

## 1999-2005 Yılları Arasında Takip Ettiğimiz NHL Olgularımızın

### Demografik ve Klinik Özellikleri

M. Nuri Özbek\*, Selahattin Katar\*, Sultan Ecer\*, Celal Devecioğlu\*, Murat Söker\*

#### ÖZET

*Lenfomalar ülkemizde çocukluk yaş grubunda ikinci sıklıkta görülen malign hastalıklardır. Bu çalışmada 1999-2005 yılları arasında kliniğimizde NHL tanısı ile takip ve tedavi edilen 29 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 23'ü (%79.4) erkek, altısı (%20.6) kız idi. Başvuru şikayeti olarak en sık batında kitle (20 hasta) ve karın ağrısı (15 hasta) idi. Dört hasta invaginasyon nedeniyle opere edilirken tanı intraoperatif konmuştu. Üç hastada çenede kitle, altı hastada ise mediastinal kitle saptandı. Ortalama LDH değeri 574 U/L saptanırken hastaların %43'ünde LDH 500 U/L'nin üzerinde bulundu. Patolojik incelemede; 20 hastaya B hücreli burkit lenfoma, 5'ine lenfoblastik lenfoma ve 4'üne de büyük hücreli lenfoma tanısı konuldu. Hastaların birine LSA2-L2, iki hastaya ALL-BFM, diğer 20 hastaya NHL-BFM-90 protokolleri uygulandı. LSA2-L2 protokolü alan lenfoblastik lenfomalı hasta tedavinin 6. ayında tedaviye cevap vermeyerek kaybedildi. Bir hastanın tedavisi çalışma esnasında devam etmekteydi. Onbeş hasta ortalama 24.8 ay takip edildi ve kalan yedi hasta takip dışı kaldı. Ondört hasta tedaviyi tamamladı ve takip süresince remisyonda kaldı. Bir hasta 3. kürden sonra tedaviye cevapsız kabul edildi. Sonuç olarak uygulamakta olduğumuz NHL BFM protokolünün erken sonuçları yüz güldürücü görülmektedir.*

*Anahtar Kelimeler: Non Hodgkin Lenfoma, Çocukluk çağı, NHL-BFM*

### *The Demographic and Clinical Properties of Patients Associated With NHL*

#### *Between 1999 and 2005*

#### SUMMARY

*Lymphoma is the second common malign disease in childhood in our country. A total of 29 NHL patients between 1999 and 2005 were retrospectively reviewed in this study. Twentythree patients were boy and six were girl. The most frequent symptoms were abdominal mass (20 patients) and abdominal pain (15 patients). Four patients underwent laparotomy due to intussuception and the diagnosis of NHL was made intraoperatively. Six patients had associated with mediastinal mass and three had mass on jaw. The mean LDH value was 574 U/L, while 43% of patients had a LDH level of greater than 500 U/L. Microscopic evaluation revealed B-cell Burkitt's lymphoma in 20 patients, lymphblastic lymphoma in five patients, and large cell lymphoma in four patients. Of the 23 patients who accepted treatment, 20 received NHL-BFM 90, two received ALL-BFM and one received LSA2-L2 protocol treatment. A lymphoblastic lymphoma patient who received LSA2-L2 treatment died at the sixth month of the treatment. One patient was under the treatment during the study period. Fifteen patients were followed for a mean period of 24.8 months. The remaining seven patients lost the follow. Of these 15 patients, 14 received final treatment were in remission during the follow period, while one patient was failed to treatment.*

*Key Words: Non-Hodgkin Lymphoma, Childhood, NHL-BFM*

## GİRİŞ

Lenfomalar çocukluk yaş grubunda görülen tüm malign hastalıkların yaklaşık %10'nunu oluşturur (1). Ülkemizde yayınlanan çalışmalara göre lenfoma görülmesi akut lösemilerden sonra ikinci sıklıktadır (2). Hodgkin lenfoma (HH) ve non-hodgkin lenfoma (NHL) olmak üzere iki tiptir. Non-hodgkin lenfoma 15 yaş altı çocuklarda hodgkin hastalığından 1.5 kat daha fazla görülür.

