

# Resultados del tratamiento de niños diagnosticados de linfomas no Hodgkin y leucemias linfoblásticas agudas de células B tratados con protocolos BFM. Informe del GOPM\*

J.L. Vivanco Martínez, J. López Pérez, C. Melero Moreno, M<sup>a</sup> J. Torres Valdivieso, M<sup>a</sup> E. Palacios López, T. Contra Gómez, N. Martín Ramos, M. Bernacer Borja, C. Gil López, F. Valverde Moreno

**Resumen. Objetivos:** Reproducir los resultados obtenidos por el grupo BFM en el tratamiento de los niños diagnosticados de linfoma no Hodgkin (LNH) y leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B), con los protocolos BFM 86 y 90

**Pacientes y métodos:** Desde abril de 1987 a enero de 1997 hemos tratado 82 pacientes diagnosticados: 22 de LNH no B, 49 de LNH B y 11 de LLA-B. Con el protocolo BFM 86 tratamos 44 niños y 38 con el BFM 90.

**Resultados:** Obtienen la remisión completa (RC) el 94% de los pacientes. Recidivan un 15%. La supervivencia a los 5 años según el método de Kaplan Meier fue del 81% y la supervivencia libre de incidentes (SLI) del 75%, siendo en los LNH-B estadios I y II del 80%, del 78% para los estadios III y IV, del 72% para la LLA-B y del 68% para los LNH no B.

La mediana del seguimiento fue de 50 meses (12-106)

**Conclusión:** El tratamiento con protocolos BFM de los LNH/LLA-B es una buena opción terapéutica, siendo factible reproducir los resultados del grupo BFM

*An Esp Pediatr 1998;49:603-608.*

**Palabras claves:** LNH B; LNH no B; LLA B; BFM; Niños

**Conclusions:** Treatment of NHL and B-ALL with BFM protocols is an effective therapeutic choice, with reproduction of the results of the "BFM group" being feasible.

**Key words:** B-NHL. Non-B NHL. B-ALL. BFM. Children.

## Introducción

Los linfomas constituyen la tercera neoplasia más frecuente en la infancia, correspondiendo entre un 50-60% de los casos a los linfomas no Hodgkin (LNH), formado por un grupo muy heterogéneo de patologías, por derivar de células del sistema inmunológico en diferentes estadios de maduración y muy variadas localizaciones<sup>(1)</sup>.

En la década de los años 70 comenzaron a tratarse con protocolos de quimioterapia intensiva, de manera similar a la leucemia linfoblástica aguda, utilizando 10 citostáticos en el protocolo LSA2-L2<sup>(2)</sup>, con lo que mejoró su supervivencia.

De manera simultánea se empezó a definir el concepto de neoplasias de células B, basado, tanto en criterios clínicos, como biológicos. Dichas neoplasias están constituidas por dos entidades: el LNH de células B, que cursa con grandes masas tumorales de crecimiento muy rápido, localización predominantemente abdominal y con una histología que correspondería mayoritariamente a los linfomas de células pequeñas no hendidas y la leucemia linfoblástica aguda tipo L3 de la clasificación FAB, con inmunofenotipo de línea B y una alteración citogenética característica como es la t(8;14). Ambas patologías respondían peor a los tratamientos basados en la quimioterapia tipo LSA2-L2<sup>(3)</sup>.

El grupo Norteamericano "Children Cancer Study Group" en un estudio aleatorizado demostró, que para cierto tipo de linfomas, entre los que se encontraban los de células B, un tratamiento basado en menos citostáticos, tipo COMP, administrado en períodos de tiempo más cortos, mejoraba su pronóstico<sup>(4)</sup>.

En los años 80 comenzaron a generalizarse los tratamientos individualizados para las neoplasias de células B, mientras que los linfomas linfoblásticos continuaron tratándose de manera más parecida a la leucemia linfoblástica aguda no B, con protocolos menos agresivos pero de mayor duración. De igual manera, en los LNH de células grandes con inmunofenotipo de línea B y en los anaplásicos de células grandes, CD30 + (Ki1), también se han obtenido mejores resultados al tratarse con protocolos de neoplasias de células B<sup>(5,6)</sup>.

## TREATMENT OF CHILDREN WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMA (NHL) AND ACUTE B-CELL LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (B-ALL) ACCORDING TO BFM PROTOCOLS. RESULTS OF THE GOMP

**Abstract. Objective:** The purpose of this study was to reproduce the results obtained by the "BFM Group" in children with NHL and B-ALL treated with BFM 86 and 90 protocols.

