

GRAŻYNA WRÓBEL¹, BERNARDA KAZANOWSKA¹, ALICJA CHYBICKA¹, MICHAŁ JELEŃ²,
JADWIGA MAŁDYK³, ANNA BALCERSKA⁴, WALENTYNA BALWIERZ⁵, HALINA BUBAŁA⁶,
TERESA DEPOWSKA⁵, BEATRYCZE KOŁAKOWSKA-MROZOWSKA⁷, ANDRZEJ KOŁTAN⁸,
MARIA KORZON⁹, JERZY KOWALCZYK¹⁰, MARYNA KRAWCZUK-RYBAK¹¹,
LUCYNA MACIEJKA-KAPUŚCIŃSKA⁴, MICHAŁ MATYSIAK⁷, STEFAN POPADIUK⁹,
ELŻBIETA SOLARZ¹¹, DANUTA SOŃTA-JAKIMCZYK⁶, BARBARA SOPYŁO⁷, ELŻBIETA STAŃCZAK⁷,
JOLANTA STEFANIAK¹⁰, KATARZYNA STEFAŃSKA¹², JACEK WACHOWIAK¹²,
MARIA WIECZOREK¹³, MARIUSZ WYSOCKI⁸

Raport Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków Złośliwych u Dzieci. Część I. Wyniki leczenia nieziarniczych chłoniaków limfoblastycznych linii T-komórkowej u dzieci na podstawie wieloośrodkowych badań klinicznych

The Report of Polish Pediatric Leukaemia/Lymphoma
Study Group.

Part I. The Treatment Results of T-Cell Lymphoblastic Lymphoma
in Children on the Basis of Multicenter Clinical Study

¹ Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej AM we Wrocławiu

² Zakład Anatomii Patologicznej AM we Wrocławiu

³ Zakład Patomorfologii Wieku Rozwojowego AM w Warszawie

⁴ Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii AM w Gdańsku

⁵ Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej CM UJ w Krakowie

⁶ Katedra i Klinika Hematologii Dziecięcej i Chemioterapii Śl. AM w Katowicach

⁷ Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii AM w Warszawie

⁸ Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii AM w Bydgoszczy

⁹ Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Onkologii AM w Gdańsku

¹⁰ Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej AM w Lublinie

¹¹ Klinika Onkologii Dziecięcej AM w Białymstoku

¹² Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej Instytutu Pediatrii AM w Poznaniu

¹³ Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii, Oddział Hematologii i Onkologii

Streszczenie

Wprowadzenie. Chłoniaki limfoblastyczne stanowią 20–25% nieziarniczych chłoniaków złośliwych u dzieci i najczęściej wywodzą się z linii T-komórkowej. W ciągu ostatnich 20 lat nastąpiła znacząca poprawa przeżycia dzieci chorych na nowotwory układu chłonnego.

Cele pracy. Ocena wyników leczenia dzieci chorych na chłoniaki limfoblastyczne typu T zarejestrowanych w Polsce w latach 1993–2002.

Materiał i metody. Badaniem objęto 72 dzieci w wieku 0,9–17 lat. Chorobę rozpoznano na podstawie badań histopatologicznych, cytologicznych i immunofenotypowych materiału pobranego z guza, szpiku, płynu mózgowo-rdzeniowego lub płynu z jam ciała. Stadium zaawansowania klinicznego oceniano według klasyfikacji Murphy'ego. W leczeniu dzieci zastosowano protokół BFM-90. Remisję choroby oceniano w 33. dniu terapii i po zakończeniu indukcji.

Wyniki. Najczęstszym objawem klinicznym choroby był guz śródpiersia wykryty u 32 spośród 54 pacjentów (59,3%); u 30 dzieci (55%) stwierdzono III stadium kliniczne, u 18 (33,3%) – IV. 89% (48/54) chorych zostało poddanych chemioterapii dla grupy wysokiego ryzyka. Spośród 54 dzieci: 47 (87%) uzyskało remisję całkowitą, 3 (5,6%) remisję częściową, 3 nie odpowiedziało na leczenie, 1 pacjent zmarł przed 33. dniem leczenia z powodu krwawienia z wrzodu dwunastnicy, u 8 chorych (17%) doszło do nawrotu choroby. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń po 5 latach wynosi: dla ogółu dzieci 65% (w stadium I + II – 83%, III – 60%, IV – 63%).

