

Burkitt Lymphoma

Krisna Murti

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya/Rumah Sakit Dr. Moehammad Hoesin, Jl.Jend. Sudirman KM 3.5 Palembang30126, Indonesia

E-mail: krisna.arinafril@daad-alumni.de

Abstrak

Burkitt lymphoma merupakan keganasan limfosit B yang agresif. Diagnosa tepat BL memerlukan kelengkapan sarana laboratorium yang lengkap, karena morfologi BL dapat menyerupai limfoma agresif lainnya. Ditemukan tiga varian BL yang tersebar sesuai dengan kondisi geografi. Sel-sel BL membelah dengan cepat sehingga memerlukan pengobatan segera. Regimen intensif dapat membantu remisi pasien BL namun cara ini sering menimbulkan efek toksik yang sulit di toleransi oleh pasien.

Kata kunci: Burkitt lymphoma, limfosit B, tiga varian, cepat membelah, agresif, regimen intensif

Abstract

Burkitt lymphoma is an aggressive lymphocyte B malignancy. Morphologically BL is similar to other aggressive lymphomas, hence exact diagnosis is necessary. To afford this the need for adequate equipment and chemical reagents are important. The three variants of BL are distributed geographically. Treatment of BL is intensive and should be quickly administered because of the doubling time of tumor cells is very rapid. Intensive regimens are commonly useful though toxic effects are raised which is mostly intolerable.

Keywords: Burkitt lymphoma, B lymphocyte, three variants, rapid doubling time, aggressive, intensive regimen

1. Pendahuluan

Dennis Burkitt, seorang ahli bedah asal Irlandia pertama kali mengamati tumor-tumor yang berhubungan dengan sarkoma yang tumbuh pada rahang anak-anak di Afrika¹. Sarkoma ini selanjutnya dikenali sebagai salah satu bentuk dari limfoma dan dikenal sebagai Burkitt lymphoma (BL)²⁻³. BL adalah *Non-Hodgkin Lymphoma* (NHL) yang merupakan neoplasma sel limfosit B matur dan termasuk limfoma agresif⁴. Belum ada data yang jelas tentang insiden jenis limfoma ini di Indonesia terutama karena keterbatasan alat dan bahan

laboratorium yang dibutuhkan untuk menegakkan diagnosis BL pada sebagian besar senter patologi anatomi.

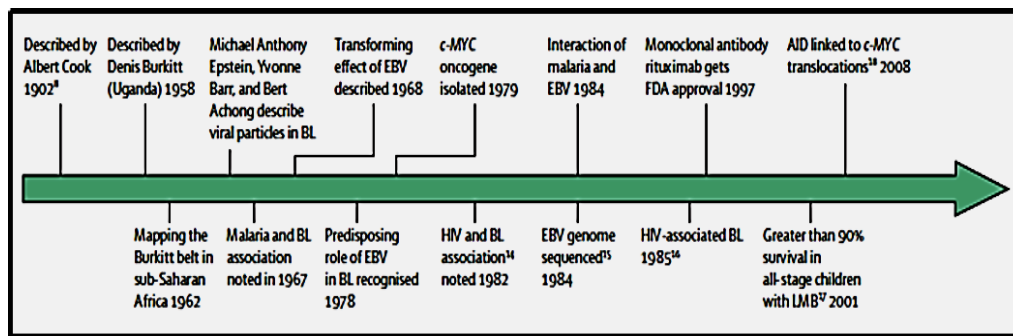
Burkitt lymphoma merupakan keganasan limfosit B yang dapat disembuhkan dan pertama kali dikenal berhubungan dengan HIV⁵⁻⁶. BL juga adalah salah satu tumor limfoid yang ditandai dengan translokasi kromosom, terutama translokasi pada *MYC* yang merupakan karakteristik BL⁷⁻⁸. BL berperan penting dalam mekanisme karsinogenesis dan limfomagenesis⁹. Beberapa studi menemukan bahwa BL kemungkinan besar berasal dari limfosit B pada germinal senter (GC)¹⁰⁻¹¹.