**Patients and methods:** From April 1987 until January 1997, we have treated a total of 82 children, 22 with non-B NHL, 49 B-NHL and 11 B-ALL. Forty-four of them were treated according to BFM 86 and 38 according to BFM 90 protocols.

**Results:** Ninety-four percent of the patients achieved complete remission (CR) and 15% of these relapsed, 12% of the cases of B NHL/ALL and 23% of the non-B NHL. The 5 year overall survival (Kaplan Meier) was 81% for the B NHL/ALL it was 83% and for non-B HNL 77%. The event-free survival was 75% for B-NHL, stages I and II it was 80% and stages II and IV 78%, for B-ALL 72% and for non-B NHL 68%. The median follow-up time was 50 months (12-106).

\*Grupo de Oncología Pediátrica de Madrid ( Hospital Materno Infantil 12 de Octubre, Hospital del Niño Jesús, Fundación Jiménez Díaz y Hospital Clínico de San Carlos). Sección de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Materno Infantil 12 de Octubre. Madrid

**Correspondencia:** José Luis Vivanco Martínez. Sección de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Materno Infantil 12 de Octubre.

Ctra Andalucía Km 5.4 28041 Madrid.

Recibido: Abril 1998

Aceptado: Junio 1998

El grupo cooperativo alemán BFM (Berlin- Frankfurt-Munster), inició en el año 1981 protocolos específicos para los LNH-B y la LLA-B<sup>(7)</sup>, con los que obtuvo muy buenos resultados.

Con el objetivo de comprobar si era factible reproducir por nuestro grupo los resultados comunicados por el grupo BFM, hemos tratado a nuestros pacientes diagnosticados de LNH y LLA-B con los protocolos BFM 86 y BFM 90 específicos para dichas enfermedades, y aquí presentamos los resultados.

## Pacientes y métodos

Desde abril de 1987, hasta enero de 1997 hemos tratados 82 pacientes diagnosticados de LNH \ LLA-B. Todos ellos han sido controlados con una mediana de seguimiento de 50 meses (12-106).

En todos los pacientes se realizó una historia clínica y una exploración física completa, además de un sistemático de sangre, bioquímica elemental, estudios de imagen (Rx de tórax, ecografía abdominal y TC toracoabdominal), gammagrafía ósea, estudio de líquido cefalorraquídeo, aspirado y biopsia de médula ósea para citología, citoquímica, estudio inmunológico por citometría de flujo y, en algunos casos, citogenética, así como microscopía óptica y electrónica en los cortes histológicos de la biopsia.

El diagnóstico se realizó por criterios histológicos en la biopsia del tumor, utilizando la clasificación adaptada de Kiel<sup>(8)</sup> y/o citológicos, ya sea en la médula ósea (según los criterios FAB)<sup>(9)</sup>, LCR, ascitis o líquido pleural. Inmunofenotipo se estudió siempre que se efectuó estudio citológico y en algunos casos en la preparación histológica.

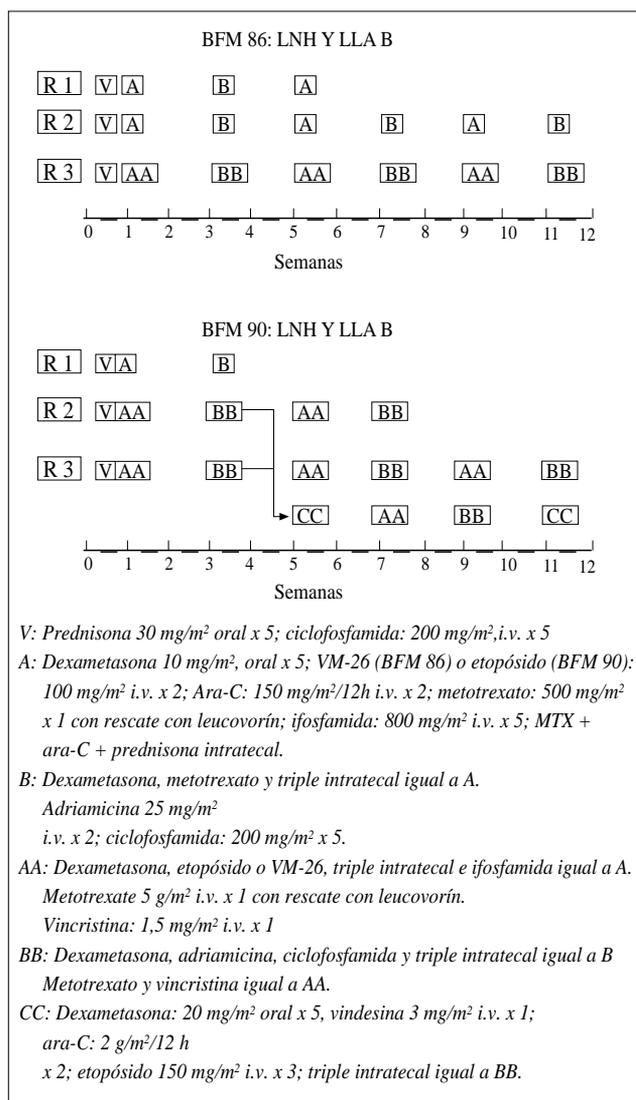
El sistema de estadificación utilizado fue el del Hospital de St. Jude<sup>(10)</sup>, con una modificación, la de considerar también la afectación ósea multifocal como estadio IV<sup>(10)</sup>. Consideramos como leucemia, la infiltración de la médula ósea mayor o igual al 25% por linfoblastos tipo L3 en tanto que si la infiltración está entre un 6 y 25% se considera como un LNH estadio IV. La infiltración del SNC se diagnosticó por la presencia de células blásticas en LCR en número superior a 5 células por microlitro o por la existencia de lesiones cerebrales en la TC o RM. La parálisis aislada de un nervio craneal no se consideró como infiltración del SNC.

