomalı 5 yaşın altındaki hastalarda çene tutulumu %70 gibi çok yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir (49). Bizim sonuçlarımız daha düşük oranda olsa da, daha çok literatürde bildirilen sporadik Burkitt lenfomada çene tutulumu ile uyumluluk göstermektedir (81,82,85).

Hastalarımızda aneminin oldukça sık bir bulgu olduğu gözlemlendi; otuz dört hastamızda (%72) anemi saptadık. Ülkemizde NHL'lı hastalarda bildirilen anemi, batı ülkelerine göre daha yüksek orandadır. İstanbul Üniversitesi'nden yapılan bir çalışmada

hastaların %60'ında anemi tespit edilmiştir (90). Amerika Birleşik Devletleri'nden Conlan ve ark.'larının yaptığı çalışmada, 317 NHL'li hasta değerlendirilmiş ve bu hastaların %42'sinin tanı anında anemik olduğu bildirilmiştir (80). Bizim çalışmamızda kemik iliği tutulumunun düşük olmasına rağmen aneminin bu kadar yüksek olmasının nedeni, bölgemizdeki çocuklarda malnütrisyonun sık olması, tanının ileri evrelerde konulması, hasta şikayetinin aile tarafından geç fark edilmesi, anemi ile ilgili solukluk gibi şikayetlerin belirginleşince ailenin başvurması olabileceği düşüncesindeyiz.

Reaktif trombositoz malignansilerde özellikle lenfomalarda sık gözlenen bir bulgudur (91). Randi ve ark.'larının yaptığı çalışmada non Hoddgkin lenfomalı hastalarda trombositoz insidansını %16,4 olarak bulmuşlardır (91). Biz, çalışmamızda yirmi bir hastada (%45) trombositoz saptadık. Hastalarımızda anemi çok sık olduğundan, yine reaktif trombositozun sebeplerinden biri de anemi olabilir. Bunun yanında hastalarımızda trombositopeni oldukça nadirdi (%8,5). Hastalarımızın sadece birinde (%2) tanı anında kemik iliği tutulumu olduğundan, trombositopeni de az oranda görülmüş olabilir.

Sedimentasyon yüksekliği (%82) en sık gözlenen laboratuvar bulgusuydu. NHL hastaların değerlendirildiği benzer bir çalışmada da en sık gözlenen anormal laboratuvar bulgusunun sedimentasyon yüksekliği olduğu bildirilmiştir (86).

Renal fonksiyonlarının değerlendirilmesinde prerenal bulguların hakim olduğu gözlemlendi; hastaların %51'inde BUN yüksekliği saptanırken, kreatinin yüksekliği %9,5'inde saptanmıştır. Hastaların ileri evrede başvurmaları, intra abdominal büyük tümör kitlesinin varlığı ve buna bağlı distansiyon, kusma, oral alımın azlığı gibi nedenlere sekonder prerenal azotemi geliştiğini düşünmekteyiz. Hastaların %19 ise ürik asit yüksekliği bulunmuştur. Hastalarımızın çoğunda başvuruda büyük tümör kitlesi olması, tümöral hücrelerin yıkımı ürik asit yüksekliğinin muhtemel sebebidir.

Hastaların karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal parametrelerden AST ve ALT'nin yüksekliği sırasıyla %30 ve %27 oranında olduğu görüldü; albümin düşüklüğü de hastaların %2,4'ünde saptandı. Malnütrisyon, iştahsızlık ve hastaların genel durumlarının kötü olması albümin düşüklüğüne yol açmış olabilir. İlk tanıda sadece bir hastamızda (%2) primer karaciğer tutulumu olmasına rağmen hastaların dörtte birinden fazlasında karaciğer fonksiyonlarının bozuk olduğu görülmüştür.