2. Pembahasan

Epidemiologi

Berdasarkan perbedaan pada gambaran klinis, morfologi dan sifat biologi, BL mempunyai 3 varian¹². Di Papua New Guinea dan area yang disebut *The Lymphoma Belt* di Afrika, varian endemik (eBL) paling banyak ditemukan terutama pada anak-anak.^{1,3,13} Tipe sporadik (sBL) tersebar di seluruh dunia dan paling banyak dijumpai pada anak-anak dan dewasa^{5,14}. *Immunodeficiency-associated* BL merupakan suatu sub-tipe yang berhubungan dengan infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV), juga keadaan imunosupresi lainnya seperti *inherited immunodeficiency*⁵ dan *post-*

*transplant recipients*¹⁵. Namun BL lebih sering terjadi pada penderita AIDS dibandingkan pada *immunosuppressed transplant recipients*¹⁶, mengindikasikan bahwa imunosupresi sendiri tidak cukup untuk menyebabkan keganasan dan menjadi BL¹⁷. Epstein Barr Virus (EBV) and malaria merupakan *co-factors* BL^{3,13}. Di Afrika kebanyakan kasus BL berhubungan dengan EBV, namun, di USA, EBV ditemukan hanya pada hampir 20% kasus sBL dan sekitar 50% BL yang berhubungan dengan AIDS¹⁶. BL menjadi titik awal pengembangan pengetahuan limfomagenesis (Gambar 1) dan menginspirasi penelitian tumorigenesis di seluruh dunia⁹.



Gambar 1. Sejarah perkembangan pengetahuan BL. Sejak awal abad 20 tumor pada rahang telah dikenali. Pengetahuan tentang tumorigenesis semakin meluas dengan kemajuan teknologi molekuler yang berhubungan dengan epidemiologi, faktor resiko dan pengobatan BL. BL=Burkitt's lymphoma. EBV=Epstein-Barr virus. FDA=Food and Drug Administration. AID=activation-induced deaminase. LMB=lymphoma malignant B⁹.

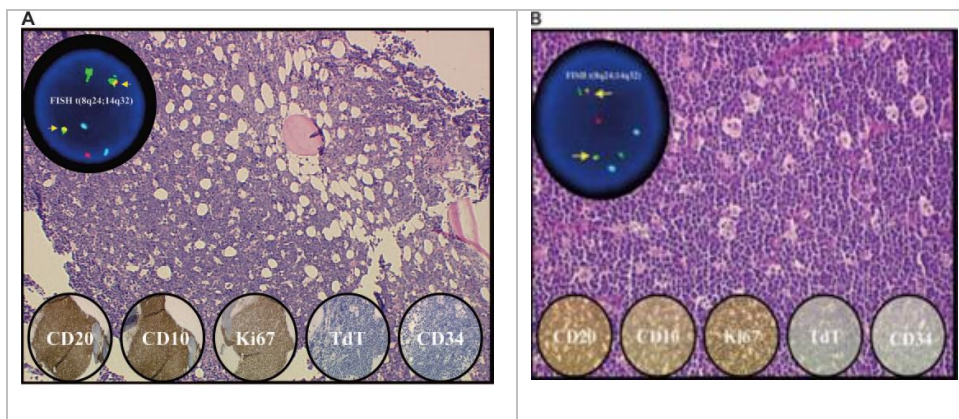
Gambaran klinik

Secara klinik BL menunjukkan gambaran yang bervariasi sesuai dengan situasi dan kondisi geografi. Di Afrika, kasus eBL paling banyak ditemukan dan mendominasi pria, kebanyakan kasus melibatkan area kepala dan leher yang meliputi rahang, tulang-tulang wajah dan lokasi lain *extra nodal* (bukan pada kelenjar getah bening), diikuti oleh keterlibatan regio perut^{1,3,18}. Sedangkan sBL paling banyak mengenai organ perut, meskipun tumor pada rahang dapat dijumpai dalam jumlah yang lebih sedikit¹⁴. Di satu sisi, tumor pada regio

abdomen paling banyak dijumpai pada pasien dewasa dengan *immunodeficiency-related BL*¹⁹.