La infiltración testicular se diagnosticó mediante la palpación y la ecografía testicular.

Los pacientes diagnosticados hasta enero de 1991 fueron tratados según el protocolo BFM 86 y a partir de esa fecha de acuerdo al protocolo BFM 90, siempre después de firmar el consentimiento informado.

Los pacientes diagnosticados de LLA o LNH que inmunológicamente presentaron inmunoglobulinas de superficie positivas, y los linfomas que histológicamente eran tipo Burkitt, centroblástico, inmunoblástico de línea celular B y el linfoma de células grandes anaplásicas (Ki-1) se trataron con protocolos para LNH/LLA-B. Los denominaremos pacientes del grupo B El resto de pacientes tratados con protocolos para LNH no B los denominaremos pacientes del grupo no B.

En los pacientes del grupo B se establecieron 3 grupos de tratamiento según el estadiaje: R1 para los estadios I y II-rese-



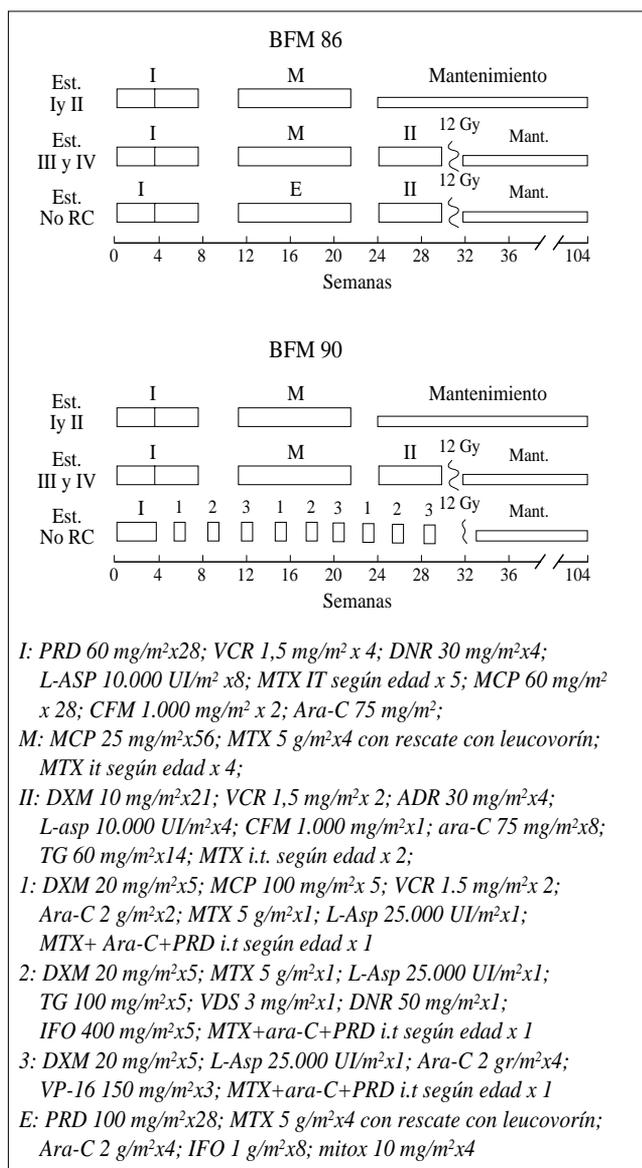
**Figura 1.** Esquema de tratamiento de los LNH/LLA-B.

cado (II-R), R2 para los estadios II-no R y III, y R3 para los estadios IV y LLA-B. El protocolo de estudio BFM 90 incluye al estadio III en el grupo R3.

