

## Linfoma de Burkitt: el tumor pediátrico más frecuente en África

C. Mata Fernández

Sección de Oncohematología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil «Gregorio Marañón». Madrid

### Resumen

El linfoma de Burkitt supone casi un 40% de los linfomas no hodgkinianos en la infancia. Se reconocen tres variantes clínicas: asociado a inmunodeficiencia, esporádico y endémico, propio del África ecuatorial. Éste es el tumor pediátrico más frecuente en África ecuatorial, en cuya etiopatogenia actúan como cofactores la infección por el virus de Epstein-Barr y la malaria. Presenta diferencias clínicas y moleculares con los casos esporádicos, como la característica afectación de los huesos de la cara (principalmente de la mandíbula, seguida de la órbita), la mayor frecuencia de afectación del sistema nervioso central, de las glándulas salivales y del tiroides, y la menor frecuencia de infiltración de la médula ósea. El tratamiento se basa en quimioterapia combinada, y en el tratamiento inicial es crucial la prevención del síndrome de lisis tumoral. Los resultados del linfoma de Burkitt esporádico y endémico son superponibles, respecto a las tasas de respuesta, recaídas y supervivencia.

### Palabras clave

Linfoma de Burkitt, linfoma de Burkitt endémico, linfoma no hodgkiniano, enfermedad venooclusiva hepática, virus de Epstein-Barr

### Introducción

Casi el 40% de los linfomas no Hodgkin en la infancia son linfomas de Burkitt o una de sus variantes. Este linfoma, clasificado como linfoma de células pequeñas no hendidas en la Working Formulation, fue descrito por primera vez por Dennis Burkitt durante sus estudios en Uganda en la década de los cincuenta. El tumor se mostró endémico en África ecuatorial, donde suponía la mitad de los cánceres en la infancia. Estudios posteriores revelaron en Europa y Norteamérica un tumor con rasgos histológicos indistinguibles del linfoma de Burkitt, descrito ya en toda la geografía. Como resultado de ello, se reconocen tres variantes clínicas del linfoma de Burkitt, según el área geográfica y el estado inmunitario del paciente: a) asociado a inmunodeficiencia, observado en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH),

### Abstract

*Title:* Burkitt's lymphoma. The most common paediatric tumour in Africa

Burkitt's lymphoma accounts for nearly 40% of the non-Hodgkin's lymphomas in childhood. There are three recognised clinical variants of Burkitt's lymphoma: Burkitt's lymphoma associated with immunodeficiency, sporadic Burkitt's lymphoma and endemic Burkitt's lymphoma, from Equatorial Africa. This is the paediatric tumour most frequent in Equatorial Africa, in the etiopathogeny of which the infection caused by the Epstein Barr virus and malaria act as co-factors. It shows clinical and molecular differences compared to the sporadic cases, such as: the characteristic involvement of the bones of the face, mainly the jaw followed by the eye socket; the greater frequency of the involvement of the central nervous system, of the salivary glands and of the thyroid glands; and the lesser frequency of the infiltration of the bone marrow. The treatment is based on combined chemotherapy, with the prevention of the tumour lysis syndrome being crucial in the initial treatment. The results of the sporadic and endemic Burkitt's lymphoma are superimposable with regard to the rates of response, relapse and survival rates.

### Keywords

Burkitt's lymphoma, endemic Burkitt's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, hepatic veno-occlusive disease, Epstein-Barr virus

a veces como primera manifestación de la enfermedad; b) esporádico, y c) endémico, propio del África subsahariana y de Papúa-Nueva Guinea. Este último, aunque morfológicamente indistinguible del esporádico, presenta una serie de características clínicas y biológicas propias, de las que vamos a hablar a continuación.

Se presenta el caso de un niño africano de 7 años de edad, afectado por linfoma de Burkitt, con una gran masa mandibular izquierda y con infiltración del sistema nervioso central (SNC) en el momento del diagnóstico.