LDH yüksekliği hastalarımızın %24'ünde saptandı. Hastalığın klinik evresi veya tümör hücreleri tarafından salınan moleküller tümörün büyüklüğünü yansıtabilir. Bunlar LDH, SIL2-R, β_2 mikroglobulin, ürik asit ve laktik asittir (59,60,63,65). LDH yüksekliği NHL'da en önemli prognostik faktörlerden birisi olarak kabul edilmektedir (78,79,88). Hastalarımızın çoğu tanı anında ileri evrede (%76,8'i Evre 3 veya 4) idi. Tanı anında tümöral kitlenin büyük olması, LDH yüksekliğine neden olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda hastalar Murphy sistemine göre evrelendirildi. Evre 1'de olan hasta yoktu; hastalarımızın %76,6'sı evre 3 veya 4'te olduğu görüldü. Hacettepe Üniversitesi'nden Kutluk ve ark.'larının yaptığı çalışmada çocukluk çağı NHL'larda bizim çalışmamıza benzer şekilde evre 1'de tanı alan hastanın olmadığı; hastaların %89,7'sinin evre 3 veya 4'te tanı aldığı şeklindedir (84). Yine Uludağ Üniversitesi'nin yaptığı bir çalışmada hastaların %88'nin ileri evrede teşhis edildiğini bildirmektedir (91). NHL en hızlı büyüyen tümörlerden olduğundan ve çocuklarda bulguların geç fark edilmesinden dolayı, hastalar genelde ileri evrelerde tanı almaktadırlar.

Working Formulation sınıflamasına göre hastaların ayrımı yapıldığında; en fazla %51,2 ile intermediate grade görülmüş, bunu %25,6 ile high grade ve %23,2 ile low grade lenfomalar izlenmiştir. Literatürde en sık intermediate grade, ikinci sıklıkla low grade lenfoma görülmektedir (86). Bizim serimizde low grade lenfoma oranının az

olmasını, hastalığın sinsi seyretmesine, semptomlar ortaya çıkmadan sağlık kuruluşuna başvurulmamasına ve geç tanı konmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Çocukluk çağı lenfomalarında tedavi sonuçları 1970'li yıllardan öncesinde oldukça kötüydü ve 5 yıllık yaşam oranları ancak %5 düzeyindeydi (10). Sadece lokalize hastalığı olan (Evre1) hastalarda radyoterapi ile %20 oranında tedavi sağlanabiliyordu. Son üç dekad içinde Burkitt ve diğer araştırmacıların siklofosfamid ve diğer kemoterapik ajanları kullanılmaya başlanması ile tedavide belirgin başarılar elde edildi. Hatta tedavide başarıya ulaşılan bazı hastalarda sadece tek doz siklofosfamid kullanılmıştı (11-13). İlk kez MOPP protokolü ile HH tedavisinde elde edilen başarı, kombine kemoterapi kullanımında yeni bir çığır açmıştır (14). Kombine kemoterapi ile son yıllarda hastaların prognozunda dramatik ilerlemeler elde edilmiş ve kür oranları %80'i aşmıştır (15-17). Kliniğimizde de hastalara kombine kemoterapi protokolleri uygulandı. Modifiye LSA₂L₂ protokolü uygulanan 19 hastanın dokuzunda (%47) tedavinin 12 ay veya daha uzun sürede relaps olmadı ve hastaların takiplerinde problem gelişmedi. Üç hastada (%16) ise tedavinin ilk üç ayı içinde relaps oldu. Relapsların ikisi MSS relaps idi (%10,5). Diğer yedi hastanın (%37) aileleri tedavinin devamını kabul etmediler veya kürler arasında kontrole gelmeyip takipten düştüler. NHL BFM 90 protokolü uygulanan 17 hastanın sekizi (%47) ilk üç ayda takipten çıktı ve bu hastalara tekrar ulaşılamadı. Sekiz hasta (%47) ise 12 ay ile 3 yıl boyunca takip edildiler, takiplerinde relaps gelişmedi ve düzenli tedavi aldılar. NHL BFM 90 kemoterapi protokolü başlanılan hastaların biri (%6) tedavinin ilk haftasında eksitus oldu. Her iki kemoterapi protokolü uygulanan hasta gruplarında kümülatif yaşam oranları, Kaplan Meier yöntemi ile karşılaştırıldığında, farklı olmadığı görüldü (P=0.1183). Altı hasta tedavi başlanmadan ailelerinin isteği üzerine, ikisi ise radyoterapi almak üzere toplam 8 hasta (%17) başka bir merkeze sevk edilmişti. Kliniğimizde tedavi başlanılan

hastalarımızın 19'u (%40) takipten düşen hastalardı. Bu oran çok yüksektir. Hastaların sosyal güvencelerinin olmaması, tedavilerin uzun süreli ve pahalı olması, tedavi sırasında zaman zaman hastanın kliniğinde kötüleşmeler olması, ailelerin hastalık hakkında yeterince bilgilenmemiş olmaları, ailelerin ümitsizliği, ailelerce yöresel paramedikal yöntemlerin alternatif tedavi gibi görülmesi, tedavinin devam ettirilememesinin sebepleri arasında sayılabilir.



