

Çocukluk çağında lenfomalar

Özlem BOYBEYİ TÜNER, İbrahim KARNAK

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

Öz

Lenfoma üçüncü en sık çocukluk çağı malignensisi olup, lenfoid doku veya organlardan kaynaklanır. Klasik olarak lenfomalar lenf düğümlerinden kaynaklanırlar. Lenf düğümü dışındaki lenfoid dokulardan kaynaklanan lenfomalara ekstra-nodal lenfoma denir. Çocukluk çağı lenfomaları, Hodgkin hastalığı (HH) ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) olmak üzere iki ana grupta incelenir. HH'nin neredeyse tamamı lenf düğümlerinden kaynaklanırken, NHL lenf düğümleri veya ekstra-nodal kaynaklı olabilmektedir. Lenfomanın sağaltımına erken başlamak, hızlı ilerleyen bu kanserde yaşamsal önem taşır. Cerrahin hastalığın klinik bulgularını tanıması ve gecikmeden tanıya katkı sağlaması gerekir.

Anahtar kelimeler: Lenfoma, çocuk, Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoma, cerrahi

Abstract

Lymphomas in childhood

Lymphoma is the third most common malignancy of childhood and it is derived from lymphoid tissues or organs. Classically, lymphomas originate from lymph nodes. Lymphoma derived from tissues other than lymph nodes is called extra-nodal lymphoma. Childhood lymphomas are categorized into two main types called as Hodgkin disease (HD) and non-Hodgkin lymphoma (NHL). Almost all of HD derives from lymph nodes. Whereas, NHL can originate from both lymph nodes and extra-nodal tissues. Since lymphoma progresses very fast, prompt start of treatment has a vital importance. A surgeon should be familiar with the clinical signs and symptoms of lymphoma and contribute to the diagnosis of the disease without delay.

Keywords: Lymphoma, child, Hodgkin disease, non-Hodgkin lymphoma, surgery

Giriş

Lenfoma, tedavisi esas olarak medikal tedavi olan bir hastalık olmasına rağmen, hastalığın tanı ve tedavisinde cerrahinin de yeri vardır. Lenfoma tedavisine erken başlamak hızla ilerleyen bu kanserde çok önemlidir. Cerrahin hastalığın klinik bulgularını tanıması ve gecikmeden biyopsi planlayarak erken tanıya katkıda bulunması gerekir.

Cerrahin lenfomadaki rolü biyopsi ile sınırlı değildir. Yalnızca biyopsi ile tanı konulup, medikal olarak tedavi edilebilen bu hastalıkta majör cerrahi girişimlerle hastanın tedavisinin gecikmesine yol açılmamalıdır. Cerrahi öncesi mediasten lenf düğümleri tutulumu şüphesi olan hastalarda düz akciğer radyogramı görülmeli ve olası anestezi karmaşaları açısından dikkatli olunmalıdır. Özellikle mediasten lenf düğümleri belirgin büyümüş olgularda aşırı bası nedeniyle hava yollarının direnci azalmakta ve ekstübasyon sonrası

hava yolları kollabe olarak tam tıkanıklığa yol açabilmektedir. Bu gibi durumlarda hastanın yeniden entübasyonu da olanaksız hale gelip acil trakeostomi gerekebilmekte, yaygın bası olan olgularda ise açık hava yolu elde edilemeyebilmektedir. O nedenle, bu tür olgularda endotrakeal entübasyon yapılmadan, sedasyon altında, lokal anestezi desteği ile biyopsi yapılmalıdır. Alınan dokuların taze olarak uygun koşullarda patoloji laboratuvarına ulaştırıldığından emin olunmalıdır. Böylelikle teknik aksaklıkların önüne geçilerek tanı gecikmeler engellenmiş olur. Lenfomalı hastalarda kemoterapi (KT) için port kateter yerleştirilmesi ve RT öncesi overlerin transpozisyonu gibi cerrahi girişimler de gerekebilmektedir⁽¹⁾.