### Caso clínico

Niño de 7 años de edad, procedente de Guinea Ecuatorial, que llega a nuestro país ayudado por una organización no gubernamental.

mental, e ingresa inmediatamente en nuestro hospital (el 1 de marzo de 2008) para establecer el diagnóstico y el tratamiento de una masa mandibular izquierda de gran tamaño, que borra el ala nasal izquierda, lateraliza la boca y deforma completamente la cara. El crecimiento de esta masa había comenzado 4-5 meses antes, y en los últimos 3 meses presentaba una continua secreción purulenta con coágulos sanguíneos por la boca. También presentaba fiebre vespertina y sudoración nocturna de 2 meses de evolución. El único tratamiento fue paracetamol de forma ocasional (una vez al día) por falta de medios, ya que la casa del paciente se encontraba en un área rural y sólo había acudido en una ocasión a un hospital cercano, donde no le habían podido efectuar ningún diagnóstico ni tratamiento, tan sólo una analítica en la que mostraba anemia (hemoglobina de 8 g/dL) y signos de infección. La pérdida de peso no se pudo concretar. No presenta dificultad respiratoria, excepto un ronquido en decúbito con posible apnea obstructiva del sueño. El habla era muy dificultosa en el último mes y medio, aunque podía ingerir alimentos sólidos.

Entre los antecedentes personales, cabe destacar que en los últimos 2 años refiere un ennegrecimiento de las piezas dentales de la mandíbula izquierda, algunas de las cuales se han caído, así como varios episodios de fiebre palúdica.

Entre los antecedentes familiares, cabe mencionar que su madre está sana (G4A0P4); no constan datos del padre. El paciente tiene dos hermanos, de 4 años y 10 meses, sanos; otro falleció a los 5 meses de edad por causa desconocida.

En la exploración muestra una gran palidez cutaneomucosa y una masa de gran tamaño en la región mandibular, dura, que se extiende hacia la región preauricular y, anteriormente, hasta el ala nasal izquierda, con deformación de la hemicara y desplazamiento de la boca. Presenta una mínima ulceración cutánea en la piel a tensión.

En la visión lateral se aprecia una gran prominencia de la masa, inferior, posterior y anteriormente. Al explorar la boca se observa una masa que protruye en toda la mucosa yugal izquierda y se extiende posteriormente, sin poder visualizarse la úvula; la mucosa se encuentra ulcerada en tres áreas de 2-3 cm cada una, con un fondo ennegrecido y purulento. Presenta una secreción bucal hemática purulenta. Se constata la falta de varias piezas dentales en el área correspondiente a la masa, y el resto están ennegrecidas. Se aprecian pequeñas adenopatías no adheridas en las cadenas laterocervicales derechas, así como adenopatías inguinales y axilares bilaterales menores de 1 cm. ACP: taquicardia (110 lat/min). Soplo sistólico I/VI. MVF. El abdomen estaba blando y depresible, sin esplenomegalia. El hígado se situaba a 2-3 cm bajo el reborde costal. El resto de la exploración física y la exploración neurológica fueron normales. La movilidad ocular estaba conservada y era espontánea.

Las exploraciones complementarias realizadas en el momento del diagnóstico fueron las siguientes:

- Hemograma: hemoglobina 5,1 g/dL, hematocrito 17,6%, VCM 70, HCM 20, plaquetas 789.000; leucocitos 14.600 (N 54%, L 33%, M 7,5%, E 4,4%).