Se utiliza una primera fase citorreductora con prednisona y ciclofosfamida para prevenir la lisis tumoral, seguida de bloques de cinco días de duración con dexametaxona, metotrexato, etopósido o adriamicina, ara-c, ciclofosfamida o ifosfamida y metotrexato + ara c + prednisona por vía intratecal como profilaxis del sistema nervioso central. No se utiliza la radioterapia.

En el protocolo BFM 86 se utilizó el trasplante de médula ósea como consolidación en primera RC de los estadios IV y L3.

En el estudio BFM 90 los pacientes que no alcanzan la RC después de tres bloques, se administra un tratamiento más agresivo (bloque CC) con ara-c altas dosis, con posterior consolidación con nuevos bloques de quimioterapia si se logra la RC, o de un trasplante de médula ósea si no se alcanza la RC y la médula ósea está libre de enfermedad.



**Figura 2.** Esquema de tratamiento de los LNH no B.

El esquema de ambos protocolos está reflejado en la figura 1.

En los protocolos para LNH no B se establecen dos grupos terapéuticos, dependiendo del estadio: los pacientes de estadio I/II se incluyeron en el grupo de riesgo estandar (SGR), y los de estadios III/IV, en el grupo de riesgo (RG). Inicialmente se utilizó un protocolo de inducción/consolidación precoz con ocho citostáticos diferentes. En los pacientes que no alcanzan la RC o en los que la disminución del tumor es inferior al 70% al finalizar el tratamiento de inducción, se valora la utilización de la RT local o la cirugía. Si no entran en RC, en el protocolo BFM 90 se tratan con un protocolo de alto riesgo (HR). Como profilaxis del SNC se utiliza el metotrexato a altas dosis y en los estadios III y IV radioterapia holocraneal. En los estadios III y IV se consolidan posteriormente con un nuevo bloque si-

**Tabla I** Afectación tumoral al diagnóstico

	LNH no B (n = 22)		LNH/LLA B (n = 60)		Total (n = 82)
	n°	%	n°	%	%
Hepatomegalia	8	36	17	28	30
Esplenomegalia	3	13	11	18	17
Adenomegalia	11	50	19	31	36
Masa abdominal	-		34	57	41
Masa mediastínica	19	86	6	10	30
SNC	-		4	7	5
MO	3	13	18	30	25
Hueso	-		4	7	5
Testes	-		6	10	7
Otra	1	4	15	25	19

milar al de inducción-consolidación y, posteriormente, todos los pacientes completan un mantenimiento con mercaptopurina y metotrexato hasta completar dos años desde el diagnóstico.

El esquema de estos tratamientos se refleja en la figura 2

Definimos la remisión completa (RC) como la presencia de menos de un 5% de linfoblastos en MO, ausencia de linfoblastos en LCR y la desaparición de todas las masas tumorales. Recidiva como la recurrencia del Linfoma en cualquier localización después de alcanzada la RC, considerando que existe recidiva en la MO cuando se halla más de un 25% de linfoblastos en la misma.

Definimos la supervivencia libre de incidencias (SLI) como el tiempo transcurrido desde la obtención de la remisión completa hasta la aparición de un incidente tal como fallecimiento, recidiva o desarrollo de un segundo tumor. La supervivencia es el período transcurrido desde el diagnóstico al fallecimiento.

Para el cálculo de la probabilidad de supervivencia o SLI utilizamos las curvas de Kaplan-Meier.

## Resultados

### 1. Características de los pacientes y grupos de tratamiento.

La edad media de los 82 pacientes fue de  $8 \pm 2,8$  años, con un intervalo entre 1 y 16 años. Hubo un predominio de los niños frente a las niñas: 2,1 niños por cada niña.

De los 82 casos, 22 fueron LNH no B, 49 LNH-B y 11 LLA-B.

La afectación inicial al diagnóstico se resume en la tabla I. La localización abdominal fue la más frecuente en los LNH/LLA-B, (57%) y las adenomegalias y mediastínica en los no B: 50 y 86% respectivamente.

La distribución por estadios fue: I: 5 (7%), II: 15 (21%), III: 36 (51%), IV: 15 (21%). El estadio III fue el más frecuente, tanto en el grupo B, como en el no B.

