

Çocukluk Çağı Burkitt Lenfomaları: 10 Yıllık İzlem

Karakaş Z., Bülbül A., Anak S., Ünüvar A., Sarıbeyoğlu E.T., Devicioğlu Ö., Ağaoğlu L., Göksan B., Gedikoğlu G.

1992 - 2002 yılları arasında kliniğimizde Burkitt lenfoma tanısı ile izlenen 28 olgu genel özellikleri ve prognostik faktörleri açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Tanı konulduğunda en büyüğü 13 yaşında, en küçüğü 2 yaşında ve median yaş 6 idi. Hastaların ilk başvuru esnasında % 57'sinde batin, % 17,8'inde çene ve % 10,7'sinde nazofarinks lokalizasyonu vardı. Erkek / Kız oranı 6 / 1 idi. Yedi hasta (% 25) Evre II, 11 hasta (% 39,2) Evre III, 10 hasta (% 35,7) Evre IV olarak değerlendirildi. Yedi olguya COMP, 10 olguya BFM 90 ve 11 olguya BFM 95 tedavisi uygulandı. İzlem süreleri 1 - 192 ay (median 42 ay) idi. İki kişi tümör lizis'den, 3'ü nötropenik sepsisten olmak üzere beş hasta (% 18) kaybedildi. Yaş, cins ve LDH düzeyinin prognoz üzerine etkisinin olmadığı, ileri evrenin prognozu olumsuz yönde etkilediği görüldü. On yıllık hastalıksız sağ kalım oranı % 81 olarak saptandı. Sonuç olarak, çocukluk çağı Burkitt lenfomalarının yoğun kemoterapi ve radyoterapi ile başarıyla tedavi edilebildiği, destek tedavisi ile de sağkalım oranının arttığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Burkitt lenfoma, çocukluk çağı, kemoterapi

BURKITT'S LYMPHOMA IN CHILDHOOD : TEN YEARS FOLLOW-UP

Between 1992 and 2002, medical records of 28 patients with Burkitt's lymphoma who were treated in our center were retrospectively reviewed for clinical characteristics and prognostic factors. The mean age of diagnosis was 6 years, with an age range of 2-13 years. The most common primary sites were abdomen (57%), jaw (17,8%) and nasopharynx (10,7%). The male-female ratio was 6 / 1. Seven (25%), 11 (39.2 %) and 10 (35.7%) patients had stage II, stage III and IV disease respectively. The treatment protocols were COMP in 7, BFM 90 in 10 and BFM 95 in 11 patients. Follow-up period was 1-192 months (median 42 months). Five (18%) patients died due to tumor lysis (n:2) and febrile neutropenia (n:3). Age, sex and serum LDH level were not found to affect the survival. On the other hand, advanced disease affected survival. Event-free survival was found 81% for ten years. In conclusion, Burkitt's lymphoma in childhood is successfully treated with intensive chemotherapy and radiotherapy and survival rate has increased especially with supportive therapy.

Key words: Burkitt's lymphoma, childhood, chemotherapy

GİRİŞ

Çocukluk çağında tüm maligniteler içerisinde % 12 sıklıkta görülen lenfomaların % 40'nı Hodgkin lenfomaları, % 60'ını Non Hodgkin lenfomaları; Non Hodgkin lenfomalarının da % 40-50'sini Burkitt lenfomaları oluşturur^{1,2,3,4}. Ülkemizde ise çocukluk çağı malignitelerinde lösemilerden sonra ikinci sıklıkta lenfomalar yer alır^{5,6,7,8}. Burkitt lenfoma ilk kez 1958'de 'Denis Burkitt' tarafından tanımlanmıştır¹. Endemik ve sporadik tipleri vardır. Endemik tipi sıklıkla çene yerleşimli olurken spo-

radik tipi abdominal yerleşimden kaynaklanır. Burkitt lenfomaları dünyada değişik tipleri ile coğrafik dağılımda özellik göstermektedir^{1,2,3,4}. Afrikada 5-10/100 000 sıklıkta endemik tip görülürken, Amerika ve Avrupa da 1/1 000 000 sıklıkta sporadik tip görülür². Endemik Burkitt lenfomaları sıklıkla çene yerleşimli olup ortalama 7 yaşında pik yapar. Sporadik Burkitt lenfomaları abdominal kaynaklı olup en sık 10-11 yaşlarında görülür^{1,4}. Tümörlerin yaklaşık % 80'ninde 8. kromozom q24 bölgesinde bir kırılma söz konusudur^{1,2}. Bu bölgede c-myc on-

Prof. Dr. Zeynep Karakaş, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı.

Uz. Dr. Ali Bülbül, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sema Anak, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı.

Doç. Dr. Ayşegül Ünüvar, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı.

Uz. Dr. Ebru Tuğrul Sarıbeyoğlu, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk

Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı.

Prof. Dr. Ömer Devicioğlu, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı.