- Coagulación: fibrinógeno 789; resto normal.
- Bioquímica: LDH 589, albúmina 3,2; proteína C reactiva 4,4; resto normal.
- Gota gruesa negativa. Antígeno positivo para *Plasmodium falciparum* (parasitemia <0,01%).
- Tomografía computarizada (TC) torácica con contraste intravenoso: sin alteraciones patológicas.
- Radiografía de la mandíbula: gran masa de partes blandas en la rama izquierda del maxilar inferior, que parece englobar fundamentalmente la porción vertical, con extensa lisis de ésta; presencia de imágenes aéreas en la masa de partes blandas que la engloba.
- Resonancia magnética (RM) de cara/cuello: masa hemifacial izquierda de gran tamaño, con epicentro en el espacio masticador supra/infracigomático de 15 × 10 × 11 cm, con significativa destrucción ósea y obstrucción de la vía respiratoria, con extensión a múltiples espacios cervicales suprahioideos, infraorbitaria, nasal e intracraneal, un área de gran ulceración central y fistulización a la cavidad oral, y componente sólido periférico. La imagen orienta a un rhabdomioma como primer diagnóstico, y es más improbable un PNET o un linfoma.
- Hemocultivo, urocultivo y Mantoux negativos.
- Líquido cefalorraquídeo (LCR) (citometría de flujo): población muy escasa de inmunofenotipo compatible con infiltración por su enfermedad de base.

Tras la recogida de hemocultivos y cultivos periféricos, se inicia tratamiento antibiótico con amoxicilina-clavulánico y clindamicina, y quinina más clindamicina como tratamiento antipalúdico. Asimismo, se realiza tratamiento sintomático, incluida una transfusión de concentrado de hematies.

Pocos días después se añade tratamiento con albendazol, dada la presencia de una parasitosis por *Strongyloides stercoralis*, *Trichiuris trichiura* y *Ascaris lumbricoides* (incluso se recogen dos áscaris que salen por fosas nasales). También se inicia tratamiento tóxico con nistatina por el aislamiento de *Candida albicans* y *C. tropicalis* en el exudado bucal. Se descarta la presencia de esquistosomiasis, sífilis e infección por el VIH, inmunoglobulina (Ig) G para el virus de Epstein-Barr (VEB) positivo e IgM para el VEB negativo.

Se realiza una biopsia tumoral abierta en el quirófano, junto con la colocación de *port-a-cath* y aspirado-biopsia de la médula ósea, tras lo cual se inicia tratamiento empírico con corticoides a la espera del resultado. El estudio histológico de la masa muestra una colonización masiva por una proliferación difusa de células de talla media, núcleo redondeado irregular y citoplasma escaso y basófilo. Se aprecia una imagen en cielo estrellado y numerosas mitosis. El perfil inmunohistoquímico de estas células es compatible con el linfoma de Burkitt: CD45/CD20/CD79a/CD43/CD99/CD10/Bcl6/ p53(+), y el estudio FISH en la médula ósea es característico de éste: t:8,14 (un 86% de células positivas); la tasa de proliferación celular (ki67) era del 100%. El estudio de la médula ósea descarta la afectación linfomatosa de ésta.

Se inicia tratamiento para el linfoma de Burkitt grupo C según el protocolo SHOP (por afectación neuromeningea), y en la punción lumbar diagnóstico-terapéutica se observa una población de células escasa por citología, de aspecto blástico, y por citometría de flujo un inmunofenotipo compatible con infiltración dada la enfermedad de base del paciente. En los 3 días siguientes al inicio del tratamiento no se observan signos clínicos de disminución del tumor ni analíticos de lisis tumoral (salvo un discreto aumento del ácido úrico), por lo que tras confirmar por inmunohistoquímica que el tumor es CD20(+) se añade al tratamiento rituximab (anti-CD 20), en una dosis semanal de 375 mg/m<sup>2</sup> (con un total de 4 dosis). En los 2 días siguientes se observa una disminución subjetiva de la tumoración que se constata en la RM (a los 7 días del inicio del tratamiento la masa ha disminuido de tamaño, a 12,9 × 6,8 × 8,2 cm). Desde el punto de vista clínico, el paciente está estable, con neutropenia severa pero afebril. Tras la prefase COP (vincristina, ciclofosfamida, prednisolona y triple intratecal) se continúa con la inducción en el día +8 del tratamiento (vincristina, metotrexato en altas dosis y rescates con ácido fólico, ciclofosfamida, adriamicina y prednisolona, así como 3 triples intratecales), y el paciente inicia progresivamente colestasis hepática con aumento de bilirrubina y gammaglutamil transpeptidasa (GGT), sin el aumento proporcional de las transaminasas (que cabría esperar por el tratamiento con metotrexato). Se realiza una ecografía abdominal para descartar una candidiasis visceral, en la que se pone de manifiesto una hepatomegalia sin signos de candidiasis. Se sustituye progresivamente la nutrición parenteral por enteral para preservar la función hepática y se inicia tratamiento con ácido ursodesoxicólico.