Al diagnóstico 15 pacientes (18%) presentaron un síndrome de lisis tumoral, uno del grupo no B (4,5%) y 14 del B (23%), precisando tratamiento con diálisis tres. Todos evolucionaron

Tabla II LNH/LLA-B: Distribución de pacientes según protocolo, riesgo y respuesta al tratamiento

	Número (%)	RC (%)	Recidivas (%)	Fallecidos (%)
BFM 86	25	25 (100)	4 (16)	5 (20)
BFM 90	35	31 (88)	3 (9)	5 (14)
R1	8 (13)	8	-	1
R2	8 (13)	7	1	2
R3	44 (74)	41	3	7
Total	60	56 (93)	7 (12)	10 (17)

Tabla III LNH no B: Distribución de pacientes según protocolo, riesgo y respuesta al tratamiento

	Número (%)	RC (%)	Recidivas (%)	Fallecidos (%)
BFM 86	9	9 (100)	1 (11)	2 (22)
BFM 90	13	12 (92)	4 (33)	3 (23)
SRG	4 (18)	4	3	1
RG	17 (77)	17	2	3
HR	1 (5)	-	-	1
Total	22	21 (95)	5 (23)	5 (22)

Tabla IV Localización de la recidiva

	LNH no B		LNH/LLA B		Total	
	nº	%	nº	%	nº	%
Médula ósea	3	14	1	1,7	4	5
Cutánea			2	2,4	2	2,4
SNC			1	1,7	1	1,2
Mediastino	1	4,7			1	1,2
Amígdala			1	1,7	1	1,2
Pulmón			1	1,7	1	1,2
MO y mediastino	1	4,7			1	1,2
Mediastino y abdomen			1	1,7	1	1,2
Total	5	23	7	12	12	15

favorablemente, sin complicaciones posteriores.

Con protocolos para LNH/LLA B, tratamos 60 pacientes y 22 con protocolos para LNH no B. La distribución según el protocolo utilizado y el grupo de riesgo figura en las tablas II y III.

## 2. Respuesta al tratamiento y curso clínico

Al finalizar el tratamiento de inducción, 77 de los 82 pacientes (94%) alcanzaron la remisión completa: 56 de 60 (93,6%) del grupo B y 21 de 22 (95%) del grupo no B.

Los 5 pacientes que no alcanzaron la RC eran tres estadios III (2 del grupo B y uno no B), un estadio IV (grupo B) y una LLA-B. Todos ellos fallecieron posteriormente por progresión de la enfermedad. (Tablas II y III)

De los 56 pacientes del grupo B que alcanzaron la remisión completa, 8 (14%) se consolidaron con trasplante de MO, alogénico de un hermano histocompatible en cuatro pacientes con LLA B, tratados según protocolo BFM 86, y autotrasplante en cuatro pacientes con LNH estadio IV y tratados según protocolo BFM 90; todos ellos alcanzaron la RC tras el tratamiento de inducción.

En ningún caso se administró radioterapia local o cirugía para alcanzar la RC.

De los 77 pacientes que alcanzaron la RC, 12 recidivaron (15%), 7 del grupo B (12%) y 5 del no B (23%), (Tablas II y III). De las 7 recidivas del grupo B, tres fueron intratratamiento y cuatro después de 12 meses del final del tratamiento. Al diagnóstico los pacientes eran dos estadio I con afectación cutánea

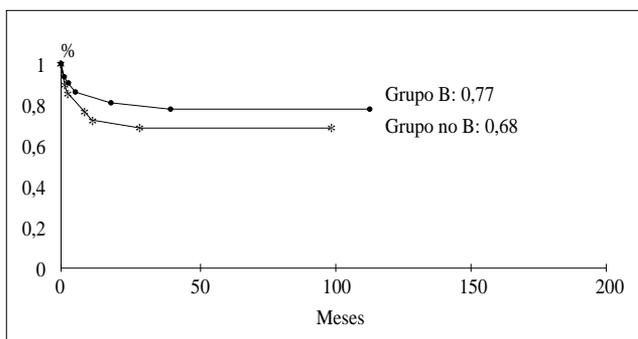


Figura 3. Supervivencia libre de incidentes (SLI).

