

## CONCEPTE ACTUALE PRIVIND LMNH LA COPIL

### *Modern Concepts of Childhood Non-Hodgkin Lymphoma*

**Dr. Adriana Sărsan, Prof. Dr. Constantin Arion**  
*Clinica de Pediatrie, I.C. Fundeni, București*

#### REZUMAT

Limfoamele reprezintă afecțiuni maligne care interesează celulele și organele sistemului imun. Transformarea malignă poate apărea în oricare subpopulație morfologică și funcțională distinctă de celule limfocitare ale sistemului imun și în oricare organ limfoid central sau periferic, ceea ce conduce la heterogenitatea morfologică, imunologică și clinică a limfoamelor maligne, ca și frecvența crescută a bolii diseminate. În ultimii ani, prin studii citogenetice, s-au făcut progrese mari privind patogenia acestor afecțiuni. Utilizarea tehnicilor de imunodiagnostic a LMNH a permis identificarea mai precisă a lineajului (celule de origine a limfomului). Recunoașterea naturii sistemice a bolii și a potențialului de diseminare rapidă stă la baza celor mai importante progrese terapeutice în LMNH la copil, prin adoptarea chimioterapiei sistemice.

**Cuvinte cheie:** Limfom malign non-Hodgkin la copil; corelații histopatologice, imunofenotipice, clinice și citogenetice

#### ABSTRACT

##### Modern concepts of childhood Non-Hodgkin Lymphoma

The lymphomas are malignant transformations which can occur in any of the morphologically and functionally distinct subpopulations of lymphoid cells of the immune system and in any of the central or peripheral lymphoid organs, which accounts for the heterogeneity of morphologic, immunologic and clinical features observed in malignant lymphomas, as well as the incidence of generalized disease. Cytogenetic studies of lymphomas have provided some of the most exciting clues to the pathogenesis of these diseases. The application of immunodiagnostic techniques to the diagnosis of NHL has allowed more accurate identification of the lineage and thus the cell of origin of NHL. The most important advances in treatment of childhood NHL resulted from the recognition of the systemic nature of these diseases and their potential for rapid dissemination even from apparently localized sites of disease.

**Keywords:** Childhood Non-Hodgkin Lymphoma; correlation of histopathologic subgroup, immunophenotype, clinical features and cytogenetics.

Limfoamele maligne non-Hodgkin reprezintă proliferări clonale ale celulelor sistemului imunitar. Transformarea malignă poate apărea în oricare subpopulație morfologică și funcțională distinctă de celule limfocitare ale sistemului imun și în oricare organ limfoid central sau periferic, ceea ce conduce la heterogenitatea morfologică, imunologică și clinică a limfoamelor maligne, ca și la frecvența crescută a bolii diseminate (1).

**Etiologie:** necunoscută. Totuși, oamenii de știință au descoperit faptul că acest tip de cancer este asociat cu prezența unor factori de risc legați de:

1. **Stilul de viață:** expunerea excesivă la soare, dietă, obiceiuri dăunătoare, ca fumatul și consumul de alcool
2. **Genetici**
  - a. **Rasa:** LMNH sunt mai frecvente la copiii negri, cu un raport albi/negri de 1/4.

b. **Sindroame de imunodeficiență:** congenitale, dobândite, induse iatrogen (2).

#### 3. Factorii de mediu

#### STUDII CITOGENETICE

În ultimii ani s-au făcut progrese mari în a înțelege cum anumite modificări la nivelul ADN pot influența transformarea limfocitelor normale în celule maligne (limfomatoase).

Unele gene (părți ale ADN-ului) conțin instrucțiuni de control asupra momentului creșterii și dezvoltării celulare. Genele care stimulează diviziunea celulară sunt numite oncogene. Altele, care încetinesc diviziunea celulară sau induc moartea celulară la un anumit moment, sunt numite gene supresoare. Cancerul poate fi cauzat de mutațiile

(defectele) ADN care determină activarea onco-genelor și inhibarea genelor supresoare. (3)

Demonstrarea anomaliilor citogenetice în limfoamele liniilor celulare B și T sugerează faptul că unele din aceste translocări par a reprezenta *erori în procesul normal de rearanjare a genelor pentru imunoglobuline (LMNH cu celule B), ca și a genelor pentru lanțurile  $\alpha$ ,  $\beta$  și  $\delta$  ale TCR (LMNH cu celule T)*.