Non-hodgkin lenfomalar; en sık 5-7 yaşlarında görülür, 3 yaş altında nadirdir. Histopatolojik olarak üç ana gruba ayrılır: birinci grup olan B hücreli NHL küçük çentiksiz non-diferansiye NHL'lerin % 40-45'ni oluşturur. Burkitt ve non-Burkitt alt tipleri mevcuttur. Afrikalı çocuklarda tanımlanan endemik tip Burkitt lenfoma çeneden sıklıkla kaynaklanırken sporadik tipi daha çok abdomenden kaynaklanır. İkinci grup T hücreli NHL, lenfoblastik lenfomaların %30-40'nı oluşturur, öncü T hücrelerinden kaynaklanır, genellikle toraks yerleşimlidir. Üçüncü grubu oluşturan büyük hücreli lenfomalar ise genellikle küçük hücreli çentiksiz lenfomaya benzer dağılım gösterir, ancak bazen mediastinal, deri, merkezi sinir sistemi ve testis gibi yerlerden de kaynaklanabilir.

Bu çalışma da son 5 yıllık NHL'li olgularımızı literatür ışığında değerlendirip gözden geçirmeyi, klinik ve demografik özelliklerini sunmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Ünitesinde 1999-2005 yılları arasında NHL tanısı ile takip edilen 29 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların dosyaları incelenerek yaş, cins, başvuru şikayetleri, başvuru süresi, takip süresi, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile patoloji raporları, evrelendirilmeleri, uygulanan tedavi ve sonuçları değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 29 hastanın 23'ü (%79.4) erkek, altısı (%20.6) kız, erkek/kız oranı 3.8/1 olarak bulundu. Hastaların yaşlarının 3 ile 14 yıl (ortalama 6.58 yıl) arasında olduğu saptandı. Altı hasta beş yaşından küçüktü. On hasta 5-7 yaş arasında bulunuyordu. Diğerleri 7 yaşından büyüktü.

Hastaların başvuru şikayetleri en sık batında kitle ve karın ağrısı idi. Hastaların %68.9'unda batında kitle, %51.7'sinde karın ağrısı şikayeti vardı. Karın ağrısı olan 15 hastanın 12'inde ayrıca batında kitle mevcuttu. Batında kitlesi olmayan üç hastanın yanı sıra batında kitle ve karın ağrısı olan bir hasta da invaginasyon nedeniyle opere olduktan sonra tanı almıştı. Çenesinde kitlesi olan 3 hasta mevcuttu. Bunların ikisinde aynı zamanda batında kitle, diğerinde ise sol gözde ptozis ve periorbital ödem mevcuttu. Dört hasta boyunda ve aksillada kitle, bir hasta dispne, öksürük, bir hasta da bacakta yumuşak doku kitlesi nedeniyle başvurmuştu. Boyun ve aksillada kitle nedeniyle başvuran dört hastanın ikisinde mediastinal kitle ve plörezi, birinde de akciğerde nodüler kitleleri olduğu saptandı. Toplam altı hastada mediastinal kitle saptandı. Bunların dördünde beraberinde plörezi vardı. Mediastinal kitlesi olan altı hastanın üçünde beraberinde batında kitle, ikisinde boyunda ve aksilla da kitle vardı (Tablo1).

**Tablo 1.** NHL'li Hastaların Başvuru Şikayetleri ve Kitlelerin Lokalizasyonu.

| Lokalizasyon      | Hasta sayısı | %    | Başvuru şikayeti | Hasta sayısı | %    |
|-------------------|--------------|------|------------------|--------------|------|
| Abdominal kitle   | 20           | 68.9 | Karın ağrısı     | 15           | 51.7 |
| Çenede kitle      | 4            | 13.7 | Dispne / öksürük | 5            | 17.2 |
| Mediastinal kitle | 6            | 20.6 | Ağrısız kitle    | 4            | 13.7 |
| Lenfadenomegali   |              |      | Ateş             | 7            | 24.1 |
| Boyun             | 18           | 62   | Terleme          | 3            | 10.3 |
| Aksilla           | 5            | 17.2 | Zayıflama        | 5            | 17.2 |
| İnguinal          | 4            | 13.7 | Akut batın       | 4            | 13.7 |



Başvuru anında hastaların yedisinde ateş (bunların üçünde birlikte terleme), beşinde zayıflama (bunların 3'ünde birlikte ateş ve terleme, birinde ateş), ikisinde ishal ve ikisinde kabızlık şikayeti mevcuttu.

Hastaların şikayetlerinin başlaması ile kliniğe getirilmeleri arasında geçen süre 1 ile 12 ay arasında değişmekte olup ortalama 2.6 aydı.

Fizik incelemede 14 hastada splenomegali, iki hastada hepatomegali 2 hastada hepatosplenomegali saptandı. Hepatomegalisi olan 3 hastada karaciğer tutulumu vardı. 18 hastada boyunda servikal, submandibular ya da postauroküler lenfadenomegali mevcuttu. Bunların 5'inde beraberinde aksiller, 3'ünde inguinal lenfadenomegali tespit edildi. Bir hastada sadece inguinal lenfadenomegali mevcuttu (Tablo1).