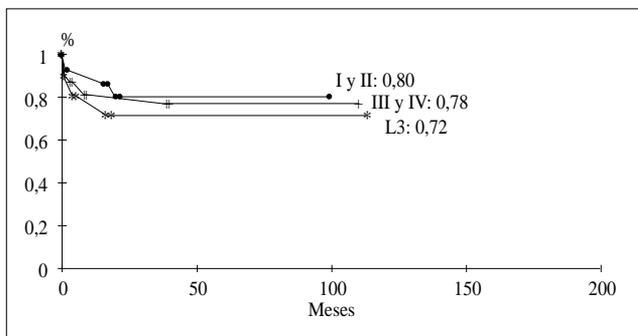


Figura 4. SLI grupo B.

y amigdalar respectivamente, uno en estadio II no R abdominal, dos en estadio III abdominal, uno en estadio IV con infiltración del SNC y uno padecía una LLA.

De las 5 recidivas del grupo no B, tres lo hicieron intratratamiento y uno a los cinco meses del fin del mismo. Al diagnóstico eran un estadio I, dos estadio II y dos estadio III. La localización de las recidivas queda reflejada en la tabla IV.

La SLI global a los 5 años fue de 75%, siendo del 77% para los del grupo B y 68% para los no B. (Fig. 3) La SLI por estadios en el grupo B fue del 80% para los estadios I y II, del 78% para los III y IV y del 72% para la LLA (Fig. 4).

De los 82 pacientes, fallecieron 15 (18,2%), 7 de ellos por recidiva (4 del grupo B y 3 del no B), 5 se mostraron refracta-

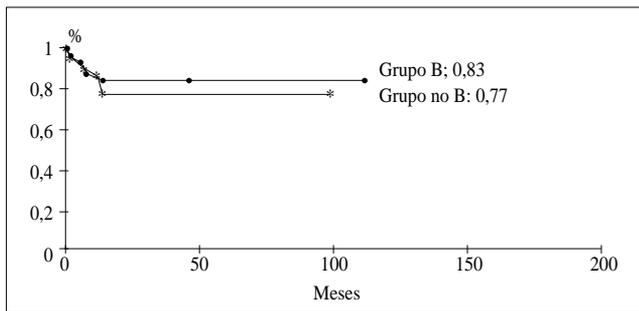


Figura 5. Supervivencia.

rios al tratamiento (4 del grupo B y 1 del no B) y 3 fallecieron por otras causas: un paciente del grupo no B por infección y 2 pacientes del grupo B, uno por anafilaxia al metotrexato y otro por infección VIH. (Tablas II y III).

La supervivencia actuarial global a 5 años es del 81%, siendo del 77% para los no B y del 83% para los B. (Fig. 5).

El seguimiento medio fue 50 meses con un rango de 12 a 106 meses.

## Discusión

En la década de 1987 a 1997 hemos tratado con protocolos BFM, 71 niños diagnosticados de LNH, de los que el 69% eran LNH B, y 11 diagnosticados de LLA B, que representan el 5% (11 de 211) de todas las leucemias diagnosticadas en ese período. Este mayor predominio de los LNH B frente a los no B y la escasa frecuencia de la LLA B frente al total de las leucemias es la habitualmente descrita en la literatura<sup>(1,7)</sup>.

La frecuencia fue doble en el sexo masculino, sin que se conozcan las razones<sup>(1)</sup>.

La localización inicial está claramente diferenciada en ambas entidades, siendo más frecuentes las adenomegalias, sobre todo cervicales, y la afectación mediastínica en los linfomas no B, y la localización abdominal en los linfomas B<sup>(1)</sup>.

La infiltración inicial del SNC en nuestro estudio fue del 5% del total, siendo más frecuente en las neoplasias B, que en nuestro caso fue del 7%, mientras que en las no B no sucedió en ningún caso<sup>(1,3,5,7,11)</sup>.

Al diagnóstico se produjo un cuadro de lisis tumoral en el 23% de los pacientes con LNH/LLA B, mientras que en los no B sólo en el 4,5%. En tres pacientes fue necesario utilizar la diálisis peritoneal. Todos los casos se resolvieron sin efectos secundarios, lo que refleja la eficacia de los actuales tratamientos para dicha eventualidad, sobre todo cuando se utilizan precozmente en unidades especializadas.

Al finalizar el tratamiento de inducción, el 94% de los pacientes alcanzaron la RC, siendo similar la proporción para ambos grupos B y no B, resultados similares a los de otros grupos publicados<sup>(3,5,7,11-15)</sup>.

De los pacientes que alcanzaron la RC, la proporción de recidivas fue el doble en el grupo no B (23%) respecto al B (12%), localizándose mayoritariamente en el grupo no B en la médula

ósea, mientras que los B fueron más locales. Las recidivas en los LNH/LLA-B no es frecuente que ocurran después de 6 meses de finalizado el tratamiento y excepcional después de 12 meses<sup>(3,7)</sup>, sin embargo, en cuatro de nuestros casos se produjo a los 17, 18, 21 y 40 meses desde el diagnóstico. Salvo el paciente que recidivó a los 21 meses y que tenía una afectación inicial cutánea, en que sí es típica esta evolución,<sup>(16)</sup> en el resto de casos no encontramos una explicación para esta circunstancia.