### Histopatologie

LMNH la copil aparțin unuia dintre următoarele tipuri histopatologice:

1. **Limfom limfoblastic**
2. **Limfom cu celule mici non-clivate**
3. **Limfom cu celule mari**
4. **Limfom cu celule mari anaplazice** – este mai rar, și este abordat la fel ca limfomul cu celule mari.

Deși toate tipurile sunt difuze și cu grad înalt de malignitate, este foarte important de a le deosebi, deoarece tratamentul lor este diferit. Această clasificare histopatologică (citologică) are la bază identificarea presupusei celule de origine a neoplasmului în efortul de a prezice comportamentul biologic al tumorii și a aplica formula terapeutică adecvată. Identificarea celulei de origine a neoplasmului se realizează prin compararea caracteristicilor acesteia cu aspectele citologice ale celulelor limfoide normale aflate în diferite stadii de maturare. (4)

### Imunofenotipul

Utilizarea tehnicilor de imunodiagnostic a LMNH a permis identificarea mai precisă a lineajului (celule de origine a limfomului) (5, 6, 7, 8, 9, 10).

Studiul limfoamelor pediatrice folosind un panel de anticorpi monoclonali cunoscuți a interacționa cu anumite structuri ale limfocitelor normale, a demonstrat că limfoamele la copil exprimă mai degrabă imunofenotipuri care corespund precursorilor limfocitelor B sau T, decât ale limfocitelor mature competente.

Transformarea malignă se poate produce fie la nivelul celulelor T sau B, fie în diferitele stadii de diferențiere (maturare) a acestor lineaje.

Din punct de vedere statistic, studiile imunofenotipice evidențiază faptul că LMNH la copil derivă din următoarele linii celulare:

- 40-50% dintre cazuri lineaj T;
- 40-50% dintre cazuri lineaj B exprimând Ig de suprafață;
- < 10% neoplazii timpurii ale celulelor B, fără exprimarea Ig de suprafață.

Au fost identificate corelații strânse între sub-grupele histopatologice, subtipurile imunologice și comportamentul biologic în LMNH.

**Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL):** clasificarea a fost introdusă în anul 1994 și descrie limfoamele ca entități, coroborând datele morfologice, imunologice și genetice.

**World Health Organization (WHO):** reprezintă cel mai recent sistem de clasificare, fiind recunoscut ca standard internațional din 2001 (tabelul 1). Sunt utilizate cele mai noi date privind mecanismele de apariție și creștere ale celulelor tumorale, precum și caracteristicile genetice.

**Tabelul 1**  
Clasificarea REAL/WHO a neoplasmelor limfoide

#### I. Neoplasme cu celule B

##### 1. Neoplasme cu celule precursorare B

- limfom/leucemie limfoblastică acută cu celule precursorare B

##### 2. Neoplasme cu celule B mature (periferice)

- leucemie limfatică cronică/limfom cu limfocite mici
- leucemie prolimfocitară
- limfom limfoplasmocitic
- limfom splenic de zonă marginală
- leucemie cu celule parvoase
- mielom/plasmocitom
- limfom de zonă marginală (ganglionar și extranodal)
- limfom de centru folicular
- limfom cu celule de manta
- limfom cu celulă mare B
- limfom Burkitt

