

Hodgkin Dışı Lenfomalı Çocukların Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçları

Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Children with non-Hodgkin Lymphoma

Gül Nihal ÖZDEMİR^{1,2}, Şeyma ÖZ¹, Tuba Nur TAHTAKESEN GÜÇER¹, Esra ARSLANTAŞ¹, Ezgi PASLI UYSALOL¹, Cengiz BAYRAM¹, Ali AYÇİÇEK¹, Deniz TUĞCU^{1,3}, Ferhan AKICI¹

¹ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

² İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Hodgkin dışı lenfoma (NHL) tanısı alan pediyatrik hastaların demografik özelliklerini, hastalık alt tiplerini, tedavi komplikasyonlarını ve sağkalımlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Ocak 1997-Mayıs 2017 tarihleri arasında NHL tanısı alan 1-18 yaş arası toplam 65 çocuk geriye dönük olarak değerlendirildi. Hasta dosyalarından demografik veriler, semptomlar, histopatoloji ve tümörün lokalizasyonu, evre ve risk grupları, tedavi protokolleri ve nüksler toplandı. İstatistiksel analiz SPSS aracılığıyla yapıldı.

Bulgular: Altmış beş hastanın 42'si erkekti (%64.6). Ortanca tanı yaşı 7.1 yıldır (aralık= 2.3-15.4). En sık (%72.3) B hücre fenotipi tespit edildi. Hastaların çoğunda (%75) tanı anında ileri evre (evre 3/4) vardı. Hastaların 38'ine (%58.4) Burkitt lenfoma, 12'sine (%18.4) T hücreli lenfoblastik lenfoma tanısı konuldu. B semptomları %43 oranında bulundu. En sık şikâyet karın ağrısı (%49) iken, en sık tutulum yeri karın (%53.8) idi. Altı hastada nüksleme yaşandı; dördü birincil hastalık bölgesinde, biri dış eti ve kemik iliğinde ve biri MSS'de tekrarladı. Medyan takip süresi 86.4 aydır (aralık= 10.2-277). Beş yıllık genel sağkalım ve olaysız sağkalım sırasıyla %94.6 ve %90.3 idi. Evre, histopatolojik alt tip ve cinsiyete göre sağkalım analizi yapıldığında; Burkitt'li ve Burkitt'li olmayan gruplar arasında genel ve olaysız hayatta kalma oranlarında birinci grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Sonuç: Pediyatrik NHL hastalarında genel ve olaysız sağkalım oranlarımız, çoğu hastaya ileri evrede tanı konulmasına rağmen gelişmiş ülkelerle uyumluydu.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin dışı lenfoma; çocuklar; kanser; karın kitlesi

ABSTRACT

Objective: The aim was to evaluate the demographic features, disease subtypes, treatment complications and survival of pediatric patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL).

Patients and Methods: A total of 65 children (1-18 years), diagnosed with NHL between January 1997 and May 2017 were retrospectively evaluated. Demographic data, symptoms, histopathology and localisation of tumour, stage and risk groups, treatment protocols and relapses were gathered from patients' files. Statistical analysis had been carried out via SPSS.

Results: Of the 65 patients 42 were male (64.6%). Median age of diagnosis was 7.1 years (range 2.3-15.4). B cell phenotype was detected in most (72.3%). Most patients (75%) had an advanced stage (stage 3/4) at diagnosis. Burkitt lymphoma was diagnosed in 38 (58.4%), T cell lymphoblastic lymphoma in 12 (18.4%). B symptoms were found in 43%. Abdominal pain was the most common complaint (49%), and abdomen was the most common site of involvement (53.8%). Six patients had a relapse; four relapsed at primary disease site, one at gingiva and bone marrow

Makale atfı: Özdemir GN, Öz Ş, Tahtakesen Güçer TN, Arslantaş E, Paslı Uysalol E, Bayram C ve ark. Hodgkin dışı lenfomalı çocukların klinik özellikleri ve tedavi sonuçları. LLM Dergi 2024;8(1):27-38.

Yazışma Adresi

Gül Nihal ÖZDEMİR

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Geliş: 13.12.2023 - Kabul: 29.03.2024

E-posta: nihal.ozdemir@livhospital.com.tr

and one at CNS. Median follow up time was 86.4 months (range 10.2-277). Overall survival and event-free survival for five years were 94.6% and 90.3%, respectively. When survival analysis was performed based on stage, histopathological subtype and gender; there was statistically significant difference in overall and event-free survival rates between Burkitt and non-Burkitt groups, in favor of former one.

Conclusion: Our overall and event-free survival rates for pediatric NHL patients were accordant with the developed countries although most patients were diagnosed at an advanced stage.

Key Words: Non-hodgkin lymphoma; children; cancer; abdominal mass

GİRİŞ

Lenfomalar, lenfoid öncü hücrelerden (T/B lenfosit veya doğal öldürücü) kaynaklanan klonal tümöral oluşumlardır. Lenfomalar Hodgkin lenfoma (HL) ve Hodgkin dışı lenfoma (NHL) olarak ikiye ayrılırlar. Hodgkin dışı lenfoma sıklığı yaş ve toplumlara göre değişiklik gösterir (1). Çocukluk çağı kanserleri arasında, Amerika Birleşik Devletleri ve diğer gelişmiş ülkelerde, lösemi ve beyin tümörlerinden sonra üçüncü en sık görülen kanser iken, Türkiye'de Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) Derneği ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) kanser kayıt verilerine göre lösemilerden sonra ikinci sırada gelmektedir (2,3).

Hodgkin dışı lenfomalar tüm çocukluk çağı kanserlerinin %10-15'ini oluşturur (4). Beş yaşın altında NHL nadir-ken, yaşla beraber sıklığı artmakta ve 10 yaşın üzerinde tüm kanserlerin %8-9'unu oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde daha çok düşük gradlı lenfomalar görülürken, gelişmekte olan ülkelerde yüksek gradlı lenfomalar saptanır. Afrika Ekvator bölgesinde Burkitt lenfoma (BL) çocukluk çağı kanserlerinin hemen hemen yarısını oluşturmaktadır (5). Hastalık birincil mediyastinel B-hücre lenfoma hariç bütün yaş gruplarında erkek çocuklarında daha sıktır (6).

Hodgkin dışı lenfoma klinik bulguları histolojik alt tipe ve tutulum bölgesine göre değişmektedir. Hastaların çoğunluğu özellikle gelişmekte olan ülkelerde ileri evrede başvurmaktadır. Günümüzde histopatoloji, immünoloji, sitogenetik ve moleküler biyolojideki gelişmeler sayesinde sınıflanan NHL alt tiplerinde özelliklerine uygun etkin tedavi protokolleriyle tedavi başarısı ve sağkalım anlamlı oranda artmıştır. Lokalize hastalıkta %90-95, ileri evre hastalıkta ise %60-90 arasındadır (7). Kemoterapi protokollerinin çoğunda yüksek doz metotreksat vardır ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde ciddi toksisiteye ve tedavi komplikasyonlarına neden olmaktadır. Hastaların çoğu hastalıktan çok tedavi toksisitesi nedeniyle yaşamını kaybetmektedir. Pediatrik NHL ile ilgili düşük ve orta gelir düzeyi ülkelere ait az sayıda yayın vardır (8).

Bu çalışmanın amacı merkezimizde NHL tanısı olarak tedavi olan çocukların demografik verileri, hastalık alt tiplerini, tedavi komplikasyonlarını ve sağkalımlarını değerlendirmektir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu gözlemsel çalışma Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim

Dalında yapılmıştır. Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır (08.06.2018 no: KAEK/2018.6.08)

Çalışmaya 1-18 yaş arası NHL tanısı alan ve Ocak 1997-Mayıs 2017 tarihleri arasında tedavi olmuş hastalar alınmıştır. Hastaların demografik verileri, tümör lokalizasyonu, tümör histopatolojisi, hastalığın evresi, risk grubu, B semptomu varlığı, tedavi protokolleri, nüks oranları, beş yıllık tüm ve hastaliksız sağkalım oranları incelenmiştir. Çalışmaya NHL tanılı 65 hasta dâhil edildi. Hastaların verileri hasta dosyalarından elde edildi.