Una semana después de la primera dosis, el paciente recibe una segunda dosis de rituximab. Pocas horas después ingresa en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) con un cuadro de sepsis, neutropénico y febril, por lo que precisa soporte inotrópico y oxigenoterapia. Se recogen nuevos hemocultivos de lisis, gota gruesa para descartar una recidiva de *Plasmodium*, que es negativa, y se inicia antibioterapia de amplio espectro con meropenem. Se confirma la presencia de sepsis por tres gérmenes gramnegativos en la vía central y periférica (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Providentia stuartii*), pero no de origen central, sensibles a meropenem, al cual se añade tobramicina por ser la pseudomona sensible a ésta. La hiperbilirrubinemia directa continúa ascendiendo, manteniéndose las transaminasas normales, y sólo se aprecia un ligero aumento de GGT. Ante la poca efectividad del ácido ursodesoxicólico y la sospecha de enfermedad venooclusiva hepática (hiperbilirrubinemia severa, hepatomegalia dolorosa, pese a no presentar factores desencadenantes conocidos), se instauran medidas específicas y se inicia tratamiento con defibrotide como pauta específica. Desde su ingreso en la UCIP a causa de la sepsis, presenta hematemesis continuas y melenas en aumento, así como una gran distensión abdominal. Precisa transfusiones de concentrados de hematíes y plaquetas, casi diariamente, y no se observa coagulopatía en la analítica. Clínicamente, requiere grandes medidas de soporte hemodinámico.

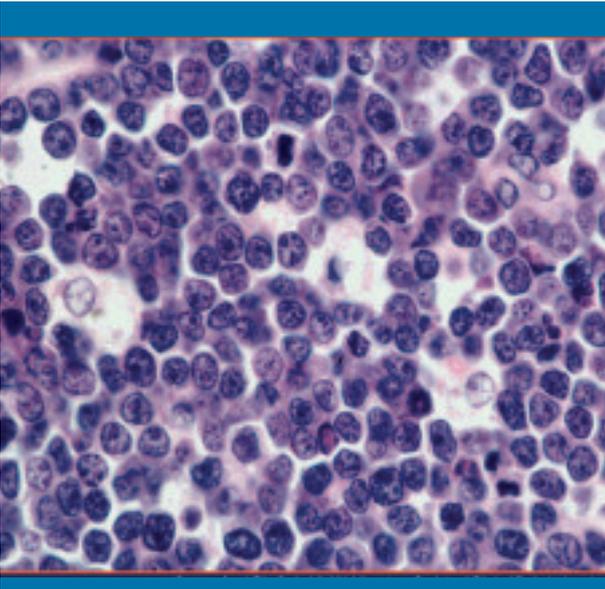
co. En la ecografía digestiva se observan asas intestinales con pared disecada y coágulos intraluminales, y en el área hepática una lenta velocidad de flujo en el árbol portal intrahepático, así como en toda el área esplenoportal, y signos de aumento de resistencias periféricas, compatible con enfermedad venooclusiva hepática establecida. El paciente fallece a los 28 días de su ingreso por una parada cardiorrespiratoria secundaria a un sangrado digestivo incontrolable. No se realiza necropsia.