VI. SONUÇ

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Hematoloji-Onkoloji Servisinde 1993 - 2001 tarihleri arasında NHL tanısı ile izlenen 47 vaka retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalıkla ilgili klinik, laboratuvar parametreleri, tedavi protokolleri ve sonuçları değerlendirilmiş, bulgular literatürle karşılaştırılmıştır.

Hastaneye başvuru şikayetleri incelendiğinde, ilk sırada hastaların yaklaşık üçte ikisinde görülen karında şişlik, kitle ve karın ağrısının olduğu bulunmuştur. Bu abdominal yakınmaların ardından halsizlik, kilo kaybı ve ateş gibi sistemik şikayetlerin de sık olduğu saptandı. En sık saptanan klinik bulgu da abdominal kitleydi. Hastaların büyük çoğunluğu ileri evrelerde tanı alan hastalardı.

Hastalarımıza uygulanan iki majör protokol Modifiye LSA₂L₂ ve NHL BFM 90 kemoterapi protokolleriydi. Modifiye LSA₂L₂ protokolü uygulanan 19 hastanın üçünde (%16) tedavinin ilk üç ayı içinde relaps oldu. NHL BFM 90 protokolü uygulanan hastalarda ise relaps gelişmedi. Günümüzde NHL tedavisinde modifiye LSA₂L₂ protokolü popülaritesini yitirmiştir. Hastalarımızın yaklaşık yarısı tedavi başladıktan sonra kontrollere gelmeyenler veya aile tarafından tedavisi kesilenlerdi. Son 30 yılda kombine kemoterapidaki gelişmelerle %80'e ulaşılan kür oranları göz önünde bulundurulduğunda, tedavi başlanılan hastaların düzenli takibi için gerekli önlemler alınmalıdır.

VII. ÖZET

Çocukluk çağı ölüm nedenleri içinde kanser, %10'la kazalardan sonra ikinci sıklıktadır. Ülkemizdeki büyük onkoloji merkezlerinden derlenen verilere göre çocukluk çağı kanserlerinden, lenfomanın da lösemiye yakın sıklıkta olduğu görülmüştür. Çocukluk çağı lenfomalarda tedavi sonuçları 1970'li yıllardan öncesinde oldukça kötüydü ve 5 yıllık yaşam oranları ancak %5 düzeyindeyken, son 30 yılda kemoterapide büyük gelişmelerle NHL'lı hastalarda %80'den yüksek kür oranlarına ulaşılmıştır.

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Servisinde 1993 - 2001 tarihleri arasında NHL tanısı ile izlenen 47 vaka retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalıkla ilgili klinik, laboratuvar parametreleri, tedavi protokolleri ve sonuçları değerlendirilmiş, bulgular literatürle karşılaştırılmıştır.

Hastaneye başvuru şikayetleri incelendiğinde, ilk sırada hastaların yaklaşık üçte ikisinde görülen karında şişlik, kitle ve karın ağrısının olduğu bulunmuştur. Bu abdominal yakınmaların ardından halsizlik, kilo kaybı ve ateş gibi sistemik şikayetlerin de sık olduğu saptandı.

Yaş ortalaması 6,30 olarak, erkek/kız oranı 2,36 olduğu görüldü. Anemi hastaların dörtte üçünde, trombositoz ise hastaların yaklaşık yarısında saptandı. Hastaların çoğunluğuna ileri evrelerde tanı konulabilmişti.

Modifiye LSA₂L₂ ve NHL BFM 90 hastalarımıza uygulanan iki majör kemoterapi protokolleriydi. Modifiye LSA₂L₂ protokolü uygulanan 19 hastanın üçünde (%16) tedavinin ilk üç ayı içinde relaps oldu. Her iki protokol için kümülatif yaşam oranları, Kaplan Meier yöntemi ile karşılaştırıldığında farklı olmadığı görüldü (P=0,12).