#### II. Neoplasme cu celule T și NK

##### 1. Neoplasme cu celule precursorare T

- limfom/leucemie limfoblastică acută cu celule precursorare T

##### 2. Neoplasme cu celule T mature (periferice)/ NK

- leucemie prolimfocitară
- leucemie cu limfocite granulare
- leucemie agresivă cu celule NK
- limfom/leucemie cu celule T ale adultului (HTLV1+)
- limfom cu celule T/NK extranodal
- limfom de tip intestinal
- limfom hepatosplenic cu celulă T  $\gamma\delta$
- limfom tip paniculită subcutanată cu celule T
- *mycosis fungoides*/sindrom Sezary
- limfom cu celule mari anaplazice, cu celula T/nulă, tipul cutanat primar
- limfom cu celule T periferice, nespecific
- limfom angioimunoblastic
- limfom cu celulă mare anaplazică, cu celulă T/nulă, forma sistemică primară

Pentru precizarea *diagnosticului* este *esențial* un set complex de investigații *histopatologice, imunofenotipice și imunohistochimice, citogenetice și de genetică moleculară.*

**Tabelul 2**

Corelații clinice și biologice în LMNH la copil (11)

Tipul histopatologic	Frecvență	Fenotipul	Localizare primară	Anomalii cromozomiale	Afectarea genică
LMNH cu celule mici non-clivate (tip Burkitt)	34%	B	Abdomen sau cap și gât	t (8;14)(q24;q32) t (2;8)(p11;q24) t (8;22)(q24;q11)	IgH - c-MYC Igk - c-MYC Igλ - c-MYC
LMNH limfoblastic	29%	T	Mediastin sau cap și gât	t (1;14)(p32;q11) t (11;14)(p13;q11) t (11;14)(p15;q11) t (10;14)(q24;q11) t (7;19)(q35;p13) t (8;14)(q24;q11) t (1;7)(p34;q34)	TCRαδ-TAL1 TCRαδ-RHOMB2 TCRαδ-RHOMB1 TCRαδ-HOX11 TCRβ-LYL1 TCRαδ-MYC TCRβ-LCK
LMNH cu celula mare anaplastic	27%	B,T nedeter+minat	Mediastin, abdomen, cap și gât, sau cutanat	t (2;5)(p23;q35)	NPM-ALK

Cel mai folosit sistem de stadializare este *Sistemul St' Jude Children's Research Hospital*, care ia în considerare localizarea extranodală și prezența diseminărilor la nivelul măduvei osoase și SNC (tabelul 3).

**Tabelul 3**

Sistemul de standardizare St'Jude Children's Research Hospital

**Stadiul I**

- O singură tumoră extranodală sau o singură localizare ganglionară (arie anatomică), cu excepția mediastinului sau abdomenului

**Stadiul II**

- O singură tumoră extranodală cu afectarea limfoganglionilor regionali
- Două sau mai multe arii ganglionare afectate de aceeași parte a diafragmului
- Două tumori extranodale individualizate, fără afectarea limfoganglionilor locoregionali și situate de aceeași parte a diafragmului
- Tumoră cu localizare primitivă gastrointestinală, obișnuit în zona ileocecală + afectarea limfoganglionilor mezenterici asociați

**Stadiul III**

- Două tumori extranodale izolate, de ambele părți ale diafragmului
- Două sau mai multe arii ganglionare afectate, de ambele părți ale diafragmului
- Toate tumorile cu localizare primitivă intratoracică (mediastinală, pleurală, timică)
- Toate tumorile intraabdominale extinse<sup>1</sup>
- Tumorile paraspinale sau epidurale, indiferent de existența sau nu a altei localizări

**Stadiul IV**

Oricare din localizările de mai sus, în asociere cu afectarea inițială a SNC și/sau a măduvei osoase<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Se face o distincție între limfomul gastrointestinal aparent localizat de boala abdominală extensivă. Stadiul III este rezervat tumorilor masive, cu extensie la ganglionii paraaortici și zonele retroperitoneale, cu arii de implant în mezenter sau peritoneu sau prin infiltrare directă a structurilor adiacente tumorii primare. Poate fi prezentă ascita malignă și tumora este complet rezecabilă macroscopic.