## Discusión

El linfoma de Burkitt es el tumor pediátrico más frecuente en África ecuatorial. Aunque la malaria y la infección por el VEB son cofactores conocidos en la génesis del linfoma de Burkitt endémico (igual que la inmunodeficiencia y las mutaciones espontáneas lo son en los otros dos subtipos de linfoma de Burkitt), en la actualidad se investiga cuál es el mecanismo exacto de contribución de estos factores. Se ha postulado que la infección primaria por el VEB inmortaliza gran número de linfocitos B y que la malaria severa por *P. falciparum* conduce a una intensa respuesta del huésped con proliferación principalmente de los linfocitos B infectados por el VEB; el gran aumento de estos linfocitos B ofrece la oportunidad de que emerjan alteraciones citogenéticas que involucran al gen *c-myc*, lo que conduce a la proliferación descontrolada de estas células<sup>1,2</sup>. Se han estudiado factores ambientales, como las características de la familia y de la casa, y se ha encontrado con más frecuencia el linfoma de Burkitt endémico en familias no monogámicas, con un padre fallecido y en los hermanos más pequeños (Raine, 2008), así como en áreas rurales con menores niveles de asistencia<sup>3</sup>.

Microscópicamente, el tumor se caracteriza por células pequeñas-medianas con escaso citoplasma basófilo vacuolado, núcleo redondo-ovoideo con nucléolos basófilos prominentes (figura 1). Se corresponden con células de morfología L3 de la FAB (French-American-British Convention for Classification of Acute Leukaemia). La expresión del antígeno Ki-67 en más del 95% de los casos explica la alta tasa mitótica y de proliferación clínica de este tumor. Inmunológicamente, son tumores de células B que expresan el fenotipo de células de centro germinal con inmunoglobulina de superficie (generalmente IgM) asociado a cadenas ligeras kappa o lambda. Expresan en superficie otros antígenos asociados a la línea B CD19, CD20, CD22, CD79a y CD10, aunque no expresan TdT (transferasa deoxinucleótido terminal), lo cual ayuda a distinguir el linfoma de Burkitt del linfoma linfoblástico.

Desde el punto de vista citogenético, la mayoría de los linfomas de Burkitt muestran la translocación t:(8;14)(q24;q32), en la que el material genético del brazo largo del cromosoma 8 se transloca al cromosoma 14, y provoca la translocación del protooncogén *myc* del cromosoma 8 al *locus* del gen de la cadena pesada de la Ig en el cromosoma 14. Existen dos variantes de translocación que suman un 15% de los casos: t:(2;8) y t:(8;22). En ellas también está involucrado el gen *c-myc*, pero en estos

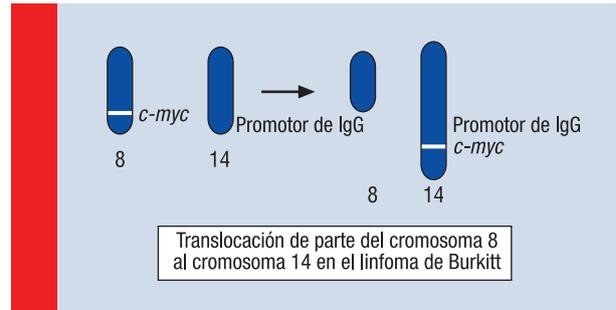


**Figura 1.** Linfoma de Burkitt. Microscopía óptica

casos con los genes de las cadenas ligeras kappa y lambda, respectivamente. El resultado es una disregulación de la transcripción del *c-myc* con efectos en la proliferación, apoptosis y metabolismo celular. Los niveles inapropiadamente elevados del gen *myc* mantienen la célula en un estado continuo de proliferación (figura 2).