Wnioski. 1. W ostatnich 20 latach u dzieci w Polsce nastąpiła istotna poprawa wyników leczenia nieziarniczych chłoniaków limfoblastycznych typu T-komórkowego. Osiągnięte wyniki są niekorzystne w porównaniu z grupą BFM. 2. Około 1/3 przypadków wykrywana jest zbyt późno w IV stadium choroby. 4. Trudności diagnostyczne stwarzają konieczność weryfikacji badań w jednym ogólnopolskim ośrodku referencyjnym (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 6, 915–920).

Słowa kluczowe: dzieci, nieziarniczy chłoniak złośliwy, leczenie.

Abstract

Background. Lymphoblastic lymphomas represent 20–25% of all childhood non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and the majority of them are derived from T-cells. Cure rates of NHL in children dramatically improved in the past 20 years.

Objectives. The aim of the study was to evaluate the treatment results of T-lymphoblastic lymphomas in children registered in Poland from 1993 to 2002.

Material and Methods. The study comprised 72 children aged 0.9–17 years. The diagnosis of NHL was confirmed by histological, cytological and immunological examinations of nodal or extranodal tumour and/or neoplastic cells derived from bone marrow, cerebrospinal fluid or effusions. The clinical stage of NHL was defined using Murphy classification. The children were treated according to BFM-90 protocol. The remission was evaluated on the 33th day of treatment and after the end of induction.

Results. The most frequent primary site of disease was the mediastinal tumour demonstrated in 32 patients (59.3%). Regarding clinical features 30 patients (55%) were classified as stage III, 18 (33.3%) as stage IV. Almost 89% of children (48/54) received the chemotherapy for high-risk group. Forty-seven patients (87%) entered complete remission, 3 (5.6%) – partial remission and 3 – didn't respond, 1 child died before 33rd day of treatment because of haemorrhage from alimentary tract and 8 patients (17%) relapsed. The EFS at 5 years are: for the whole group – 65%, stage I + II – 83%, stage III – 60% and stage IV – 63%.

Conclusions. 1. Cure rates of NHL in children dramatically improved in the past 20 years, but our results are still worse as compared with BFM Group. 2. Almost 1/3 of cases is discovered too late in IV clinical stage. 3. The difficulties in the histopathological diagnosis of NHL clearly show that pathological review in one reference center is needed (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 6, 915–920).

Key words: children, non-Hodgkin's lymphoma, treatment.

W ciągu ostatnich 20 lat dokonał się ogromny postęp w diagnostyce i leczeniu nowotworów, czego przykładem może być znacząca poprawa przeżycia dzieci ze schorzeniami rozrostowymi układu chłonnego [1–3]. Chłoniaki limfoblastyczne stanowią 20–25% wszystkich dziecięcych chłoniaków nieziarniczych (NHL) i w większości przypadków wywodzą się z subpopulacji komórek limfoidalnych należących do linii T [4]. Strategia leczenia NHL opiera się na wielolekowej i dostosowanej do grup ryzyka chemioterapii, której konsekwentna realizacja stwarza dziś szansę na wyleczenie. Nadal istnieje jednak grupa pacjentów o złym rokowaniu, która nie odpowiada w sposób zadowalający na konwencjonalną chemioterapię lub u której obserwuje się nawrót choroby. W poszukiwaniu odpowiedzi na pytanie, dlaczego u części dzieci występują niepowodzenia terapii należy systematycznie śledzić sumaryczne i odległe wyniki leczenia w tej grupie chorych. Wieloośrodkowe badania kliniczne stwarzają takie możliwości, pod warunkiem stosowania w poszczególnych ośrodkach jednolitej procedury diagnostycznej i leczniczej.