Prof. Dr. Leyla Ağaoğlu, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı.

Uz. Dr. Beyhan Göksan, Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı Sağlık Kuruluşu, İstanbul

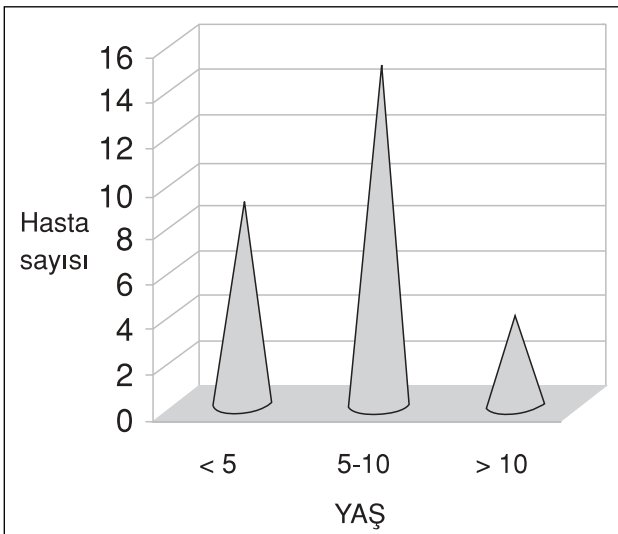
Prof. Dr. Gündüz Gedikoğlu, Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı Sağlık Kuruluşu, İstanbul

Tablo 1. Hastaların yaş, cins ve LDH düzeylerinin aldıkları tedavi modelleri ile sürvi üzerine etkisi.

		COMP ex		BFM 90 ex		BFM 95 ex		Toplam ex		p
Yaş (yıl)	< 5	3		4	1	2	—	9	1	0,09
	5-10	3	1	6	1	6	1	15	3	
	>10	1		—	—	3	1	4	1	
Cins	Erkek	6	1	8	2	10	2	24	4	0,56
	Kız	1	—	2	-	1	—	4	-	
LDH (Ü/L)	<500	4	1	6	—	3	1	13	2	0,15
	>500	3	—	4	2	8	1	15	3	
TOPLAM		7	1	10	2	11	2	28	5	% 81,8*

* 10 yıllık genel survi

cogeni bulunmaktadır. En sık görülen sitogenetik anormali t (8;14)'dür. Mevcut kırılma noktası endemik ve sporadik Burkitt lenfomalarında farklı noktalarda meydana gelmektedir. Farklı kırılma nedeniyle hastalarda farklı klinik prezentasyonlar gözlenmektedir. Sporadik tipte karın ağrısı, karında şişlik, barsak alışkanlıklarında değişiklikler, bulantı, kusma, GİS kanaması ve nadiren invazyon gözlenir. Genellikle sağ iliak alanda şişlik görülür. Hastaların % 25'i akut apandisit tablosu ile karışan bir klinik tablo ile başvurur². Nadiren plevral efüzyon, kemik, testis, meme, tükürük bezleri ve tiroid tutulumuna bağlı değişik klinik durumlar da gözlenebilir. Endemik tipte çenede şişlik, tonsiller, göz, paraspinal ve nadiren santral sinir sistemi tutulumunu gösteren farklı klinik bulgular görülür. Erkek kız oranı 4-5/1 oranında bildirilmektedir^{1,9,10}. Burkitt lenfomanın endemik tipinde EBV ile birlikteliği saptanmış ve bildirilen araştırmalarda erken yaşta geçirilen EBV enfeksiyonunun Burkitt lenfoma gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu kabul görmüştür^{1,2}. Burkitt lenfomada tümör hücrelerinde yapılan araştırmada EBV'ye ait EBNA1 ve EBNA2 genleri tespit



Şekil 1. Hastaların yaş dağılımı

edilmiştir^{2,11,12}. Ayrıca immün yetersizliği olan hastalarda (AIDS, Ataksi-Telenjektazi, Wiskott Aldrich) Burkitt lenfoma gelişme riskinin arttığı bildirilmektedir^{2,13}. Hastalarda ileri evre, yüksek serum LDH ve interlökin II seviyelerinin kötü prognostik değer taşıdığı bildirilmektedir^{2,10}. Bu çalışmamızda kliniğimizde tedavi edilen Burkitt lenfoma'lı hastaların klinik özellikleri, 10 yıllık izlem ve prognozu etkileyen faktörler açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