Lenfoma, lenfoid doku ve organlardan kaynaklanan bir kanserdir. Bu lenfoid dokular müköz yüzeylerdeki veya ciltteki lenfosit topluluğu, mide bağırsak kanalı ya da solunum yolları, lenf düğümleri, timus ya da dalak olabilir. Klasik olarak lenfomalar lenf düğümlerinden kaynaklanır. Lenf düğümü dışı lenfoid dokulardan kaynaklanan lenfomalara ekstra-nodal lenfoma denir^(2,3).

Lenfoma üçüncü en sık çocukluk çağı malignensisi-

Alındığı tarih: 21.06.2016

Kabul tarihi: 21.07.2016

Yazışma adresi: Doç. Dr. Özlem Boybeyi Türer, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara
e-mail: ozlemboy80@yahoo.com

sidir. Çocukluk çağı lenfomaları, Hodgkin hastalığı (HH) ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) olmak üzere iki ana grupta incelenir. HH'nın neredeyse tamamı lenf düğümlerinden kaynaklanırken, NHL hem lenf düğümü kaynaklı hem de ekstra-nodal kaynaklı olabilmektedir^(1,3). Klinik bulguları ve seyri birbirinden tamamen farklı olan bu iki lenfoma tipi cerrahi açıdan ayrı ayrı irdelenecektir.

HODGKİN HASTALIĞI

Hodgkin hastalığı çocukluk çağı lenfomalarının %40'ını ve tüm çocukluk çağı kanserlerinin %6'sını oluşturur⁽¹⁾. HH görülme sıklığı yaşla beraber artar, çocuk olguların çoğu ergenlik döneminde görülür. HH 5 yaş altında çok ender olup, ergenlik (15-19 yaş) ve 55 yaş üzeri olmak üzere iki ayrı dönemde siktir^(1,4). Erkek çocuklarda daha sık görülür^(1,4).

HH'da çok çekirdekli dev Reed-Sternberg (RS) hücreleri tipiktir. RS hücreleri lenfoid doku germinal bölgelerindeki B hücrelerinden kaynaklanır^(1,4). HH'nın histopatolojik olarak 4 alt tipi vardır. Bu alt tipler, lenfosit baskın tip, miks selüler tip, lenfositten fakir tip ve nodüler sklerozan tiptir. Çocuklarda en sık nodüler sklerozan tip görülür^(4,5). Bu alt tipler RS hücrelerinin normal lenfositlere oranına göre belirlenmiş olup, lenfosit oranı arttıkça klinik seyir iyileşir^(1,2,5).

Tanı ve evreleme sistemi

HH olan hastalar çoğunlukla boyun ya da supraklavikuler yerleşimli kauçuk kıvamında, ağrısız ve boyut olarak büyümüş lenf düğümleri ile başvururlar. Olguların %80'inde boyun ve supraklavikuler yerleşimli lenf düğümleri tutulur. Koltuk altı (%15) ve kasık lenf düğümleri (%5) ise daha ender tutulurlar. Olguların %75'inde mediasten lenf düğümlerinde tutulum görülebilir. RS hücrelerinin salgıladığı lenfokinler ile ateş, gece terlemeleri ve kilo kaybı gibi sistemik bulgular (B belirtileri) görülür. Ancak B belirtileri HH'na özgü bulgular olmayıp, NHL'da da görülebilir^(1,4).

Bu yakınmalarla başvuran olguların tüm lenf düğümleri elle muayene edilmeli ve fiziksel incelemeleri yapılmalıdır. Tam kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılması gereken temel incelemelerdir. Düz akciğer radyogramı, bilgisayarlı tomografi (BT) ve kemik sintigrafisi yapılmalıdır

^(1,4). Flurodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) tanıda, evrelemede ve izlemede kullanılan bir görüntüleme yöntemidir^(1,6). Duyarlılığı ve özgünlüğü oldukça yüksektir (sırasıyla %100 ve %90)⁽⁶⁾.

HH evreleme sistemi, klinik ve görüntüleme verilerine göre Cotswolds düzenlemesi ile yenilenen Ann Arbor evrelemesidir (Tablo 1)^(4,7).

Tablo 1. Hodgkin hastalığında evreleme: Ann Arbor evreleme sisteminin Cotswold değişikliği yapılmış hali⁽⁷⁾.