Morfologi

Secara histologi, BL terdiri dari sel-sel monomorfik yang uniform, tersebar difus, mempunyai ukuran medium dengan inti bulat, banyak anak inti, sitoplasma sedikit dan basofilik (Gambar 2A dan B). Sel-sel tumor memperbanyak diri secara cepat, yang dapat dilihat dengan *proliferation index* Ki67 mendekati 100%^{19,20}.



Gambar 2. Morfologi dan pulasan imunohistokimia spesifik pada BL di sum-sum tulang (A) dan kelenjar getah bening (B). Gambaran histologi BL terdiri dari sel-sel ukuran medium, monomorfik dengan inti bulat, anak inti multipel dan sitoplasma basofilik relatif banyak. Gambaran khas starry sky terbentuk karena sebaran banyak makrofag yang memakan badan-badan apoptotik sel-sel tumor. Sel-sel BL biasanya mengekspresikan CD20⁺, CD10⁺, BCL2⁻, BCL6⁺ (tidak ditampilkan pada gambar) dan Ki67⁺ pada hampir 100% sel-sel tumor. Sedangkan ekspresi TdT dan CD34 negatif. Translokasi *MYC* ke lokus tertentu pada gen *IgH* dapat dideteksi dengan probe untuk *14q32/IgH* (hijau), *8q24/MYC* (merah) dan centromere kromosom 8 (biru laut). Produk yang berfusi t(8;14)(q24;q32) warna kuning (panah)^{5,19}.

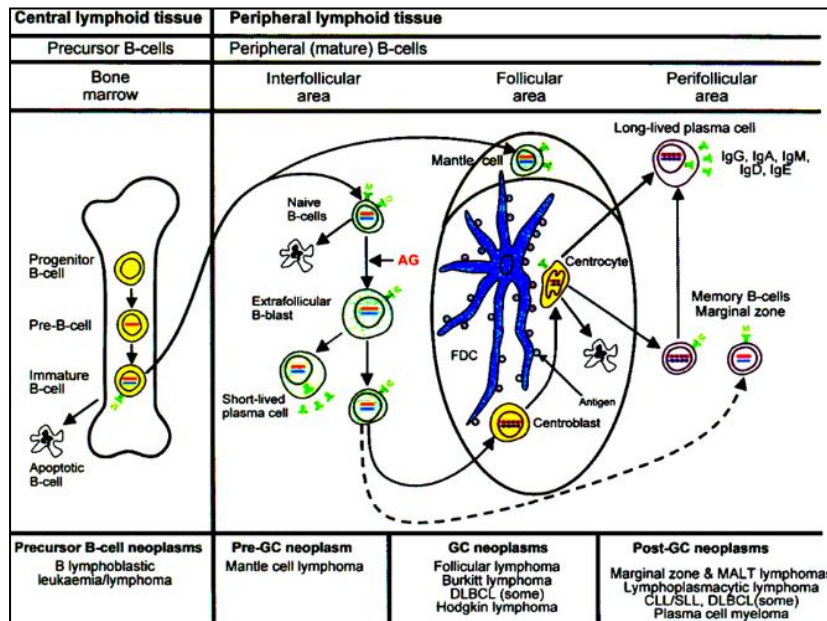
Karena tingginya laju apoptosis maka ditemukan sebaran makrofag yang memakan sel-sel tumor yang telah apoptosis dengan latar belakang banyak sel tumor dengan inti hiperkromatik sehingga menghasilkan gambaran khas disebut *starry sky* (Gambar 2A dan B), sedangkan sel-sel tumor mengekspresikan IgM, CD19, CD20, CD22, CD79a, CD10 dan BCL6, sel-sel BL tidak mengekspresikan BCL2, CD5, CD23, CD34 dan TdT^{5,19}. Analisa sitogenetik, misalnya *fluorescence in situ hybridization (FISH)* telah digunakan secara luas dalam analisa limfoma jenis agresif termasuk pada diagnose BL^{8,9,21}.