VIII. SUMMARY

Cancer is the second most common cause of death in childhood. In our country lymphomas is almost as frequent as leukemia during childhood. The results of pediatric lymphomas before the 1970s were extremely poor. The only therapy that could lead to cure in very few patients with localized disease (stage1) was irradiation. Now, using combination chemotherapy protocols brings over 80% overall cure rates in the treatment of NHL in many centers.

In this study, we retrospectively investigated 47 patients with NHL followed up at Dicle University Pediatric Hematology Oncology unit from 1993 to 2001. Clinical findings, laboratory parameters, treatment modalities and results were evaluated and findings were compared with literature.

In our study, mean age was found to be 6,3 years, and male/female ratio was 2,36. Anemia and thrombocytosis were present for more than half of patients. About %80 of patients had high stage disease at diagnosis.

Most common complaint was abdominal pain and/or mass at admission. These complaints were present about two thirds of patients. Weight loss, fever, weakness like systemic complaints were also common among patients.

Because of discontinuation of therapy, %40 of patients could not be followed up and get a standard chemotherapy regimen. Modified LSA₂L₂ and NHL BFM 90 protocols were two major chemotherapy protocols applied to our patients. Between two regimens, no statistically difference in cumulative life ratios were found by using Kaplan Meier statistical analysis.

X. KAYNAKLAR

1. Nelson W.E.: Textbook of Pediatrics. WB Saunders, 16th edition, 1550-1551, 2000.
2. Altaş A.: Lenfoma ve Multiple Myelomda Interlökin 6 ve CRP'nin hastalık aktivasyonundaki yeri. Uzmanlık tezi. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi. İstanbul, 1995.
3. Banks P.M.: Histopathology of malignant lymphomas. Williams: Hematology, Fourth edition 1031-1089, 1991.
4. Chabner B.A., Johnson R., Young R., Young R.: Sequential nonsurgical and surgical staging of Non Hodgkin Lymphoma. Ann Internal Med., 85:149-154, 1976.
5. Burkitt D.: A lymphoma involving the jaws in African children. Br J Surgery 46; 218,1958.
6. Rappaport H.: Tumors of hematopoietic system. Atlas of tumor pathology, Armed Forces Institute of Pathology, section, pt 8,1996.
7. Lukes RJ, collins RD.: Immunological characterization of human malignant lymphomas. Cancer 34: 1488-1503, 1974.
8. Rosenberg SA.: National Cancer Institute sponsored study of classification of Non Hodgkin Lymphomas: Summary and description of a working formulation for clinical usage. Cancer 49:2112-35,1982.
9. Harris NL, Jaffe ES, Stein H.: Revised European-American Classification for non Hodgkin's lymphoma A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 84; 1361-1392, 1994.
10. Magrath IT.: Malignant Lymphomas. In: Levine AS, ed. Cancer in young. New York, Masson, 473,1982.

11. Magrath IT.: African Burkitt's Lymphoma: Histology, biology, clinical features, and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 13:222, 1991.
12. Burkitt D.: Long term remission following one and two doses chemotherapy for African Lymphoma. *Cancer* 20:756,1967.
13. Clifford P.: Long term survival of patients with Burkitt's Lymphoma. An assessment of treatment and other factors which may relate to survival. *Cancer Res*, 27:2578,1967.
14. De Vita VT Jr, Serpick A, Carbone PP.: Combination chemotherapy in advanced Hodgkin's Disease. *Ann Internal Med* 73:881,1970.
15. Magrath IT.: Lymphocyte differentiation pathways-an essential basis for the comprehension of lymphoid neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 67:501,1981.
16. Magrath IT.: Burkitt's lymphoma as a human tumor model: New concepts in etiology and pathogenesis. In: Pochedly C ed. *Pediatric Hematology and oncology reviews*. Westport:Praeger:1,1985.
17. Magrath IT.: The pathogenesis of Burkitt's Lymphoma. *Recent Adv. Cancer Res* 55:133,1990.
18. Sevinir B, Büyükpamukçu M.: Çocukluk çağı lenfomaları. *Katkı Pediatri Dergisi*: (4),476-479,1994.
19. Ries La, Miller RW, Smith M.: Cancer in children SEER cancer statistics review 11973-1991 NIH publication 94-2789,1994.
20. West R.: Childhood cancer mortality: International comparisons 1955-1974. *World Health Stat*;37:98, 84.
21. Levine PH, Kamaraja LS, Conelly RR, et al.: The American lymphoma registry; eight years experience. *Cancer* 49:1016,1982.