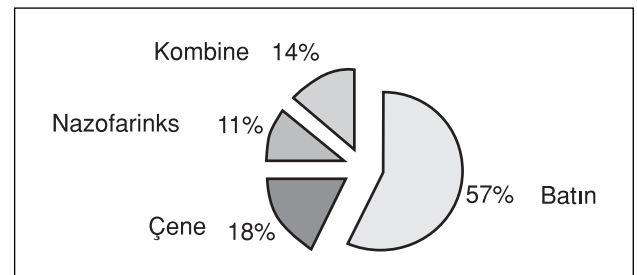
GEREÇ VE YÖNTEM

1992-2002 yılları arasında, kliniğimizde Burkitt lenfoma tanısı ile izlenen 28 olgu genel özellikleri ve prognostik faktörleri açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Yıllar içerisinde giderek artan yoğunlukta olmak üzere 7 olguya COMP, 10 olguya BFM 90 ve 11 olguya BFM 95 kemoterapi protokolleri uygulandı. İzlem süreleri 1 - 192 ay (median 42 ay) idi. Üç olgu takiplere gelmediği için değerlendirmeye alınmadı. Yaş, cins, primer lokalizasyon, serum LDH düzeyleri, sağ kalımlar ve evreleme analizi Kaplan-Meier yöntemi, tedavi protokolleri arasındaki istatistiksel anlam Anova testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Olguların 4'ü kız (%14,3), 24'ü (% 85,7) erkek idi. Tanı konulduğunda en küçüğü 2 yaş, en büyüğü 13 yaşında olup median yaş 6, Erkek /Kız oranı 6:1 idi. Hastalar 1 ay ile 192 ay süreyle (median 42 ay) izlendi. Olguların yaş dağılımına bakıldığında 5 yaş altında 9 olgu (%32,1), 5-10 yaş arası 15 olgu (%53,5), 10 yaşından büyük 4 olgu (%14,2) vardı (Tablo 1, Şekil 1). Tümör, 16 hastada (% 57,1) batın, 5 hastada (%17,8) çene ve 3 hasta (%10,7) nazofarinks kaynaklı idi. Dört hastada (% 14,2) kombine tutulum vardı (Tablo 2, Şekil 2). Bunlar bir hastada çene ve testis, bir hastada batın, testis ve çene, bir hastada batın ve merkezi sinir sistemi (MSS), bir hastada çene ve MSS tutulumu şeklindeydi. Hastalığın evreleri 7 hastada (% 25) Evre II, 11 hastada (% 39,2) Evre III, 10 hastada (% 35,7) Evre IV olarak değerlendirildi. Kemik iliğinde % 25'ten fazla blast olan hastalar B ALL olarak kabul edildi ve bu çalışmaya alınmadı.

Sekiz hastada Kemik iliği aspirasyonunda (% 28,5) tu-



Şekil 2. Hastalarda tümör lokalizasyonu

Tablo 2. Tanı esnasında primer lokalizasyonlar

PRİMER LOKALİZASYON	EVRE II		EVRE III		EVRE IV		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%
BATIN	4	14,2	9	32,1	3	10,7	16	57,1
NAZOFARENKS	2	7	0	0	1	3,5	3	10,7
ÇENE	1	3,5	2	7	2	7	5	17,9
KOMBİNE	0	0	0	0	4	14,2	4	14,3

Tablo 3. LDH düzeyleri ve evre ilişkisi, LDH'nın prognoz üzerine etkisi.

LDH (Ü/L)	<	EVRE II		EVRE III		EVRE IV		Toplam Ex	
		Toplam ex	Toplam ex	Toplam ex	Toplam ex	Toplam Ex	Toplam Ex	Toplam Ex	Toplam Ex
< 500	5	—	5	—	3	2	13	2	
> 500	3	—	5	1	7	2	15	3	
* p									0,15

* Kaplan- Meier analizi LDH'nın sürviye etkisi

Tablo 4. Yıllar içerisinde uygulanan tedavi modelleri ve tedavi modellerinin sürviye etkisi

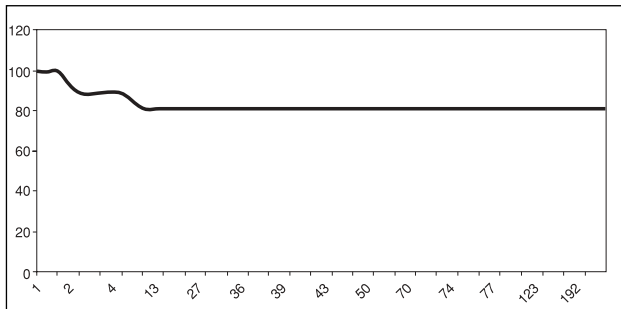
Dönem (yıllar)	Protokol	Hasta sayısı	Evre			Yaşayan n %	Ex	Tedavi modellerinin yaşam üzerine etkisi
			II	III	IV			
1992-1994	COMP	7	3	2	2	6	1	
1993-1999	BFM 90	10	2	6	2	8	2	
1998-2001	BFM 95	11	2	3	6	9	2	
Toplam		28	7	11	10	23	5	0,86*

* Anova testi F : 0,03 p : 0,86

tulum saptandı. Tanı esnasında 2 (% 7) hastada MSS tutulumu vardı.

