

Burkitts lymfom er en højmaligntumor med en fordoblingstid på et døgn

Ulf Christian Frølund¹, Signe Ledou Nielsen² & Per Boye Hansen³

OVERSIGTSARTIKEL

1) Hæmatologisk Afdeling, Rigshospitalet, Herlev Hospital, og
2) Patologisk Afdeling, Herlev Hospital, og
3) Hæmatologisk Afdeling, Herlev Hospital

RESUME

Behandlingsresultaterne for patienter med Burkitts lymfom er blevet markant forbedret over de seneste 20 år. Med fokus på lymfomets meget hurtige fordoblingstid og den hyppige involvering af centralnervesystemet er der nu udviklet effektive intensive regimer med kombinationskemoterapi, hvor flere af stofferne passerer blod-hjerne-barrieren. Dette har bragt langtidsoverlevelsen op på 65-80% selv ved udbredt sygdom på diagnosetidspunktet. Tilstanden og dens komplikationer i form af tumorlysesyndrom er imidlertid akut livstruende, og en hurtig diagnose og korrekt håndtering af komplikationerne er afgørende for prognosen.

Burkitts lymfom (BL) er et højmalignt lymfom af B-celle-fænotype og udgør i den vestlige verden 1-2% af non-Hodgkin-lymfomerne (NHL) hos voksne [1]. Tumoren blev første gang beskrevet af *Dennis P. Burkitt* i 1958 som et sarkom i kæben hos afrikanske børn [2]. Sygdommen har ubehandlet et særdeles aggressivt forløb, og der er beskrevet fordoblingstid af tumoren på 24 timer. Pga. dette har de fleste patienter en kort sygdomsanamnese og på diagnosetidspunktet ofte stor tumorbyrde og moderat til svært forhøjet P-laktatdehydrogenase (LDH) og hyperurikæmi. Klinisk inddeles BL i tre epidemiologiske varianter: endemisk, sporadisk og immundefektrelateret (aids-relateret). I det følgende beskrives den kliniske fremtræden, differentialdiagnostiske overvejelser og nyere behandlingsmuligheder ved BL, hvor vigtigheden af centralnervesystem (CNS)-profylakse vil blive omtalt.

METODE

Artiklens afsnit, der omhandler behandling af BL, er baseret på en litteratursøgning i databasen MEDLINE/PubMed. I afsnittet om primær behandling brugte vi søgningerne *burkitts lymphoma AND treatment* med limitterne: *clinical trials*, *adults* og *english* og *codox m ivac* uden limitter. Artiklerne blev screenet og inkluderet som referencer, hvis det var større fase II-studier, og de i øvrigt havde relevans for problematikken. En undtagelse fra dette er to referencer, der omhandler hiv-associeret BL, hvor der er brugt retrospektive opgørelser. I afsnittet om recidiv og

refraktær sygdom søgte vi på *burkitts lymphoma AND salvage therapy* med limitterne: *adolescent*, *adults* og *english*. Der findes sparsomt materiale på dette område; artiklerne er udvalgt efter relevans, og referencelisterne i de udvalgte artikler er gennemgået med henblik på yderligere materiale. Søgningen blev afsluttet i februar 2011. Artiklens første to afsnit, der omhandler det kliniske billede og histiopatologi/cytogenetik er baseret på lærebogsmateriale og referencer herfra.

KLINISK BILLEDE

Endemisk Burkitts lymfom

Den endemiske form for BL forekommer overvejende i Afrika omkring ækvator og ses hos børn i alderen 4-7 år, hvor dreng-pige-ratioen er ca. 2:1. Denne undertype korrelerer geografisk til udbredelsen af endemisk malaria, og tidlig og svær infektion med Epstein-Barr-virus (EBV) spiller sandsynligvis også en rolle ved den høje incidens af BL omkring ækvator [3]. Lymfomet er hyppigst lokaliseret til kæbe og orbita. I *Dennis P. Burkitts* eget materiale fra Uganda anføres det, at tumoren hos 70% af børnene under fem år var lokaliseret til kæben [4]. Lymfomet debuterer også hyppigt i abdomen i ileum og caecum, og ikke sjældent er sygdommen lokaliseret til nyrer, gonader, mammae og glandula thyroidea [5]. Involvering af CNS, enten i form af lymfomceller i spinalvæsken, hjernenerveparese eller paraplegi pga. lymfomindvækst i spinalkanalen, beskrives som debutssymptom hos helt op mod 40% af patienterne [6]. Lymfom i hjerneparenkymet er sjældent ved sygdomsdebut, men ses ved relaps af sygdommen [7].