Dos pacientes con un LNH B en estadio I tuvieron una recidiva local, en amígdala y piel respectivamente. Ambas localizaciones están descritas como indicativas de mal pronóstico<sup>(16,17)</sup>.

Sólo ha recaído un paciente en el SNC, lo que demuestra la eficacia de la profilaxis empleada (altas dosis de MTX i.v. y QT intratecal) usando únicamente la radioterapia holocraneal en los estadios III o IV de los LNH no B. La afectación inicial del SNC es un factor de riesgo importante en los LNH/LLA-B, por lo que son tratados de manera más agresiva<sup>(3,7,13)</sup>.

Del papel que juega el trasplante de MO en la curación de estos pacientes no podemos extraer conclusiones del estudio, por haberlo utilizado en pocos pacientes, pero en series más amplias, como el grupo BFM o el grupo francés (SFOP), tanto en los LNH no B, como en los LNH/LLA-B, se considera que sólo está indicado el trasplante, en los pacientes que no alcanzan la RC tras los primeros bloques de inducción, debido a que el no alcanzar la remisión completa precozmente se ha demostrado como el principal factor de riesgo<sup>(7,18)</sup>. Así mismo estaría indicado en las recidivas<sup>(1,18)</sup>.

La revisión quirúrgica ("second look") para verificar una remisión completa en los LNH-B cuando existen dudas por los métodos de imagen, es eficaz para demostrar la existencia de células tumorales. En nuestros pacientes no fue necesario realizarla en ningún caso. Si persiste tumor viable después de tres o cuatro bloques de QT de inducción, existe una alta probabilidad de recidiva lo que puede justificar el empleo de quimioterapia a altas dosis con soporte de células progenitoras hematopoyéticas<sup>(7,19)</sup>.

Los LNH no B deben considerarse como enfermedades disseminadas desde el diagnóstico, incluso en sus estadios más precoces, ya que las recidivas más frecuentes son las sistémicas. En nuestra serie, el 80% de los pacientes con un LNH no B recidivaron en médula ósea. Debido a esto se considera que su tratamiento debe ser similar al de la leucemia, beneficiándose como ella de tratamientos más prolongados con bloques de consolidación tardíos y terapias de mantenimiento que disminuyan las recidivas sistémicas<sup>(1)</sup>. Todavía no se ha encontrado un tratamiento capaz de curar más del 70-75% de los LNH no B en estadios avanzados<sup>(1)</sup>.

La duración del tratamiento de los LNH/LLA-B fue muy corta: 6,6 semanas de media para el grupo R1, 11,7 para el R2 y 17,2 para el R3, pero con una mayor morbilidad que en los pacientes del grupo no B. Todos los bloques de quimioterapia produjeron una toxicidad hematológica de grado III/IV de la clasificación de la OMS y sólo el 11,6% consiguieron superarla sin fiebre y/o infección. A pesar de esta alta morbilidad la mortali-

dad por efectos secundarios del tratamiento fue baja: 3%.

Debido a la alta tasa de curación, la tendencia actual de todos los grandes grupos cooperativos, es ensayar estrategias que disminuyan la morbilidad sin repercusión en los índices de curación, con tratamientos más cortos y menos agresivos<sup>(3,7)</sup>.

De nuestros pacientes, 75% permanecen en remisión completa continuada, teniendo una supervivencia actuarial global de 81% y una SLI del 75% a los 5 años.

La SLI de los LNH no B es del 68%, correspondiendo en su mayoría a los estadios avanzados (III o IV) que representan el 82% de todos los casos.

En los LNH-B la SLI es del 80% para los estadios I y II, del 78% para los III y IV y del 72% para la LLA-B, resultados todos ellos similares a los del resto de grandes series, incluyendo al grupo BFM<sup>(1,3,5-7,11-15,20)</sup>, por lo que concluimos que el tratamiento diversificado según características biológicas y estadios, de los LNH y de la LLA B utilizando protocolos BFM constituyen una buena opción terapéutica para las citadas patologías.