Patogenesis

B cell lymphoma (BCL), termasuk BL, berasal dari berbagai stadium diferensiasi sel B, karena itu pada umumnya, kebanyakan gambaran BCL mewakili stadium diferensiasi sel-sel B (Gambar 3)^{22, 23}. Sel-sel B pada GC mengalami ekspansi klonal melalui modifikasi DNA yang meliputi *somatic hypermutation (SHM)*, *class switch recombination (CSR)*, dan *receptor editing*. Jika dalam proses tersebut terjadi masalah misalnya terjadi

translokasi kromosom maka akan berlanjut dengan limfomagenesis²⁴.

Pada BCL, translokasi kromosom merupakan mekanisme yang terbanyak mempengaruhi aktivasi dan deregulasi *proto-oncogenes*²². Translokasi kromosom pada BCL paling banyak melibatkan *MYC* dan lokus *Ig*^{25,26}. Pada GC, *activation-induced cytidine deaminase (AID)* memfasilitasi proses *chromosomal breaks* pada lokus *MYC* selama proses SHM dan CSR²⁷. Karena ko-ekspresi AID dan c-Myc pada subset dari c-Myc⁺ sel-sel B pada GC, maka aktivasi abnormal dari AID selama transkripsi *MYC* dapat menyebabkan translokasi sel-sel B pada GC^{26,28}. Baik *MYC* dan *BCL6 (transcriptional repressor)* berperan penting pada pembentukan dan pemeliharaan sel-sel pada GC²⁷. Translokasi menyandingkan *transcriptional control elements* pada lokus *Ig* ke *MYC promoter*. Hal ini dapat menghilangkan *binding sites BCL6* ke region *MYC 5'* pada beberapa situasi dan kondisi²⁸. Karena kuatnya aktifitas *enhancer* gen *Ig* melebihi kemampuan represi *BCL6*, akan menghalangi penekanan transkripsi *MYC* oleh *BCL6* pada zona gelap dari GC²⁸.



Gambar 3. Gangguan pada perkembangan sel-sel B mengakibatkan transformasi ganas sel-sel B. Dalam perkembangannya sel-sel B mengalami beberapa proses termasuk SHM dan CSR. Proses tersebut beresiko dalam terjadinya transformasi keganasan pada sel-sel limfosit B. Kebanyakan leukemia dan BCL mempunyai fenotip mirip dengan stadium perkembangan sel-sel B sesaat sebelum terjadinya gangguan perkembangan²³.

Ekspresi MYC yang berlebihan merupakan gambaran genetik umum BL yang disebabkan translokasi MYC ke gen *Ig H*²⁹, tetapi dijumpai juga sel B dengan translokasi MYC pada orang yang tidak menderita lymphoma. Hal ini menandakan bahwa MYC sendiri tidak cukup untuk menyebabkan BL³⁰. Mutasi tambahan seperti TP53, MYC sendiri, TCF3, ID3 (inhibitor TCF3)³¹ dan CCND3³² dapat diidentifikasi pada BL. Peningkatan tonik signal reseptor sel B (BCR) melalui aktivasi TCF3 menyebabkan aktivasi *phosphatidylinositol3-OH kinase (PI3K)* pathway, yang menyebabkan survival BL bertahan. Mutasi pada TCF3 dapat juga mengaktifkan CCND3³³. *Cyclin D3* yang merupakan regulator siklus sel menjadi lebih stabil akibat mutasi CCND3 pada BL dan hal ini menyebabkan siklus sel tetap berlangsung. Karenanya mutan *cyclinD3* berkontribusi pada patogenesis BL. Secara bersamaan kolaborasi MYC dan PI3K merupakan satu hal penting pada patogenesis BL^{31,32}.