Las diferencias moleculares entre los casos esporádicos y los endémicos sugieren que las discrepancias clínicas observadas tienen una base biológica. La afectación de la mandíbula, la órbita y otros huesos de la cara es característica de los casos africanos, pero no del linfoma de Burkitt no endémico. La infiltración de la médula ósea es mucho más frecuente en casos esporádicos, mientras que la afectación del SNC (principalmente por extensión de masas paraespinales al espacio epidural), de las glándulas salivales y del tiroides es mucho más común en casos endémicos. Además, los puntos de rotura en el *locus* implicado en las alteraciones y las translocaciones del *c-myc* difieren entre estas dos variantes del linfoma de Burkitt. La región de activación de la cadena pesada de la Ig está implicada en las translocaciones en los casos esporádicos, mientras que la región de unión de la cadena pesada es la implicada en los casos endémicos, lo que sugiere que la célula B temprana es la diana de transformación en estos casos; en cambio, en los casos esporádicos la translocación se produce en una célula B más evolucionada.

La progresión de la enfermedad en el linfoma no hodgkiniano no sigue un modelo predecible como sucede en la enfermedad de Hodgkin, por lo que desarrollar una estadificación con valor pronóstico ha sido un reto. La estadificación clínica propuesta por el equipo del hospital St. Jude ha sido ampliamente aceptada y no coincide con la estadificación Ann Arbor; así, un paciente en estadio IV de Ann Arbor puede ser un paciente en



**Figura 2.** Linfoma de Burkitt. Translocación (8;14)

estadio III según St. Jude, porque el estadio IV según St. Jude se reserva para los niños con afectación del SNC o de la médula ósea, dado que cualquiera de estas dos afectaciones en el linfoma de Burkitt confiere un alto índice de recaídas comparado con otras áreas extranodales de la enfermedad. Por el contrario, los niños con una enfermedad avanzada, pero sin afectación de la médula ósea o del SNC (estadio III) tienen un excelente pronóstico con los tratamientos actuales. Recientemente, la clasificación de la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica (SFOP) está ganando aceptación internacional. También reconoce el valor pronóstico negativo que tienen ambas afectaciones, pero además considera como factor pronóstico la resección quirúrgica o no del sitio primario de la enfermedad.

Respecto a las exploraciones diagnósticas, se deberá buscar el procedimiento menos invasivo para establecer el diagnóstico de la forma más rápida posible, dado que por el rápido crecimiento de estas masas es frecuente encontrarnos con situaciones de riesgo vital: síndrome de compresión medular, insuficiencia respiratoria, síndrome de vena cava superior, o insuficiencia renal por síndrome de lisis tumoral. En todos los pacientes debería realizarse un estudio de extensión de sangre periférica, una biopsia de la masa, un aspirado de médula ósea y un estudio del LCR, y la muestra de todos los líquidos obtenidos (en caso de ascitis, derrame pleural, LCR) debe ser suficiente para los estudios citológicos, citogenéticos, inmunológicos y moleculares.

Los estudios radiológicos deben incluir una TC o una RM del sitio primario, así como un estudio de extensión de otras localizaciones posibles. Otras exploraciones, como la gammagrafía ósea con galio o la tomografía por emisión de positrones, pueden ser útiles para la estadificación (p. ej., gammagrafía ósea en caso de duda de afectación ósea en formas otorrinolaringológicas) o para valorar la respuesta a la quimioterapia<sup>4</sup>.

Respecto a la clínica, los sitios de afectación principal y las formas de extensión son distintos en pacientes con linfoma de Burkitt esporádico/endémico, como ya hemos comentado anteriormente. En el linfoma de Burkitt esporádico, el abdomen y la médula ósea son las localizaciones más frecuentes de afectación; en cambio, en el linfoma de Burkitt endémico la afectación de la mandíbula es la más habitual y, además, en la mayoría de los niños las lesiones aparecen en múltiples cuadrantes de és-

ta, especialmente en los menores de 5 años. También son frecuentes las masas en la órbita con/sin afectación del maxilar. La localización abdominal es también común, pero afecta característicamente al mesenterio y el epiplón más que al íleon y el ciego, como en las formas esporádicas. Al contrario de lo que ocurre en el linfoma de Burkitt esporádico, la infiltración de la médula ósea es infrecuente, tanto en el momento del diagnóstico como en las recaídas; sin embargo, la afectación del SNC se produce en casi un tercio de los pacientes<sup>5</sup>, y se presenta con dolor de cabeza por un aumento de la presión intracraneal, la parálisis de los pares craneales o incluso la tumoración epidural y los déficit motores.