Celem pracy była ocena wyników leczenia dzieci z nieziarniczym chłoniakiem złośliwym typu T zarejestrowanych w 11 ośrodkach onkohematologicznych w Polsce w latach 1993–2002.

Material i metody

W latach 1993–2002 w 11 ośrodkach Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków Złośliwych u Dzieci (PPG ds. LBiC) odnotowano 72 nowe przypadki zachorowań. Kryteriami wykluczającymi z ogólnej analizy były: współistniejący zespół niedoborów immunologicznych, nieprawidłowości we wstępnej ocenie histopatologicznej, leczenie kortykosteroidami przed rozpoznaniem, chłoniak jako nowotwór wtórny, istotne powikłania zabiegu pierwotnego uniemożliwiające realizację protokołu, program leczenia odmienny od stosowanego standardowo, brak dostatecznej liczby danych pozwalających na jednoznaczną ocenę wyników leczenia.

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania NHL była ocena histopatologiczna guza węzłowego lub pozawęzłowego i/lub badanie cytologiczne i immunologiczne komórek nowotworowych wykrytych w szpiku, płynie mózgowo-rdzeniowym lub w płynie uzyskanym z jam ciała. W ocenie histopatologicznej posługiwano się klasyfikacją WHO [5]. Do oznaczenia immunofenotypu chłoniaka stosowano standardowy panel przeciwciał monoklonalnych swoistych dla limfoblastów z linii T (TdT, CD3 cytoplazmatyczne i błonowe, CD45RO, HLA-DR, CD34, CD2, CD5, CD7, CD8, CD1a). Stopień zaawansowania klinicznego określano za pomocą zasady stratyfikacji według Murphy'ego [6].

Leczenie

Pacjenci byli leczeni według protokołu BFM-90 przyjętego przez PPG ds. LBiC, wzorowanego na schemacie niemieckim i wprowadzonego we wszystkich ośrodkach od 1987 r. Zgodnie ze strategią leczenia, dzieci w I i II stadium klinicznym kwalifikowano do grupy standardowego ryzyka (SRG), a w stadium III i IV do grupy wysokiego ryzyka (RG). Odpowiedź na leczenie oceniano w 33. dniu protokołu oraz po zakończeniu indukcji. Do kryteriów remisji całkowitej zaliczano: liczbę blastów w szpiku < 5%, brak blastów w płynie mózgowo-rdzeniowym, normalizację zdjęcia przeglądowego klatki piersiowej u pacjentów z lokalizacją śródpiersiową.

W przypadku obecności guza resztkowego w śródpiersiu wykonywano tomografię komputerową (TK) lub rezonans magnetyczny (NMR) klatki piersiowej i przy braku dostatecznej regresji guza (zmniejszenie objętości guza w 33. dniu < 70% w stosunku do wartości wyjściowej) intensyfikowano leczenie przez stosowanie bloków HR przewidzianych dla białaczki z grupy wysokiego ryzyka ALL-HRG (ALL-BFM-90 i 95). Jeśli po zakończeniu indukcji remisji nadal wykrywano guz resztkowy, pacjent był poddawany zabiegowi resekcji guza. Wykrycie żywych komórek nowotworowych w badaniu histopatologicznym z usuniętej zmiany kwalifikowało chorego do terapii według programu dla ALL-HRG, w przeciwnym razie kontynuowano dotychczasowy schemat leczenia.

Badania statystyczne

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (EFS) obliczano metodą Kaplana-Meiera; wartości prawdopodobieństwa w poszczególnych grupach porównywano posługując się testem log-rank [7].

