Tumore pediatrikoen tratamendua

M. Barriola

Oraindik ere prozesu gaiztoek bizitzaren lehen urtea eta adoleszentzia bitarteko heriotz arrazoien artean lehenengo postuetan segitzen baldin badute ere, egia da ume-talde horretan heriotz tasa % 43 jaitsi dela 1950.etik gaur arte. Hori dela eta, baliabide terapeutiko berrien eraginez posible da zifra hori gainditu egunetik egunera joatea.

Onkologiaren historiari begirada bat ematen badiogu, berehala ikusiko dugu lehen onkologo klinikoak kirurgilariak izan zirela, haien lan-eremuan haurtzaroko tumore solidoak sartzen zirenez. Kirurgilari eta patologo horiek tumore-mota horretaz zuten interesa argi agertzen da Europako klinika desberdinetako literatua aberatsean; XIX.mende-bukaerakoan eta XX.aren hasierakoan. Adibide bezala hauek aipa ditzakegu: Wilks eta Moxen-ek (1875) Londres-en egindako errabdomiosarkoma botrioidearen deskribapen klasikoa, giltzurruneko "enbrionen" erauzketak aipatzen zituzten komunikazioak (Kocher, 1878, Israel, 1894) eta Wilms-en lanak (1899). Onkologiarekiko berotasun hau berdintsu sentitu zen Atlantikoaren bi aldeetan Kirurgia Pediatrikoa espezialitate gisa onartu aurreko hamarkadetan.

Kirurgia Pediatrikoaren fundatzaileek (eta hauen artean sar daitezke Ladd Bostonen, Higgins Londresen, Harrenstein Amsterdamen eta White Glasgown, besteak beste) onkologia pediatrikorako interes handia eduki zuten. Ladd-ek urologoek hartzaroko giltzurrun-tumoreak operatzean egiten zituzten akatsak salatu zituen, sabeleko abordajearen alde agertu zen, abordaje lunbarraren aurka eta tumore hauetan errutinaz operatu aurretiko erradiologiaren kontra ere bai. Ladd-ek masa tumoralak berehalá isolatzea proposatu zuen, ondoren erabat erauzteko.

Horretarako lehenik bena eferenteak josten zituen, metastasiak ebitatzeko bertan aurki zitezkeen tronboak aspiratuz. Tekniko bikaina zen Ladd eta berehalako emaitza ezinhobeak lortzen zituen, nahiz eta ondorengo metastasiek pronostikoak dezente ilundu.

Kimioterapia tratamendu onkologikoan erabiltzeak ikaragarrizko aurrerapena eragin zuen paziente-talde honetan biziraupen-indizeak hobetzeko. Inolako beldurrik gabe esan daiteke kimioterapia antineoplasikoan eta terapia konbinatuan eragindako aurrerakadarik handienak hurrenez

hurren haurren leuzemia linfoblastikoan eta Wilms-en tumorean oinarritu direla. Ildo honetatik, aurrerapen onkologikoaren zati handi baten funtsa honakoa da: 1948.ean USA-ko Senatuan, gaitz horrek jotako umeek zuten biziraupen txikia (aste batzuetakoak soilik) arazo politiko bezala plantetu zenean, bertako senadoreek jasan zuten zirrara. Alternatiba terapeutiko bakarrak penizilina, eta transfusioak ziren, eta nahitaezko porrota, nola ez. Egoera horretaz jabetzeak izan zuen eragin politikoa ikaragarria izan zen. Droga berrien ikerketak eta azterketa konparatiboek, maila estatalean eta pribatuan, hamar urteren buruan lehen aipatu dugun aldaketa ikusgarria eragin zuten. Haurtzaroko Leuzemia Linfoblastikoa jarri zen, eritasun neoplasiko sistemiko guztien artean, sendatzeko modukoen artean lehengo postuan.

Wilms-en tumorearen terapeutika konbinatuak beste mugarri historiko bat erakusten digu. Gauzarik azpimarragarriena hau da: ondorengo emaitzek bere garaian aurrerapen onkologikorako izan zitezkeen iturria edo bultzada nahikoa oharkabean pasatu izana.

WILMS-EN TUMOREAREN TRATAMENDUAREN HISTORIA

Urteak	Kirurgia	Erradioterapia	Kimioterapia	Biziraupena (2 urte)
1914-1930	Ebaketa	----------	----------	15
1931-1939	Kirurgia hobea	----------	----------	32
1940-19479	Ebaketa	Operazio ostekoa	----------	47
1948-1956	Ebaketa	Operazio ostekoa	D Aktinomizina (klinikoki finkaturiko metastasietan)	44
1957-1961	Ebaketa	Operazio ostekoa	D Aktinomizina profilaktikoa	89

1. TAULA

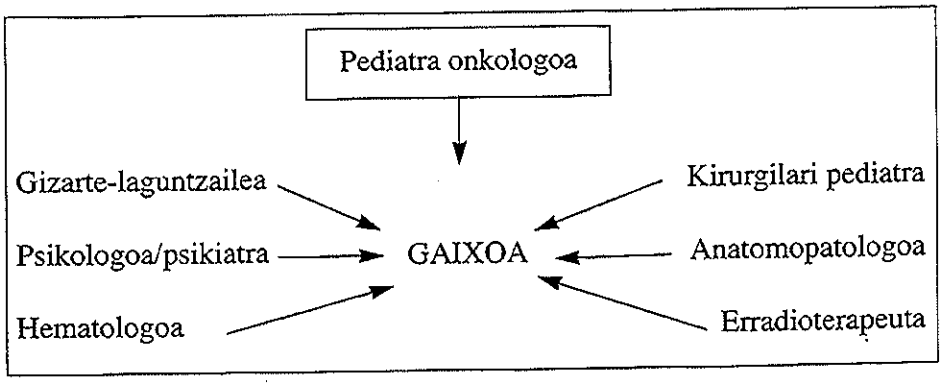
Azken 5 urteotan biziraupen horrek gora egin duela kontutan hartu behar da, tumore horien tratamenduaz hitz egitean esango dugunez.

Tratamenduekin hasi aurretik, beharrezkoa iruditzen zait paziente txiki hauekin egin behar den tratamendu integralaren premiaz ohar txiki batzuk egitea.

Eritasun onkologikoari dagokionez, baliabide diagnostiko diferenteek eta tratamendu-eredu desberdinek duten konplexutasuna dela medio, ezinbestekoa da gaur egun ongi koordinatutako taldeak eratzea. Talde horiek, 1972an Onkologia Medikoa espezialitate berri eta berezitu gisa definitu eta finkatu zenetik (eta honekin batera bere ahizpa, Onkologia Pediatrikoa), Onkologo pediatra batek, eskarmentu handia duenak, zuzendu behar dituela argi ikusten da.