Evre I	Tek bir lenf düğümü bölgesi tutulumu (I) veya tek bir ekstra-nodal organ ya da yerleşim yerinin bölgesel tutulumu (IE)
Evre II	Diyaframın aynı tarafında 2 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi tutulumu (II) veya diyaframın aynı tarafında tek ekstra-nodal organ ya da lenfoid doku ile bir veya daha fazla lenf düğümü bölgesi tutulumu (IIE)
Evre III	Diyaframın her iki tarafında lenf düğümü bölgesi tutulumu (III) ve bunlara eşlik edebilen ekstra-nodal organ veya yerleşim yeri (IIIE) ya da dalak (IIIS), ya da her ikisinin tutulumu (IIIE+S)
Evre IV	Bir ya da daha fazla uzak ektranodal organın difüz veya yaygın tutulumu.

A, sistemik belirti yok, B, sistemik belirti var, E, ektranodal tutulum, S, dalak tutulumu, X, "büyük kiteli" hastalık

HH sağaltımında cerrahinin yeri

HH günümüzde sistemik KT ile sağaltıldığından evreleme laparotomisi artık protokollerden çıkarılmıştır. Cerrahinin öncelikli hedefi en az morbidite ile tanısal biyopsi alınmasıdır^(1,4).

Şüpheli lenf düğümünün bütün olarak çıkartılması, bu olası değilse insizyonel biyopsi alınması gereklidir. İğne biyopsisi ile tanı ve tiplendirme için yeterli doku elde edilemediğinden önerilmemektedir^(1,4). Biyopsi alınırken lenf düğümüne koter ile müdahale edilmemesi ve dokunun parçalanmadan çıkartılması histopatolojik inceleme açısından önemlidir^(1,4).

Lenf düğümü biyopsisi öncesinde, lenfadenopati ile başvuran olgularda ilk olarak ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılmasını önerenler de vardır. İİAB ile malign ya da şüpheli sonuç elde edilen olgularda açık biyopsi yapılabileceği, böylelikle enfeksiyona bağlı benign lenfadenopatilere gereksiz cerrahi girişimin önlenebileceği belirtilmiştir^(8,9). İİAB'nin lenfadenopatilerde tarama aracı olarak kullanılabileceği

belirtmiştir ⁽⁸⁾. Cerrahiye alınamayacak hastalarda görüntüleme yardımcı kalın iğne biyopsisi ile tanı konabileceği akılda tutulmalıdır ⁽¹⁰⁾.

HH olgularının üçte ikisinde mediasten tutulumu görülür ve bu klinik seyir ile ilişkilidir. Arka-ön akciğer radyogramında mediasten çapının toraks boşluğuna oranının 1.3'ten fazla olması kötü seyir işaretidir ^(1,4). Mediasten tutulumu olasılığı cerrahin her zaman akılda olmalı, boyunda lenfadenopati ile başvuran her olguya anestezi öncesi akciğer radyogramı istenmelidir. Büyük ön mediasten kitleleri, genel anestezi altında ani solunum ve kardiyak kollapsa yol açabilir. Solunum sorunları mediastinal kitlenin trakeaya bası yapması ve genel anestezi ile solunum yollarının tam kapanmasına bağlı gelişir. Hava yolu basısı olmadan pulmoner arterlere bası da kardiyak sorunlar yaratabilir ^(1,4). Genel anestezi alması sakıncalı olan bu hastalarda lokal anestezi ile perkütan biyopsi yöntemleri kullanılabilir. Plevral efüzyonu olan olgularda ise torasentez sıvısından sitolojik inceleme yapılması tanıda yardımcı olabilmektedir. Ancak bu yöntem NHL tanısında daha başarılı sonuçlar vermektedir ⁽⁴⁾.

Seçilmiş bazı olguların tedavi planlarında pelvis ışınlaması gerekebilir. Bu olgularda overler RT'nin olumsuz etkilerinden korunmak için pelvis dışına taşınmalıdır. RT'nin overlere etkisi yaşla azalır. Çocukluk çağında fertilitenin ve hormonal işlevlerin sürdürülebilmesi için overlerin korunması çok önemlidir ^(1,4,11).