Hastaların tanısı, biyopsi örneklerinin ve cerrahi yapılan olgularda çıkarılan doku örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi, immünohistokimyasal boyalarla boyanması ve genetik olarak incelenmeleri sonucunda konuldu. Değerlendirme sırasında kemik iliği aspirasyonunda %25'in üzerinde blast tespit edilen hastalar lösemi tanısı aldığı için çalışma dışında bırakılmıştır (n: 1). Hastalar NHL histopatolojik alt gruplarına Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 sınıflamasına göre prekürsör lenfoid neoplazi, matür B hücreli neoplazi ve T hücreli neoplazi olarak ayrıldı. B semptomları, belirgin gece terlemesi, 38°C'yi geçen ateş ve son altı ayda %10 kilo kaybı olarak belirlendi. Hastalardan tanı anında tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve serum elektrolitleri, laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit değerleri çalışıldı. Hastaların anemik olup olmadığı yaşa ve cinsiyete göre hemoglobinin sınırları kullanılarak değerlendirildi. Trombositlerde 150 x 10³/microL sınırının altı değerler trombositopeni olarak değerlendirildi. Lökositlerde ise 4 x 10³/UL sınırının altı lökopeni ve 15 x 10³/microL sınırının üstü lökositoz olarak değerlendirildi. LDH yüksekliği ise hastanemiz laboratuvarında üst sınır olan 344 U/L'den büyük değerler olarak belirlendi.

Hastalara kemik iliği tutulumu olup olmadığını belirlemek için tanı anında kemik iliği aspirasyonu ve/veya kemik iliği biyopsisi yapıldı. Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu olup olmadığını değerlendirmek için lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısında (BOS) blast görülmesi, beyin ve spinal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) tutulum olması, ekstradural lezyonlarla açıklanamayan kranial sinir felcinin olması MSS pozitif hastalık kriterleri olarak belirlendi.

Hastalardan tanı anında görüntüleme yöntemi olarak, hastalığın tutulum yerine göre değişmekle birlikte, batın ultrasonografi, yüzeysel doku ultrasonografi, batın ve

Tablo 1. St. Jude NHL evreleme sistemi

Evre	Tanımlama
I	Mediasten ve abdomen dışı olmak koşuluyla tek ektranodal tümör ya da nodal tutulum
II	Bölgesel lenf nodu tutulumu ile birlikte tek tümör (ektranodal) Diafragmanın aynı tarafında iki veya daha fazla nodal tutulum Diafragmanın aynı tarafında iki tümör (ektranodal) ± bölgesel lenf nodu tutulumu Çoğunlukla ileoçekal bölgede çıkarılabilen primer gastrointestinal tümör ± mezenterik lenf nodu
III	Diyaframın her iki tarafında yer alan iki tümör (ektranodal) Diyaframın her iki tarafında yer alan iki ya da daha fazla lenf nodu tutulumu Tüm primer intratorasik tümörler (mediastinel, plevral ve timik) Tüm yaygın primer intraabdominal hastalık Tümör lokalizasyonundan bağımsız tüm paraspinal veya epidural tümörler
IV	Tanı sırasında MSS ve/veya kemik iliği tutulumu* gösteren yukarıdaki tümörlerden herhangi biri

*Kemik iliğinde %5-25 oranında blastik hücre olması.

Tablo 2. BFM protokolü risk grubu sınıflaması

Risk Grubu	Rezeksiyon Durumu	Evre ve Başlangıç Serum LDH Düzeyi
R1	Tam	
R2	Tam olmayan	Evre 1 + 2 Evre 3 ve LDH < 500 U/L
R3	Tam olmayan	Evre 3 ve 500 < LDH < 1000 U/L Evre 4 ve LDH < 1000 U/L ve MSS negatif
R4	Tam olmayan	Evre 3 ve LDH ≥ 1000 U/L Evre 4 ve LDH ≥ 1000 U/L ve MSS negatif
R4 MSS +		MSS pozitif

MSS: Merkezi sinir sistemi, LDH: Laktat dehidrogenaz, BFM: Berlin Frankfurt Münih.

toraks bilgisayarlı tomografi (BT), batin MRG, PET tetkikleri istendi. Hastalığın takip ve tedavisi için BT ve PET görüntüleme yöntemleri kullanıldı

Hastalar St. Jude evreleme sistemine göre evrelendi. St. Jude evreleme sistemi Tablo 1'de gösterilmiştir. Evre 1 ve evre 2 erken evre, evre 3 ve evre 4 ileri evre olarak gruplandırıldı.

Hastalar NHL Berlin Frankfurt Münih (BFM) protokolünün risk gruplaması sistemine göre, hastalığın evresine, LDH düzeylerine, kemik iliği ve santral sinir sistemi tutulumuna ve tümörün tam veya tam olmayan rezeksiyon durumlarına göre risk gruplarına ayrıldı. Risk grupları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastalarda kullanılan kemoterapi protokolleri hastaların histopatolojik tanılarına göre seçildi. Matür B hücreli neoplazilerde yıllara göre değişen NHL-Berlin Frankfurt Münih (NHL-BFM) protokolleri, prednizon siklofosamid, doksorubisin ve vinkristin (CHOP), rituksimab-CHOP (R-CHOP) ve CCNU, vinkristin, ametopterin ve prokarbazin protokolleri (COMP) kullanıldı. T hücreli neoplazilerden anaplastik büyük hücreli lenfomada ALCL-99 (Anaplastic large cell lymphoma) protokolü kullanıldı. Prekürsör lenfoid neoplazilerde yıllara göre değişen ALL-BFM protokolleri kullanıldı.

İstatistiksel analiz SPSS sürüm 25.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier testi kullanılarak elde edildi. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ alındı.

BULGULAR

Çalışmaya dosya bilgisi yeterli olan ve düzenli takipleri yapılan 65 hasta alındı. Hastaların demografik verileri Tablo 3'te verilmiştir. Hastaların ortalama tanı yaşı 7.1 yıl (aralık= 2.3-15.4) idi; 42 hasta erkek, 23 kız idi (E/K= 1.8). Hastalardan birinde altta yatan lenfomaya yakınlığa neden olan genetik hastalık mevcuttu. Bu hasta NHL tanısı öncesinde ataksi telenjiektazi tanısıyla izlenmekteydi. Hastaların NHL alt grupları açısından değerlendirilmesi Tablo 4'te verilmiştir.

Hastaların başvuru şikâyetleri değerlendirildiğinde; en sık karın ağrısı (n= 32) ve boyunda şişlik şikâyetleri (n= 18) mevcuttu. Diğer şikâyetler; koltuk altında şişlik (n= 6), öksürük (n= 5), solunum sıkıntısı (n= 2), dizde şişlik (n= 2), karında şişlik (n= 1), kanlı kusma (n= 1), çenede şişlik (n= 1), göğüs ağrısı (n= 1), döküntü (n= 1), kasıkta şişlik (n= 1) ve bacaklarda güç kaybı (n= 1) idi. Hastalardan 28'sinin B semptomu varlığı bilgisine ulaşılamadı. B semptomu varlığı bilgisine ulaşılan 37 hastanın 21'inde (%56.7) herhangi bir B semptomu yoktu. Hastaların 8'inde (%21.6) sadece

Tablo 3. Demografik ve klinik bulgular

		n	%
Cinsiyet (n= 65)	Erkek	42	64.6
	Kız	23	35.4
Patolojik Alt Grup (n= 65)	Prekürsör lenfoid neoplazi	14	21.5
	Matür B hücreli neoplazi	45	69.3
	Matür T hücreli neoplazi	6	9.2
Evre* (n= 63)	Evre 1	2	3
	Evre 2	12	18.4
	Evre 3	47	72.3
	Evre 4	2	3
Risk Grubu** (n= 63)	1	4	6.3
	2	19	30.2
	3	32	50.8
	4	8	12.7

*Bir hastanın evre verisine ulaşamadı, bir hastanın patolojik tanısı mikozis fungoides olduğundan evrelendirilemedi. **iki hastanın risk grubu bilgisine ulaşamadı.