Hastaların radyolojik görüntülemesinde 6 hastada mediastinal kitle ve paratrekeal lenfadenomegali, 10 hastada paraaortik, 17 hastada mesenterik lenfadenomegali, ayrıca 8 hastada barsak duvarında kalınlaşma tespit edildi.

Hastaların hiçbirinde santral sinir sistemi (SSS) ve kemik iliği tutulumu saptanmadı. Üç hastada karaciğer, bir hastada testis, bir hastada ise orbital tutulum saptandı.

Laboratuar incelemelerinde ortalama hemoglobin (Hb) değeri 10.1mg/dl (7.8-14.1mg/dl), ortalama lökosit sayısı 8929/mm<sup>3</sup> (889-14400), ortalama trombosit sayısı 500.000/mm<sup>3</sup> (36.500-1.073.000) olarak bulundu. Hastaların %60'ında trombositoz, bir hastada trombositopeni mevcuttu. Sadece bir hastada lökopeni saptanırken 12 hastada Hb değeri 10 gr/dl'nin altındaydı. Sedimantasyon hızı 11-60 mm/saat arasında, ortalama 26.7 mm/saat bulundu. Ortalama LDH değeri 574 U/L bulunurken hastaların %43'ünde LDH 500 U/L'nin üzerinde bulundu.

Patolojik incelemede; 20 hasta B hücreli burkitt lenfoma, 5 hasta lenfoblastik lenfoma, 4 hasta büyük hücreli lenfoma tanısı aldı.

St. Jude evreleme sistemine göre hastaların 4'ü evre 1, 5'i evre 2, 15'i evre 3, 4'ü ise evre 4 olarak değerlendirildi. Bir

hasta tetkik aşamasında başka merkeze sevk edildiğinden evresi tespit edilemedi.

Hastalardan 4'ü kendi istekleriyle tedavi başlanmadan başka merkezlere sevk edildi. Kalan hastaların birine LSA2-L2, lenfoblastik lenfomalı iki hastaya ALL-BFM, diğer 20 hastaya NHL-BFM-90 protokolü uygulandı. İki hasta tanıdan sonra tedavi kabul etmeyerek taburcu oldular.

Hastalardan altısı ilk kür tedavisi aldıktan sonra bir daha kontrollere gelmemiş ve takipten çıkmışlardı. LSA2-L2 protokolü alan lenfoblastik lenfomalı bir hasta tedavinin 6. ayında tedaviye cevap vermeyerek kaybedildi. Bir hastanın tedavisi çalışma esnasında devam etmekteydi. Onbeş hasta ortalama 24.8 ay takip edilmekte olup 14 hasta tedaviyi tamamlamış ve takip süresince remisyonda kalmıştı. Bir hasta 3. kürden sonra tedaviye cevapsız kabul edilmiş, high risk protokolü planlanmış ancak aile tedaviyi kabul etmediğinden taburcu edilmişti (tablo 2).

**Tablo 2.** NHL'li Hastaların Tedavi ve Sonuçları

| Sonuç                | Hasta sayısı |
|----------------------|--------------|
| Remisyon             | 14           |
| Eksitus              | 1            |
| Cevapsız             | 1            |
| Takip dışı           | 6            |
| Tedavisi devam eden  | 1            |
| Tedavi kabul etmeyen | 2            |
| Başka merkeze sevk   | 4            |
| Toplam               | 29           |

## TARTIŞMA

NHL çocukluk yaş grubu malignansilerin içinde ikinci veya üçüncü sıklıkta rastlanmaktadır (1,2). En sık 5-7 yaşlarında görülür ve erkek/kız oranı yaklaşık 2-3/1'dir. Ülkemizden yapılan çalışmalarda NHL'nin sıklıkla 5-7 yaş arasında görüldüğü ve erkek/kız oranı 2/1 olduğu bildirilmektedir (3,4). Erzurum bölgesinin verilerini bildiren 28 vakalık bir seri de erkek/kız oranı eşit olarak bildirilmiştir (5). Kliniğimizde yapılan bir tez çalışmasında 1991-2001 yılları arasında izlenen 47 NHL olgusunda ortalama yaş 6.3 yıl, erkek/kız oranı 2.3/1 olduğu bulunmuştu (6). Mitchell ve ark.ları (7) yayınladıkları 470 burkitt ve burkitt benzeri NHL'li vakada ortalama yaşı 8 yıl (0-21), Sandlaund ve ark.ları (8) yine 92 vakalık Burkitt lenfomalı seride ortalama yaşı 5.5

yıl olarak bildirmişlerdir. Erkek/kız oranı sırasıyla 4/1 ve 2.2/1 olarak verilmektedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastaların yaş ortalamasını 6.5 yıl, erkek/kız oranını 3.8/1 olarak bulundu.