Overler laparotomi veya laparoskopi ile taşınabilir. Laparoskopi bir kamera portu ve iki çalışma portu ile yapılabilmektedir. Keith iğnesi ile bilateral utero-ovaryan bağlar ve uterus posteriorundan dikiş geçilerek, her iki overin uterus süpero-posterioruna sabitlenmesi, ters Y pelvik radyasyon alacak hastalarda uygulanabilir ^(1,11,12). Overlerin her iki köşesine birer metalik klips konması RT'de kılavuz görevi görecektir.

Tedavi

HH sağaltımında temel yapıtaşları KT ve RT'dir. Klasik olarak MOPP (mustard alkaloidler, onkovin, prokarbazin, prednizon) ve ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) tedavi protokollerinde kullanılan kemoterapötiklerdir ⁽⁴⁾. Sağaltım sırasında büyüme çağındaki çocukların KT'nin ve RT'nin olumsuzluk-

larından koruması amaçlanmalıdır ⁽¹³⁾. Hastalar düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılarak sağaltım kurgulanmaktadır ^(4,14). Çalışma grupları tanımlarında farklılıklar olabilmektedir. Aşağıda Çocuk Onkoloji Grubu'nun tanımlamaları kullanılacaktır ^(4,14).

Düşük risk grubu; Evre I veya II hastalık, B belirtileri olmaması, büyük kütlede lenf düğümü tutulumu olmaması, üçten az alanda lenf düğümü tutulumu varlığı olarak tanımlanır ⁽⁴⁾. Orta risk grubu; Evre I, II, IIIA hastalık, B belirtilerinin olması, çok sayıda lenf düğümü tutulumunun olması, ekstra-nodal tutulumun olması olarak tanımlanır ⁽⁴⁾. Yüksek risk grubu, Evre IIIB ve IV hastalık olarak tanımlanır ⁽⁴⁾.

Düşük risk grubu HH'da KT ve ardından düşük doz RT verilir. Bu şekilde sağaltım oranı %90'dır ^(1,4,14). Düşük risk grubu olgularından tek lenf düğümü tutulumlu Evre IA hastalığı olan nodüler lenfosit baskın tip HH olan olgularda, yalnızca cerrahinin yeterli olduğunu bildiren yayın vardır ⁽¹⁵⁾. Orta risk grubunda çoğu merkez adjuvan RT'nin başarıyı artırdığı görüşündedir ^(4,14). Aynı zamanda bu grupta KT daha yoğun olarak verilmektedir ^(4,14). Yüksek risk grubunda yoğun KT ve RT kullanılır. KT'de COPP/ABV (siklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon, adriamisin, bleomisin, vinblastin) gibi farklı kemoteropatik bileşimlerinin kullanıldığı yoğunlaştırılmış tedaviler bulunmaktadır ^(4,14).

Klinik seyir ve geç dönem etkiler

HH sağaltımının başarısı %90 - %95'tir. Erken ve geç dönem sorunlar görülebilir ^(4,13). Boy kısalığı, kardiyak ve pulmoner işlevlerde bozulma, tiroid patolojileri, kısırlık, ikincil kanserler, yaşam kalitesinin ve psikososyal işlevlerin bozulması önemli sorunlardır ^(1,4,13,15,16). Hastaların yaşam oranlarını azaltmadan bu karmaşalardan koruyacak sağaltım protokolleri geliştirilmesine çalışılmaktadır ^(6,13,15,17,18).

NON-HODGKİN LENFOMA

NHL çocukluk çağı lenfomalarının %60'ını oluşturur ve en sık dördüncü çocukluk çağı malignenssidir ^(1,4,19). Çoğunlukla hızlı büyüyen yüksek evre tümörlerdir. Erkek çocuklarda daha sık görülür. NHL morfolojik, immünofenotipik, genetik ve klinik özelliklerine göre yaklaşık 60 alt tipe ayrılır. Çok çeşitli klinik

özelliklere sahip heterojen bir tümör grubudur ^(1,4).

Hastalık gelişiminde bazı DNA ve RNA virüsleri rol oynar. Epstein-Barr virüsü (EBV) bunlar içerisinde en sıklıkla görülen virüstür. Burkitt lenfomalı olguların %90'ının EBV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür ⁽⁴⁾.