22. Nwani BW, Kim H, Rappaport H.: Malignant lymphoma, lymphoblastic. *Cancer* 38:964,1976
23. Anderson R.E, Ishida K, Li Y.: Geographic Aspects of malignant lymphoma. *Am J Pathology* 61:1:1970.
24. Devita V.T, Helman JS, Rosenberg SA.: *Cancer : Principles and practice of oncology*, Fourth edition,1993.
25. Costan WB, Greene M, Jafee E, Magrath I, Ziegler J.: A multidisciplinary approach to Non-Hodgkin Lymphomas. *Ann Inter Med* 94:218-235,1981.
26. Weisenburger, DD.: Epidemiology of non Hodgkin's Lymphoma. *Annals of Oncology* 5(1):19-24,1994.
27. Pinotti G, Campiotti L, Morandi E, Comi MA, Venco A.: A helicobacter pylori treatment in low grade MALT lymphoma of stomach. *Annals of Oncology* 5(8):139,1994.
28. Weisenburger, DD.: Epidemiology of Non Hodgkin's Lymphoma: *Annals of Oncology*5(1):19-24,1994
29. Levine A.M.: Lymphoma related to HIV: The epidemic shifts. *J Natl Cancer Inst.*, 662-663,1993.
30. Zutter M, Martin PJ, Sale GE, Shulman HM.: Epstein Bar Virus lymphoproliferations after bone marrow transplantation. *Blood*, 72:520-529,1988.
31. Kinlen LJ, Sheil A, Peto J, Doll R.: Study of cancer in patients with immune suppressive drugs. *Br Med J*, 2:1461-1466,1979.
32. Krikorian JG, Burke J, Rosenberg S, Kaplan H.: Occurrence of non Hodgkin's lymphoma after therapy for Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 300: 452-458,1979.

33. Krueger GR, Malmgren R, Berard C.: Malignant lymphomas and plasma cytoplasts in mice under prolonged immunosuppression and persistent antigenic stimulation. *Transplantation*, 11:138-144,1971.
34. Banks PM.: *Histopathology of malignant lymphomas*. Williams: Hematology, Fourth edition: 1031-1089,1991.
35. Mellemkjaer L, Andersen V, Linet MS, Gridley G, Hoover R, Olsen JH.: Non-Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients with SLE, *Arthritis Rheum.*;40(4):761-8,1997.
36. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM.: Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Isr Med Assoc J*,3(10):761-6,2001.
37. Jacobs P, Burkitt's Lymphoma. *Hematol/Oncol Clinics of North America*.5:955-957,1991.
38. Gallo RC, Staal SW.: Retroviruses as etiologic agents of some animal and human leukemias and lymphomas. *Blood*, 60:545-555,1982.
39. Epstein MA.: Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's Lymphoma. *Lancet*.1:702-703,1964.
40. Su I, Hsieh H, Lin K, Uen W, Kao J, Chen C.: Aggressive peripheral T cell Lymphomas containing EBV DNA: clinicopathologic and molecular analysis. *Blood*, 77:799-808,1991.
41. Purtilo DT, Stevenson M.: Lymphoproliferative viruses as etiologic agents of lymphoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*.5:901-908,1991.
42. Levine A.M.: Lymphoma complicating Immundeficiency Disorders. *Annals of Oncology*.,5(2):137,1994.
43. Brown M., Doll R.: Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. *Br Med J* 2:1327-1333,1985.