<sup>2</sup>Diagnosticul de limfom se stabilește în cazul prezenței unui număr de blaști în măduva osoasă sub 25%, restul aspiratului medular ca și examenul sângelui periferic fiind normale.

**FACTORI DE PROGNOSTIC**

Identificarea caracteristicilor limfoamelor este foarte importantă pentru urmărirea răspunsului terapeutic. Astfel, stadiul tumorii, nivelul LDH sunt cei mai importanți factori de prognostic pentru supraviețuire (12,13,14,15).

*Stadiile de boală diseminată* (III, IV St'Jude), nivelul  $LDH \geq 500$  UI/L și vârsta  $< 5$  ani, sunt factori independenți care se asociază cu un prognostic nefavorabil (tabelul 4) (16).

La pacienții diagnosticați cu limfom Burkitt, *afectarea SNC la debut* (diagnostic) se asociază cu riscul cel mai mare de eșec al terapiei (17,18).

Copiii cu limfom cu celule mari au un prognostic nefavorabil dacă prezintă *invadarea măduvei osoase* și aparțin imunofenotipic lineajului *T sau nedeterminat* (19).

Se pot însă asocia cu un prognostic favorabil atunci când este pozitivă expresia CD 30, deși această afirmație este controversată (19, 20, 21).

**Tabelul 4**

Indicele de Prognostic Internațional (22)

**Factori de prognostic**

- Vârsta  $> 60$  ani
- Statusul de performanță  $> 2$  (OMS)
- Lactat dehidrogenază (LDH)  $\geq 1$  x valoarea normală
- $> 2$  afectări extranodale
- Stadiul III sau IV
- Categoria de risc**
- Scăzut (0 sau 1)
- Scăzut-intermediar (2)
- Înalt-intermediar (3)
- Înalt (4 sau 5)

Rata de supraviețuire la 5 ani la pacienții cu  $\leq 1$  factor de risc este de 73%, față de doar 26% la cei cu 4-5 factori de risc. În general, la bolnavii cu  $> 2$

factori de risc trebuie luată în considerare o chimioterapie mai agresivă sau protocoale experimentale.

## TRATAMENT

Strategiile moderne de tratament au la bază următoarele elemente: (1)

1. Desfășurarea rapidă a studiilor diagnostice și pentru stadializare, în scopul începerii cât mai rapide a tratamentului citostatic.
2. Tratamentul de urgență al complicațiilor potențial amenințătoare de viață, prezente deseori în momentul diagnosticului: sindromul de compresiune mediastinală, sindromul de liză tumorală, complicațiile neurologice (23) (1), urgențele hematologice:
3. Alegerea terapiei definitive trebuie să țină cont de caracterul histopatologic și imunofenotipic, cât și de gradul de extensie al bolii.

Terapiile actuale utilizează multiple droguri chimioterapice în funcție de stadiul și subtipul histologic al LMNH (24, 25).

Recunoașterea naturii sistemice a bolii și a potențialului de diseminare rapidă stă la baza celor mai importante progrese terapeutice în LMNH la copil, prin adoptarea chimioterapiei sistemice. (24, 23, 12, 26, 1).

Chirurgia are un rol limitat în tratamentul LMNH la copil (12, 26, 14). Cu excepția scopului diagnostic, aceasta este indicată doar în cazurile în care se poate efectua o rezecție completă a unei tumori localizată gastrointestinal de exemplu, în urma căreia boala este încadrată într-un stadiu mai puțin avansat, și implicit va fi folosit un regim chimioterapic mai puțin dur (26).

Radioterapia de primă intenție este rezervată în anumite cazuri de urgență pentru afectarea acută a SNC sau/și obstrucția unor vase sanguine mari.

Prognosticul pentru copiii cu LMNH în stadiile I și II este excelent, indiferent de subtipul histologic. Rata de supraviețuire la 5 ani este de 85-95%, ceea ce a permis reducerea morbidității legate de tratament (17, 27, 28, 29).