## Bibliografía

- 1 Shad A, Magrath I. Malignant Non-Hodgkin's lymphomas in children. En: Principles and practice of pediatric oncology. Third edition. Pizzo PA, Poplack DG (eds). Lippincott-Raven Publishers Philadelphia 1997; 545-582.
- 2 Wollner N, Exelby PR, Lieberman PH. Non-Hodgkin's lymphoma in children: a progress report on the original patients treated with the LSA2-L2 protocol. *Cancer* 1979; **44**:1990-1994.
- 3 Patte C, Michon J, Frappaz D, Leverger G, Rubie H, Soussain C, Pico JL. Therapy of Burkitt and other B-cell acute lymphoblastic leukaemia and lymphoma: Experience with the LMB protocols of the SFOP (French Paediatric Oncology Society) in children and adults. *Bailliere's Clinical Haematology* 1994; **7**:339-349.
- 4 Anderson JR, Wilson JF, Derek R. Childhood non-Hodgkin's lymphoma. The results of a randomized Therapeutic Trial Comparing a 4-drug Regimen (COMP) with a 10-drug Regimen (LSA2-L2). *N Engl J Med* 1983; **308**:559-565.
- 5 Hutchison R, Berard CW, Shuster J, Link M, Pick T, Murphy S. B-cell lineage confers a favorable outcome among Children and adolescents with large-cell lymphoma: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1995; **13**:2023-2032.
- 6 Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, Yakisan E, Dopfer R, Bucsky P, Mann G, Gadner H, Riehm H. Successful treatment strategy for Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma of childhood: A prospective analysis of 62 patients enrolled in three consecutive Berlin-Frankfurt-Munster Studies. *J Clin Oncol* 1994; **12**:899-908.
- 7 Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, Henze G, Mhller-Wehrich S, Sauter S, Sykora k, Ludwig W, Gadner H, Riehm H. Non-Hodgkin lymphomas of childhood and adolescence: 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.
- 8 Stansfeld AG, Diebold J, Kapanci Y, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1988; **1**:292-293.
- 9 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) cooperative group. *Br J Haematol* 1976; **33**:451-458.
- 10 Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment in childhood non-Hodgkin's lymphoma: Dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980; **7**:332-339.
- 11 Patte C, Philip T, Rodary Ch, Bernard A, Zucker JM, Bernard JL, Robert A, Rialland X, Benz-Lemoine E, Demeocq F, Bayle CH, Lemerle J. Improved survival rate in children with stage III and IV B cell non-Hodgkin's lymphoma and leukemia using multi-agent chemotherapy: Results of study of 114 children from the French Pediatric oncology Society, *J Clin Oncol* 1986; **4**:1219-1226.
- 12 Bowman P, Shuster J, Cook B, Griffin T, Behm F, Pullen J, Link M, Head D, Carrol A, Berard C, Murphy S. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small non-cleaved-cell lymphoma: A Pediatric Oncology Group Study *J Clin Oncol* 1996; **14**:1252-1261.
- 13 Bergeron CJ, Patte C, Gentet JC, Leverger G, Lumley L, Demeocq F, Dusol F (for the SFOP). Treatment of childhood lymphoblastic lymphomas. Results of the LMT 89 protocol of S.F.O. P. *Medical and Pediatric Oncology* 1997; **29**:550.
- 14 Reiter A, Schrappe M, Sauter S, Ebell W, and cols. Risk group definition, treatment strategy, and preliminary results for B-cell neoplasias in trial NHL-BFM 90. *Medical and Pediatric Oncology* 1997; **29**:550.
- 15 Link M, Shuster J, Donalson S, Berard W, Murphy S. Treatment of children and young adults with early-stage non-Hodgkin's lymphoma *N Engl J Med* 1997; **337**:1259-1266.
- 16 Burke JS, Hoppe RT, Cibull ML, Dorfman RF. Cutaneous malignant lymphoma: a pathologic study of 50 cases with clinical analysis of 37. *Cancer* 1981; **97**:300-310.
- 17 Economopoulos T, Aspron N, Stathakis N y cols. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of neck and head. *Oncology* 1992; **49**:484-488.
- 18 Philip T. Chimiothérapie á haute dose et autogreffe de moelle dans le lymphome de Burkitt. *La Presse Médicale* 1990; **19**:1305-1307.
- 19 Reiter A, Zimmermann W, Zimmermann M, Schweinitz D, Riehm H, Mildenerger H. The role of initial laparotomy and second-look surgery in the treatment of abdominal B-cell non Hodgkin's lymphoma of childhood. A report of the BFM group. *Eur J Pediatr Surg* 1994; **4**:74-81.
- 20 Reiter A. Therapy of B-cell acute lymphoblastic leukaemia in childhood: The BFM experience. *Bailliere's Clinical Haematology* 1994; **7**:321-337.