44. Murray JC, Hill RM, Hegemier S, Hurwitz RL.: Lymphoblastic lymphoma following prenatal exposure to phenytoin, *J Pediatr Hematol Oncol* 18(2):241-3. 1996.
45. Person B, Frederiksson M, Olsen K, Boeryit B, Axelson O.: Some occupational exposure as risk factors for malignant lymphomas. *Cancer*,72:1773-1778,1993.
46. Saracci R, Kogevinas M, Bertazi P, Coggon D, Osman J.: Cancer mortality in workers exposed chlorophenoxyherbicides and chlorophenols. *Lancet*.338:1027-1032,1991.
47. Magrath IT, Sariban E.: Clinical features of Burkitt's Lymphoma in the USA. Proceedings of Burkitt's Lymphoma-A human cancer model. Lyon IARC publications 119, 1985.
48. Meyers PA, Potter VP, Wollner N, Exelby P.: Bowel perforation during initial treatment of non Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* 56:259,1985.
49. Sariban E, Donahue A, Magrath IT.:Jaw involvement in American Burkitt's Lymphoma, *Cancer*. 1984 Apr 15;53(8):1777-82...
50. Svoboda WE, Aaron GR, Albano EA.:North American Burkitt's lymphoma presenting with intraoral symptoms.*Pediatr Dent*,13(1):52-8, 1991.
51. Janus C, Edwards BK, Sariban E, Magrath IT.: Surgical resection and limited chemotherapy for abdominal undifferentiated lymphomas. *Cancer Treat Rep* 68:599,1984.
52. Ladjadj Y, Philip T, Lenoir GM.: Abdominal Burkitt Lymphomas in Algeria. *Br. J Cancer* 49:503,1984.
53. Duggan PR, Easton D, Luider J, Auer IA.:Hodgkin lymphoma by flow cytometry: correlation with morphology, *Cancer*. 15;88(4):894-9,2000.

54. Mangan KF, Rauch AE, Bishop M et al.: Acute lymphoblastic leukemia of Burkitt's type (L-3 ALL) lacking surface immunoglobulin and the 8;14 translocation. *Am J Clin Pathol* 83:121,1985.
55. Murphy SB, Magrath I.: Pediatric neoplasm current results and projects. *Ann Oncol* 2 (suppl 2):219,1991.
56. Sariban E, Janus C, Edwards B, Magrath IT.: Central nervous system involvement in American Burkitt's Lymphoma. *J Clin Oncol*;11,677,1983.
57. Magrath IT, Bahita K.: The pathogenesis of small non cleaved cell lymphomas In: Magrath IT, ed. *The non Hodgkin's Lymphomas*. 2nd edition London: Arnold,1996.
59. Hagberg H, Killander A, Simonsson.: Serum B₂ microglobulin levels in malignant lymphoma. *Cancer* 51:220,1983.
60. Wagner D, Kiwanuka J, Edwards B, et al.: Soluble interleukin 2 levels in undifferentiated and lymphoblastic lymphomas.: *J Clin Oncol*;5:1262,1987.
61. Krudy AD, Dunnick NR, Magrath IT.: CT's of American Burkitt's lymphoma. *Am J Radiology* 136:747,1981.
62. Haddy T, Magrath IT, Parker R.: Bone marrow involvement in patients with non Hodgkin's lymphoma. *Med Pediatr Oncol*:17:418,1989.
63. Magrath IT, Lee YJ, Anderson T.: Prognostic factors in Burkitt's Lymphoma: Importance of total tumor burden. *Cancer*;45:1507,1980.
64. Magrath I, Janus C, Edwards B.: An effective therapy for both undifferentiated and lymphoblastic lymphomas in children and young adults. *Blood* 63:1102. 1984.

65. Low SE, Horsman JM, Hancock H, Walters SJ, Hancock BW.: Prognostic markers in malignant lymphoma: An analysis of 1,198 patients treated at a single center, *Int J Oncol*;19(6):1203-9,2001.
66. Link MP, Donaldson SS, Berard CW.: Results of treatment of childhood localized non Hodgkin lymphoma with combination therapy with or without radiotherapy. *N Eng J Med*;322:1169,1990.
67. Blay YJ, Louis D, Boufett E.: Management of pediatric non Hodgkin lymphoma. *Blood rev* 5:90,1991.
68. Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R.: Non Hodgkin's Lymphoma of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biological subtypes and stage- a report of BFM group *J Clin Oncol*;13:359,1995.
69. Anderson JR, Jenkin DT, Wilson JF.: Long term follow up of patients treated with COMP or LSA2L2 therapy for childhood non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*;11:1024,1993.
70. Gadner H, Muller-Wehrich S, Riehm H.: Treatment strategies in malignant non-Hodgkin lymphomas in childhood. *Onkologie* 9:126,1986.
71. Armitage JO.: Chemotherapy for non Hodgkin lymphoma. *Current Opin Oncol* 5:840,1992.
72. White L, Siegel SE, Quah TC.: Non Hodgkin lymphomas in children. Treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1:73,1992.
73. Ziegler JL.: Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*;305:734,1981.
74. Shad AT, Jain V, Magrath IT.: Small non cleaved cell lymphomas. In: Brain MC. Et al. Eds. *Current therapy in Hematology Oncology*. 5th edition. St Mosby-Year book,:326,1995.