Hastaların yaklaşık %70'inde abdominal kitle, %52'sinde karın ağrısı ilk başvuru şikayeti idi. Daha az sıklıkla dispne, öksürük ve ağrısız kitle şikayeti ile başvurmuşlardı (tablo 1). Sporadik burkit lenfomalarda en sık tutulum yeri batındır, yaklaşık %15-20 oranında çene tutulumu bildirilmektedir (1,2). Afrika tipi endemik burkitt lenfoma da ise en sık tutulum yeri çenedir. Hastalarımızın 4'ünde (%13.7) çene tutulumu, 6'sında (%20.6) mediastinal tutulum mevcuttu. Ülkemizden yayınlanan serilerde %51-74 arasında abdominal tutulum olduğu bildirilmiştir (2,3,6). Sandlaund JT ve ark.ları 92 vakalık Burkitt lenfomalı seride 84 vakada abdominal tutulum olduğunu bildirmiştir. Olgularımızın tutulum yerleri göz önüne alındığında sporadik burkitt lenfoma ile uyumlu olduğu gözlenmektedir.

NHL' da hastaların yaklaşık %80'inde servikal veya aksiller bölgede lenfadenomegali bulunur. Kemik, kemik iliği, testis veya deri tutulumu nadirdir (1). Olgularımızın %65'in de servikal, aksiller veya inguinal lenfadenomegali saptandı. Bir hastada testis, bir hastada orbital tutulum ve üç hastada da karaciğer tutulumu vardı. Hiçbir hastamızda kemik iliği ve SSS tutulumu saptanmadı. Türkiye'deki 15 merkezin sonuçlarını değerlendiren bir çalışmada kemik iliği tutulumu %7.7 ile %37.5 arası, SSS tutulumunu %5 ile %25 arasında olduğu bildirilmiştir (3). Kemik iliği tutulumunu göstermede kemik iliği biopsisi daha değerlidir. Kemik iliği tutulumunun görülmesi olgularımızda tanı için kemik iliği aspirasyonunun yapılmış olması ve olgu sayımızın az olmasına bağlanmıştır. SSS daha çok kranial sinir tutulumu şeklinde kliniğe yansımaktadır. Bir olgumuzda orbital tutulum gözlendi ancak beyin omirilik sıvısında hücre görülmedi.

NHL'lı hastalarda eğer kemik iliği tutulumu yoksa tam kan sayımında belirgin bir anormallik görülmez. Çalışma

grubumuzdaki hastaların ortalama Hb değeri 10.1 mg/dl, ortalama lökosit sayısı 8929/mm<sup>3</sup>, ortalama trombosit sayısı 500 bin olarak bulundu. Hastaların %70'inde Hb 11.5 mg/dl'in altında, %60'ında trombositoz mevcuttu. Bu bulguların lenfomadan ziyade bölgemizde sıkça gözlenen nutrisyonel anemi ve buna sekonder trombositoz olma olasılığı yüksektir. Önemli bir prognostik faktör olan LDH yüksekliği hastaların %43'ünde 500 U/L'in üzerinde idi. LDH'nin yüksekliği hastaların yaklaşık %70'inin evre 3 ve 4'te olmasına bağlandı.

NHL patolojik olarak Burkitt lenfoma, Lenfoblastik lenfoma ve Büyük hücreli lenfoma olmak üzere 3 ana gruba ayrılır. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) ve REAL ( Revised European-American Lymphoma) sınıflamalarında büyük hücreli grup diffüz ve anaplastik olmak üzere 2 grup şeklinde sınıflandırılmıştır (9-12). NHL'li hastaların yaklaşık %70-80'nini burkit lenfoma ve lenfoblastik lenfoma oluşturmaktadır (11). Ülkemizden bildirilen NHL olgularında benzer şekilde çoğunluğunu Burkitt ve lenfoblastik lenfoma oluşturmaktadır (4-5). Hastalarımızın %86.2'sini literatürle uyumlu olarak Burkitt ve lenfoblastik lenfoma oluşturduğu gözlendi.