Ezin ahaz dezakegu lan-talde honetan pertsonaiarik garrantzitsuena umea dela, eta honekin batera bere senideak. Ondoren etorriko dira onkologo pediatra, umearen ohizko pediatra eta kirurgia, kimioterapia eta erradioterapiaren arduradunak, haur-psikologoa ahantzi gabe; une oro pazientearen (eta bere etxekoen) osasun mentala zaindu beharko bait du.

Guztiek ongi definitutako paper eta zeregina daukate.



2. TAULA

Eritasun gaizto batek jota dagoen haurrak maitasun-giroan bizi behar du, lasaitasun eta konfidantzazko giroan, eta giro horretan gurasoek eta anai-arrebek oso zeregin garrantzitsua dute. Umeak eritasun grabearen aurrean hartzen duen jarrera bere adinaren eta nortasunaren arabera aldatzen da, baina beti ere gurasoen portaera eta nortasun psikikoak funtsezko eragina edukiko du jarrera honetan.

Sarritan umeak eritasuna beste batzuk inposatutako zerbait bezala sentitzen du: eritasuna gurasoek edo medikuek erakutsi eta hartaz jabetu erazi dute. Umeak, batez ere fisikoki sufritzen ez duen bitartean, nekez onartuko du gaixotasuna. Hori dela eta, ezartzen zaizkion tratamenduak (nekosoak eta zailak zenbait kasutan) errefusatu egiten ditu. Errefusatze hori nolabaiteko agresibitatearekin lotuta doa; pubertarora hurbiltzen doan neurrian batez ere. Ez du ulertzen bere gaitzaren arrazoia, eta ebidentziaren aurrean sentimendu konplexuak dauzka, kontraesanez beteak; ukaezina batetik eta patuak berarekiko injustizia edo bidegabekeriaren bat egin duenaren sentimendua bestetik.

Sentimen horiekin batera bere inguruko pertsona helduen larritasuna eta herstura nabaritzen badute, asko traumatizatuko da, eta bere hurbileko pertsonen minaren erruduna bera dela uste izango du.

Ukaezina da une latz horietan umeak laguntza psikologikoa behar duela, bere gurasoekin batera; hauek umea egoera horretan ikusi eta nola jokatu ez dakitela aurkitzen bait dira.

Azken hamar urteotan gure Haur-Kirurgiako Zerbitzu apalean, 900.000 biztanleko populazioa apenas hartzen duen zerbitzuan, tumoreak jotako 142 ume operatu ditugu guztira. Estatistikoki atenditutako populazioari begira, kopuru hori guztiz bat dator nazioartean dabiltzan portzentaiekin.

Gure kasuetan usuen diren tumoreetan, azpimarratzekoa da Wilms-en tumoreen beherakada (9) ete tumore neuralen gorakada portzentuala (neuroblastomak, ganglioneuromak, ganglioneuroblastomak: 22 kasu guztira) aurreko hamarkadetako estatistikekin konparatuz gero. Bestalde, hona hemen beste zifra batzuk: 6 teratoma, 2 errabdomiosarkoma, 14 Linfoma ez-Hodgkin eta 7 Hodgkin (Kaplan).

Tumore-kopurua oso esanguratsua ez izan arren, biziraupenari dagokionez emaitzak ezin hobeak dira, laneko taldearen koordinazio eta funtzionamendu egokiagatik inolako zalantzarik gabe, tumore espezifiko bakoitzean jarraitu beharreko eredu edo protokoloak markatzen dituzten erakunde nazional eta nazioartekoekin harreman eta lotura estu-estuak mantenduz.

Interesgarria deritzot erakunde hauen izenak ezagutu eta beraiek etxekotzeari (garrantzitsuenak bederen, gure espezialitatea Medikuntzaren barruan edozein dela ere), gure lanbidean horien pautetara behin baino gehiagotan jo beharko dugu eta.

Erakunde horien artean badira minbiziaren ikerketara, oro har, jarriak daudenak, hala nola N.C.I. 1958 (National Cancer Institute) eta APSAren (American Pediatric Surgical Association delakoaren) Minbizi-Batzordea, geroago 1968an CCSG (Children's Cancer Study Group) izenekoa sortu zutenak eta, Ameriketako Estatu Batuetan kokatu direnak. Bestetik SIOP Erakundea dago Europan (Sociedad Internacional de Oncologia Pediatrica); Madrilen 1968an Monereo, Pellerin eta Bourreau doktoreek sortua.

Badira ikerketa espezifikoagoak burutzen dituzten beste erakunde batzuk, E.B. CALGB (Cancer and Akute Leukemia Group B) edo NWTS (National Wilms Tumor Study), zeinak jadanik bere laugarren protokoloa (NWTS-4) prestatua duen (argitaratu gabe omen oraindik) edota, IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study), 1972an eratua eta 1984ean bere hirugarren protokoloa proposatun zuena (IRS III).

Gure artean gaur egun PETHEMA izenekoa dago. Bere lana ospitale desberdinak koordinatzea da. Zenbait lan argitaratu du, eta EORTCrekin harremanetan dago.

Guk onartutako protokoloak, ondoren azalduko ditugunak, indarrean daudenak dira; erakunde horiek proposaturikoak, hain zuzen.

NEFROBLASTOMAREN EDO WILMS-EN TUMOREAREN PROTOKOLOA

Protokolo honen (NWTS3ren) helburuak tumore horren estadio desberdinetarako pauta terapeutiko bat ezartzera bideraturik daude. Beraz komenigarria iruditzen zait estudio horiek gororaraztea, bakoitzerako tratamendua azaldu aurretik.

I. estadioa. Giltzurrunera mugatutako tumorea, erabat ebakia (erresekatua).

Giltzurrun-kapsularen azalera ukitu gabe dago. Tumoreak ez du erauzketa baino lehen edo erauzketa bitartean inolako hausturarik jasan. Erresekzioaren ertzetan ez da, itxuraz, tumorerik geratzen.

I. estadioa. Giltzurrunetik harantzago zabaldu den tumorea, baina erabat erresekatu dena.

Tumorearen hedapen lokala gertatu da (e.b. pseudokapsulan barrena ehun bigunetara sartuz edota nodulu linfatiko periaortikoen erasana). Giltzurruneko parenkimatik kanpora dauden giltzurrun-hodiak infiltraturik daude edo tronbo tumoralak dauzkate. Erauzketaren ertzetatik harantz ez da itxuraz tumorerik geratzen.