Tablo 4. Hastaların patolojik alt gruplarının incelenmesi

		n= 65	%
Prekürsör Lenfoid Neoplazi	T hücreli lenfoblastik lenfoma	12	18.4
	B hücreli lenfoblastik lenfoma	2	3.0
Matür B Hücreli Neoplazi	Burkitt lenfoma	38	58.4
	Diffüz büyük B hücreli lenfoma	4	6.1
	Mediastinal büyük B hücreli lenfoma	1	1.5
	T hücrelerinden zengin büyük B hücreli lenfoma	1	1.5
	Foliküler lenfoma	1	1.5
Matür T Hücreli Neoplazi	Anaplastik büyük hücreli lenfoma	5	7.6
	Mikozis fungoides	1	1.5

ateş, 2'sinde (%5.4) sadece kilo kaybı semptomu bulunurken, sadece gece terlemesi olan hasta yoktu. Hastaların 2'sinde (%5.4) hem ateş hem kilo kaybı, 1'inde (%2.7) hem ateş hem gece terlemesi, 2'sinde (%5.4) B semptomlarının tamamı bulunmaktaydı. Hastaların başvuru sırasında fizik bakışında en sık hepatomegali (n= 11), splenomegali (n= 10) ve lenfadenopati (LAP) bulgusu (n= 28) görüldü ancak 37 hastada (%56.9) hepatosplenomegali veya LAP yok idi.

Hastaların başvuru anındaki kan sayımları incelendiğinde 11 hastada (%16.9) yalnızca anemi, iki hastada (%3.1) yalnızca trombositopeni, iki hastada (%3.1) yalnızca lökositoz saptandı. Hastaların 3'ünde (%4.6) anemi ve lökositoz, 1'inde (%1.5) anemi ve lökopeni vardı. Hastaların yalnızca 1'inde (%1.5) pansitopeni saptandı. Hastalar karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) açısından değerlendirildiğinde beş hastada (%7.6) KCFT yüksekliği saptandı. Hastaların LDH sonuçları değerlendirildiğinde 49 hastada (%75.3) yüksek değer saptandı. Hastaların 32'sinde (%50) LDH 500'ün üzerinde, 32'sinde (%50) 500'ün altındaydı.

Hastaneye başvurularında hastaların 31'ine (%49.2) USG, 23'üne (%36.5) BT, 4'üne (%6.3) MRG ve 5'ine (%7.9) PET çekildi. Hastaların 33'ününün (%50.8) açık olmayan biyopsi ile 32'sinin (%49.2) cerrahiyle tanı aldığı görüldü. Cerrahi yapılan hastaların hepsinin patolojik tanısı BL idi ve hepsinde de batın tutulumu vardı. Cerrahi yapılan 32 hastanın 13'ünde (%40.6) tam rezeksiyon, 19'unda (%59.3) tam olmayan rezeksiyon yapılmıştı. Evrelendirme ve tedaviye cevap açısından 31 hastanın (%48.4) PET ile, 33 hastanın (%51.5) BT ile takip edildiği saptandı. Kliniğimizde 2011 yılı öncesinde hastaların BT ile takip edildiği, 2011 yılı ve sonrasında PET ile takip edildiği görüldü. Hastalığın tutulum yerleri açısından değerlendirilmesi yapıldığında, en sık batın (n= 35), servikal (n= 15) ve mediasten (n= 14) tutulumu mevcuttu. Kalan hastalarda aksiller (n= 6), kemik (n= 4), inguinal (n= 4), supraklaviküler (n= 3), nazofarenks (n= 2) ve deri (n= 2) tutulumları vardı. Kemik iliği tutulumu olan iki hastanın birinde kemik iliğinde %14 blast, diğerinde %15 blast görülmüştü. Hastaların doku imünofenotip-leri açısından değerlendirilmesi Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların immün fenotipik boyanma özelliklerinin değerlendirilmesi

	Prekürsör Lenfoid Neoplazi (n= 14)	Matür B Hücreli Neoplazi (n= 45)	Matür T Hücreli Neoplazi (n= 6)
ALK-1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
CD2	1 (%7.1)	0 (%0)	1 (%16.6)
CD3	9 (%64.2)	4 (%8.8)	1 (%16.6)
CD4	0 (%0)	0 (%0)	1 (%16.6)
CD5	4 (%28.5)	0 (%0)	0 (%0)
CD10	3 (%21.4)	29 (%64.4)	0 (%0)
CD19	2 (%14.2)	2 (%4.4)	0 (%0)
CD20	1 (%7.1)	40 (%88.8)	1 (%16.6)
CD30	0 (%0)	1 (%2.2)	5 (%83.3)
CD34	3 (%21.4)	1 (%2.2)	0 (%0)
CD38	0 (%0)	2 (%4.4)	0 (%0)
CD43	1 (%7.1)	0 (%0)	0 (%0)
CD45	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
CD56	0 (%0)	1 (%2.2)	0 (%0)
CD68	0 (%0)	0 (%0)	1 (%16.6)
CD99	1 (%7.1)	0 (%0)	0 (%0)
ACP	1 (%7.1)	0 (%0)	0 (%0)
BCL2	0 (%0)	1 (%2.2)	0 (%0)
BCL6	0 (%0)	7 (%15.5)	0 (%0)
DEZMİN	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
TDT	6 (%42.8)	0 (%0)	0 (%0)
MPO	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
PAX5	1 (%7.1)	2 (%4.4)	0 (%0)

ALK: Anaplastik lenfoma kinaz, MPO: Miyeloperoksidaz, TdT: Terminal deoksiniükleotit transferaz, ACP: Acly taşıyıcı protein.

Hastalar tedavileri açısından incelendiğinde 64 hastanın (%98.4) kemoterapi aldığı saptandı. Mikozis fungoides tanısı alan bir hasta ise sadece PUVA tedavisi almıştı. Hastalar aldıkları kemoterapi protokolleri açısından incelendiğinde BL olan 37 hasta, difüz büyük B hücreli lenfoma olan üç hasta, mediastinel büyük B hücreli lenfoma olan bir hasta ve T hücrelerinden zengin büyük B hücreli lenfoma tanılı bir hasta olmak üzere toplam 42 hastada (%65.6) yıllara göre değişen NHL-BFM protokolü, lenfoblastik lenfomalı 14 hastada (%21.8) yıllara göre değişen ALL-BFM protokolü, anaplastik büyük hücreli lenfoma beş hastada (%7.8) ALCL-99 protokolü, 1994 yılında tanı alan BL'li bir hastada (%1.5) COMP protokolü, foliküler lenfomalı bir hastada (%1.5) CHOP protokolü ve difüz büyük B-hücreli lenfoma bir hastada (%1.5) R-CHOP protokolü kullanıldığı saptandı.

Hastaların 32'sine (%49.2) cerrahi uygulandığı saptandı. Cerrahi tedavi alan hastaların hepsinin patolojik tanısı BL idi ve hepsinde de birincil tutulum alanı batındı. Hastalar cerrahi tedavi veya açık biyopsi endikasyonları açısından incelendiğinde 25 hastada (%78.1) batında kitle,

altı hastada (%18.7) invajinasyon ve bir hastada (%3.1) akut apandisit tanısı vardı. Radyoterapi alan yedi hasta (%10.7) olduğu saptandı. Radyoterapi alan yedi hastanın altısının patolojik tanısı T hücreli lenfoblastik lenfoma idi. Bu hastaların hepsi kraniyal radyoterapi almıştı. Foliküler lenfoma tanılı bir hasta boyun bölgesine radyoterapi almıştı. Hastalar rituksimab kullanımı açısından incelendiğinde yalnızca bir hastanın primer tedavisinde rituksimab kullanıldığı görüldü, hasta üç kür rituksimab almıştı. Bu hastanın patolojik tanısı difüz büyük B hücreli lenfoma idi.