Çocukluk çağı NHL'ları üç ana grupta toplanabilir. Bunlar, (1) B hücre kaynaklı NHL (Burkitt lenfoma ve yaygın büyük B hücreli NHL bu gruba girer), (2) lenfoblastik lenfoma, (3) anaplastik büyük T hücreli lenfomadır ⁽⁴⁾. Bunlar içinde Burkitt lenfoma, NHL'ların %40'ını oluşturmaktadır. Burkitt lenfoma çoğunlukla abdominal kaynaklıdır ve hücre sayısı ikiye katlanma hızı en yüksek lenfomadır ^(2,19). Çok hızlı büyüyen bu tümörde apoptozis de hızlıdır. Apoptozis ile hücre ölümü gerçekleşen lenfoma hücreleri histiositler tarafından temizlenir ve histopatolojik incelemede "yıldızlı gökyüzü" görünümünü ortaya çıkar ^(2,4). Lenfoblastik lenfomada ise çoğunlukla toraks ve mediasten tutulumu görülür ^(2,4). Anaplastik lenfoma hem lenf düğümlerini hem de ekstra-nodal alanları tutan, en kötü seyirli NHL tipidir ^(2,4).

Tanı ve evreleme

NHL'lı olgular da HH'daki gibi lenfadenopati ile başvururlar, ancak ekstra-nodal tutulum daha sık görülür. Abdomen veya mediasten yerleşimli kitle ile başvuru NHL'da sıktır. Abdominal kitle çoğunlukla sağ alt kadranda olup, apandisit ile karışabilir. Abdominal, özellikle gastrointestinal kanal tutulumlu lenfomada başvuru yakınmaları kanlı gaita, invajinasyon ya da bağırsak tıkanıklığı olabilir ^(1,4).

NHL'da en sık tutulan ekstra-nodal alan abdomendir. Abdomende en sık terminal ileum ve ileoçekal valf bölgesinde tutulum görülür ⁽³⁾. Olguların az bir kısmında portal alana yerleşmiş lenfadenopatiye bağlı sarılık gelişebilir ⁽²⁰⁾. Salt mide lenfoması çocukluk çağında ender görülmektedir ⁽²¹⁾. Diğer ender tutulum alanları böbrekler, overler ve testislerdir ⁽¹⁾. Bu olguların tanısı biyopsi veya klinik olarak kesinleştirildikten sonra sistemik KT başlanmalı ve olabildiğince organ koruyucu yaklaşımlar seçilmelidir ⁽¹⁾. Ancak, primer testis lenfoması olup, orşiektomi ile tanı koyulan ve sağaltımı yapılan olgular da bildirilmiştir ⁽²²⁾.

Mediasten tutulumunda solunum sıkıntısı veya superior vena kava sendromu görülebilir. Bu olgularda patoloji tanısından önce acil koşullarda kortikosteroid başlanması gerekebilmektedir ⁽⁴⁾. NHL olgularının çoğunda kemik iliği tutulumu, santral sinir sistemi tutulumu veya malign plevral sıvı birikimi görülebilir. Plevral sıvıdan alınacak örneğin sitolojik değerlendirilmesi çoğunlukla tanısal olmaktadır. NHL olgularının üçte ikisinde B belirtileri görülebilmektedir, bu belirtilerin varlığı hastalık seyri açısından önemlidir ^(1,4).

NHL için en yaygın kullanılan evreleme sistemi St. Jude Murphy evrelemesidir (Tablo 2) ⁽²³⁾.

Tablo 2. Non-Hodgkin Lenfoma evrelemesi: St. Jude Murphy evreleme sistemi ⁽²³⁾.