Sporadisk Burkitts lymfom

Sporadisk BL findes over hele verden, og hos voksne er medianalderen ca. 30 år på diagnosetidspunktet [1], men sygdommen forekommer også hos meget gamle patienter. I den vestlige del af verden er kønsforskellen udtalt, idet mand-kvinde-ratioen er ca. 3:1. Hos 80-90% af patienterne er lymfomet lokaliseret til abdomen, mens lokalisation til kæben er sjælden ved denne form. Hyppigst findes tumoren i ileo-cækalregionen og kan debutere med mavesmerter pga. hurtig tumorvækst evt. ledsaget af ascites. Under-

tiden er første symptom akut abdomen i form af tarmløbning, ileus, symptomer på appendicitis eller tarmperforation. Også ved den sporadiske form kan lymfomet være lokaliseret til gonader, nyrer, mammae og glandula thyroidea, og hyppigt påvises der *bulky tumor* (lymfommasse ≥ 10 cm i diameter) og disseminering på diagnostetidspunktet [8]. Primær CNS-involvering er sjælden, men uden profylaktisk kemoterapi, som passerer blod-hjerne-barrieren, er der betydelig risiko for et senere relaps i CNS.

Immundefektassocieret Burkitts lymfom

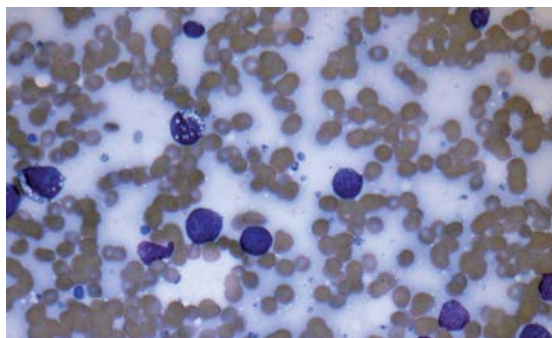
Ved immundefektassocieret BL er sygdommen ofte klinisk i stadium III-IV [9] på debuttidspunktet, og ikke sjældent er der stor ekstranodal tumorbyrde i bl.a. knoglemarven [10]. Denne undertype af BL ses hyppigere hos hiv-positive patienter end hos patienter med andre immundefekter og forekommer mens *cluster of differentiation* (CD)4+ -tallet stadig er højt (> 200 celler/mikroliter) i modsætning til andre højmaligne lymfomer hos denne immundefekte patientgruppe [11]. BL udgør 25-40% af de hiv-associerede NHL, er ikke sjældent den første sygdomsmanifestation hos hiv-positive patienter og er aids-definerende.

BL findes hos alle tre patientgrupper også i en akut leukæmisk variant med tendens til spredning til CNS. Histologisk er de lymfoblastære celler ved leukæmien karakteriseret ved talrige vakuoler i cytoplasmaet, hvor man således kan få mistanke om diagnosen ved mikroskopi af et perifert blodudstryk (Figur 1).