Hastalar tedavi komplikasyonları açısından incelendiğinde; 42 hastada (%64.6) febril nötropeni geliştiği görüldü, 22 hastanın febril nötropeni ile ilgili verisine ulaşılamadı. Febril nötropeni gelişmediği bilinen tek hastamız mikozis fungoides tanılı hasta idi. Hastalar tümör lizis sendromu açısından değerlendirildiğinde sekiz hastada (%12.3) tümör lizis sendromu geliştiği saptandı. Bu hastaların beşinde tedavi başlangıcı öncesinde, üçünde ise tedavi başladıktan sonra tümör lizis bulguları gelişmişti. Bu hastaların hepsinin de patolojik tanısı BL idi. Tümör lizis sendromu gelişen bir hastada hemodiyaliz ihtiyacı oldu. Nörolojik

açıldan incelendiğinde dört hastanın (%6.1) nöbet geçirdiği görüldü. Bu hastalardan biri epilepsi tanılı idi, biri uygunsuz ADH sendromu geçirirken hiponatremik konvülsiyon geçirmişti, biri yüksek doz metotreksat infüzyonu alırken konvülsiyon geçirmişti ve birinin ise hipertansiyon nedeniyle nöbet geçirdiği görüldü. Hastalar yoğun bakım yatışı açısından incelendiğinde dört hastada (%6.1) yoğun bakım yatışı olduğu görüldü. Bu hastaların biri tanı anında pnömoni nedeniyle, biri tedavi başlangıcını takiben tümör lizis sendromu geçirip akut böbrek yetmezliğine girmesi nedeniyle, biri tanı anında mediasten tutulumu olup solunum sıkıntısı olması nedeniyle ve biri ise tedavi başlangıcından üç ay sonra amfoterisin B'ye karşı gelişen anafilaksi nedeniyle yoğun bakıma yatırılmıştı. Bu hastaların hiçbirinin eksitus olmadığı görüldü. Bir hastada tedavi başlangıcından 14 ay sonra ağır polinöropati geliştiği görüldü ancak bu hastanın NHL tanısı almadan önce de ataksi telenjektazi tanısı ile takip edildiği ve zaten desteksiz yürüyemediği saptandı. Hastalar nüks açısından değerlendirildiğinde ortalama nüks zamanı 18.5 ay (9 ay-69 ay) idi. Nüks olan hastaların hepsi evre 2 ve üstü idi. Nüks olan hastaların özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

Çalışmaya katılan tüm hastaların genel sağkalım analizi yapıldı. Hastaların ortalama takip süresi 86.4 ay (aralık=10.2-277) idi. Çalışma bitiminde 65 hastanın 62'si (%95.3) hayatta idi. Hastaların üçü nüks sonrası hayatta idi. Hastaların 59'u (%90.7) tam remisyon ile hayatta idi. Çalışmaya alınan 65 hastanın 3'ü (%4.6) ölmüş olup beş ve 10 yıllık genel sağkalım oranları %94.6 olarak saptandı (Şekil 1). Çalışmaya katılan tüm hastaların olaysız sağkalım analizi yapıldı. Çalışmaya alınan 65 hastanın yedisinde

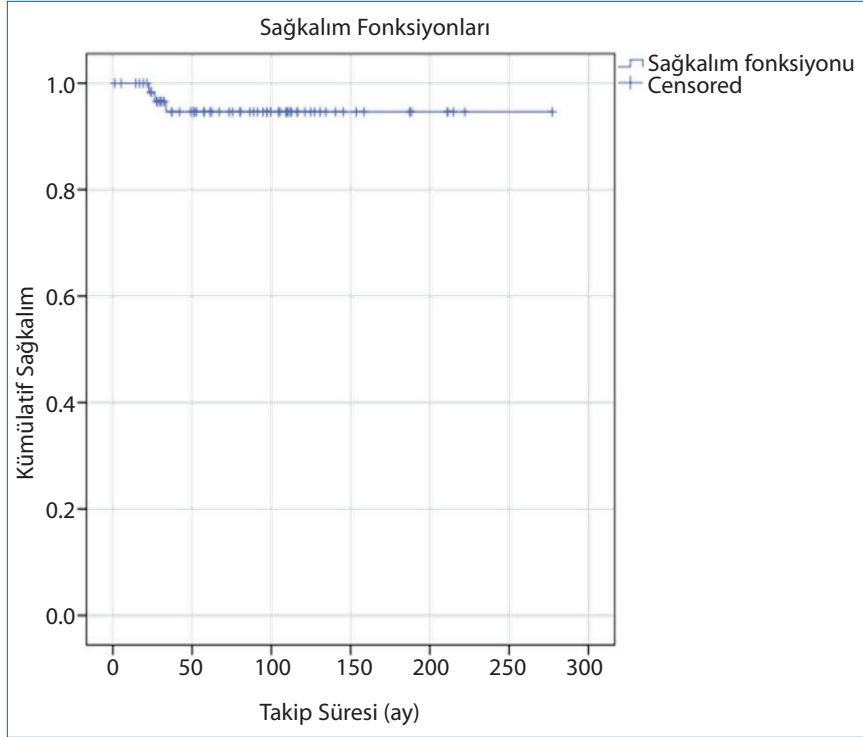
(%10.8) kalıcı sekel, nüks, eksitus gibi olaylar gerçekleşmiş olup, beş ve 10 yıllık olaysız sağkalım oranları sırasıyla %90.3 ve %79.0 olarak saptandı (Şekil 2). Çalışmaya katılan tüm hastaların hastalık evresine göre genel sağkalım analizi yapılmıştır. Çalışmaya alınan 65 hastanın 14'ünde evre 1 ve 2 hastalık (düşük evre), 49'unda evre 3 ve 4 hastalık (ileri evre) mevcuttu. Düşük evreli hastalarda ölen olgu bulunmazken, ileri evre hastaların üç tanesi (%6.1) öldü. Düşük evreli hastaların beş yıllık genel sağkalımı %100 olarak saptanmış olup, 10 yıllık sağkalım hesabı için veri sayısı yetersiz olarak değerlendirildi. Buna karşılık, ileri evreli olguların beş ve 10 yıllık genel sağkalımı %93.5 olarak hesaplandı. Her iki grup arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.439$) (Şekil 3). Çalışmaya katılan tüm hastaların hastalık evresine göre olaysız sağkalım analizi yapılmıştır. İstenmeyen olay, düşük evreli 14 hastadan 1'inde (%7.1) gözlenirken, bu sayı, ileri evre hastalar için 6 (%12.2) olarak saptandı. Düşük evreli hastaların beş yıllık olaysız sağkalımı %92.3 olarak saptanmış olup, 10 yıllık olaysız sağkalım hesabı için veri sayısı yetersiz olarak değerlendirildi. Bunun yanında, ileri evreli olguların beş ve 10 yıllık olaysız sağkalımı sırasıyla %89.7 ve %74.8 olarak hesaplandı. Her iki grup arasında olaysız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.678$) (Şekil 4).