Tanı sırasında LDH düzeyi 13 hastada 500 Ü/L'nin altında, 15 hastada ise 500 Ü/L'nin üzerinde idi (tablo 3). Hastaların başvuru esnasında saptanan yaş ve cinsiyet dağılımı, tedavi modelleri ve hasta sayısı dağılımı tablo 1'de verilmiştir.

1992-1994 yılları arası 7 olguya COMP, 1993-1999 yılları arası 10 olguya BFM 90 (1g/m2 metotreksat), 1998-2001 yılları arası 11 olguya BFM 95 (5g/m2 metotreksat) tedavisi uygulandı. Tedavi modelleri arasında sürvi açısından yapılan Anova analizinde (F: 0,03 p: 0,86) istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi (tablo 4). Tedavi model-

**Şekil 3.** Hastaların sağ kalım grafiği

lerinde kullanılan ilaçlar ve dozları şekil 4,5 ve 6'da görülmektedir. İki hastaya MSS tutulumu, iki hastaya testis tutulumu olduğu için, toplam 4 hastaya 2500-3000 Rad arasında radyoterapi verildi.

Tedavi sırasında 8 hastada (%17,8) tümör lizis sendromu gelişti. Bu hastaların 5'ine hemodializ tedavisi uygulandı. Üç olgu febril nötropeni, 2 olgu tümör lizis sendromundan olmak üzere toplam 5 olgu tedavi esnasında kaybedildi.

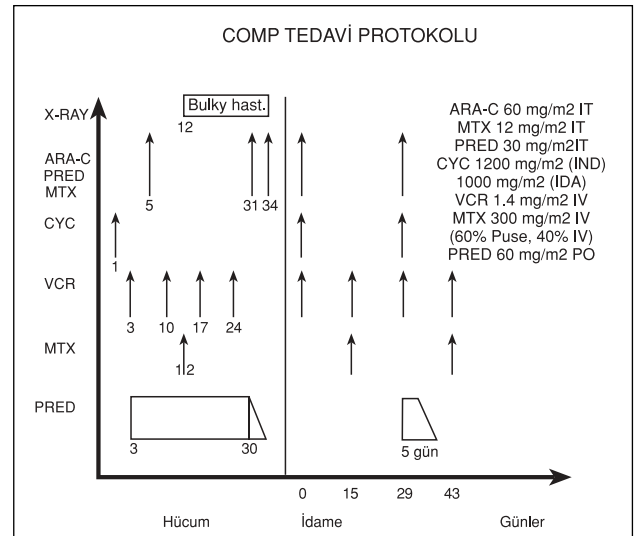
Kemoterapi tedavisi sonlandıktan 6 ay sonra yapılan hepatit B aşılması ile 6 (% 21) hastada anti HBS (+)'liği elde edildi. Bu esnada 4 hastada (%14,2) hepatit B taşıyıcılığı gelişmiş olduğu saptandı. Bir hastaya kronik hepatit B taşıyıcılığı nedeniyle interferon tedavisi uygulandı.

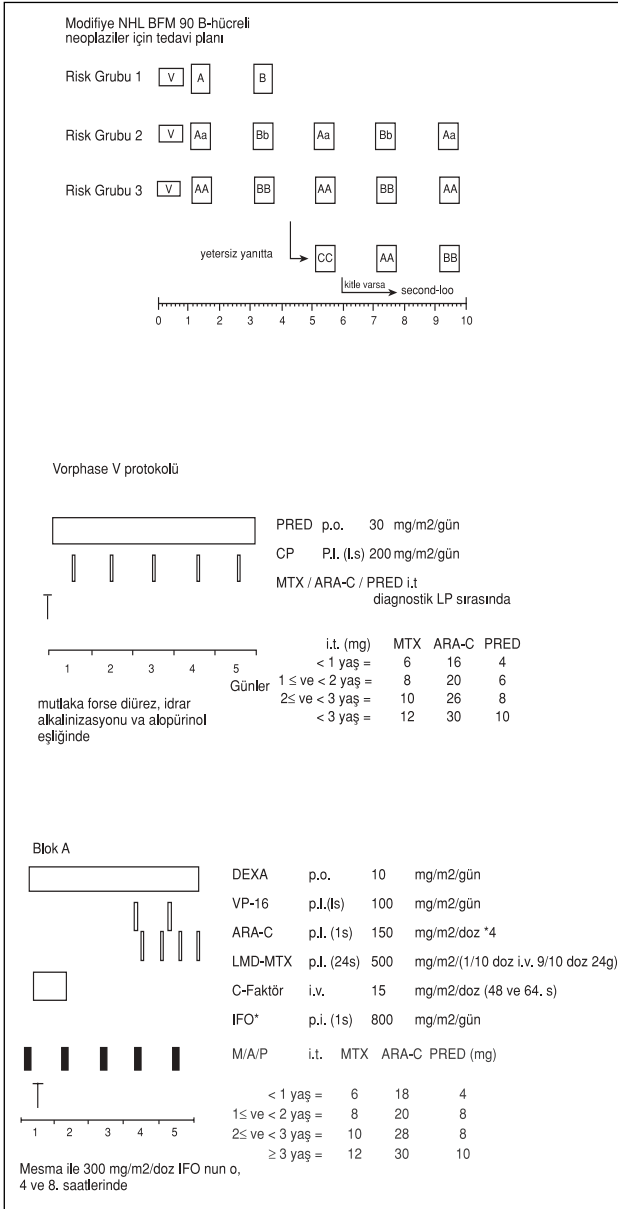
Evre II de 10 yıllık hastaliksız sağ kalım % 100, Evre III'te % 90 ve Evre IV'te % 60 olarak bulundu. Tüm hastaların 10 yıllık hastaliksız yaşam süreleri ortalama % 81 olarak saptandı (tablo 1, şekil 3). Relaps olan olgumuz olmadı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede (Kaplan-Meier analizi ile) hastalarımızda yaş, cins, LDH düzeyinin ve radyoterapinin prognoza etkisinin olmadığı görüldü (tablo 1,3).