Wyniki

W latach 1993–2002 w 11 ośrodkach onkematologicznych w Polsce ogółem zarejestrowano 72 dzieci. Na podstawie wyżej przedstawionych kryteriów ze szczegółowej analizy wykluczono 18 dzieci (tab.1) Badana grupa objęła 54 chorych w wieku 0,9–17 lat. Czas obserwacji dzieci wynosił 1–101 miesięcy, z medianą 32,5 miesięcy. Rozkład stadiów zaawansowania klinicznego przedstawiono w tabeli 2. Ponad połowa chorych została zaklasyfikowana do III stadium klinicznego. W grupie pacjentów z chłoniakiem rozsianym (stadium IV) u 3 stwierdzono zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, u 11 dzieci szpiku, u 3 – oprócz zajęcia szpiku – dodatkowo ogniska w kościach; u 1 dziecka wykryto jednocześnie zmiany przerzutowe w szpiku i jądrach. Ocenę rodzaju i częstości występowania ognisk pierwotnych choroby przedstawiono na rycinie 1. Najczęstszym objawem klinicznym chłoniaka T-komór-

Tabela 1. Grupa dzieci z NHL-T wykluczona z analizy (n = 18)

Table 1. The group of children excluded from study (n = 18)

Kryterium (Exclusion criteria)	Liczba dzieci (Number of children)
Zespół niedoborów immunologicznych (Immunodeficiency syndrome)	2
Błędne rozpoznanie histopatologiczne (Incorrect histopathological diagnosis)	8
Powikłania zabiegu pierwotnego (Complications of primary procedure)	1
Leczenie kortykosteroidami > 8 dni (Corticotherapy)	1
Chłoniak jako nowotwór wtórny (Lymphoma as second malignancy)	1
Inny protokół leczenia (Other treatment protocol)	2
Brak dostatecznej liczby danych (Insufficient data)	3

Tabela 2. Rozkład stadiów zaawansowania klinicznego w badaniach PPG ds. LBiC oraz grupy BFM

Table 2. The distribution of clinical stages in the study of PPG ds. LBiC and BFM

Stadium (Stage)	PPG ds. LBiC	BFM-90
Liczba dzieci (Number of children)	n = 54 (%)	n = 105 (%)
I	1 (1,9)	2 (1,9)
II	5 (9,3)	2 (1,9)
III	30 (55,5)	82 (78,1)
IV	18 (33,3)	19 (18,1)

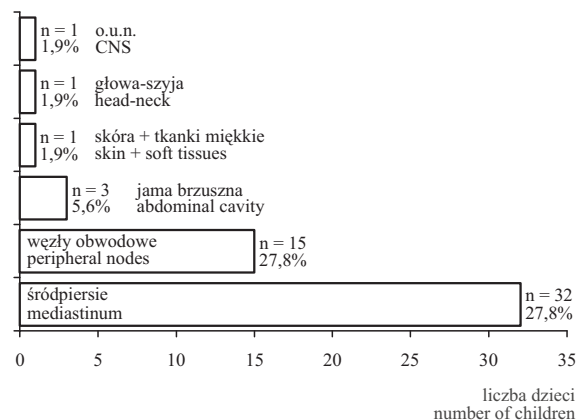
kowego był guz śródpiersia – 32/54 przypadki (59,3%), przy czym u większości dzieci (23/32) poprzeczny wymiar guza na wysokości Th5–Th6 przekraczał 10 cm. W grupie około 1/3 pacjentów (27,8%) pierwotnym ogniskiem chorobowym były węzły obwodowe.