Büyük kitlesi olan NHL olgularda cerrahi rezeksiyonun yararı sınırlıdır. Hatta kitlenin tamamını çıkarmaya çalışmak perforasyon, infeksiyon gibi komplikasyonların gelişimini kolaylaştırmakta ve kemoterapiyi geciktirerek hastalığın surveyini olumsuz etkilemektedir (11,13). İnvaginasyon infantlarda görülen genelde bir gastroenterit tablosunu takiben ortaya çıkan bir tablodur. İleri yaşlardaki çocuklarda görülmesi durumunda polip meckel divertikülü ya da lenfoma gibi bir patoloji akla gelmelidir (14). Üç hastamız invaginasyon nedeniyle opere olmuş ve alınan materyalin patolojik incelemesi ile tanı konmuştu.

NHL da temel tedavi kemoterapidir. Radyoterapi santral sinir sistemi tutulumu, testis tutulumu, vena cava süperior sendromu gibi sınırlı durumlarda kullanılmaktadır (9,11). Kemoterapi ile 20 yıl önce %20 olan sağkalım oranları günümüzde kısa süreli yoğun kemoterapi ile %80-90 lara çıkarılmıştır (9,11,15). Hastalarımızın çoğunluğuna NHL BFM 90 protokolü uygulandı. İki yıllık olaysız sağkalım %87.5 olduğu gözlendi.



Özet olarak kliniğimizde takip edilen NHL olguları daha çok sporadik burkit ve lenfoblastik lenfomalı olgular oluşturmakta ve klinik ve laboratuvar özellikleri ülkemizin diğer bölgelerindeki olgularla benzerlik göstermektedir. Uygulamakta olduğumuz NHL BFM protokolünün erken sonuçları yüz güldürücü görünmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Textbook of Pediatrics, 17<sup>th</sup>.ed. Philadelphia, Saunders, 2004; 1701-1702.

2. B. Sevinir, M. Büyükpamukçu. Çocukluk Çağı Lenfomaları. Katkı dergisi, 1995; 4: 476-486.

3. Yavuz G. Burkit Lenfoması ve Türkiye. 12. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Kongresi. Mayıs 2002, İstanbul: 42-45.

4. Akıcı F, Akçay A, Yanılmaz Ö ve ark. Non Hodgkin Lenfomalı Olgularımız. 12. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Kongresi. Mayıs 2002, İstanbul: 146.

5. N.Gürsan, Ü.Yıldırım, M.Büyükavcı, F. Erdoğan, Z. Erman, C. Gündoğdu. Erzurum Yöresinde Çocuklarda izlenen Lenfoma Olguları. . 12. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Kongresi. Mayıs 2002, İstanbul: 145.

6. Ö.Doğru. 47 Non-Hodgkin Lenfomalı Çocuk Hastanın Klinik, Laboratuvar Bulguları, Tedavi Protokolleri ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. 2002, Diyarbakır.

7. Cairo MS, Sposto R, Perkins SL et al. Burkitt's and Burkitt- Like Lymphoma in Children and adolescents: a review of the Children's Cancer Group Experience. British Journal of Haematology. 2003; 120: 660-670.

8. Sandlund JT, Fonseca T, Leirning T et al. Predominance and Characteristics of Burkitt lymphoma Among Children With Non-Hodgkin Lymphoma in Northeastern Brazil. Leukemia 1997; 11: 743-746.

9. Gerrard MP. Non- Hodgkin Lymphoma: Current Management. Current Paediatrics 2003; 13: 207-212.

10. Haris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. World Health organization Classification of Neoplastic disease of the Hematopoietic and Lymphoid tissues: a Report of Clinical Advisory Committee Meeting – Airlie House, Virginia November 1997. J Clin Oncol 1999; 17: 3835-3849.

11. Patte C. Paediatric Update: Non-Hodgkin's Lymphoma. European Journal of Cancer 1998; 34: 359-363.

12. Nakagawa A, Nakamura S, Nakamine H et al. Pathology Review for Paediatric Non-Hodgkin's Lymphoma patients in Japan: a Report From the Japan Association of Childhood Leukemia Study ( JACLS). European Journal of Cancer 2004; 40: 725-733.

13. Yanchar NL, Bass J. Poor Outcome of Gastrointestinal Perforations Associated With Childhood Abdominal Non- Hodgkin's Lymphoma. Journal of Pediatric Surgery 1999; 34: 1169-1174.

14. James A. O'Neill Jr. Principles of Pediatric Surgery, 2<sup>nd</sup> ed. St. Louis, Mosby, 2004: 527-530.

15. Soycan LY. Pediatrik Non-Hodgkin Lenfomalarda Tedavi (BFM). . 12. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Kongresi. Mayıs 2002, İstanbul: 81-83

#### Yazışma Adresi

Selahattin Katar  
Dicle Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. A.D.  
E-mail: skatar@dicle.edu.tr