HISTOPATOLOGI OG CYTOGENETIK

Der findes ikke et enkelt diagnostisk kriterium for BL. Diagnosen baseres på morfologi, flowcytometrisk undersøgelse af blod og knoglemarvsaspirat, karakterisering af immunfænotype og genotype ved immunhistokemi samt fluorescens in situ-hybridisering (FISH). De morfologiske forandringer ved endemisk, sporadisk og immundefektassocieret BL er ens. Ofte ses et højt antal apoptoser med spredte pyknotiske kerner og fritliggende og fagocyterede kernerester. Dette er meget karakteristisk for BL og er årsag til det histologiske billede med betegnelsen *starry sky* (Figur 2). De klassiske BL-tumorceller er ensartede med middelstore, runde kerner, som har ensartet kromatin og indeholder flere små nukleoler. Cellerne indeholder ofte cytoplasmatiske lipidvakuoler, som bedst visualiseres i cytologiske præparationer (Figur 1). Nogle tumorer har større kernepleomorfi med mere prominente nukleoler end de øvrige. Mange af disse tumorer blev tidligere betegnet som atypisk BL, men ifølge WHO-klassifikationen fra 2008 defineres BL

FIGUR 1



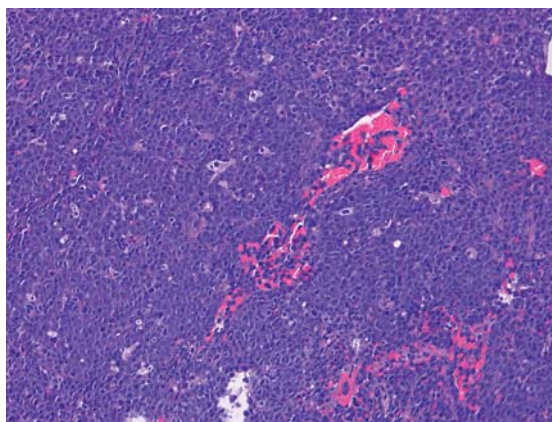
Et perifert blodudstryk med lymfoblastære celler med talrige lipidvakuoler i cytoplasmaet. Dette er karakteristisk for Burkitt-leukæmi. Forstørrelse $\times 60$, May-Grünwald-Giemsa-farvning.

ikke længere ved snævre morfologiske karakteristika, og det morfologiske spektrum for BL er bredere end tidligere antaget [3]. Undersøgelser af genekspressionsprofiler understøtter dette [12].

Immunfænotypisk udtrykker BL markører for B-lymfocytter og B-celle-lymfom (Bcl) 6 samt CD 10 [3]. I modsætning til andre B-celle-lymfomer er tumorcellerne oftest negative for Bcl2 og kan bl.a. differentieres fra akut lymfatisk leukæmi ved, at de ikke udtrykker terminal deoxynukleotidyltransferase. Meget karakteristisk for BL, uafhængig af morfologi, er, at næsten 100% af tumorcellerne udtrykker proliferationsmarkøren Ki-67 (MIB-1) (Figur 3). Udtrykker tumorcellerne Bcl2, skal de øvrige karakteristiske træk ved BL være til stede, for at diagnosen kan stilles [3].

Cytogenetisk har langt de fleste BL translokationer, som involverer *MYC*-genet, som er hovedregulator for celledeling og celledød. Der er oftest tale om t(8;14)(q24;q32), hvor *MYC*-genet er translokeret med genen for immunoglobulinets tunge kæder,

FIGUR 2



Burkitts lymfom med *starry sky*, hvor der ses store, lyse, fagocyterende makrofager med kernerester mellem lymfocellerne. Forstørrelse $\times 40$, hæmatoxylin-eosin-farvning.


 FIGUR 3

Burkitts lymfom, hvor immunhistokemisk undersøgelse med proliferationsmarkøren Ki-67 viser en proliferationsrate i tumorvævet tæt på 100%. Forstørrelse $\times 40$.

hvilket medfører en deregulering af MYC-transkriptionen [12]. MYC-translokation kan påvises ved FISH. Tumorer, hvor MYC-translokation ikke kan påvises, skal have alle øvrige karakteristiske træk ved BL, for at diagnosen kan stilles, herunder skal de være immunhistokemisk Bcl2-negative og ikke have Bcl2- eller Bcl6-translokation. MYC-translokationen er ikke specifik for BL. BL er associeret med EBV, og der er klare forskelle imellem de tre BL-grupper. Ved endemisk BL kan EBV-genomet i næsten 100% af tilfældene påvises i tumorvævet, mens dette er tilfældet i 30% af de sporadiske BL-tilfælde og i 25-40% af de immundefektassocierede BL-tilfælde [13]. EBV-genomet kan påvises ved immunhistokemi og med større sensitivitet ved in situ-hybridisering.