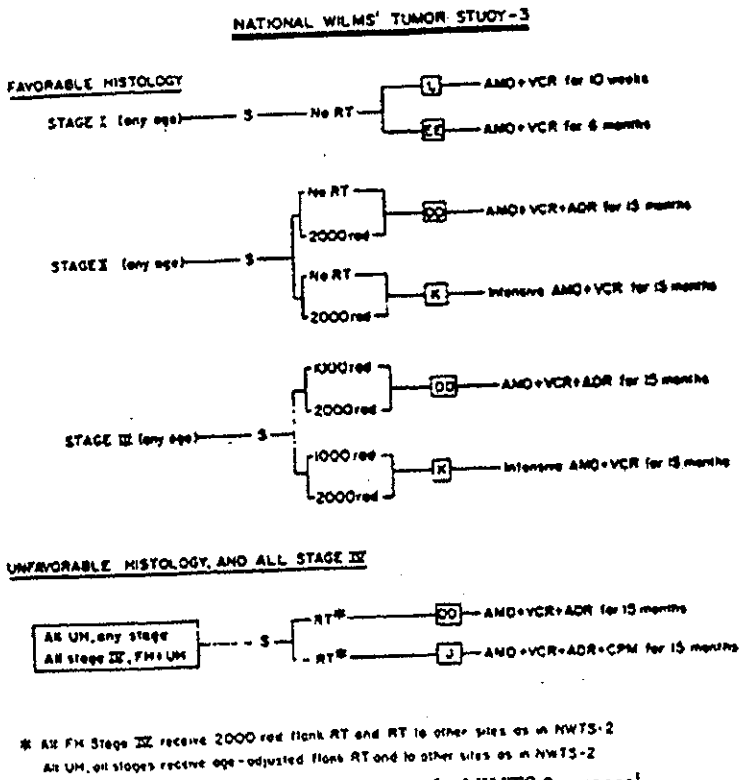
II. estadioa. Tumore erresiduala, ez-hematogenoa, sabelera mugatua. Ondorengo baldintzetatik bat edo gehiago:

- Tumorea biopsiatu egin da edo operazio bitartean hautsi.
- Peritoneoaren azalean metastasiak daude.
- Katea abdominal periaortikoak baino harantzago ere erasan zaie nodulu linfatikoei.
- Tumorea ez da erabat erauzi (edo erresekatu), egitura bitalak infiltratu direlako.

V. estadioa. Metastasi hematogenoak, metastasiak III. estadioa baino harantzago (gibela, birika, garuna, hezurra).

. estadioa. Alde bietako giltzurrun-erasana, hasierakoa nahiz ondoriozkoa.

Ondorengo taulan laburbiltzen da NWTS-3 protokoloak proposatzen ıen tratamendua:



Treatment regimen for NWTS-3 protocol.

3. TAULA

Argi eta garbi utzi nahi genuke kirurgiak nolabait esan beti ere agresiboa izan behar duela, organo bitalen osotasuna eta funtzioa kaltetzen ez duen heinean. Gaur egungo protokoloan ikus daitekeenez, ez da erradioterapiarik erabiltzen, honen ordez I. estadioan, D Aktinomizina eta Vinkristina erabiltzen direlarik. Proposatutako tratamenduari erantzuten ez dioten biriketako metastasiak agertuz gero, haiek erauzteko iharduera kirurgikoa egokiesten da.

Kimioterapia osagarria, histologiaren eta estadio tumoralaren arabera aukeratuko da, beti ere emaitzarik onenak lortu asmoz.

* I. estadioa, aldeko histologia edo histologia faboragarriarekin: lehen zikloa ebaketa-egunean bertan hasiko da, D-Aktinomizina erabiliz 0,015

mg/kg/eguneko dosiarekin, 5 egunetan (eguneko 0,5 mg-ko dosia gainditu gabe). Era berean, operazio-osteko 7. egunean eta ondoren astero Vinkristina emango da, 1,5 mg/m^2 BB (dosi maximoa 2 mg), guztira 10 dosi eginez. Pauta hauxe bera errepikatuko da operazio-osteko bostgarren astetik aurrera.

- II. eta III. estadioak, aldeko histologia edo histologia fabogarriarekin: D-Aktinomizinaren zikloak segitu behar dira 13, 22, 31, 40, 49 eta 58. asteetan, eta astero Vinkristina-dosi bat emango da 15etik 19ra, 24etik 28ra, 33-37; 42-46; 51-55 eta 60tik 65.astea bitarteko asteetan, operazio-ostean.

- IV. estadioa aldeko histologia edo histologia faboragarriarekin eta estadio guztiak histologia desfaboragarri edo kontrakoarekin: D-Aktinomizina lehen aipatutako dosietan, 5 egunez jarraian, operazio ostean 13, 26, 39, 52 eta 65. asteetan errepikatuz. Vinkristina aipatu dosietan tratamenduaren 7. egunetik eta 10 astetan zehar, eta ondoren D-Aktinomizinaren txanda bakoitzeko 1. eta 5. egunetan. Adriamizina ere emango da, 20 mg/m^2, 3 egunez jarraian, 6. astean, 3 hilabetero D-Aktinomizinaren txanden artean, 19, 32, 45 eta 58. asteetan errepikatuz.

NEUROBLASTOMAREN PROTOKOLOA

Tumore hauen estadio eta pauta terapeutikoak hobeto ulertzeko, gogoarazi beharra dago beren hazkundea edo hedapena hiru bideri jarraituz gerta daitekeela:

.) Hurbiltasunez: gertuko egiturak eta ehunak inbadibutz, nahiz eta jatorri adrenaleko neuroblastomak enkapsulatuta irauteko joera handia eduki.

) Bide linfatikoz: aldameneko gongoil linfatikoetara barreiatuz, eta bereziki katea ganglionar paraaortikoari erasanez.

) Bide hematogenoz: gehien erasaten zaien zonak hezur-muina, hezurra eta batez ere betzuloa dira (Hutchinson-en sindromea). Gibelari ere maiz erasaten zaio, eta interes berezia du bi urtetik beherako haurretan

(Pepper-en sindromea). Neuroblastomak birika-ehunerako duen joera edo afinitate eskasa azpimarratu beharra dago.

Estadiaje-proposamenak eta deskribapenak asko eta oso desberdinak izan diren arren, gaur egun oraindik ere gehien erabili ohi den sailkapena Evans-ek 1971n proporsatutakoa da:

* I. estadioa. Tumorea jatorrizko organo edo egiturara mugatzen da.

* II. estadioa. Jatorrizko organo edo egitura baino harantzago hedatzen den tumorea, baina erdiko lerroa gainditu gabe. Alde bereko linfatikoak (homolateralak) erasanda egon daitezke.

* III. estadioa. Erdiko lerroa baino harantzago hedatu den tumorea. Linfatiko erregionalak alde bietan egon daitezke erasanda.

* IV. estadioa. Eskeletoa, organoak, ehun bigunak eta gongoil linfatiko ez-erregionalak, urrutira, erasan daitezke.

* IV-S estadioa. I. eta II. estadioan egon arren, gibelean, barean, hezur-muinean eta larruazalean kokapen bat edo gehiago dituzten pazienteak. Hezurreko metastasiaren ebidentzia erradiologikorik ez dago ordea.