Evre	Hastalığın Ölçü Kriterleri
Bölgesel	
I	Tek bir tümör (ekstra-nodal) ya da karın veya toraksta iki akciğerin plevral keseleri arasında bulunan bölümün dışında kalan tek anatomik bölge (lenf düğümü)
II	Bölgesel lenf düğümü tutulumlu tek bir tümör (ekstra-nodal) Diyafraamın aynı tarafında bulunan 2 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi Diyafraamın aynı tarafında bölgesel lenf düğümü tutulumu bulunan ya da bulunmayan 2 adet tek (ekstra-nodal) tümör Genellikle ileoçekal bölgede, sadece mezenterik lenf düğümü tutulumu bulunan ya da bulunmayan, gross total olarak çıkartılmış primer sindirim sistemi tümörü
Yaygın	
III	Diyafraamın her iki tarafında bulunan 2 adet tek (ekstra-nodal) tümör Diyafraamın üzerinde ve altında 2 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi Bütün primer toraks tümörleri (mediastinal, plevral, timik) Bütün geniş çaplı primer karın içi hastalıkları Diğer tümör bölgelerine bakılmaksızın bütün paraspinial ve epidural tümörler
IV	Başlangıç merkezi sinir sistemi ve/veya kemik iliği tutulumu ile yukarıdakilerden herhangi biri

NHL sağaltımında cerrahinin yeri

Günümüzde evreleme cerrahisi NHL'da da yapılmamaktadır. Ancak, tanısal amaçlı biyopsi alınmasında veya abdominal karmaşaların (invajinasyon, tıkanıklık, kanama gibi) sağaltımında cerrahiye gereksinim duyulmaktadır.

Plevral sıvıdan örnek alınarak tanı koyulabilecek ol-

gulara invazif cerrahilerden kaçınmak, sağaltımın erken başlamasına olanak verecektir ⁽²⁴⁾. Olguların bir kısmında abdominal, retroperitoneal veya mediasten yerleşimli kitlelerin histopatolojik tanısı için cerrahi kaçınılmaz olmaktadır. Bu durumda olası en az invazif yöntemlerle (laparoskopi, torakoskopi gibi) biyopsi alınmaya çalışılmalıdır. Uygun olgularda görüntüleme kılavuzluğunda kalın iğne biyopsisi ile tanı koymak olasıdır ⁽²⁵⁾. Ancak İİAB, doku tiplendirmesi yapılabilmesi için yeterli örnek sağlamayacağından NHL tanısında kullanılması önerilmemektedir ⁽⁸⁾. Yaygın tutulumu olan dev kitlenli olgularda kitlenin tamamının çıkarılmasına uğraşılmamalı, hastaya cerrahi riskleri yüklenmemelidir ⁽¹⁾.

Sağaltım

NHL sistemik bir hastalık olup, sağaltımı da sistemik KT'dir. Çoklu ajanların kullanıldığı KT protokollerine RT'nin eklenmesi ile yaşam oranları %80'e ulaşmıştır ^(1,4). Tümörün histolojik tipine göre farklı olmakla beraber, genel olarak siklofosamid, vinkristin, prednizon, doksorubisin, metotreksat gibi ajanlar kullanılmaktadır ⁽²⁶⁾.

Hastaların çoğuna santral sinir sistemi profilaksisi için intratekal tedavi uygulamaları yapılmaktadır. Olguların bir kısmında ise kraniyal RT gerekmektedir ⁽²⁶⁾. Santral sinir sistemi dışında, büyük mediasten tümörlerinde de RT kullanılmaktadır. Bunların dışında NHL tedavisinde RT'nin yararı sınırlıdır.

Klinik seyir ve uzun dönem etkiler

NHL tedavisinin erken dönem etkilerinden en önemlisi tümör lizis sendromudur. Hızlı büyüyen kitlerde indüksiyon KT'si sonrası serum ürik asit, laktat ve potasyum düzeylerinin yükseldiği metabolik tablo görülebilir ⁽⁵⁾.

Uzun dönem toksik etkiler HH'dakine benzerdir. Yüksek doz KT uygulanan bu hasta grubunda toksik etkiler daha fazla görülmektedir.