Differentialdiagnoserne til BL er diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) samt gråzonenlymfomer, som tidligere blev betegnet *Burkitt-like*, men som ifølge WHO-klassifikationen fra 2008 nu betegnes *B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma*. Til denne gruppe hører aggressive lymfomer med morfologiske og genetiske træk fra både BL og DLBCL, men som på grund af biologiske årsager (morfologiske, immunhistokemiske eller genetiske) ikke kan klassificeres som nogen af disse. Genekspressionsundersøgelser understøtter den biologiske evidens for denne opdeling [12].

BEHANDLING

Primærbehandling

Den hurtige vækst af BL gør sygdommen meget følsom for kemoterapi, som bør påbegyndes, så snart diagnosen er stillet. Behandlingen er den samme for BL og den leukæmiske variant, ligesom *Burkitt like*-lymfomer skal behandles som BL. Principperne i be-

handlingen er korte, intensive regimer med kombinationskemoterapi, der indeholder bl.a. højdosis-methotrexat (MTX) og højdosis-cytosinarabinsid (ara-C), som effektivt passerer blod-hjerne-barrieren. Ud over den systemiske effektive CNS-profylakse skal der suppleres med intratekale instillationer af MTX og ara-C. Kemoterapiserierne gives med så korte intervaller som muligt, dvs. så snart den kliniske tilstand og den perifere hæmatologi muliggør det (neutrofilt granulocytal $> 1,0$ mia./l og trombocytal > 75 mia./l). I det meget anvendte regime af *Magrath et al* gives der til højrisikopatienter fire serier intensiv kombinationskemoterapi, hvor der alterneres mellem cyklophosphamid, vincristin, doxorubicin samt MTX (CODOX-M) og ifosfamid, etoposid samt ara-C (IVAC) [14]. Dette og lignende behandlingsregimer til voksne med lokaliseret (stadium I-II) eller avanceret (stadium III-IV) sygdom har medført, at ca. 90% opnår komplet remission, og at 65-80% af patienterne bliver helbredt [14-16]. Resultaterne er endnu bedre hos børn i de vestlige lande, mens dødeligheden i Afrika fortsat er høj.

Patienter med aids-associeret BL udgør et specielt behandlingsproblem, hvor prognosen tidligere var særdeles dårlig. Med udviklingen af mere effektive antiretrovirale medikamenter, som holder hivproduktionen på et minimum og hæver CD4-tallet til et højere niveau, har det imidlertid også været muligt at give intensive behandlingsregimer til denne patientgruppe. I flere undersøgelser beskrives komplette remissioner på 60-70% og toårsoverlevelser på omkring 60% [17]. Afgørende for prognosen er CD4-tallet og omfanget af den ekstranodale involvering.

Rituximab er et monoklonalt CD20-antistof rettet mod CD20-antigenet, som findes på overfladen af modne B-lymfocytter og de maligne celler ved BL, men ikke på hæmatopoietiske stamceller. I mindre, retrospektive opgørelser har kombinationen af rituximab og CODOX-M/IVAC vist sig at være veltålt og tilsyneladende bedre end kemoterapi alene [18, 19]. I igangværende prospektive studier vil man belyse, om kombinationen af kemoterapi og rituximab yderligere kan forbedre behandlingsresultaterne.

Da BL er meget kemosensitivt, er der under den indledende behandling risiko for tumorlysesyndrom. Denne tilstand ses specielt hos dehydrerede patienter med højt P-LDH og P-urat. Ved betydelig forhøjet P-LDH (> 500 U/l) anbefaler man på flere hæmatologiske centre profylaktisk behandling med rasburikase før påbegyndelse af kemoterapi for at mindske risikoen for hyperurikæmisk nefropati.