75. Sandlund JT, Santana V, Abramovich M.: Large cell non Hodgkin lymphomas of childhood: clinical characteristics and outcome. *Leukemia* 1994;8:30.
76. Berrington A, Darby SC, Weiss HA, Doll R.: 100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897-1997. *Br J Radiol*.74(882):507-19,2001.
77. Philip A. Pizzo, David G. Poplack.: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Third Edition. Lippincott-Raven Publishers 545-587,1997.
78. Devita, V.T., Hellman, J.S., Rozenberg, S.A.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Fourth Edition, 1993.
79. Gerartz H.H, Aydemir I, Engelhard M, Brittinger G.: A Dose Intensity and Rise Factor Analysis of High grade Malignant Non-Hodgkin's Lymphomas. *Annals of Oncology*, 5(8): 133,1994.
80. Conlan MG, Armitage JO, Bast M, Weisenburger DD.: Clinical significance of hematological parameters in NHL at diagnosis. *Cancer*1;67(5):1389-95,1991.
81. Çavdar OA, Gözdaşoğlu S, Yavuz G, Babacan E, Unal E.: Burkitt Lymphoma between African and American types in Turkish children: clinical, viral (EBV) and molecular studies. *Med Pediatr Oncol* 21(1):36-42,1993.
82. Erdem U, Duru F, Pamir A, Taçyıldız N, Dağdemir A, Akçayüz A, Uluoğlu O, Teziç T. : Burkitt's lymphoma in 63 Turkish children diagnosed over a 10 year period. *Pediatr Hematol Oncol*,13(2): 123-34,1996.
83. Kavan P, Kabickova E, Gajdos P.: Feasibility and results of treating children with non Hodgkin's lymphoma based on NHL BFM therapy. *Cas Lek Cesk*; 138(2):40-6,1999.

84. Kutluk T, Varan A, Akyüz C, Yalçın B, Emir B, Büyükpamukçu M.: Çocukluk çağı hodgkin dışı lenfomalarında tedavi sonuçları. XXVII. Ulusal hematoloji kongresi,1999.
85. Çavdar OA, Yavuz G, Babacan E, Gozdasoğlu S, Unal E.:Burkitt's lymphoma in Turkish children: clinical, viral (EBV) and molecular studies. Leuk Lymphoma 14(3-4):323-30,1994.
86. İnceöz ON.: Non Hodgkin lenfoma olgularımızın klinik, laboratuvar özellikleri ve tedavi sonuçları. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Uzmanlık tezi, İstanbul,1995.
87. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD.: Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group.,J Clin Oncol. 8(7):1163-72,1990.
88. Sandlund JT, Murphy SB, Santana VM, Behm F, Jones D, Berard CW.: CNS involvement in children with newly diagnosed non-Hodgkin's lymphoma J Clin Oncol 18(16):3018-24, 2000.
89. Sandlund JT, Ribeiro R, Lin JS, Ayers D, Santana VM, Furman WL, Mahmoud H, Berard CW.: Factors contributing to the prognostic significance of bone marrow involvement in childhood non-Hodgkin lymphoma, Med Pediatr Oncol 23(4):350-3.1994.
90. Sonmez B.: 40 NHL vakasında klinik laboratuvar, prognoz ve sürvi bulgularının değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi, 1995
91. Randi ML, Rossi C, Barbone E, Pietrogrande F, Girolami A.: Incidence of thrombocytosis in lymphomas. Leu lymphoma 7 : 139 – 41, 1992.

92. Meral A, Sevinir B, Günay Ü.: Modifiye NHL BFM 90 protokolü alan ALL ve NHL'li olgularımız. I. Ulusal pediatrik hematoloji kongresi, 1999.
93. Kaplan HS.: Statistical technique of analysis of the results of radiotherapy of Hodgkin's disease Nouv Rev Fr Hematol. 1966 Jan-Feb;6(1):115-7.