Kaynaklar

1. Bilmore D. Lymphoma, in Carachi R, Grosfeld JL, Azmy AF (eds): The Surgery of Childhood Tumors, Berlin, Springer, 2008, pp:305-315. https://doi.org/10.1007/978-3-540-29734-5_15

2. Dokmanovic L, Rodic P, Krstovski N, et al. Non-Hodgkin lymphomas in childhood: how to move on? *Srp Arch Celok Lek* 2014;142:498-504. <https://doi.org/10.2298/SARH1408498D>
3. Ding W, Zhao S, Wang J, et al. Gastrointestinal lymphoma in Southwest China: Subtype distribution of 1010 cases using the WHO (2008) classification in a single institution. *Acta Haematol* 2016;135:21-28. <https://doi.org/10.1159/000437130>
4. Ehrlich PF. Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma, in Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger RC, Caldamone AA (eds): *Pediatric Surgery*, Philadelphia, Mosby-Elsevier, 2012, pp:517-527.
5. Allen CE, Kelly KM, Bollard CM. Pediatric lymphomas and histiocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:139-165. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.010>
6. Sioka C. The utility of FDG PET in diagnosis and follow-up of lymphoma in childhood. *Eur J Pediatr* 2013;172:733-738. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-1993-8>
7. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-1636.
8. Iyer VK. Pediatric lymphoma diagnosis: role of FNAC, biopsy, immunohistochemistry and molecular diagnostics. *Indian J Pediatr* 2013;80:756-763. <https://doi.org/10.1007/s12098-013-1128-2>
9. Zhang S, Yu X, Zheng Y, et al. Value of fine needle aspiration cell blocks in the diagnosis and classification of lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:7717-7725.
10. Skelton E, Jewison A, Okpaluba C, et al. Image-guided core needle biopsy in the diagnosis of malignant lymphoma. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:852-858. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.04.015>
11. Picard A, Cardinne C, Denoux Y, et al. Extranodal lymphoma of the head and neck: a 67-case series. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2015;132:71-75. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2014.07.005>
12. Williams RS, Littell RD, Mendenhall NP. Laparoscopic oophorectomy and ovarian function in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 1999;86:2138-2142. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19991115\)86:10<2138::AID-CNCR36>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19991115)86:10<2138::AID-CNCR36>3.0.CO;2-V)
13. Kelly KM. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. *Blood* 2015;126:2452-2458. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-07-641035>
14. Terezakis SA, Metzger ML, Hodgson DC, et al. ACR appropriateness criteria pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1305-1312. <https://doi.org/10.1002/pbc.24983>
15. Giulino-Roth L, Keller FG, Hodgson DC, et al. Current approaches in the management of low risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Br J Haematol* 2015;169:647-660. <https://doi.org/10.1111/bjh.13372>
16. Mauz-Körholz C, Metzger ML, Kelly KM, et al. Pediatric Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2975-2985. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4853>
17. Behringer K, Goergen H, Hitz F, et al. Omission of da-

- carbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favorable Hodgkin's lymphoma (GHSg HD13): An open-label randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2015;385:1418-1427. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61469-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61469-0)
18. Friedman DL, Chen L, Wolden S, et al. Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group Study AHOD0031. *J Clin Oncol* 2014;32:3651-3658. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.5410>
 19. Minard-Colin V, Brugieres L, Reiter A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: progress through effective collaboration, current knowledge, and challenges ahead. *J Clin Oncol* 2015;33:2963-2974. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.5827>
 20. Yang T, Pan J, Zou Y. Obstructive jaundice caused by Non-Hodgkin lymphoma in common bile duct. *J Pediatr* 2015;167:1168-1168e1.
 21. Ladd AP, Grosfeld JL. Gastrointestinal tumors in children and adolescents. *Semin Pediatr Surg* 2006;15:37-47. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2005.11.007>
 22. Heller KN, Teruya-Feldstein J, La Quaglia MP, et al. Primary follicular lymphoma of the testis: Excellent outcome following surgical resection without adjuvant chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:104-107. <https://doi.org/10.1097/00043426-200402000-00007>
 23. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: Dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980;7:332-339.
 24. Bhaker P, Das A, Rajwanshi A, et al. Precursor T-lymphoblastic lymphoma: Speedy diagnosis in FNA and effusion cytology by morphology, immunocytochemistry, and flow cytometry. *Cancer Cytopathol* 2015;123:557-565. <https://doi.org/10.1002/ency.21584>
 25. Vural S, Baskin D, Dogan Ö, et al. Diagnosis in childhood abdominal Burkitt's lymphoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2476-2479. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1113-1>
 26. Reiter A. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Klin Pediatr* 2013;225:S87-S93. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1337969>