Strålebehandling har ingen plads i behandlingen af BL. Det samme gælder kirurgiske indgreb, fraset diagnostisk biopsi, og tilfælde, hvor der er mistanke

om akut abdominal katastrofe. I andre tilfælde bør kirurgisk resektion (*debulking*) undgås, dels pga. tumorens udtalte følsomhed for cytostatika, dels fordi det vanskeliggør og forsinker efterfølgende kemoterapi.

Behandling af recidiv og refraktær sygdom

I modsætning til de gode behandlingsresultater ved primærbehandling af BL er prognosen meget dårlig ved recidiv eller behandlingsrefraktær sygdom. De fleste sygdomsrecidiver indtræder inden for 1-2 år efter afsluttet behandling, og både ved recidiv og ved behandlingsrefraktær sygdom, der har en endnu dårligere prognose end recidiv, er fornyet behandling påkrævet, så snart den kliniske tilstand muliggør det. Tidligere fik mange patienter recidiv i CNS, men dette er nu mindre hyppigt efter indførelse af de nye behandlingsregimer med effektiv penetrans af cytostatika over blod-hjerne-barrieren [20].

Det findes kun få studier, som omhandler den optimale behandling af voksne patienter med enten primær refraktær BL eller recidiv af sygdommen. Man har derfor i et vist omfang anvendt erfaringer fra BL-behandling af pædiatriske patienter samt resultater fra undersøgelser af andre typer af aggressive NHL.

Der findes flere store undersøgelser, som omhandler *salvage*-kemoterapi ved andre typer af højmaligne NHL, hvor det er veldokumenteret, at autolog stamcelletransplantation efter *salvage*-kemoterapi forbedrer prognosen sammenlignet med *salvage*-kemoterapi alene [21]. Ifosfamid, carboplatin og etoposid (ICE), dexametason, ara-C og cisplatin (DHAP) og carmustin, etoposid, ara-C og melphalan (mini-Beam) er de bedst kendte *salvage*-regimer med mulighed for efterfølgende stamcellehøst. I et mindre, prospektivt fase II-studie med patienter i alderen 5-20 år og et retrospektivt studie med voksne patienter med recidiv eller refraktært BL blev patienterne behandlet med højdosiskemoterapi (R-ICE eller det cisplatinbaserede DHAP-regime) og efterfølgende autolog stamcelletransplantation [22, 23]. Behandlingen resulterede i en langtidsoverlevelse på ca. 40% hos patienter, som blev transplanteret efter sygdomsrecidiv, og 7% hos patienter med refraktær sygdom. I en nyere retrospektiv opgørelse fra 2010 har Gross *et al* sammenlignet autolog og allogent stamcelletransplantation med data fra transplantationsregistre i perioden 1990-2005 [24]. Her blev 41 yngre patienter (< 18 år) enten autologt eller allogent stamcelletransplanteret efter ikke nærmere beskrevet *salvage*-kemoterapi. Der var ingen sikker forskel i sygdomskontrollen, da langtidsoverlevelsen i begge grupper var på ca. 30%.

DISKUSSION

BL er en sjældnen undergruppe af NHL, hvor incidensen hos voksne i Danmark i de seneste fem år har været 13-15 nye tilfælde pr. år [25]. Lymfomet har et aggressivt forløb, som skyldes den meget høje proliferationsrate i tumorvævet. Pga. væksthastigheden er der ofte tale om en kort sygdomsvarighed, og ikke sjældent er det en hurtig udvikling af en stor tumorbyrde eller akutte symptomer, som fører til indlæggelse og diagnostisering. I den vestlige del af verden er ætiologien ukendt i mange tilfælde, mens EBV har sikker patogenetisk betydning ved endemisk BL, hvor virus kan påvises hos næsten 100% af patienterne.