TARTIŞMA

Burkitt lenfoma sıklıkla erkek çocuklarda görülür. Erkek/Kız oranı 5:1 ile 4:1 arasında değişmektedir^{1,2,9,10}. Çalışmamızda hastaların 24'ü (% 85,7) erkek, 4'ü kız (%14,3), E:K oran 6/1 idi. Kız hasta sayısı diğer çalışmalara göre daha az idi. Burkitt lenfomanın pik yaptığı yaş endemik tipte 7 iken sporadik tipte 11 yaştır. Hastalarımızda median yaş 6 idi. Bu özelliği ile hastalarımız endemik gruba yakın idi. Klinik özellikler

85,7) erkek, 4'ü kız (%14,3), E:K oran 6/1 idi. Kız hasta sayısı diğer çalışmalara göre daha az idi. Burkitt lenfomanın pik yaptığı yaş endemik tipte 7 iken sporadik tipte 11 yaştır. Hastalarımızda median yaş 6 idi. Bu özelliği ile hastalarımız endemik gruba yakın idi. Klinik özellikler

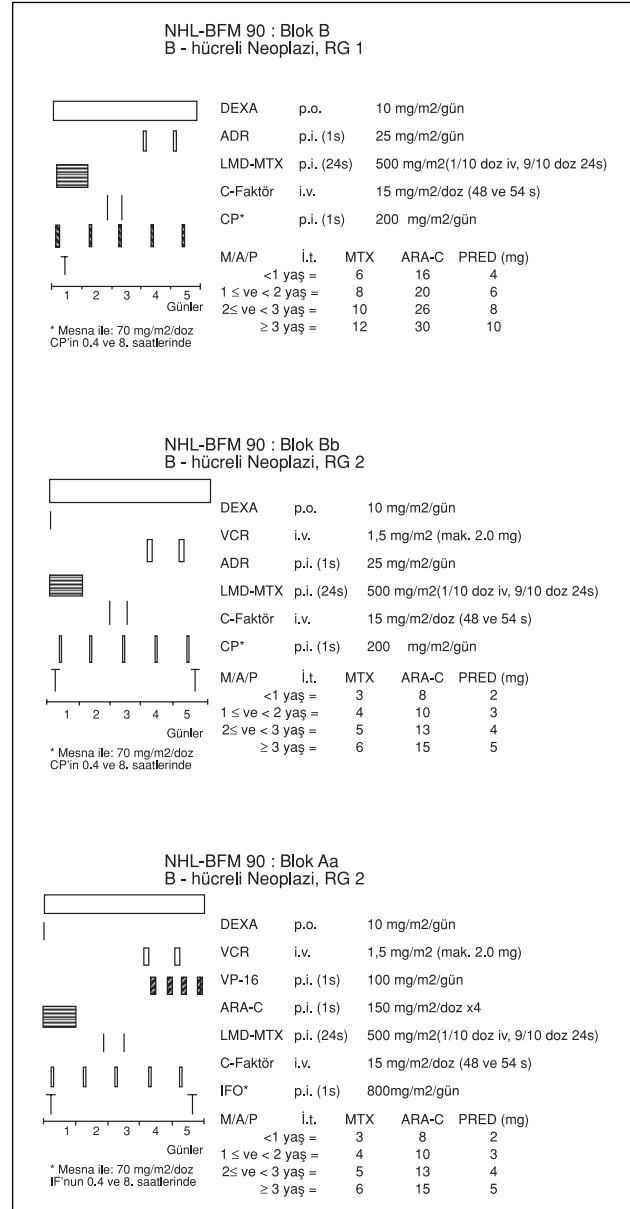
**Şekil 4.** Burkitt lenfomada COMP tedavi protokolü