Satu studi *gene expression profiling* berhasil mengenali BL signature yang spesifik

antara lain berupa ekspresi gen-gen yang menjadi target MYC⁶. Gen-gen yang berhubungan dengan regulasi sel-sel limfosit B pada GC teridentifikasi sebagai *highly expressed*, sementara itu ekspresi gen-gen yang menjadi target dari NF-κB dan MHC complex class I semuanya menurun^{6,34}. Ekspresi *Nfkb1* di hambat pada BL dan menurun pada sebagian besar sel-sel tumor pada tikus model *Em-Myc*³⁵. Lenze dan kolega berhasil menunjukkan bahwa BL dan DLBCL merupakan dua tipe limfoma yang berbeda dengan menggunakan sistem *microRNA profiles*³⁶.

Laju pertumbuhan sel-sel BL yang cepat mengindikasikan laju apoptosis yang rendah tetapi BL sendiri mempunyai laju proliferasi tinggi yang menandakan jalur apoptosis mengalami deregulasi³⁷. Sel-sel BL juga negatif pada pemulasan dengan Bcl-2⁹. Bukti dari satu tikus model menunjukkan bahwa adanya hubungan antara MYC dan *phosphoinositide 3-kinase (PI3K) cascade* saat progresi sel-sel BL-like³².

Pengobatan

Angka survival dapat mencapai angka 90% di negara-negara maju dengan infrastruktur dan pelayanan kesehatan yang baik dan dapat dijangkau oleh masyarakatnya⁹. Sedangkan di negara-negara yang sedang berkembang, angka kesembuhan lebih rendah karena kualitas dan kuantitas pelayanan kesehatan yang masih kurang. Deteksi dan pengobatan sedini mungkin sangat penting untuk meningkatkan *survival* pasien-pasien BL³⁸. Penderita yang tidak diobati dapat meninggal dunia dalam hitungan bulan³⁴. Sel-sel BL mempunyai waktu pembelahan yang cepat^{2,19,37}. Karena itu pengobatan pasien-pasien BL harus menggunakan kemoterapi intensif dengan siklus singkat, namun efek samping sering muncul¹⁹. Rituximab, suatu antibodi monoclonal *humanized anti-CD20*, baik tunggal maupun kombinasi terbukti dapat memperbaiki angka survival pasien-pasien NHL termasuk BL^{39,40}. Salah satu cara Rituximab membunuh sel-sel tumor adalah secara *cross-linking* CD20⁴¹.

Penanganan pasien BL meliputi regimen *CHOP-like* berupa cyclophosphamide, mitoxantrone, vincristine and prednisone atau CNOP^{42,43}. Sampai saat ini berbagai modifikasi protokol terapi kombinasi dipakai dalam pengobatan NHL termasuk BL^{19,40,44}. Salah satu pilihan adalah regimen intensif yang disebut sebagai regimen Berlin–Frankfurt–Münster⁴⁵ berupa; cyclophosphamide, doxorubicin, methotrexate dosis tinggi atau ifosfamide, etoposide, and cytarabine dosis tinggi⁴⁶. Regimen lain adalah kombinasi regimen intensif dengan *autologous stem-cell transplantation*⁶.

Satu grup studi mengaplikasikan protokol *a low intensity-combination chemotherapy* yang terdiri dari etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin dan Rituximab (EPOCH-R) dan memberikan hasil yang lebih baik bagi pasien sBL dan *immunodeficiency-associated* BL dewasa⁴⁰. Sementara grup lainnya memberikan kemoterapi kombinasi CODOX-M/IVAC-Rituximab pada pasien BL dengan positif-HIV

menunjukkan tidak ada peningkatan toksisitas, kombinasi ini bahkan menunjukkan peningkatan survival pasien secara signifikan⁴⁷.

3. Kesimpulan

Burkitt lymphoma adalah keganasan berasal dari limfosit B dan merupakan tonggak sejarah pengembangan pengetahuan limfomagenesis serta menginspirasi penelitian tumorigenesis di seluruh dunia. Tumor ini mempunyai tiga varian sesuai dengan kondisi geografi serta morfologi yang mirip dengan limfoma agresif lain sehingga memerlukan pemeriksaan akurat untuk menegakkan diagnosa BL. Sel-sel tumor BL mempunyai waktu pembelahan singkat dan bersifat agresif sehingga memerlukan regimen terapi intensif. Dengan penanganan cepat dan tepat penyakit ini bisa disembuhkan.