Neuroblastomaren tratamenduaren eboluzio-historian, hiru posibilitate edo aukera terapeutiko erabili izan dira; isolaturik edota elkarrekin konbinatuz:

a) Kirurgiak funtsezko papera du gaur egun. Baita gaixotasuna barreiatua dagoen kasuetan ere.

Ahalik eta kirurgiarik erradikalena izango da; tumorea erabat erauzten saiatuz beti ere. Infiltrazioagatik, erabat erauztea posible ez denean, kirurgia ez da biopsia txiki batekin konformatuko; ahalik eta erauzketa edo erresekzio zabalena egingo bait da. Erasandako katea ganglionarrak

ere erresekatuko da, aldameneko erraietako laginak ere hartuz, biopsia bidez, makroskopikoki infiltratuak daudela iruditu ez arren.

Metastasien kirurgiak, kasu bakoitzean balorazioa egin beharra esan nahi du. Kasurik gehientsuenetan, metastasi hedadu edo sakabanatuak agertzeak erabat bartertzen du berorietatik iharduera kirurgikoa; baina kirurgia agresiboak metastasi bakar eta lokalizatuetan eduki duen arrakastak bultzatu egiten gaitu metastasi sakabanatuetan ere agresibitate-portaera hartzera.

Kirurgia lehen neurri terapeutiko bezala baztertua geratzen den kasuetan, kasua ondo baloratuz gero, kimioterapiarako txanda izango da, tumorea murriztu edo txikiagotu eta kirurgikoki tratatu ahal izateko, eta ondoren kirurgiaz saiatuko gara.

b) Erradioterapia: ez da operatu aurretik masa tumorala txigiagotzeko erabiliko. Ondoren bai, ordea. 1.500-3000 rad-eko dosia erabiliko da, 3-4 astetan zehar, tumore-ohearen gainean. Metastasi jakin batzuetan ere erabili ahal izango da (eskeletoan, adibidez), kimioterapiarekin batera.

c) Kimioterapia.: Asoziazio zitostatiko ugari erabili izan da gaur egun arte, eta Vinkristina, Ziklofosfamida eta Dimetil-triazenoimidazolkarboxamidaren (DTIKren) konbinazioa praktikan erabili direnetan protokolo kimioterapikorik onena dela ikusi ahal izan da.

Pauta: DTIK (200 mg/m^2) 1,2,3,4,5. egunetan, benabarnetik.
Ziklofosfamida (600 mg/m^2), 1. egunean, benabarnetik.
Vinkristina (1,5 mg/m^2), 5. egunean, benabarnetik.

Zikloa 3 edo 4 astero errepikatuko da, balore hematologikoak nola normalizatzen edo errekuperatzen diren kontu.

Beti ere oso kontuan eduki behar da DTIK substantziak goragale eta gorako handiak sorterazten dituela. Beraz, zikloaren lehenengo egunetik bertatik sistematikoki antiemetikoak hartzea aginduko da. Hidratazio egokia mantenduko da, gainera, gernu-iraizpena ere egoki mantenduz.

Tratamendu konbinatua, Estadioaren arabera, honakoa izango da, bada:

* I. estadioa: Urtebetez azpikoetan, tumorea erauztea. Urtebetez gorakoetan, erauzketa eta kimioterapia.

* II. estadioa: Erauzketa, eta jarraian kimioterapia.

* III. estadioa: Erauzketa, kimioterapia eta erradioterapia.

* IV. estadioa: Kirurgikoki tratatzeko modukoa baldin bada, kimioterapiako txanda bat edo gehiago emango dira, ondoren kirurgiarako posibilitatea ebaluatuz. Jarraian kimio eta erradioterapia.

* IV. estadioa (S). Pazientearen adinarekin estu lotuta, ia urtebetez azpiko umeengan soilik agertzen bait da. Paziente hauek III eta IV. estadioetakoek baino pronostiko hobea dute; umearen adinagatik eta ez, ordea, hainbeste prozesuaren hedapenagatik. Kirurgia erabiliko da eta kimioterapia ere bai, urtebetez gorakoak baldin badira.

Aurrikusitako tratamenduaren iraupena bi urtekoa da, gutxienez. Tumorearen errezidibarik eta/edo metastasirik agertuz gero, estadioa berriro ebaluatu beharko da, eta baita terapeutika berriak erabiltzearen komenigarritasuna ere.

Bukatzeko honakoa esan beharra dago: tumore hauetan, zenbait autorek (adib. Koop-ek eta beste batzuek) beren estatistiketan berezko erregresioak azaltzen dituztela; % 7koa, partzialki erauzi edo erresekatutako tumoreetan, kirurgiaren mekanismo inmunopotentziatzailea dela medio.

ERRABDOMIOSARKOMAREN PROTOKOLOA

Kimioterapia erabiltzen hasi aurretik kasuen % 10-20k soilik izaten zuen arrakasta, ehun bigunetako tumore-mota hauek operatu nahi izaten

zirenean. Pauta ugari deskribatuz joan dira eta pauta horiek gero eta emaitza hobeak eman dizkiete aplikatu dituzten autore edo eskolei.

Gauza batean daude ados guztiak: groputzaren ia edozein ataletan agertzeko daitezkeen tumore hauetan (Nasofaringean erdiko belarrian eta mastoidean, betzuloan, abdomeneko muskuluetan, barrabiletan, etab.etan), kirurgiaren zeregina ez dela diagnostikotik aurrera pasatzen; tumore horiek atzematen direnerako barreiatuak bait daude jadanik. Horrek ez du esan nahi noizean behin erabateko erauzketa edo erresekziorik egin ezin daitekeenik. Beste gauza batean ere bat datoz guztiak: tumore hauetan egiazki eraginkor diren agenteak VAZ eta VAZA asoziazioak direla diote. Lehenengo kasuan Vinkristina, D-Aktinomizina eta Ziklofosfamida dira zitostatikoak, eta bigarrenean Adriamizina gehitzen zaie. Guk aurkezten dugun eredu edo pautan (CWS-81) aldaketa txiki bat dago; IV. taldean Adriamizinaren ordez Ifosfamida agertuko bait da.

Kirurgiak tumoreak, aurkikuntzen eta operagarritasunaren arabera estadiotan sailkatzeko balio izan du, eta horrelaxe egin du IRS erakundeak:

* I. estadioa. Tumorearen erauzketa mikroskopiko osoa.

* II.A estadioa. Erauzketa osoa, baina hondakin mikroskopikoak geratzen dira.

* II.B estadioa. Erauzketa osoa, baina hurbileko linfatikoak erasanda daude.