Şekil 5. Burkitt lenfomada BFM 90 tedavi protokolü

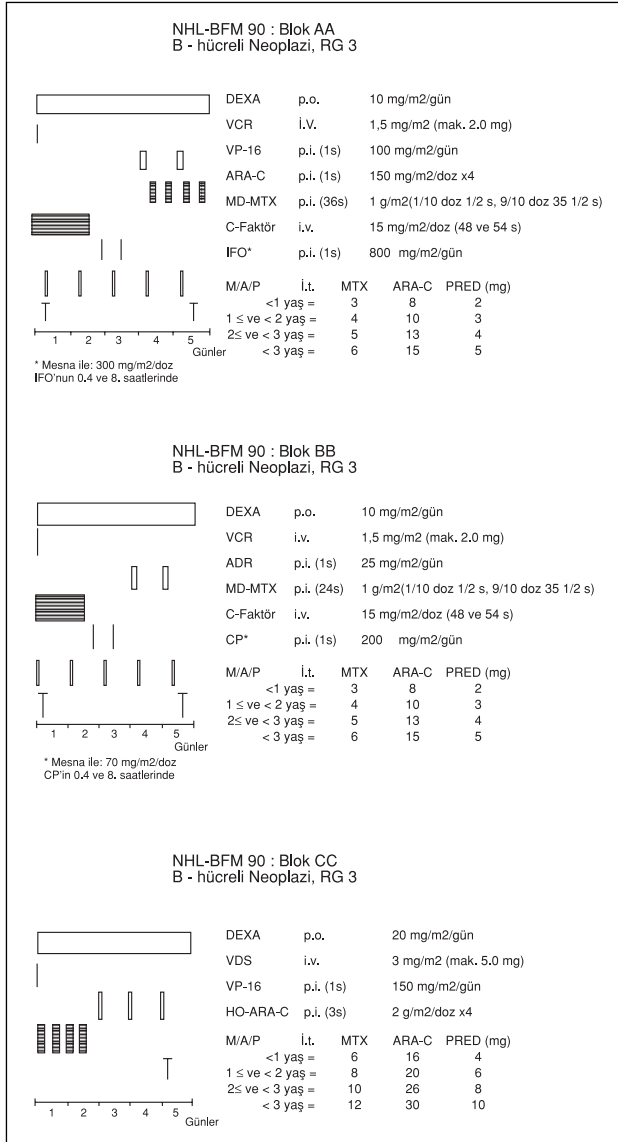
açısından endemik tipte çene tutulumu ön plandayken sporadik tipte abdominal tutulum ön plandadır. Hastalarımızın % 57,1'i abdominal tutulumlu olması ile sporadik tipin özelliğini taşımaktaydı. Bu iki özellik ile hastalarımızın her iki tipten farklı olarak arada yer aldığını görmekteyiz. Ülkemizde bildirilen diğer yayınlarda da hastaların yaş dağılımının 6-7 yaş ve primer lokalizasyonun da en sık abdominal olduğu gözlenmiştir¹. Tüm yayınlarda değerlendirildiğinde ülkemizde görülen Burkitt lenfomalarının klinik özelliklerinin sporadik ve endemik tipleri arasında olduğu söylenebilir^{1,5,6,7,8,14}.

İleri evre Burkitt lenfoma tedavisinde 1980'li yıllarda tam iyileşme % 30-40 sıklığındayken, günümüzde kombine kemoterapi protokolleri ile % 80'nin üzerinde iyileşme beklenmektedir. Özellikle Evre I-II'de en iyi progno-



zun olduğu ve % 90'ın üzerinde iyileşme sağlandığı bilinmektedir^{1,10,15,16,17}. Hastalarımızda Evre II de 10 yıllık sağ kalım % 100, Evre III'te % 90 ve Evre IV'te % 60 idi. Sağkalımın ileri evrelerde özellikle evre IV'te anlamlı olarak azaldığı görülmektedir.

Burkitt lenfomada özellikle ileri evrede kemik iliği tutulumu ve MSS tutulumu gelişmektedir. Reiter ve arkadaşları özellikle ileri evrelerde olmak üzere % 13,5 - 50 sıklıkta MSS tutulumu, % 18 - 65 oranlarında kemik iliği tutulumu olduğunu bildirmişlerdir^{17,18,19}. Ülkemizde ise MSS tutulumu % 5 - 25, kemik iliği tutulumu ise % 7,7 - 37,5 sıklıkta bildirilmektedir⁽¹⁾. Hastalarımızda 2 (% 7) hastada MSS tutulumu, 8 (% 28,5) hastada kemik iliği tutulumu ve 2 hastada MSS + kemik iliği tutulumu birlikte vardı.