Daftar Acuan

1. Burkitt D. A sarcoma involving jaws in African children. *Br J Surg* 1958; 46: 218–223.
2. O’Conor GT. Malignant lymphoma in African children. II. A pathological entity. *Cancer* 1961; 14: 270–283.
3. Burkitt DP. The discovery of Burkitt’s lymphoma. *Cancer* 1983; 51: 1777-1786.
4. Sevilla DW, Gong JZ, Goodman BK, Buckley PJ, Rosoff P, Gockerman JP, et al. Clinicopathologic findings in high-grade B-cell lymphomas with typical Burkitt morphologic features but lacking the MYC translocation. *Am J Clin Pathol* 2007;128:981-991.
5. Ferry JA. Burkitt’s lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Oncologist* 2006; 11: 375–383.
6. Dave SS, Fu K, Wright GW, Lam LT, Kluin P, Boerma EJ, et al. Molecular diagnosis of Burkitt’s lymphoma. *N Engl J Med* 2006; 354: 2431-2442.
7. Zech L, Haglund U, Nilsson K, Klein G. Characteristic chromosomal abnormalities in biopsies and lymphoid-cell lines from

- patients with Burkitt and non-Burkitt lymphomas. *Int J Cancer* 1976; 17: 47-56.
8. Jaffe ES, Pittaluga S. Aggressive B-cell lymphomas: a review of new and old entities in the WHO Classification. Hematology. *Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 506–514.
 9. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, Newton R, Jackson G, Menon G, et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet* 2012; 379: 1234–1244.
 10. Tamaru J, Hummel M, Marafioti T, Kalvelage B, Leoncini L, Minacci C et al. Burkitt's lymphomas express VH genes with a moderate number of antigen-selected somatic mutations. *Am J Pathol* 1995; 147: 1398-1407.
 11. Klein U, Klein G, Ehlin-Henriksson B, Rajewsky K, Kuppers R. Burkitt's lymphoma is a malignancy of mature B cells expressing somatically mutated V region genes. *Mol Med* 1995; 1: 495-505.
 12. Leoncini L, Raphael M, Stein H, Harris NL, Jaffe ES, Kluin PM. Burkitt lymphoma. In Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. *WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissue*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008: 262-264.
 13. van den Bosch CA. Is endemic Burkitt's lymphoma an alliance between three infections and a tumour promoter? *Lancet Oncol* 2004; 5: 738–746.
 14. Shapira J, Peylan-Ramu N. Burkitt's lymphoma. *Oral Oncol* 1998; 34: 15-23.
 15. Gong JZ, Stenzel TT, Bennett ER, Lagoo AS, Dunphy CH, Moore JO, et al. Burkitt lymphoma arising in organ transplant recipients: a clinicopathologic study of five cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 818–827.
 16. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 1991; 337: 805–809.
 17. Schulz TF, Boshoff CH, Weiss RA. HIV infection and neoplasia. *Lancet* 1996; 348: 587–591.
 18. Walusansa V, Okuku F. Burkitt lymphoma in Uganda, the legacy of Denis Burkitt and an update on the disease status. *Br J Haematol* 2012; 156: 757–760.
 19. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 2004; 104: 3009-3020.
 20. Bellan C, Lazzi S, De Falco G, Nyongo A, Giordano A, Leoncini L, et al. Burkitt's lymphoma: new insights into molecular pathogenesis. *J Clin Pathol* 2003; 56: 188–193.
 21. Ott G, Rosenwald A, Campo E. Understanding-driven aggressive B-cell lymphomas: pathogenesis and classification. *Blood* 2013; 122: 575-583.
 22. Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2003; 362: 139–146.
 23. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Campo E, Pileri SA, Swerdlow SH. Introduction and overview of the classification of the neoplasms. In Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. *WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissue*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008: 158-166.
 24. Küppers R, Klein U, Leohansmann M, Rajewsky K. Cellular origin of human B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 1999; 341: 1520-1529.
 25. Küppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 251–262.
 26. Nussenzweig AN, Nussenzweig MC. Origin of chromosomal translocations in lymphoid cancer. *Cell* 2010; 141: 27–38.
 27. Calado DP, Sasaki Y, Godinho SA, Pellerin A., Köchert K., Sleckman BP, et al. The cell-cycle regulator c-Myc is essential for the formation and maintenance of germinal centers. *Nat Immunol* 2012; 13: 1092-1101.
 28. Dominguez-Sola D, Victora GD, Ying CY, Phan RT, Saito M, Nussenzweig MC, et al. The proto-oncogene MYC is