Atitudinea actuală în aceste cazuri este de a încerca reducerea intensității și duratei chimioterapiei, în scopul minimalizării efectelor toxice imediate și tardive, ca de exemplu cardiomiopatia indusă de antracicline sau sterilitatea asociată cu folosirea ciclofosfamidei (27, 29, 30, 31, 32, 33, 34).

Prognosticul bolnavilor cu LMNH în stadiile III și IV (care reprezintă 60-65% din totalul cazurilor) s-a ameliorat considerabil prin folosirea unor protocoale de chimioterapie sistemică agresivă.

Cercetatorii din SUA au ales terapia în funcție de subtipul histologic (35, 33, 36, 37, 25). Spre deosebire de ei, cercetătorii din Franța și Germania au orientat terapia în funcție de caracterul imunofenotipic al tumorii (17, 38, 39, 40, 41, 42, 43).

## TRANSPLANTUL MEDULAR

În ultimele 2 decenii s-au înregistrat pe plan mondial progrese mari în tratamentul LMNH la copil. Prin chimioterapie sistemică agresivă s-au obținut remisiuni complete la cei mai mulți bolnavi și supraviețuiri de lungă durată în 60-75% dintre cazuri. Însă prognosticul pe termen lung în momentul recăderii este foarte rezervat, iar o a 2-a remisiune obținută prin „chimioterapie de salvare“ este foarte scurtă. De aceea sunt indicate regimuri de chimioterapie cu doze mari cu/fără iradiere corporeală totală, urmate de transplantul medular (autotransplant sau allotransplant).

Acesta din urmă se referă la transplantul de celule stem (recoltate fie din aspiratul medular, fie din sângele periferic). Este o modalitate terapeutică indicată în cazurile de LMNH refractare sau recurente. Protocolul constă dintr-o cură de citostatice dură asociată sau nu cu iradiere corporeală totală. Obiectivul acestui regim este de a distruge toate celulele de la nivelul măduvei osoase, atât cele canceroase, cât și cele normale. Imediat se încearcă repopularea măduvei osoase cu celule stem, sub forma unei perfuzii. Celulele stem provin fie de la copilul diagnosticat cu LMNH (recoltate în perioada de remisiune), fie de la un alt donator familial sau non-familial HLA compatibil.

Pe lângă mieloablație, protocolul chimioterapic vizează și realizarea imunosupresiei care va permite grefarea.

TCSH autolog și allogenic este rezervat următoarelor situații:

- Recidive chimiosensibile, în timpul remisiunii complete sau parțiale, după chimioterapia de inducție
- Limfom Burkitt cu remisiune parțială după terapia de inducție sau recădere izolată a SNC
- În timpul primei remisiuni complete la cei cu risc crescut și prognostic prost sub terapia convențională.

## PERSPECTIVE TERAPEUTICE

Sunt în derulare studii privind utilizarea anticorpilor monoclonali specifici anticelula B (CD 20) și anti CD 30 la copil. În prezent sunt utilizați cu succes la adult, dar la copil nu este clar dacă au

efecte benefice similare (din cauza diferențelor dintre caracterele biologice ale limfoamelor apărute la cele două categorii de vârstă).

*O nouă generație* de analogi ai nucleotidelor purinice și inhibitori ai fosforilazei nucleotidelor purinice au extins spectrul chimioterapicelor, în special pentru neoplasmalele cu celula T.

Alte ținte noi pentru tratamentele viitoare sunt inhibitorii kinazici (inhibitorii Alk) și medicamentele care interferă cu calea de activare a factorului nuclear kappa B (NF-KB).

Sunt necesare studii biologice viitoare, având în vedere faptul că s-a demonstrat că biologia tumorală la limfoamele de tip anaplazic și difuz cu celula mare B diferă cu vârsta. Date biologice noi vor ajuta atât la îmbunătățirea prognosticului și a stratificării terapeutice, cât și la identificarea țintelor moleculare specifice pentru terapie.

Monitorizarea periodică a pacienților după terminarea protocolului terapeutic este obligatorie și esențială pentru depistarea recidivelor precoce și tardive și a efectelor secundare tardive, inclusiv apariția celei de a 2-a malignități.