Çalışmaya katılan tüm hastaların hastalığın patolojik alt tipine göre genel sağkalım analizi yapılmıştır. Hasta sayımızın az olması sebebiyle hastalar BL ve Burkitt dışı lenfoma olarak gruplandı. Çalışmaya alınan 65 hastanın 38'inde BL, 27'sinde Burkitt dışı lenfoma mevcuttu. Burkitt dışı lenfomalı hastalarda ölen hasta yokken, Burkitt dışı lenfo-

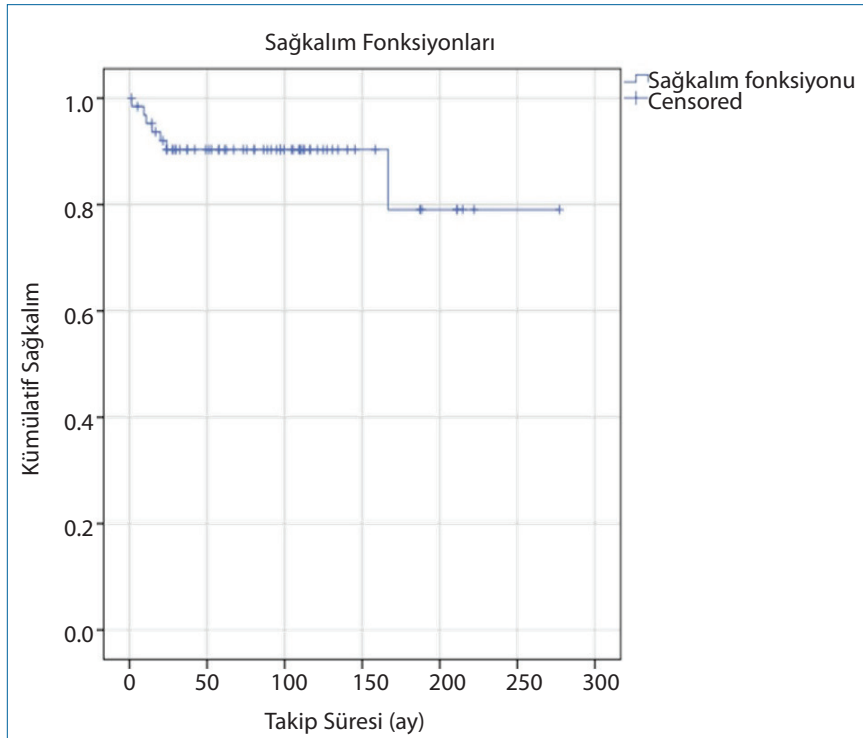
Tablo 6. Nüks olan hastaların özellikleri

Hasta	Patolojik Tanı	Evre	Risk Grubu	Kemoterapi Protokolü	Nüks Zamanı (Ay)	Nüks Bölgesi	Nüks Tedavisi	Sonuç
1	BL	3	3	NHL BFM 90	69	Diş eti ve kemik iliği	NHL BFM 90	Hastalısız izlemde
2	YBBHL	3	3	R-CHOP	11	Primer tutulum alanından (aksiller LAP)	ALL BFM 2009 ve 8 kür rituksimab	Septik şok nedeniyle eksitus
3	ABHL	3	3	ALCL 99	24	Primer tutulum alanından (torakal vertebra)	ALCL Relaps protokolü ve allojenik KİT	Tümörün hava yolu basısı nedeniyle eksitus
4	MBBHL	2	3	NHL BFM 2012	9	Primer tutulum alanından (mediaste n)	R-CHOP (rituksimab üç kür) ve radyoterapi	Hastalısız izlemde
5	T hücreli LL	3	4	ALL BFM 2002	17	Primer tutulum alanından (servikal LAP)	ALL REZ BFM 2002	Septik şok nedeniyle eksitus
6	B hücreli LL	3	2	ALL BFM 2009	20	İzole MSS nüksü	ALL REZ BFM 2012 ve radyoterapi ve iki kür rituksimab	Hastalısız izlemde

BL: Burkitt lenfoma, YBBHL: Yaygın büyük B hücreli lenfoma, ABHL: Anaplastik büyük hücreli lenfoma, LL: Lenfoblastik lenfoma, MBBHL: Mediastinel büyük B hücreli lenfoma, BFM: Berlin Frankfurt Münih, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, NH: Non-Hodgkin lenfoma, LAP: Lenfadenopati, MSS: Merkezi sinir sistemi, R-CHOP: Rituksimab-prednizon siklofosfamid, doksorubisin ve vinkristin, KİT: Kemik iliği transplantasyonu.



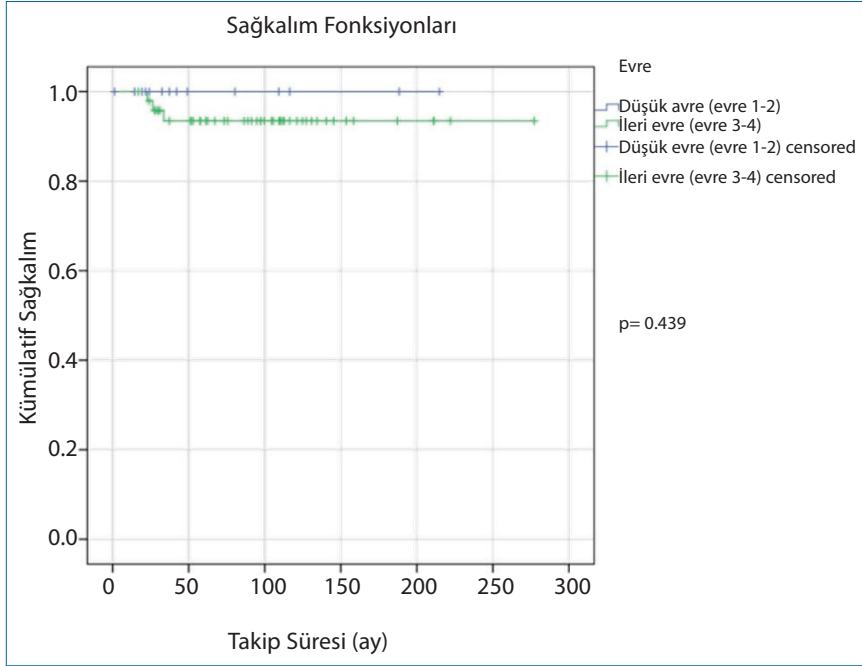
Şekil 1. Çalışmaya katılan hastaların genel sağkalımının incelenmesi.



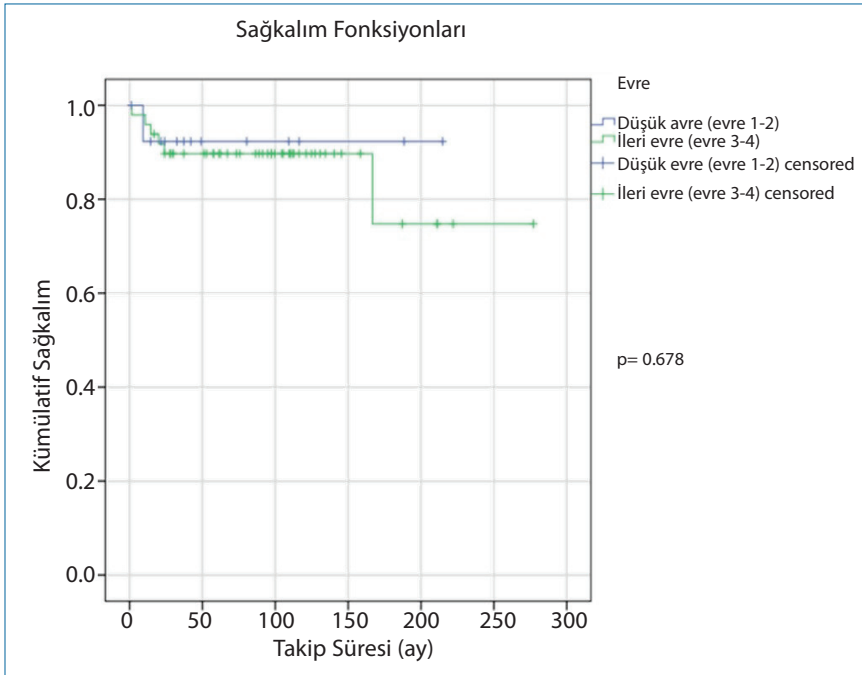
Şekil 2. Çalışmaya katılan hastaların olaysız sağkalımının incelenmesi.

ması bulunan hastaların üç tanesi (%11.1) kaybedildi. Burkitt lenfomalı hastaların beş ve 10 yıllık genel sağkalımı %100 olarak saptandı. Buna karşılık, Burkitt dışı lenfoma

tanılı olguların beş yıllık genel sağkalımı %85.4 olarak hesaplanmış olup 10 yıllık genel sağkalım hesabı için veri sayısı yetersiz olarak değerlendirildi. Her iki grup arasında