Respecto al tratamiento, reviste especial importancia prevenir y controlar el síndrome de lisis tumoral y la nefropatía por hiperuricemia, para lo que es preciso instaurar rápidamente una adecuada hiperhidratación con alcalinización urinaria, la administración de alopurinol y el estrecho seguimiento del ácido úrico, potasio, calcio y fósforo. En casos severos se puede sustituir alopurinol por rasburicasa, que disminuye rápidamente los valores de ácido úrico, previene las alteraciones metabólicas del síndrome y no precisa alcalinizar la orina.

Históricamente, la ciclofosfamida era el fármaco conocido más activo en el tratamiento de niños africanos con linfoma de Burkitt. Los protocolos posteriores incorporaron otros fármacos, como la vincristina y el metotrexato o la citarabina, junto con metotrexato intratecal (por las frecuentes recaídas en el SNC), con lo que se obtienen remisiones más duraderas.

Los resultados del tratamiento de niños con linfoma de Burkitt en Estados Unidos y África son superponibles respecto a la tasa de respuestas, recaídas y supervivencia<sup>6</sup>. En pacientes con linfomas de Burkitt en estadios I y II se consiguen tasas de curación del 95-98% con la combinación COPAD (ciclofosfamida, vincristina, prednisona y adriamicina) en sólo 6 semanas, prescrito por el grupo francés de oncología pediátrica y utilizado igualmente por el grupo español. En estadios más avanzados, los tratamientos son más largos y complejos, añadiéndose

metotrexato en altas dosis y citarabina, que penetran el SNC, y quimioterapia intratecal intensiva, con lo que se consiguen tasas de supervivencia de casi un 90% en estadio III y de casi un 85% en estadio IV, excepto en pacientes con afectación del SNC en el momento del diagnóstico, cuya supervivencia es del 70%. Los factores de mal pronóstico son la elevación de LDH y la afectación del SNC en el momento del diagnóstico, la escasa respuesta a la quimioterapia en los primeros 7 días de tratamiento, y algunas anomalías cromosómicas específicas.

En las recaídas que generalmente responden a resistencias a la quimioterapia se está utilizando rituximab (anti-CD20), por ser un fármaco activo, y también en protocolos recientes en combinación con la quimioterapia. El trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo/allogénico es hoy en día la mejor opción terapéutica tras las recaídas, especialmente si se consigue una previa remisión completa. ■

## Bibliografía

1. Morrow RH. Epidemiological evidence for the role of falciparum malaria in the pathogenesis of Burkitt's lymphoma. *IARC Sci Publ.* 1985; 60: 177-186.
2. Chene A, Donati D, Guerreiro-Cacais AO, et al. A molecular link between malaria and Epstein-Barr virus reactivation. *PLoS Pathogen.* 2007; 3(6): 80E.
3. Rainey JJ, Rochford R, Sumba PO, et al. Family environment is associated with endemic Burkitt lymphoma: a population based case-control study. *Am J Trop Med Hyg.* 2008; 78(2): 338-343.
4. Link MP, Weinstein HJ. Malignant non-Hodgkin lymphomas in children. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*, 5.<sup>a</sup> ed. 2006.
5. Atra A, Imeson JD, Hobson R, et al. Improved outcome in children with advanced stage non-Hodgkin's B-cell lymphomas: results of the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG) 99002 protocol. *Br J Cancer.* 2000; 82: 1.396-1.402.
6. Ziegler JL. Treatment results of 54 American patients with Burkitt's lymphoma are similar to the African experience. *N Engl J Med.* 1977; 297: 75-80.