## BIBLIOGRAFIE

- Link MP, Donaldson SS – The Lymphomas And Lymphadenopathy. în Nathan D.G., Orkin S.H. (eds). Nathan and Osby 's Hematology of Infancy and Childhood, Vol. II. Cap.XXXV ed a 6-a, W.B.Saunders Co., Philadelphia 2003, p.1333-1374
- Martha S Linet, MD, Sholom Wacholder, Ph D, Shelia Zahn, ScD – Interpreting Epidemiologic Research: Lessons From Studies of Childhood Cancer – *Pediatrics* vol 112, No 1 July 2003, pp 218-232.
- Non-Hodgkin Lymphoma, American Cancer Society, Inc. 2006
- Crist WM, Kelly DR, et al – Predictive ability of Lukes-Collins classification for immunologic phenotypes of childhood non-Hodgkin lymphoma: an institutional series and literature review. *Cancer* 1981; 48:2070.
- Warnke R, Link MP – Identification and significance of cell markers în leukemia and lymphoma in node and marrow. *Annu Rev Med* 1983; 34:117.
- Foon KA, Todd RF – Immunologic classification of leukemia and lymphoma. *Blood* 1986; 68:1.
- Bernard A, Boumcell L, et al – Subsets of malignant lymphomas în children related to the cell phenotype. *Blood* 1979; 54:1058.
- Bernard A, Murphy SB, et al – Non-T, non-B lymphomas are rare în childhood and associated with cutaneous tumor. *Blood* 1982; 59:549.
- Bernard A, Boumcell L, et al – Cell surface characterization of malignant T cells from lymphoblastic lymphoma using monoclonal antibodies: evidence for phenotypic differences between malignant T cells from patients with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. *Blood* 1981; 57: 1105.
- Roper M, Crist WM, et al – Monoclonal antibody characterization of surface antigens în childhood T-cell lymphoid malignancies. *Blood* 1983; 61:830.
- Sandlund JT, Downing JR, Crist WM – Non-Hodgkin's lymphoma în childhood. *N Engl J Med* 334 (19): 1238-48, 1996
- Magrath IT – Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1993: 537-75.
- Murphy SB, Fairclough DL, et al – Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol* 1989; 7:186.
- Sandlund JT, Hutchison RE, Crist WM – Non-Hodgkin's lymphoma. In: Fernbach DJ, Vietti TJ, eds. Clinical pediatric oncology. 4th ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1991:337-53.
- Sandlund JT, Crist WM, Abramowitch M, et al – Pleural effusion is associated with a poor treatment outcome în stage III small non-cleaved cell lymphoma. *Leukemia* 1991;5:71-74.
- Mitchell S. Cairo, Richard Sposto, Margo Hoover-Regan, Anna T Meadows, James R Anderson, et al – Childhood and adolescent large-cell lymphoma (LCL): A review of the children's cancer group experience. *American Journal of Hematology* 2003; 72: 53-63.
- Patte C, Leverger G, Michon J, et al – High survival rate of childhood B-cell lymphoma and leukemia (ALL) as result of the LMB89 protocol of the SFOP. In: Proceedings of the Fifth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 9–12, 1993:52. abstract.
- Haddy TB, Adde MA, Magrath IT – CNS involvement în small noncleaved-cell lymphomas: is CNS disease per se a poor prognostic sign? *J Clin Oncol* 1991;9:1973-1982.
- Sandlund JT, Pui CH, Santana VM, et al – Clinical features and treatment outcome for children with CD30+ large-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1994;12:895-898.
- Sandlund JT, Pui CH, Roberts WM, et al – Clinicopathologic features and treatment outcome of children with large-cell lymphoma and the t(2;5) (p23;q35). *Blood* 1994;84:2467-2471.
- Kadin ME – Ki-1/CD30+ (anaplastic) large-cell lymphoma: maturation of a clinicopathologic entity with prospects of effective therapy. *J Clin Oncol* 1994; 12:884.
- James O. Armitage, MD – Staging Non-Hodgkin Lymphoma, *CA Cancer J Clin* 2005; 55 : 368-376 © 2005 American Cancer Society.
- Arion C, Dinu B – Limfoame maligne. În *Tratat de Pediatrie*, ediția I, Ed. Medicală, București 2001, sub red. Prof. Dr. E.P.Ciofu, Dr. C. Ciofu, Cap. 14, p. 904-922
- Sandlund JT, Downing JR, Crist WM – Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 334 (19): 1238-48, 1996
- Anderson JR, Jenkin RDT, Wilson JF, et al – Long-term follow-up of patients treated with COMP or LSA2L2 therapy for childhood non-Hodgkin's lymphoma: a report of CCG-551 from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol* 1993;11:1024-1032.
- Murphy SB, Fairclough DL, Hutchison RE, Berard CW – Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol* 1989;7:186-193.
- Link MP, Donaldson SS, Berard CW, Shuster JJ, Murphy SB – Results of treatment of childhood localized non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy with or without radiotherapy. *N Engl J Med* 1990;322:1169-1174.
- Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, Berard CW, Murphy SB – Treatment of children with localized non-Hodgkin's lymphoma (NHL) with nine weeks of chemotherapy without radiotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:532-532.abstract
- Meadows AT, Sposto R, Jenkin RD, et al – Similar efficacy of 6 and 18 months of therapy with four drugs (COMP) for localized non-Hodgkin's lymphoma of children: a report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1989;7:92-99.
- Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP – Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia în childhood. *N Engl J Med* 1991;324:808-815.