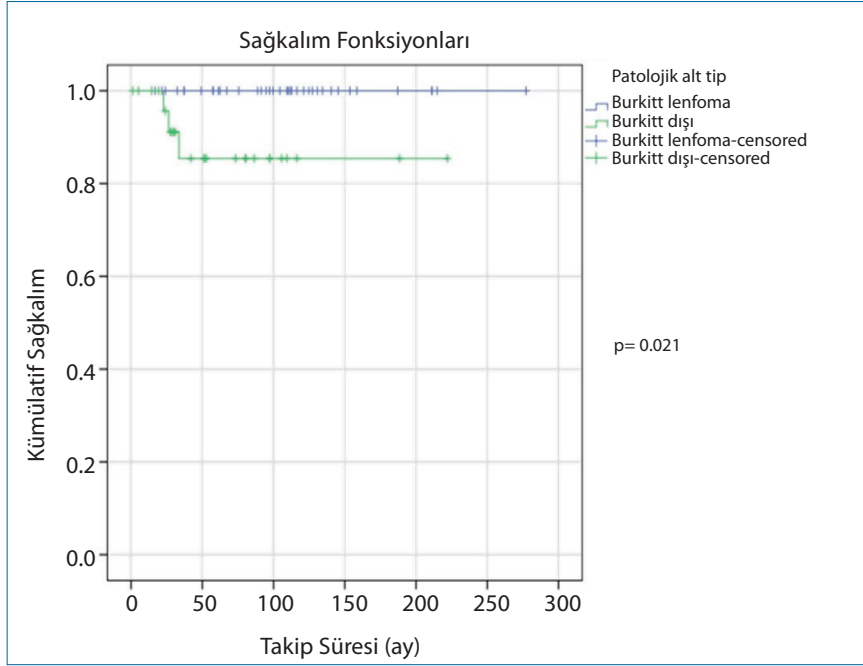
Şekil 3. Çalışmaya katılan hastaların hastalık evresine göre genel sağkalımının incelenmesi.



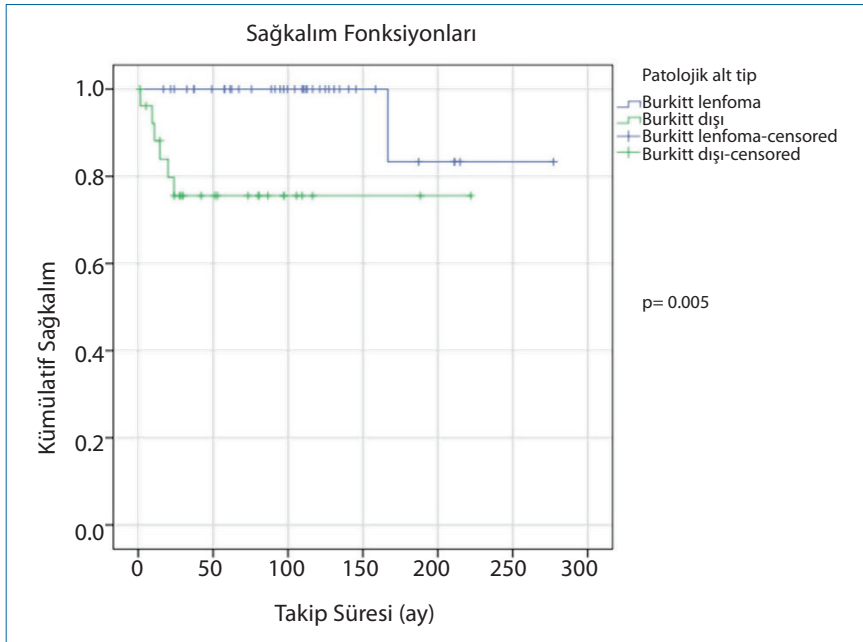
Şekil 4. Çalışmaya katılan hastaların hastalık evresine göre olaysız sağkalımının incelenmesi.

genel sağkalım açısından BL lehine istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0.021$) (Şekil 5). Çalışmaya katılan tüm hastaların hastalığın patolojik alt tipine göre olaysız sağkalım analizi yapılmıştır. İstenmeyen olay, BL'li 38 hastadan 1'inde (%2.6) gözlemlenirken bu sayı, Burkitt dışı lenfomalı hastalar için 6 (%22.2) olarak saptandı. Burkitt lenfomalı hastaların beş yıllık olaysız sağkalımı %100 ola-

rak, 10 yıllık olaysız sağkalımı ise %83.3 olarak değerlendirildi. Bunun yanında, Burkitt dışı lenfoma tanılı hastaların beş yıllık olaysız sağkalımı %75.5 olarak saptanmış olup, 10 yıllık olaysız sağkalım hesabı için veri sayısı yetersiz olarak değerlendirildi. Her iki grup arasında olaysız sağkalım açısından BL lehine istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.005$) (Şekil 6).



Şekil 5. Çalışmaya katılan olguların hastalığın patolojik alt tipine göre sağkalımının incelenmesi.



Şekil 6. Çalışmaya katılan olguların hastalığın patolojik alt tipine göre olaysız sağkalımının incelenmesi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Hodgkin dışı lenfomalar, çocukluk çağı kanserleri arasında TPHD ve TPOG kanser kayıt verilerine göre lösemilerden sonra ikinci sırada gelmektedir (2,3). Hodgkin dışı lenfoma beş yaşın altında nadirken yaşla beraber sıklığı artmaktadır. Hodgkin dışı lenfoma tanılı 65 olgumuzun

ortanca tanı yaşı 7.1 yıl idi. Orta Amerika'da 2004-2016 yılları arasında 386 pediyatrik NHL olgusunu değerlendirdiği çalışmada hastaların ortanca tanı yaşı 6.9 olarak bildirilmiştir (8). Ülkemizde Kutluk ve arkadaşlarının 1994-1997 yılları arasında takip ettikleri 97 NHL olgusunun ortanca tanı yaşı altı idi (9). Hodgkin dışı lenfoma erkeklerde daha sık görülmektedir. Çalışmamızda erkek/kız oranı 1.8 idi. Kanada'da

yapılan bir çalışmada, Toronto Sick Kids Çocuk Hastanesinde 1995-2008 yılları arasında NHL'li 164 NHL çocuk olguda erkek/kız oranı 1.5 olarak bildirilmiştir (10).

Ataksi telenjiektazi (AT) otozomal çekinik kalıtılan, ilerleyici serebellar ataksi, immün yetersizlik, telenjiektazi, kansere yatkınlık ve radyasyona duyarlılık ile karakterize bir hastalıktır. Ataksi telenjiektazide %10-25 artmış kanser riski bulunmaktadır (11). Yirmi yaşın altındaki AT'li çocuklarda en sık lösemi ve lenfomalar görülür. Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada Attarbaschi ve arkadaşlarının 1984-2015 yılları arasında takip ettikleri, önceden var olan kanser yatkınlık sendromu, immün yetmezliği, genetik sendromu olan 213 NHL'li olgu ile yaptıkları çalışmada, kansere yatkınlığı olan 124 olgu içinde 32'sinin (%26) AT'li olduğunu bildirmişlerdir (12). Kliniğimizde NHL tanısı alan olguların tanı anında immünglobulin değerlerine bakılır ve sık enfeksiyon öyküsü olan hastalarda immün yetmezliğe yönelik ek tetkikler istenmektedir. Çalışmamızda bir hastada NHL tanısı öncesi AT tanısı olduğu saptandı. Hastamızın patolojik tanısı T-hücreli lenfoblastik lenfoma idi. Diğer hastalarımızda ise altta yatan bilinen bir kanser yatkınlığı sendromu veya immün yetersizlik gösterilemedi.