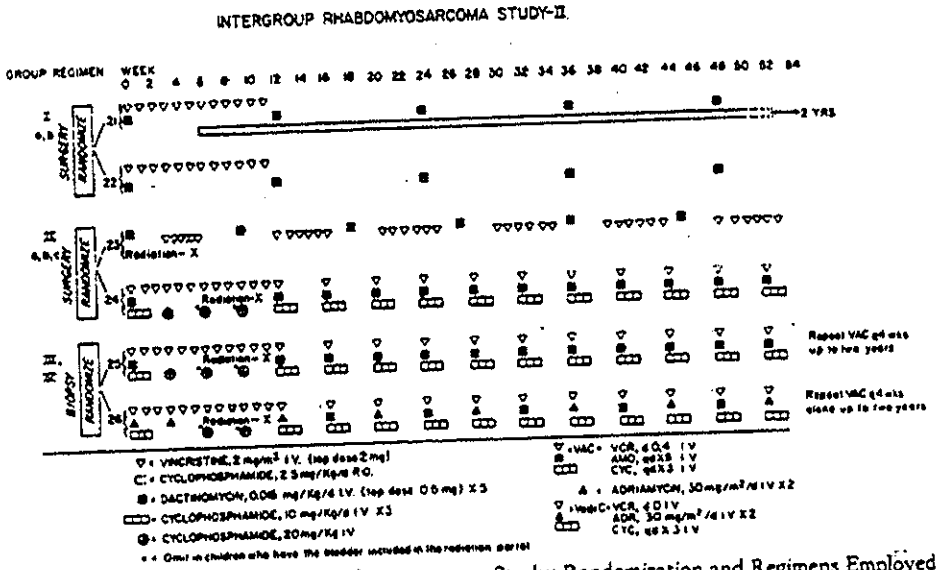
* III. estadioa. Erauzketa partziala edo biopsia soilik.

* IV. estadioa. Diagnostiko-unean gaixotasuna barreiatuta dago.

IRS-k , sailkapen honen barruan, hiru arrisku-maila onartzen ditu:

Arrisku txikia : I eta II A
Arrisku ertaina: II B eta II
Arrisku handia: IV

Tratamenduaren eskema 4. taulan laburbiltzen dugu:



The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study: Randomization and Regimens Employed

4. TAULA

Taula nahikoa argia iruditzen zait, eta horregatik interesgarri iruditzen zaizkidan puntuak soilik aipatuko ditut.

III. estadioan hasi eta 7-9. asterako erabat sendatzea lortu ez duten pazienteengan kirurgikoki erauz daiteke edota irradiazioa eman, 16. astearen aurretik. Sendatze edo atzeratze (erregresio) partziala besterik lortu ez duten pazienteek polikimioterapiako pautari segitu behar diote, baina erantzuna partziala izan baldin bada, gaixoa irradiatu egin behar da. Erabateko erauzketa jasan duten pazienteengan biziraupen-tasa % 90eraino iristen da. Gauza bera gertatzen da, hasiera batean operaezinak izanik, tratamenduaren 7-9. astea baino lehen erabat sendatu denean. III. estadioan dauden pazienteen biziraupen-tasa % 53koa da. Bukatzeko, esan beharra dago ebakuntza kirurgikoak, tumore hauetan, helburu bezala tumore erauzketa primarioa duela, edota kontroleko biopsien bitartez histologikoki sendatu egin dela egiaztatzea.

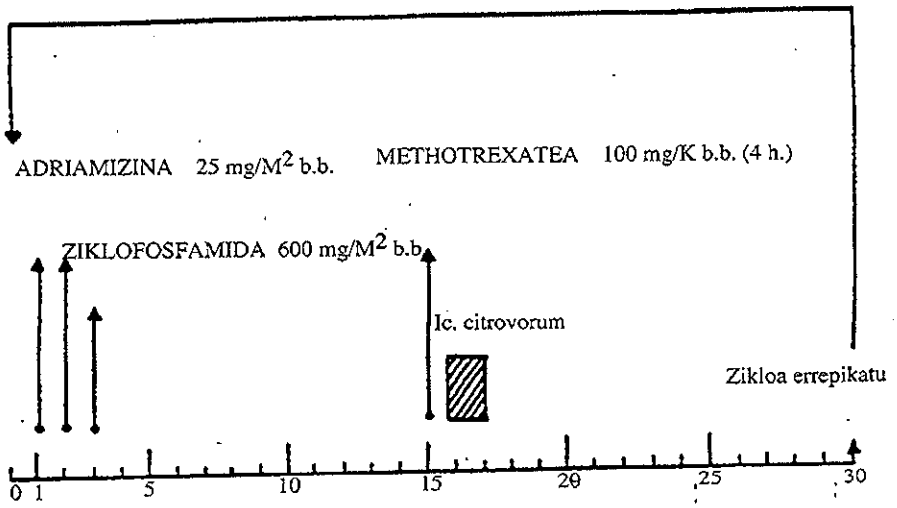
SARKOMA OSTEOGENIKOAREN PROTOKOLOA

Kimioterapia laguntzailearekin hasi zenetik, Sarkoma Osteogenikoaren historia naturala arras aldatu da, hileko zikloetan administratu ohi diren agente hauen eraginez, paziente askotan mikrofoku metastasikoak desagertzea ere lortuz.

Tumore primarioaren tratamendu kirurgikoa axiomatikoki egiten da. Jarrerak oso ongi definitu dira: tumore lokalizatuaren ebakuntza, hezur osasuntsuan 7 cm-ko marjinarekin erauzketa eginez, eta anputazioa ondoren, goiko giltzadura desartikulatuz. Enneking-en arabera errezidiba lokalaren arriskua bost aldiz handiagoa da erauzketa soilean.

Bi dira kimioterapia aplikatzeko erabil daitezkeen pautak, biak ongi definituta daudelarik:

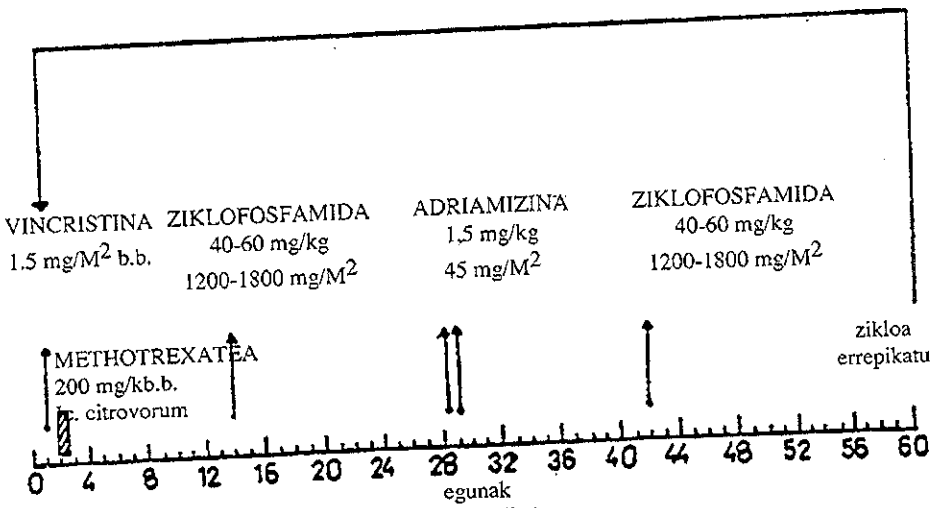
1) Sarkoma osteogeniko primario ez-metastasikoa.