Około 89% (48/54) chorych zostało zakwalifikowanych do terapeutycznej grupy wysokiego ryzyka i otrzymało leczenie wzmocnione reindukcją oraz napromienianiem na ośrodkowy układ nerwowy. W wyniku stosowania skojarzonej chemioterapii i radioterapii według protokołu BFM-90 remisję całkowitą (RC) uzyskało 47/54 (87%) dzieci, remisję częściową 3/54 (5,6%) (ryc. 2). Jeden chory dobrze odpowiadający na leczenie zmarł przed oceną w 33. dniu protokołu z powodu krwotoku z ostrego wrzodu dwunastnicy po zakończeniu podawania L-asparaginazy. Trzech pacjentów (5,6%) nie odpowiedziało na leczenie: 1 – z guzem rdzenia kręgowego, 1 – z masywnym guzem śródpiersia i zespołem żyły czczej górnej oraz występującymi od początku leczenia objawami niewydolności krążeniowo-oddechowej i 1 – z guzem śródpiersia, płynem w opłucnej, naciekami ściany klatki piersiowej oraz zespołem lizy guza. W grupie 8 dzieci (17%) w różnym czasie nastąpił nawrót choroby: u 7 chorych w czasie trwania leczenia, u 1 pacjenta chłoniaka wykryto ponownie 5 miesięcy po zakończeniu leczenia. W połowie przypadków nawrót miał charakter miejscowy (3 – w miejscu ogniska pierwotnego, 1 – w ośrodkowym układzie nerwowym), u 4 chorych wystąpiła wznowa szpikowa (u 3 – towarzysząca zajęciu śródpiersia). Spośród 8 dzieci z nawrotem choroby, 2 uzyskało ponownie RC i nadal w niej pozostaje, pozostałe osoby zmarły.

Na podstawie analizy statystycznej wykazano, że przy medianie czasu obserwacji wynoszącej prawie 3 lata, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (EFS) po 5 latach wynosi dla całej grupy dzieci 65%, a w poszczególnych grupach ryzyka: w stadium I + II – 83%, w stadium III – 60%, w stadium IV – 63% (ryc. 3)

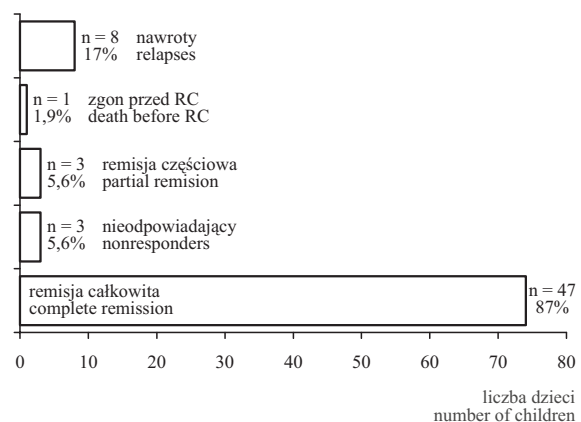
Omówienie

Wyniki leczenia nieziarniczego chłoniaka złośliwego u dzieci, choć wciąż niespełniające nadziei wszystkich chorych dowodzą, że z roku na rok coraz większa liczba pacjentów ma szansę na długoletnie przeżycie [8]. W ostatnich 25 latach wiodącą rolę w opracowaniu skutecznych metod leczenia nieziarniczych chłoniaków u dzieci odegrały 3 grupy onkologów dziecięcych: amerykańska z Centrum Rakowego w Memorial Sloan-Kettering [3], francuska SFOP [9] i niemiecka BFM



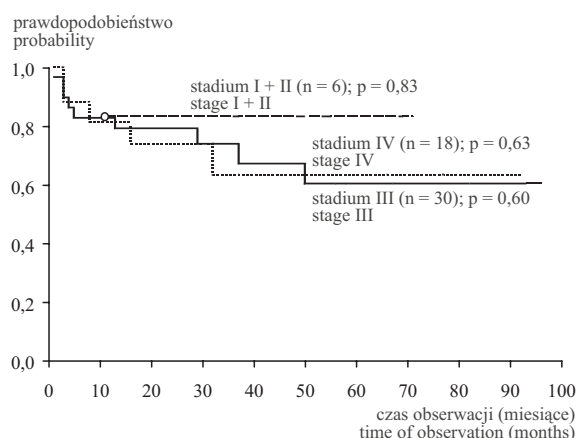
Ryc. 1. Lokalizacja ogniska pierwotnego limfoblastycznego chłoniaka typu T u dzieci