Çocukluk çağında NHL, özellikle düşük ve orta gelir seviyesine sahip ülkelerde daha çok ileri evrede tanı konulur. Merkezimizde de hastalarımızın çoğunluğunun ileri evre hastalıkla başvurduğu görüldü. Mısır'da Sherief ve arkadaşlarının takip ettikleri 142 hastanın %88'sinde başvuru anında ileri evre hastalık tespit etmişlerdi (13). Hindistan'da Patel ve arkadaşları 280 NHL'li hastanın %85'inde ileri evre hastalık tespit edilmişti (14). Pakistan'da Faizan ve arkadaşlarının 2002-2014 yılları arasında takip ettikleri 73 NHL olgusunun %98'inde ileri evre hastalık bulunmaktaydı (15). Ülkemizde Kutluk ve arkadaşları takip ettikleri pediyatrik NHL hastalarının %90'ında ileri evre hastalık tespit edilmişti (9). Hastaların ileri evrede başvurmaları hem geç tanı almalarından hem de yüksek gradlı lenfomaların hızlı ilerlemesinden kaynaklanıyor olabilir.

Çocukluk çağında NHL'nin en sık lenfoblastik lenfoma ve BL alt tipleri görülür. Burkitt lenfoma Afrika, Yeni Gine, Brezilya ve Türkiye'de endemiktir. Uganda'da yapılan bir çalışmada NHL olgularının %90'nın BL olduğu gösterilmiştir (16). Çalışmamızda patolojik alt gruplara göre hastaların dağılımı incelendiğinde en sık alt grup BL, ikinci en sık T hücreli lenfoblastik lenfoma idi. Kanada'da Angelini ve arkadaşları çalışmalarında çocuk NHL olgularında BL, lenfoblastik lenfoma ve anaplastik büyük hücreli lenfoma sıklığı benzer (ortalama %30) bulunmuştur (10). Peña-Hernandez ve arkadaşlarının çalışmasında Orta Amerika'da çocuk NHL olgularının %80'ine BL tanısı konulmuştur (8). Hacettepe Üniversitesinde yapılan ve ülkemizdeki 4.200 lenfoma olgusunun patoloji sonuçlarının değerlendirildiği

bir çalışmada en çok yüksek gradlı lenfomaların görüldüğü ve BL sıklığının dünyanın birçok yerinden daha fazla tespit edildiği bildirilmiştir (17). Çalışmamızda da literatürler uyumlu olarak matür B hücreli lenfomalar ve bunların en yaygın alt tipi ise BL tanılı olgular ilk sırada yer almaktadır.

Hastalarımızın birçoğu özgün olmayan şikâyetlerle başvurmuşlar, yarısına yakınında malignite açısından önemli bulgular olan hepatosplenomegali ve LAP görülmemiştir. Yine laboratuvar testlerine bakıldığında bazı hastalarda sadece anemi veya hafif lökositoz gibi özgün olmayan sonuçlar mevcuttu. Lenfoma tanısı konulmasında yüksek bir şüphe gerekmektedir. Laboratuvar bulgularımıza bakıldığında en yol gösterici bulgunun LDH yüksekliği olduğunu gördük. Tümör lizis sendromu, fazla miktarda tümör hücresinin yıkımı sonucu hücre içindeki maddelerin toksik miktarda kana geçmesiyle oluşan ciddi ve bazen hayatı tehdit edebilen metabolik bozukluklardır (18). Tümör lizis sendromu yüksek mitotik hıza sahip olması nedeniyle NHL içinde en sık BL görülür. Çalışmamızdaki tümör lizis gelişen tüm olgular BL idi. Bu hastalardan birinde akut böbrek yetmezliği gelişti ve yoğun bakım ünitesinde diyaliz yapıldı. Lenfoma şüphesi taşıyan hastalarda tümör lizis sendromu açısından yakın takip gereklidir.

Hodgkin dışı lenfomalar lenfomalı hastalarda nüks; nüks alanından, tümör histolojisinden, prognostik faktörlerden, önceki tedaviden veya tanıdan nükse kadar geçen süreden bağımsız olarak kötü prognoz gösterir. Nüks NHL kür şansı %30'dan azdır (19). Özellikle santral sinir sistemi nüksünün prognozu kötüdür (20). Anaplastik büyük hücreli lenfomalı olgularda nüks oranının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (7). Çalışmamızda altı olguda (%9.2) nüks gelişmiş olup, bunların dört tanesi primer tutulum alanından gelişmiştir. Nüks gelişen olgularımızın dört tanesi B hücre fenotipinde, iki tanesi ise T hücre fenotipindedir. Olgularımızın ortanca nüks zamanı 18.5 ay olarak bulunmuştur. Nüks gelişen olgularımızın beş tanesi ileri evre sadece bir tanesi ise erken evre hastalık tanısı almıştı. Özellikle ileri evre, B hücre fenotipi olan hastalarda ilk 12 ayda nüks ihtimali daha fazladır ve bu hastaların yakın izlenmesi gerekmektedir.

Son 25 yıldaki multidisipliner pediyatrik grup iş birlikleri sonucunda çocukluk çağında NHL olaysız sağkalım %90, hastalısız sağkalım %80'in üzerine çıkmıştır (21-23). Çalışmamıza katılan tüm hastaların genel ve olaysız sağkalım analizi yapılmış olup ortanca takip süresi 86.4 ay idi. Genel sağkalım beş ve 10 yıllık %94.6 olarak bulunmuştur. Olaysız sağkalım ise beş yıllık %90.2, 10 yıllık %79 olarak bulunmuştur. Hastalarımızın evreye, patolojik alt gruba ve cinsiyete göre yapılan sağkalım analizlerinde sadece histopatolojik olarak Burkitt ve Burkitt dışı olarak grupladığımız her iki grup arasında genel ve olaysız sağkalım açısından

BL lehine istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Evre ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı. Karalexi ve arkadaşlarının 1990-2014 yılları arasında Güneydoğu Avrupa'daki lenfomali hastaların sağkalım analizini yaptıkları çalışmada "Surveillance Epidemiology and End Results" (SEER) verilerine göre NHL'li hastalarda 10 yıllık genel sağkalımı %86, ABD'de ise 2003-2012 yılları arasında genel sağkalımın %90'a ulaştığını bildirmişlerdir (24). Tayland'da Choeyprasert ve arkadaşlarının 1998-2014 yılları arasında NHL'li 114 olgunun klinik özelliklerini ve tedavi sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında ortanca takip süresini 74.8 ay, beş yıllık genel ve olaysız sağkalımları sırasıyla 74.8 ± 4.1 ve 71.5 ± 4.3 olarak bildirmişlerdir (25). Patolojik alt gruplara göre genel ve olaysız sağkalım analizleri yapmışlar ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Hindistan'da 2003-2016 yılları arasında Patel ve arkadaşları beş yıllık genel ve olaysız sağkalımlarını sırasıyla %61 ve %52 olarak bildirmişlerdir (14). Patolojik alt gruplara göre genel ve olaysız sağkalımlar açısından BL lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğunu bildirmişlerdir. Patolojik alt grup dışında hastalığın başlangıç evresi de sağkalım üzerinde etkilidir. Literatür ile kıyaslandığında hastalarımızın genel ve olaysız sağkalımları sevindirici olarak gelişmekte olan ülkelerden yüksek, gelişmiş ülkeler ile benzer bulunmuştur. Kebudi ve arkadaşları yaptığı çalışmada 106 NHL tanılı çocukta 10 yıllık sağkalım evre I, II, III ve IV hastalıkta sırasıyla %100, 94, 71 ve 50 bulunmuştur (26). Bizim çalışmamızda da hastaların hastalık evresine göre genel sağkalım analizi yapılmıştır. Çalışmaya alınan 65 hastanın 14'ünde evre 1 ve 2 hastalık (düşük evre), 49'unda evre 3 ve 4 hastalık (ileri evre) mevcuttu. Düşük evreli hastalarda ölen olgu bulunmazken, ileri evre hastaların üç tanesi (%6.1) kaybedildi. Düşük evre grubundaki hasta sayısı az olduğundan sağkalım karşılaştırması yapılamamıştır.