De morfologiske forandringer ved de tre epidemiologiske varianter er identiske, og differentialdiagnoserne til BL er DLBCL og intermediær BL/DLBCL. Der anvendes forskellige immunhistokemiske og cytogenetiske kriterier til at adskille de tre højmaligne lymfomtyper fra hinanden, og der er enighed om, at den intermediære gruppe skal behandles på samme måde som BL.

Behandling af BL er en akut specialisopgave, som bør påbegyndes inden for de første døgn, efter at diagnosen er stillet, eller så snart tilstanden muliggør det. Undertiden må behandling udskydes pga. meget dårlig almentilstand, påvirket nyrefunktion eller oplagt tumorlysesyndrom på diagnositidspunktet. Det meget anvendte regime, der er beskrevet af Magrath *et al* [14], er særdeles intensivt og medfører ikke sjældent en næsten konstant hospitalsindlæggelse på 9-10 uger pga. svært nedsat knoglemarvsfunktion og toksisk påvirkning af flere organsystemer, herunder mundslimhinden og slimhinden i mave-tarm-kanalen, til trods for understøttende behandling med myeloide vækstfaktorer, profylaktisk antibiotika og blod- og trombocyttransfusioner, samt ofte behov for parenteral ernæring. Pga. de gode resultater med nyere behandlingsregimer, hvor størstedelen af patienterne bliver helbredt, er det oplagt, at



FAKTABOKS

Burkitts lymfom kan have en fordoblingstid på et døgn og er dermed den mest aggressive form for non-Hodgkin-lymfom, vi kender.

Lymfomet forekommer i en endemisk variant, der er Epstein-Barr-virus-associeret og primært rammer børn i Centralafrika, en sporadisk variant, der udgør 1-2% af non-Hodgkin-lymfomer i vesten, og en hiv-associeret variant.

På grund af den hurtige fordoblingstid er lymfomet meget følsomt for kemoterapi. Tidligere havde Burkitts lymfom en meget dårlig prognose, men nye intensive kemoterapiregimer, der indeholder stoffer, som effektivt passerer blod-hjerne-barrieren, har forbedret prognosen markant.

En hurtig diagnose og korrekt håndtering af det hyppigt forekommende tumorlysesyndrom er væsentlig for prognosen.

et af målene fremover er at undgå behandlingsrelaterede toksiske dødsfald, men fortsat bevare den høje frekvens af komplet remission og langtidsoverlevelse. Overvejelserne går derfor på, om man kan reducere lidt på behandlingsintensiteten, hvis der er tale om begrænset sygdom (stadium I) og normal P-LDH [14]. Der synes ikke at være indikation for autolog stamcelletransplantation ved første komplette remission. Resultaterne her er identiske med resultaterne af intensiv kemoterapi alene, og der var flere toksiske dødsfald i grupperne, som blev stamcelletransplanteret [23, 26]. Behandling af BL hos aidspatienter bør foregå i et tæt samarbejde mellem infektionsmedicinsk og hæmatologisk afdeling mhp. optimering af den antiretrovirale behandling.

Ved recidiv eller behandlingsrefraktært BL er der ingen sikker dokumentation for den optimale behandling hos voksne patienter. Generelt er der enighed om, at autolog eller allogene stamcelletransplantation bør forsøges efter *salvage*-kemoterapi, forudsat at lymfomet er kemoterapifølsomt. Der er således behov for randomiserede, prospektive multicenterundersøgelser hos voksne patienter med relaps eller refraktært BL for at få afklaret den bedste behandling til denne gruppe patienter, hvor prognosen er særdeles dårlig.

KORRESPONDANCE: Per Boye Hansen, Hæmatologisk Afdeling, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev. E-mail: peboha01@heh.regionh.dk