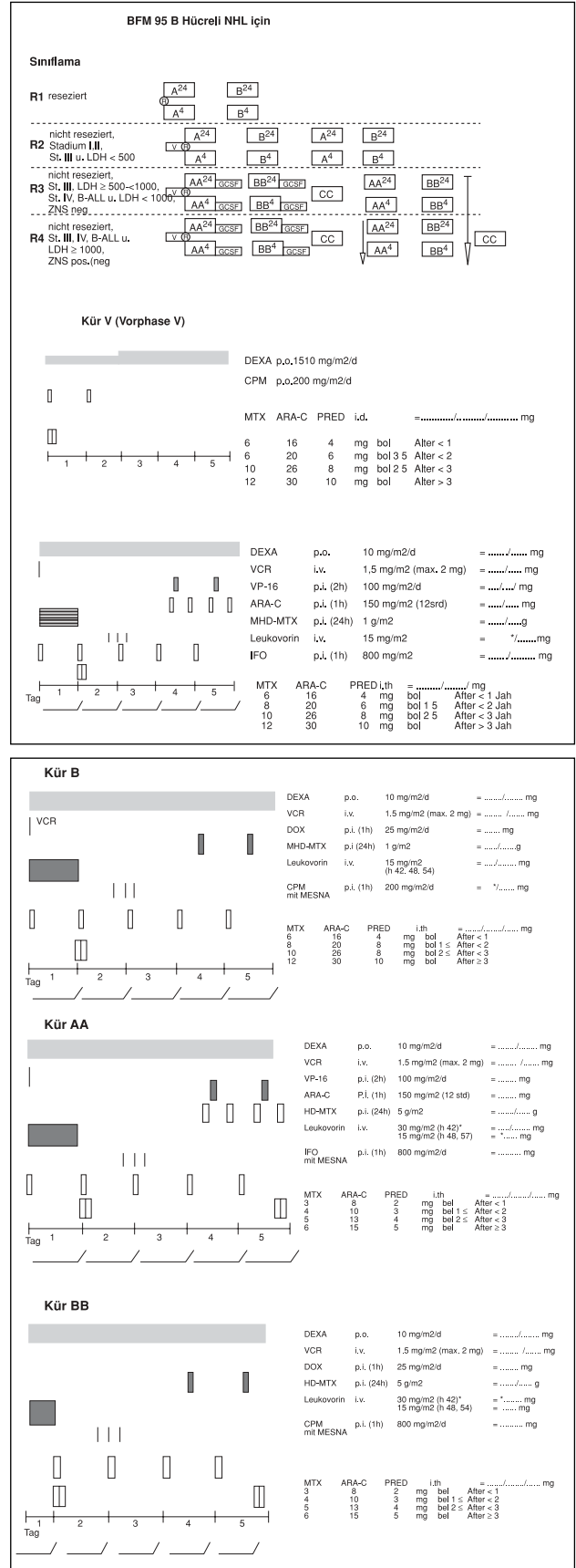


Şekil 5. Burkitt lenfomada BFM 90 tedavi protokolü-Devamı

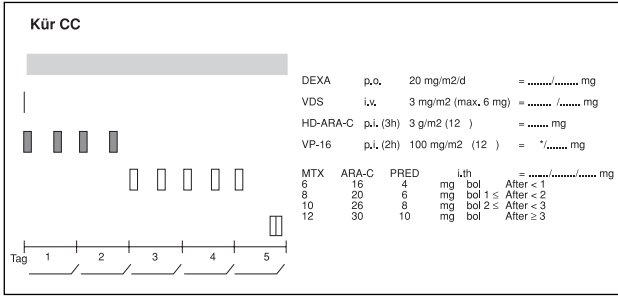
Burkitt lenfomasında MSS tutulumunun önlenmesinde intratekal uygulanan kemoterapinin de kranial radyoterapi kadar etkili olduğu bildirilmektedir^{1,2,14,17,18}. Merkezi sinir sistemi tutulumu olan 4 hastamıza radyoterapi uygulandı. Radyoterapi uygulanan hastalarımızda yaşam süreleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Yeni tedavi protokollerinde radyoterapi tedavisi yerine BOS'a geçen yüksek doz MTX (5gr/m²) ve intratekal kemoterapi uygulanması geçmiştir¹⁸.

Burkitt lenfomalı hastaların genellikle ağır metabolik komplikasyon, böbrek yetmezliği ve sepsis nedeniyle kaybedildiği bilinmektedir^(1,4,14). Özellikle ileri evrede olan vakalar ve büyük abdominal tutulumlu hastalarda tümör lizis sendromu gelişme riski anlamlı olarak yüksektir. Hastalarımızın da 3'ü nötropenik sepsis ve 2'si tümör lizis sendromundan dolayı kaybedildi.

Burkitt lenfomada yüksek LDH düzeyinin prognozu



Şekil 6. Burkitt lenfomada BFM 95 tedavi protokolü



Şekil 6. Burkitt lenfomada BFM 95 tedavi protokolü-Devamı

kötü etkilediği ve tedavi düzeyini belirlediği bildirilmektedir^{2,10,14,17,18}. Hastalarımızın 13'ünde LDH düzeyi 500'ün altında, 15'inde ise 500'ün üzerindeydi. İlk tanı esnasında bakılan serum LDH düzeyinin, yaş ve cinsin istatistiksel olarak (Kaplan Meier analizi) prognoz üzerine etkili olmadığı görülmüştür. LDH düzeyinin önemsiz görünmesi hasta sayımızın az oluşuna bağlanabilir. Yeni protokollerde (BFM tedavi protokolleri) başlangıç LDH düzeyinin > 500Ü/L olması kötü prognostik kriter olarak kabul edilmekte ve evrelemeyi etkilemektedir^{17,18}.