Sonuç olarak NHL ülkemizde çocukluk çağı lösemilerinden sonra en sık görülen kanser tipidir. Sık görülmesine rağmen diğer çocukluk çağı kanserleri gibi oldukça nadirdir. Son yıllarda çocuk, adölesan ve genç erişkinlerde özellikle B hücreli NHL tedavisinin, geniş klinik çalışmalarla değerlendirilmesi, histolojik alt gruplara ve evreye göre belirlenen çoklu ve yoğun kemoterapi ajanlarının kullanılması ve destek tedavilerindeki gelişmeler ile hastalığın %85'inden fazlasında kür elde edilmektedir. Erken evre hastalıkta (evre 1-2) beş yıllık olaysız sağkalım % 90-95 olup prognoz çok iyidir, ileri evre (evre 3-4) hastalıklarda prognoz histolojik alt gruplarına göre değişmekle beraber önceki yıllara göre iyiye gitmiştir. Bu hastalarda tedaviye erken başlamak çok önemlidir çünkü erken tedavi hastalık remisyonunu sağlamada önemli role sahiptir. Biz bu çalışmada üçüncü basamak bir merkezde 20 yıllık sürede izle-

diğimiz hastaların klinik, demografik ve tedavi sonuçlarını sunduk. Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı faktörü verilerin geriye dönük olarak toplanmasıydı. Bu çalışmada NHL'nin erkek çocuklarında, sıklıkla beş yaşından sonra görüldüğünü, en sık saptanan alt tipinin BL olduğunu gösterdik. Hastalarımızın çoğunluğu ileri evrede başvuruyordu. Bunu geç tanıya veya yüksek gradlı lenfomaların daha sık görülmesine bağladık. Literatür ile kıyaslandığında hastalarımızın genel ve olaysız sağkalımlarını geliştirmekte olan ülkelere göre yüksek, gelişmiş ülkeler ile benzer bulduk.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için İstanbul SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 23.07.2018, Karar no: 2018/06).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: GNÖ, ŞÖ; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: GNÖ, EPU, CB, AA, DT, FA; Verilerin toplanması: GNÖ, ŞÖ, TTG; Makalenin yazımı: GNÖ, ŞÖ, EA; Onaylama: GNÖ, AA, DT.

KAYNAKLAR

1. Polyatskin IL, Artemyeva AS, Krivolapov YA. Revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2017 (4th edition): Lymphoid tumors. *Arkh Patol* 2019;81(3):59-65. <https://doi.org/10.17116/patol20198103159>
2. Kebudi R. Turkish Pediatric Oncology Group. *Pediatric oncology in Turkey. J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34(1):12-4. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e318249aac>
3. Tezer Kutluk M et al. *Pediatric Cancer Registry in Turkey 2009-2021 (TPOG & TPHD). JCO* 2022;40:e22020. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e22020
4. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2001. National Cancer Institute Bethesda, MD, 2014.
5. Magrath IT. African Burkitt's lymphoma. History, biology, clinical features, and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13(2):222-46. <https://doi.org/10.1097/00043426-199122000-00019>
6. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linnet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006;107(1):265-76. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2508>
7. Reiter A. Diagnosis and treatment of childhood non-Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;285-96. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2007.1.285>

8. Peña-Hernandez A, Ortiz R, Garrido C, Gomez-Garcia W, Fuentes-Alabi S, Martinez R, et al. Outcome of pediatric non-Hodgkin lymphoma in Central America: A report of the Association of Pediatric Hematology Oncology of Central America (AHOPCA). *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(5):e27621. <https://doi.org/10.1002/pbc.27621>
9. Kutluk T, Varan A, Akyüz C, Büyükpamukçu M. Clinical characteristics and treatment results of LMB/LMT regimen in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest* 2002;20(5-6):626-33. <https://doi.org/10.1081/CNV-120002487>
10. Angelini P, Rodriguez L, Lolaly M, Naqvi A, Weitzman S, Abla O, et al. Outcome and toxicity patterns in children and adolescents with non-Hodgkin lymphoma: A single institution experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018;10(1):e2018020. <https://doi.org/10.4084/mjhjid.2018.020>
11. Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Ataxia telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30(3):277-88. <https://doi.org/10.1111/pai.13020>
12. Attarbaschi A, Carraro E, Abla O, Barzilai-Birenboim S, Bomken S, Brugieres L, et al. European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) and the International Berlin-Frankfurt t-Münster (i-BFM) study group. Non-Hodgkin lymphoma and pre-existing conditions: Spectrum, clinical characteristics and outcome in 213 children and adolescents. *Haematologica* 2016;101(12):1581-91. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.147116>
13. 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. <https://doi.org/10.3892/mco.2014.425>
14. Patel A, Sharma MC, Bakhshi S. Demographic challenges of pediatric NHL: A report on 280 patients. *Indian J Pediatr* 2018;85(8):697-8. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2563-2>
15. Faizan M, Anwar S, Khan S. Demographics and outcome in paediatric non-Hodgkin lymphoma: Single centre experience at the children hospital, Lahore, Pakistan. *J Coll Physicians Surg Pak* 2018;28(1):48-51. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2018.01.48>
16. Parkin DM, Garcia-Gainnoli H, Raphael M, Martin A, Katangole-Mbidde E, Wabinga H, et al. Non-Hodgkin lymphoma in Uganda: A case-control stud. *AIDS* 2000;14:2929-36. <https://doi.org/10.1097/00002030-200012220-00015>
17. Sağlam A, Esin E, Hayran M, Boyraz B, Üner A. Distribution of lymphomas in Turkey: Data of 4239 cases from a single institution using the WHO classification. *Turk J Med Sci* 2018;48(5):1013-23. <https://doi.org/10.3906/sag-1804-107>
18. Celkan T, Tüysüz G. Tumour lysis syndrome; new approaches at diagnose, follow up and treatment. *Turk Arch Ped* 2013;188-94. <https://doi.org/10.4274/tpa.233>
19. Kebudi R, Tüysüz G, Doğan Ö, Özdemir N. Isolated central nervous system relapse in a child with non-Hodgkin lymphoma during treatment. *Turk J Pediatr* 2014;56(1):85-7.
20. Moleti ML, Testi AM, Foà R. Treatment of relapsed/refractory paediatric aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2020;189(5):826-43. <https://doi.org/10.1111/bjh.16461>
21. Egan G, Goldman S, Alexander S. Mature B-NHL in children, adolescents and young adults: Current therapeutic approach and emerging treatment strategies. *Br J Haematol* 2019;185(6):1071-85. <https://doi.org/10.1111/bjh.15734>
22. Reiter A. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Klin Padiatr* 2013;225(1):87-93. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1337969>
23. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Ludwig WD, Yakisan E, Zimmermann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999;94(10):3294-306.
24. Karalexi MA, Georgakis MK, Dessypris N, Ryzhov A, Zborovskaya A, Dimitrova N, et al. Mortality and survival patterns of childhood lymphomas: Geographic and age specific patterns in Southern-Eastern Europe and SEER/US registration data. *Hematol Oncol* 2017;35(4):608-18 <https://doi.org/10.1002/hon.2347>
25. Choeprasert W, Anurathapan U, Pakakasama S, Sirachainan N, Songdej D, Lertthammakiat S, et al. Pediatric non-Hodgkin lymphoma: Characteristics, stratification, and treatment at a single institute in Thailand. *Pediatr Int* 2019;61(1):49-57. <https://doi.org/10.1111/ped.13739>
26. Kebudi R, Zülfiyar B, Cakır FB, Gorgun O, Ayan I, Dogan O. Non-Hodgkin lymphoma in children: Is 1 g/m² methotrexate as effective as 5 g/m² in advanced-stage nonlymphoblastic non-Hodgkin lymphoma? *J Clin Oncol* 2013;15(Suppl):100043. https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.10043