ANTAGET: 14. juli 2011

FØRST PÅ NETTET: 29. august 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: a proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994;84:1361-92.
- Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. *Br J Surg* 1958;46:218-23.
- Leocani L, Raphael M, Stein H et al. Burkitt lymphoma. I: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al, red. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: WHO PRESS, 2008:262-4.
- Magrath IT. African Burkitt's lymphoma: history, biology, clinical features, and treatment. *Am J Hematol Oncol* 1991;13:222-46.
- Wright DH. Burkitt's lymphoma: a review of the pathology, immunology and possible aetiological factors. I: Sommers SC, red. *Pathology Annual*. New York: Appelton-Century-Croft, 1971.
- Ziegler JL, Bluming AZ, Morrow RH et al. Central nervous system involvement in Burkitt's lymphoma. *Blood* 1970;36:718-28.
- Magrath IT, Mugerwa J, Bailey I et al. Intracerebral Burkitt's lymphoma: pathology, clinical features and treatment. *Quart J Med* 1974;43:489-509.
- Magrath IT, Sariban E. Clinical features of Burkitt's lymphoma in the USA. *IARC Sci Publ* 1985;60:119-27.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1.
- Hamilton-Dutoit SJ, Raphael M, Audoin J et al. In situ demonstration of Epstein-Barr virus in small RNAs (EBER 1) in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas: correlation with tumor morphology and primary site. *Blood* 1993;85:619-24.
- Lim ST, Karim R, Tulpule A et al. Prognostic factors in HIV-related diffuse large-cell lymphoma: before versus after highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:8477-82.
- Boerma EG, Siebert R, Kluijn PM et al. Translocations involving 8q24 in Burkitt lymphoma and other malignant lymphomas: a historical review of cytogenetics in light of today's knowledge. *Leukemia* 2009;23:225-34.
- Bellan C, Stefano L, Giulia DF et al. Burkitt lymphoma versus diffuse large B-cell lymphoma: a practical approach. *Hematol Oncol* 2010;28:53-6.
- Magrath I, Adde M, Shad A et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996;14:925-34.
- Mead GM, Sydes MR, Walewski J et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom lymphoma group LY06 study. *Ann Oncol* 2002;13:1264-74.
- Lacasse A, Howard O, Lib S et al. Modified magrath regimens for adult with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma* 2004;45:761-7.
- Wang ES, Straus DJ, Teruja-Feldstein J et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamid, etoposid, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003;98:1196-205.
- Mohamedhai SG, Sipson K, Marafioti T et al. Rituximab in combination with CODOX-M/IVAC: a retrospective analysis of 23 cases of non-HIV related B-cell non-Hodgkin lymphoma with proliferation index >95%. *Br J Haematol* 2011;152:175-81.
- Maruyama D, Watanabe T, Maeshima AM et al. Modified cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate (CODOX-M)/ifosfamid, etoposid, and cytarabine (IVAC) therapy with or without rituximab in Japanese adult patients with Burkitt lymphoma (BL) and B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and BL. *Int J Hematol* 2010;92:732-43.
- Attarbaschi A, Dworzak M, Steiner M et al. Outcome of children with primary resistant or relapsed non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia after intensive first-line treatment: a population-based analysis of the austrian cooperative study group. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:70-6.
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;7:1540-5.
- Griffen TC, Weitzman S, Weinstein H et al. A study of rituximab and ifosfamid, carboplatin, and etoposid chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:177-81.
- Sweetenham JW, Pearce R, Taghipour G et al. Adult Burkitt's and Burkitt-like non-Hodgkin's lymphoma – outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in first remission or relapse: results from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1996;14:2465-72.
- Gross TG, Hale GA, He W et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:223-30.
- Dansk lymfomgruppe. Årsrapport 2009. www.lymphoma.dk (2. maj 2011).
- Nademanee A, Molina A, O'Donnell MR et al. Results of high-dose therapy and autologous bone marrow/stem cell transplantation during remission in poor-risk intermediate- and high-grade lymphoma: international index high and intermediate risk group. *Blood* 1997;90:3844-52.



NØDHJÆLPSORGANISATION

Apparater til manuel måling af blodtryk søges af en nødhjælpsorganisation til brug i tredjeverdenslande i Afrika (Togo, Gambia og Kenya), hvor de har hårdt brug for dem.

Kontakt *Valdemar Søndergaard*, Næstved. Tlf. 40 45 98 17. E-mail: vars@stofanet.dk