SONUÇ

Ülkemizde görülen Burkitt lenfomaların sporadik tip ile endemik tip arasında bir varyant olabileceği düşünüldü. Sürviyi etkileyen en önemli faktör hastalığın evresi idi. Evrelemenin prognoz üzerine etkisi, hastalısız sağ kalımın on yıllık % 81 saptanması diğer çalışmalar ile uyumlu idi. Hastalarımız bir çok yayında da görüldüğü gibi tümör lizis sendromu ve nötropenik sepsis gibi komplikasyonlardan kaybedilmisti.

Çocukluk çağında Burkitt lenfomalarında yoğun kemoterapi ile uzun süreli sağkalım artmakla birlikte kemoterapi sırasında oluşan komplikasyonlara yönelik destek tedavileri (dializ, antibiyotikler, büyüme faktörleri..) prognozunu iyileşmesini sağlayan en önemli faktörler olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yavuz G, Burkitt lenfoması ve Türkiye, XII. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Kongresi, Yuvarlak hücreli tümörler, 22-25 Mayıs, 2002, İstanbul, Kongre kitabı, 2002 s:42-49.
2. Aziza S, Ian Magrath MBBS. Non-Hodgkin's lymphoma. *Ped Clin of North Am* 1997; 44: 863-891.
3. Kumar V, Cotran RS, Robbins LS. *Pathologic Basis of Disease*, 6th ed. W. B. Saunders Company, California, 1999, 662-664.

4. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 4nd ed. London, 2000; 445-469.

5. Çavdar AO, Gözdaşoğlu S, Yavuz G, Babacan E, Üna F, Uluoğlu O, Yücesan S, Magrath IT, Akar N. Burkitt's lymphoma between African and American types in Turkish children: Clinical, Viral (EBV), and Molecular Studies. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 36-42.

6. Çetingül N, Öztop S, Öniz H, Kavaklı K, Aydınok Y, Nişli G, Soydan S, Avanoğlu A. Burkitt's lymphoma of childhood : 15 years of experience at Ege University. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 491.

7. Ertem U, Duru F, Pamir A, Taçyıldız N, Dağdemir A, Akçayoz A, Uluoğlu O, Teziç T. Burkitt's lymphoma in 63 Turkish children diagnosed over a 10 year period. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13: 123-134.

8. Yüksel L, Yıldız İ, Apak H, Başbüyük T, Yeker D, Danışmend N, Tüzünler N, Okkan S. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Non-Hodgkin lenfoma olguları. IX Pediatrik Tümörler ve Tıpta yenilikler 96 Kongresi, Ankara. Program ve Özet Kitabı 1996, s 50.

9. Plo KJ. Burkitt lymphoma in the Cote D'Ivoire from 1966 to 1995: a progres report. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 206-209.

10. Anavi Y, Kaplinsky C, Calderon S, Zaizov R. Head, Neck and Maxillofacial Childhood Burkitt's Lymphoma: a Retrospective Analysis of 31 Patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 708-713.

11. Kelly G, Bell A, Rickinson A. Epstein-Barr virus-associated Burkitt lymphomagenesis selects for downregulation of the nuclear antigen EBNA2. *Nat Med* 2002; 8: 1098-1104.

12. Lindstrom M, Wiman K. Role of genetic and epigenetic changes in Burkitt lymphoma. *Semin Cancer Biol* 2002; 12: 381-386.

13. Munn S. Imaging HIV/AIDS. Burkitt's lymphoma. *AIDS Patient Care STDS* 2002; 16: 395-399.

14. Kebudi R, Ayan İ, Vural S, Görgün Ö, Tokuç G. İleri evre lenfoblastik dışı lenfomada yüksek doz metotreksat içeren BFM-NHL 90 protokolünün sonuçları. *THOD* 1997; 3: 121-130.

15. Spreafico F, Massimino M et al. Intensive very short-term chemotherapy for advanced Burkitt's lymphoma in children. *J Clin Oncol* 2002; 15: 2783-2788.

16. Haris E, Paneesha S, Jackson N, Jones L, Mabendra P. Burkitt's lymphoma : Single-centre experience with modified BFM protocol. *Clin Lab Haematol* 2002; 24:111-114.

17. 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; 94:3294-3306.

18. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, Riehm H. on behalf of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM Group report. *Blood* 2000 ; 95 : 416-421.

19. Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence; results of a treatment stratified for biological subtypes and stage: a report of the BFM Group. *J Clin Oncol*. 1995;13:359-372.