5. TAULA

Ziklo hau hilero errepikatzen da, eta 10 hilabetez jarraian administratzen da.

2) Sarkoma osteogenikoa, makroskopikoki atzeman daitezkeen biriketako metastasiekin.



6. TAULA

Sei ziklo egin ahal izango dira gehienez ere; horiekin lortzen bait da Adriamizinaren dosi jasangarri maximoa (500 mg/m^2).

Polikimioterapia honen toxikotasunaren adierazpen klinikoa goragaleak, gorakoak, mukosetako alterazioak, larruazaleko aldaketak eta infekzioek osatzen dute. Analitikan anemia, leukopenia, tronbozitopenia, gilztzurruneko eta gibeleko funtzionamenduko anomaliak eta koagulazioko trastornoak ikus daitezke. Guzti hori periodikoki kontrolatu beharra dago.

Metastasiak egonkortzea lortzen ez denean arintzeko edo paliatzeko, kimioterapiaz saiatuko gara, D-Aktinomizinarekin, Bleomizinarekin eta Ziklofosfamidarekin, bata bestearen atzetik, 15 eguneko ziklo bakoitzeko 1. eta 2. egunean.

Hori lortu ondoren, umeak "tortura" berriak jasango ditu, fisioterapeuten eskuetan: hauek muskuluak indartzen saiatuko dira; normalean beste muskulu-talde batzuek bete behar lituzketen funtzioak bere gain hartu behar-bait dituzte. Eta terapia okupazionalean hasi behar du bestetik asistentzia psikologikoarekin batera, ahalik eta emaitzarik onenak lortu asmoz.

HODGKIN-EN GAIXOTASUNAREN PROTOKOLOA

Azken 20 urteotan aurrerapen handiak lortu dira gaixotasun honen tratamenduan. Gaur egun Hodgkinak jota dauden pazienteen % 80k bizirik egitzen dute diagnostikoa egin eta 10 urte geroago. Biziraupeneko tasa ikain hauen arrazoia, prozesu gaiztoa hobeto ezagutzea eta erradioterapia ahiz kimioterapia egoki erabiltzea (estadiaje kliniko-patologikoaren araera jarrita) dira. Beste eritasun gaiztoetan ez bezala, lehenengo tratamenuaren ondotik errezidiba tumoralak dauzkaten pazienteen protzentaia alta erradioterapia lagungarriarekin eta polikimioterapiarekin ongi molatzen dira, denboraldi luzetan inolako gaitzik gabe mantenduz.

Gaur egun onartzen den sailkapena, Ann Arbor-eko bileran proposatuakoa da:

I. estadioa:	Gongoilen erasana, eskualde batean.
I.E estadioa:	Erasan estraganglionar (gongoilez kanpoko) bakarra.
II. estadioa:	Gongoilen erasana bi zona edo gehiagotan, baina diafragmaren alde berean.
II.E estadioa:	Gongoil-erasana, zona bat edo gehiagotan, diafragmaren alde berean, baina erasan estraganglionar lokalizatu batekin.
III. estadioa:	Gongoilen erasana, diafragmaren gainetik eta azpitik kokaturiko bi zona edo gehiagotan.
III.E estadioa:	Gongoil-erasana, bi zona edo gehiagotan diafragmaren gainetik eta azpitik, erasan estraganglionar lokalizatu batekin.
III.S estadioa:	Gongoil-erasana, diafragmaren gainetik eta azpitik, kokaturiko bi zona edo gehiagotan, gehi barearen erasana.
III.ES estadioa:	Gongoil-erasana, bi zona edo gehiagotan diafragmaren gainetik eta azpitik, erasan estraganglionarrarekin eta bare-erasanarekin.
IV. estadioa:	Organo edo ehun estralinfatiko bat edo gehiagoren erasan hedatsu edo barreiatua, gongoil-erasanarekin edo gongoil-erasanik gabe.

Estadio bakoitza A edo B multzoetan azpisailkatu beharra dago: A egoerak ez dauka jatorri ezezaguneko sukarrik, gaueko izerditzerik, edota gorputz-pisuaren % 10etik gorako pisu-galerarik lehenengo kontsulta egin aurreko 6 hilabeteetan, eta B egoerak, ordea, sintomatologia sistemiko hori erakusten du.

Gaixotasun tumoral honen tratamenduan, kirurgiak zeregin garrantzitsua dauka diagnostikoan eta estadiajean. Halaber, ezinbestekoa da zenbait konplikazioren eboluzioa kontrolatzeko, (hiperesplenismoagatiko bare--erauzketa edo esplenektomia; perikardio-erauzketa, . . .). Arau orokor bezala, dena den, lesio gaiztoak kirurgikoki erauzteak balio eskasa du tratamenduan, zenbait kokapen estraganglionar (e.b. tiroidea, hestemeharra edo urdaila) izan ezik; kasu hauetan gaixotasunaren kontrol lokala lortzeko eraginkorra dela frogatu bait da.

Erradiazioak tratamenduan duen eraginkortasuna, gaixotasunaren hedapenaren araberakoa da. Azken urteotan erradiazioa kontsideratu da aukerako tratamendu bakartzat I. estadiotik III. A estadiora bitartean dauden Hodgkin-en gaixotasuna duten umeentzat. 3.500-4.000 rad-eko dosiek, 5 astean zehar emanda (160 rad/egun) kontrol lokala lortzen dute % 75etan. 4.400 rad-ekin, 4 aste t'erdian, Kaplan eta lag.ek, errezidiba lokaleko tasa bat deskribatu dute.

Irradiazio-eremuen tamaina eta diseinua eboluzionatuz joan da Hodgkin-en portaera biologikoa hobeto ezagutuz zihoan neurrian, eta gaur egun ongi definituta daude:

a) Eremu lokalizatua. Erasandako gongoil-eskualdera mugatzen den irradiazio-bolumenak osatzen du, 3-5 cm-ko marjina txiki batekin.

b) Eremu Zabala. Erasandako eskualdetik harantzagoko irradiazio-bolumenak hartzen ditu barne. Baita inguruko eskualde ganglionarrak ere; hauetan, hedapenez, erabilitako estadiaje-teknikekin atzematen ez diren gaixotasun mikroskopikoak ager bait daitezke.

c) Irradiazio ganglionar totala. Sistema linfatikoaren irradizioan datza.

Aldeko lokalizazioa duen I. A estadioan (alegia iztaian edo eskualde zerbikalean goian) erradioterapia dosi bakarrean erabiltzeak, eremu lokalizatuan nahiz zabalean, eritasunik gabeko biziraupena esan nahi du % 90etik gorako kasuetan.