31. **Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, et al** – Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1991;325:1682-1687
32. **Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al** – Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999; 94: 3294-3306.
33. **Murphy SB, Bowman WP, Abromowitch M, et al** – Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell (Slg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 1986;4:1732-1739.
34. **Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, et al** – Treatment of children and young adults with early-stage non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1259-1266.
35. **Sandlund JT, Santana V, Abromowitch M, et al** – Large cell non-Hodgkin lymphoma of childhood: Clinical characteristics and outcome. *Leukemia* 1994;8:30-34.
36. **Brecher M, Murphy SB, Bowman P, Sullivan MP, Shuster J, Berard C** – A randomized trial of two forms of therapy for stage III diffuse, small non-cleaved cell lymphoma in children. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992;11:430. abstract.
37. **Bowman WP, Shuster J, Cook B, et al** – Improved survival for children with B cell (Slg+) acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) and stage IV small non-cleaved cell lymphoma (SNCCCL). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992;11:277. abstract.
38. **Patte C, Philip T, Rodary C, et al** – High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol* 1991;9:123-132.
39. **Patte C, Leverger G, Perel Y, et al** – Updated results of the LMB 86 protocol of the French Pediatric Oncology Society (SFOP) for B-cell non Hodgkin's lymphomas (B-NHL) with CNS involvement (CNS+) and B-ALL. *Med Pediatr Oncol* 1990;18:397-397.
40. **Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al** – Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM Group. *Blood* 1992;80:2471-2478.
41. **Müller-Wehrich S, Henze G, Odenwald E, Riehm H** – BFM trials for childhood non-Hodgkin's lymphomas. In: Cavalli F, Bonadonna G, Rozencweig M, eds. Malignant lymphomas and Hodgkin's disease: experimental and therapeutic advances. Vol. 32 of Developments in oncology. Boston: Martinus Nijhoff, 1985:633-42.
42. **Patte C, Philip T, Rodary C, et al** – Improved survival rate in children with stage III and IV B cell non-Hodgkin's lymphoma and leukemia using multi-agent chemotherapy: results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. *J Clin Oncol* 1986;4:1219-1226.
43. **Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, et al** – Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescents: Results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage – A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 359-372.

---

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Constantin Arion, Institutul Clinic Fundeni, Șoseaua Fundeni, Nr. 258, Sector 2, București