- required for selection in the germinal center and cyclic reentry. *Nat Immunol* 2012; 13: 1083-1092.
29. Sánchez-Beato M, Sánchez-Aguilera A, Piris MA. Cell cycle deregulation in B-cell lymphomas. *Blood* 2003; 101: 1220-1235.
 30. Janz S, Potter M, Rabkin CS. Lymphoma and leukemia associated chromosomal translocations in healthy individuals. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 36: 211-223.
 31. Schmitz R, Young RM, Ceribelli M, Jhavar S, Xiao W, Zhang M, et al. Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics. *Nature* 2012; 490: 116-120.
 32. Sander S, Calado DP, Srinivasan L, Köchert K, Zhang B, Rosolowski M, et al. Synergy between PI3K signaling and MYC in Burkitt lymphomagenesis. *Cancer Cell* 2012; 22: 167-179.
 33. Schmitz R, Ceribelli M, Pittaluga S, Wright G, Staudt LM. Oncogenic mechanisms in Burkitt lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4.
 34. Hummel M, Bentink S, Berger H, Klapper W, Wessendorf S, Barth TFE, et al. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med* 2006; 354: 2419-2430.
 35. Keller U, Nilsson JA, Maclean KH, Old JB, Cleveland JL. Nfkb1 is dispensable for Myc-induced lymphomagenesis. *Oncogene* 2005; 24: 6231-6240.
 36. Lenze D, Leoncini L, Hummel M, Volinia Liu CG, Amato T, De Falco G, et al. The different epidemiologic subtypes of Burkitt lymphoma share a homogenous micro RNA profile distinct from diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2011; 25: 1869-1876.
 37. Kalungi S, Wabinga H, Bostad L. Expression of apoptosis associated proteins Survivin, Livin and Thrombospondin-1 in Burkitt lymphoma. *APMIS* 2012; 121: 239-245.
 38. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2012; 380: 848-857.
 39. Jazirehi AR, Vega MI, Bonavida B. Development of rituximab-resistant lymphoma clones with altered cell signaling and cross-resistance to chemotherapy. *Cancer Res.* 2007; 67: 1270-1281.
 40. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin RNM, Steinberg SM, Cole D, Grant C, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Eng J Med* 2013; 369: 1915-1925.
 41. Bonavida B, Vega MI. Rituximab-mediated chemosensitization of AIDS and non-AIDS non-Hodgkin's Lymphoma. *Drug Resist Updat.* 2005; 8: 27-41.
 42. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328: 1002-1006.
 43. Vose JM, Weisenburger DD, Lynch JC, Bierman PJ, Chan JC, Bast M, et al. CNOP for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the Nebraska Lymphoma Study Group experience. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 799-804.
 44. Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ. Population-based prognostic factors for survival in patients with Burkitt lymphoma an analysis from the surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer* 2013; 119: 3672-3679.
 45. Pees HW, Radtke H, Schwamborn J, Graf N. The BFM-protocol for HIV-negative Burkitt's lymphomas and L3 ALL in adult patients: a high chance for cure. *Ann Hematol* 1992; 65: 201-205.
 46. Magrath I, Adde M, Shad A, Venzon D, Seibel N, Gootenberg J, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996; 14: 925-934.