Fig. 1. The localisation of primary site of T-lymphoblastic lymphoma in children



Ryc. 2. Wyniki leczenia dzieci z chłoniakiem limfoblastycznym typu T

Fig. 2. The results of treatment of children with T-lymphoblastic lymphoma



Ryc. 3. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby dzieci z NHL-T w zależności od stadium klinicznego

Fig. 3. The event-free survival of children with NHL-T according to clinical stage

Tabela 3. Wyniki leczenia nieziarniczych chłoniaków T-komórkowych w latach 1979–2002 (n = 202)**Table 3.** The results of treatment of T cell lymphoblastic lymphoma in the years 1979–2002 (n = 202)

	LSA2L2 %	BFM-86 %	BFM-90 %
	n = 89	n = 59	n = 54
RC	84,3	89,8	87
Brak odpowiedzi (Nonresponders)	10,1	3,4	5,6
Zgon wczesny (Early death)	6,7	8,5	1,9
Zgon w RC (Death in RC)	3,4	11,3	–
Wznowienie choroby (Relapses)	29,3	13,2	17
EFS (Event-free survival)			
Ogółem (Total)	58	58,7	65
Stadium III (Stage III)	56	70	60
Stadium IV (Stage IV)	46	37,3	63

[1, 2]. Grupa amerykańska stosująca od 30 lat stopniowo modyfikowany program LSA2-L2 dysponuje najdłuższą obserwacją chorych z medianą wynoszącą 20 lat i podaje EFS dla wszystkich pacjentów z chłoniakiem limfoblastycznym rzędu 75% [3], podobnie grupa francuska SFOP – również 75%, ale tylko przy około 5-letnim czasie obserwacji [9]. Najlepszymi, jak dotychczas, wynikami w leczeniu chłoniaków dziecięcych legitymuje się niemiecka grupa BFM, która osiągnęła EFS na poziomie 90%, również w zaawansowanych stadiach klinicznych [1, 2]. W Polsce początkowo (od 1979 r.) nieziarnicze chłoniaki złośliwe leczono według programu LSA2-L2. Od 1987 r. we wszystkich ośrodkach dziecięcych dla chłoniaków limfoblastycznych T-komórkowych wprowadzono protokół BFM-90 [8].

W wyniku zastosowania nowych protokołów chemioterapii PPG ds. LBiC uzyskano poprawę wyników leczenia w grupie dzieci z NHL-T: wzrost EFS z 58 do 65% oraz wzrost odsetka przeżyć wolnych od choroby u dzieci z IV stadium klinicznym z 46 do 63%, nieoczekiwanie nie osiągnięto poprawy w III stadium zaawansowania (tab. 3). Liczba dzieci nieodpowiadających na leczenie zmniejszyła się o połowę (spadek z 10 do

Tabela 4. Porównanie wyników leczenia chłoniaków limfoblastycznych typu T w badaniach PPG ds. LBiC oraz grupy BFM**Table 4.** Comparison of results of treatment in T-lymphoblastic lymphoma in the studies of PPG ds. LBiC and BFM

Stadium (Stage)	PPG ds. LBiC	BFM-90
Liczba dzieci (Number of children)	n = 54 (%)	n = 101 (%)
RC	47 (87,0)	98 (90)
NR	3 (5,6)	1 (1,0)
PR	3 (5,6)	2 (2,0)
Zgon przed RC (Death before RC)	1 (1,9)	–
Zgony w RC (Death in RC)	–	–
Nawroty (Relapses)	8 (17,0)!	8 (8,2)
EFS	0,65	0,90

5,6%). W ostatnich 10 latach żadne dziecko z limfoblastycznym chłoniakiem typu T nie zmarło z toksyczności leczenia w remisji całkowitej. Istotnie zmniejszył się odsetek zgonów wczesnych przed uzyskaniem RC z 6,7 do 1,9% – prawdopodobnie dzięki poprawie opieki nad chorymi z ciężkim zespołem żyły czczej górnej i zespołem lizy guza. W porównaniu z najwcześniejszym protokołem odsetek nawrotów został zmniejszony z 29 do 17%. Mimo wyraźnego postępu w leczeniu dzieci z nieziarniczymi chłoniakami złośliwymi, wyniki polskiej grupy onkologów dziecięcych nadal odbiegają od najlepszych światowych rezultatów osiągniętych przez grupę BFM (tab. 4) [1, 2].