I. A eta II. A estadioetako beste lokalizazio batzuetan, irradiazio ganglionar totalak % 80ko biziraupena ekarri du, baina esan beharra dago talde honetan toxikotasun handia eta efektu sekundario ugari ikusi ohi direla, irradiazio hedatsuaren ondotik. Kasu horietan bertan, pelbiseko eta abdomeneko irradiazioa ebitatuz gero 3 urtera lortzen den biziraupena % 90etik gorakoa da Sidney Cancer Center-en arabera.

III. A estadiotik aurrera irradiazioa tratamendu bakar bezala erabiltzea oso eztabaidan dagoen gaia da.

Agente kimioterapiko ugarik erakutsi eta frogatu du bere eraginkortasuna gaixotasun honetan, baina De Vita-k deskribaturiko konbinazioa, MOPP bezala ezagutzen dena (ik. 7. taula) da gehien onartzen dena eta gaixotasunaren estadio aurreratuetan edonon erabiltzen dena.

7. taula.– MOPP tratamendurako zikloa

– Ziapea	6 mg/m^2 b.b.	1. eta 8. egunetan
– Vinkristina	1,4 mg/m^2 b.b.	1. eta 8. egunetan
– Prokarbazina	50 mg/m^2 ahotik	1. egunean
	100 mg/m^2 ahotik	2. eta 14. egunetan
– Prednisona	40 mg/m^2 ahotik	1. eta 14. egunetan
	1. eta 4. zikloetan	
28 egunero zikloa errepikatu.		

Baina pauta honekin ere, toxikotasuna oso handia da, ume txikiengan eta pubertate-aurrekoengan (prepuberalengan) batez ere, nekez atzeratzen diren lesioak eraginez (alterazio gonadalak, hezurretakoak, . . .). Guzti horregatik, bakoitzak (bere aldetik erabilita) duen eraginkortasuna izan arren, gaur egun teknika biak (kimioterapia eta erradioterapia, alegia) batera erabiltzea proposatu eta gomendatzen da: erradioterapi dosi txikiagoak eta MOPP ziklo gutxiago.

Donalson eta lag.ek % 93ko biziraupena aipatu dute, gaixotasunik gabe, MOPP eta erradiazioa konbinatzen dituen programa terapeutiko batekin, beti ere dosiak pazientearen adin oseora egokituz.

EZ-HODGKIN LINFOMEN PROTOKOLOA

Mota honetako tumoreen protokoloak eduki du aldaketarik gehien urteen arabera. Agian mota hauxe da, biziraupenari dagokionez, emaitza onenak lortuz doana, tratamenduan gomendatzen diren protokoloak hain ugari eta desberdinak izan arren. Azken bateratze-saioa, 1990eko urrian Lugano-n ospatu zen bilkurak proposaturikoa izan da.

St. Jude Children's Researche Hospital-ek proposatutako estadiajeen sailkapena da gaur egun onartuena:

* I. estadioa: Lokalizazio bakar bat (estraganglionarra) edota gongoil--area anatomiko bakar bat, mediastinoa edo abdomena (edo sabelaldea) izan ezik.

* II. estadioa: Lokalizazio estraganglionar bakarra, gongoilen erasan erregionalaz.
  Bi area ganglionar edo gehiago diafragmaren alde berean.
  Bi lokalizazio estraganglionar, gongoil erregionalekin edo gabe, diafragmaren alde berean. Tumore primarioa gastrointestinala izan ohi da (urdail-hesteetakoa), gongoil mesenteriko erasanekin edo gabe.

* III.estadioa: Bi lokalizazio estraganglionar, diafragmaren alde banatan. Bi area ganglionar edo gehiago, diafragmaren gainetik edo azpitik.
  Torax-barneko primario guztiak (mediastinoa, pleura eta timoa).
  Abdomen-barneko primario guztiak gaixotasun hedatsuarekin.

* IV. estadioa: Aurreko egoeretako edozein, NSZaren erasanarekin eta/edo hezur-muinaren infiltrazioarekin.

Kirurgiaren papera nahikoa mugatua da haurtzaroko EHLen (Ez Hodgkin Linfomen) tratamenduan. Biopsiak diagnostikoan izan dezakeen papera kontutan hartu gabe ere, sendatzeko asmoz egindako kirurgia erradikala oso gutxitan ematen da ontzat linfoma hauetan.

Bestalde, garrantzi handikoa da behar ez diren kirurgiak ebitatzea, baldin eta tratamendu kimioterapikoaren hasiera atzeratu egingo badute. Eritasun makroskopiko erauzgarria (erresekagarria) duten estadio lokalizatuetan kirurgia inoiz ez da baliabide terapeutiko bakar gisa erabiliko, erradioterapia eta/edo kimioterapiaren laguntzarekin baizik.

Betidanik, urte askotan estadio lokalizatuetan erabilitako baliabide terapeutiko bakarra erradioterapia izan den arren, errezidiba tumoralen maiztasuna oso altua da, eta beraz I eta II. estadioetan jadanik polikimioterapiarekin konbinatuta erabiltzea gomendatzen da; erradioterapia soilik erabiliz lortutakoak baino askoz ere biziraupen-tasa altuagoak lortzen bait dira.

Gaixotasunaren izaera sistemikoagatik, kimioterapia da gaur egun tratamenduko arma nagusia. Lehen esan bezala, asko izan dira EHLren tratamendurako deskribatutako protokoloak eta horietatik ia guztiek dituzte gogobeteko emaitzak. Hori ikusirik, aipatu protokoloak iazko urrian (1990) Luganon ospatu zen bileran aztertu ziren. Bilera horretan horietako batzuk onartzea proposatu zen, zenbait aldaketarekin, gaixotasunaren estadioari eta mota histologikoari begira.

- I. eta II. estadioak

  Mota histologiko guztietan erabiltzeko M.P. Link-en protokoloa gomendatzen da, Pediatric Oncology Group-ekoa.

- III. eta IV. estadioak.

  Tratamendua mota histologikoaren araberakoa da.

  * Arrailatu gabeko zelula txikizko linfomak (Burkitt eta ez-Burkitt).

- NSZren infiltraziorik ez badago, Murphy-ren protokoloa, Pediatric Oncology Group-ekoa, Lugano-n gomendatutako aldaketekin.

- NSZaren infiltrazioa dagoenean, Patte-ren protokoloa, bilera horretan bertan adierazitako aldaketekin.

  * Linfoma linfoblastikoak, zelula handi hedatsuen linfomak eta beste motetako linfomak.

- Wollner-en LSA_2-L_2 protokoloari jarraitzea gomendatu zen, han bertan aprobaturiko aldaketekin: erradioterapiarik gabe eta L-Asparaginasaren dosia, sendapen-fasean, 60.000 uu/m^2-tik 10.000 uu/m^2-ra txikiagotuz.