Jak wynika z danych przedstawionych w tabeli 2, w Polsce obserwuje się znacznie większy odsetek dzieci z chłoniakiem złośliwym rozpoznawanym w bardzo późnym IV stopniu zaawansowania klinicznego (33 vs. 18%). Obserwacja ta powinna zwrócić uwagę lekarzy rodzinnych na możliwość wystąpienia guza śródpiersia (typu chłoniaka) złośliwego u dziecka z napadami duszności lub z niepoddającym się leczeniu antybiotykami zapaleniem płuc. Konieczne jest stałe doskonalenie lekarzy rodzinnych i młodej kadry lekarskiej w tym zakresie. W ośrodkach PPG ds. LBiC stwierdza się około 2-krotnie wyższy odsetek nawrotów choroby oraz pacjentów nieodpowiadających prawidłowo na leczenie, co wymaga odrębnej analizy.

Piśmiennictwo

- [1] **Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, Schirg E, Henze G, Schellong G, Gadner H, Riehm H:** Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM Group report. *Blood* 2000, 95, 2, 416–421.
- [2] **Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Ludwig WD, Yakisan E, Zimmermann M, Mann G, Chott A, Ebell W, Klingebiel T, Graf N, Kremens B, Muller-Weihrich S, Pluss HJ, Zintl F, Henze G, Riehm H:** 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, 10, 3294–3306.
- [3] **Mora J, Filippa DA, Qin J, Wollner N:** Lymphoblastic lymphoma of childhood and the LSA2-L2 protocol: the 30-year experience at Memorial-Sloan-Kettering Cancer Center. *Cancer* 2003, 98, 6, 1283–1291.
- [4] **Patte C:** Paediatric update. Non-Hodgkin's Lymphoma. *Eur J Cancer* 1998, 34, 3, 359–363.
- [5] **Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J:** Lymphoma classification – from controversy to consensus: The R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol* 2000, 11, Suppl. 1, 3–10.
- [6] **Murphy SB:** Classification, staging and end results of treatment in childhood non-Hodgkin's lymphoma: Dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1989, 1, 42.
- [7] **Gore SM:** Statistics in question: Assessing methods survival. *Br Med J* 1981, 283, 840–843.
- [8] **Bogusławska-Jaworska J, Wróbel G, Kazanowska B, Dobaczewski G, Jeleń M, Armata J, Bubala H, Dłużniewska A, Kolečki P, Kowalczyk J, Matysiak M, Rokicka-Milewska R, Sońta-Jakimczyk D, Sopyło B, Stańczak E, Stefaniak J, Stefańska K:** Analiza niepowodzeń w leczeniu nieziarniczych chłoniaków złośliwych u dzieci. *Pediatr Pol* 1997, 11, Supl. 135–140.
- [9] **Patte C, Kalifa C, Flamant F, Hartmann O, Brugieres L, Valteau-Couanet D, Bayle C, Caillaud JM, Lemerle J:** Results of the LMT81 protocol, a modified LSA2L2 protocol with high-dose methotrexate, on 84 children with non-B-cell (lymphoblastic) lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 1992, 20, 2, 105–113.

Adres do korespondencji:

Grażyna Wróbel
Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej AM
ul. Bujwida 44
50-345 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 2.02.2004 r.
Po recenzji: 7.05.2004 r.
Zaakceptowano do druku: 7.05.2004 r.

Received: 2.02.2004
Revised: 7.05.2004
Accepted: 7.05.2004