Errezidiben tratamenduan, Gentet-en eskema gomendatzen da, Ara-C eta VP-16 erabiliz.

Ondoren protokolo horiek laburbilduko ditugu.

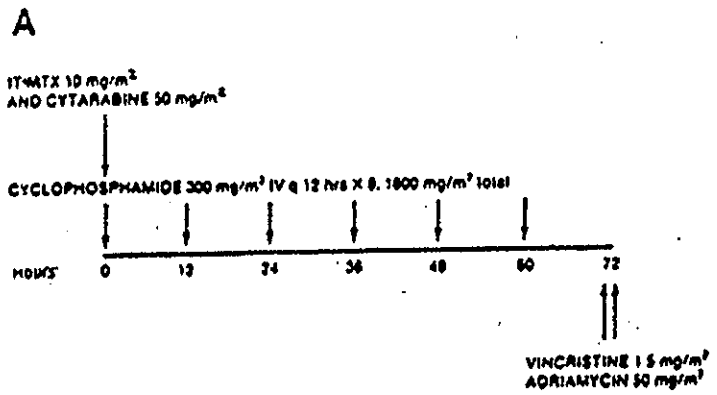
Michael P. Link-en protokoloarekin hasiko gara. I. eta II. estadioetarako gomendatzen da.

Treatment Regimen.

Therapy	Schedule*
Induction (6 wk)	
Vincristine	1.5 mg/m^2 i.v. weekly for 6 doses
Doxorubicin	40 mg/m^2 i.v. days 1 and 22
Cyclophosphamide	750 mg/m^2 i.v. days 1 and 22
Prednisone	40 mg/m^2 p.o. daily for 28 days
Radiotherapy	27 Gy to the involved field, in 15 fractions of 180 cGy initiated with induction chemotherapy (only for patients assigned to combined therapy)
Consolidation (3 wk)	
Vincristine	1.5 mg/m^2 i.v. on day 1
Doxorubicin	40 mg/m^2 i.v. on day 1
Cyclophosphamide	750 mg/m^2 i.v. on day 1
Prednisone	40 mg/m^2 p.o. daily for 5 days
Maintenance (24 wk)	
Mercaptopurine	50 mg/m^2 p.o. daily
Methotrexate	25 mg/m^2 p.o. weekly
Central nervous system prophylaxis	
Methotrexate	12 mg/m^2 intrathecally on days 1, 8, and 22 of induction, day 1 of consolidation, and every 6 weeks during maintenance therapy only for patients with primary tumors in the head-and-neck region.

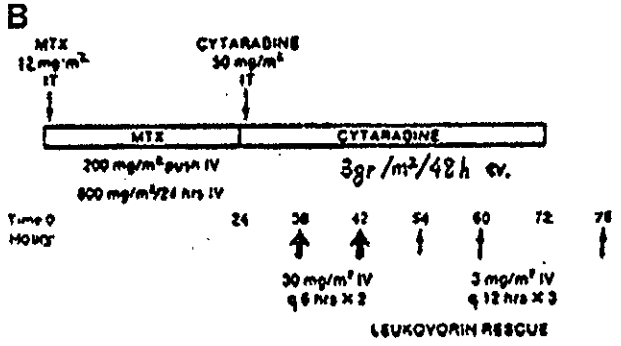
Eskema hori aldatzea ez zen beharrezkotzat jo. Iraupena 33 astekoa da guztira.

III. eta IV. estadioetako linfometan, NSZean infiltraziorik ez baldin badago Murphy S-B-ren protokoloa gomentadu zuten, bere bi faseekin (A eta B), berorietan zenbait aldaketa sartuz:



9. TAULA

Aldaketak: 1. Errepikatu MTX + Ara-C (IT, 72 h igaro ondoren.
2. Beste Vinkristina-dosi bat eman 11. egunean.



10. TAULA

Aldaketak: 1. MTX IT eman, MTX infusioaren 1. orduaren barruan.
2. Ara-C IT eman, Ara-C infusioarekin hasi eta 24 h geroago.

NSZeko infiltrazioa baldin badago, Catherine Patte-ren protokoloa gomendatzen da, ondoren adierazten duguna, aholkatu ziren aldaketa guztiekin.

Protocol LMB 0281

Induction Phase

Reduction phase
- CPM, 0.3 g/m² day 1
- VCR, 1 mg/m² day 1
- Pred, 60 mg/m² day 1 continued
- IT MTX, 15 mg/m² plus IT HC 15 mg/m² day 1 + Prednisona

First course (started 1 week after first day of reduction phase)
- VCR, 2 mg/m² day 1 and day 6 (maximum dose, 2 mg)
- IV MTX, 8 g/m² in four hours day 1
- CFR after 24 hours, 15 mg every six hours × 12 days 2 through 4 and prednisona
- IT MTX and IT HC, day 2 and day 6
- ADR, 60 mg/m² day 2
- CPM, 4.5 g/m² in two fractions days 2 through 4
- Pred, 2 mg/kg continued to day 6

2 to 3 weeks rest

Second course
- Similar to the first except for CPM, 3 g/m² in two fractions days 2 through 4

2 to 3 weeks rest

Third course
- Ara-C : 50 mg/m² en infusión de 48 h. días 1 a 5
- Seguido de 3 gr/m² en 3 h. días 2 a 5
- VP-16 : 200 mg/m² ev días 2 a 5

Fourth course

3.a bezalakoa

Maintenance

Monthly Alternative Courses

Course 1
- IV MTX, 3 g/m² day 1 plus CFR days 2 through 4
- CPM, 0.5 g/m² days 1 and 2
- Pred, 2 mg/kg days 1 through 5
- ADR, 60 mg/m² day 2
- IT MTX plus IT HC day 2 → Irradiación craneal: 24 Gy tras el 4º curso

Course 2
- CCNU, 60 mg/m² day 28
- Ara-C, 100 mg/m² in two fractions SC days 28 through 31
- IT ara-C, 30 mg/m² plus HC day 28
- 6-Thioguanine, 150 mg/m² days 28 through 31
- ASP, 1.000 IU/kg days 29 through 32

NOTE Total duration of treatment, 1 year.

11. TAULA

BIBLIOGRAFIA

1. Wilks S, Moxon W: Lectures on pathological anatomy, ed 2 London: Logman, Brown, Green, Longmans, Robert, Col. 1875.
2. Wilms M: "Die Mischengeschülste der Niere", Leipzig: A Georgi 1899.
3. Ladd W.E.: Embryoma of the Kidney (Wilms' Tumor). Aann. Surg. 108:885, 1938.
4. Ladd W.E. White R.R.: Embryoma of the Kidney (Wilms' Tumor). JAMA 117: 1858-1863, 1941.
5. Beckwith J.B., Palmer N.F.: Histopatology and prognosis of Wilms' Tumor: Results of the First National Wilms' Tumor Study. Cancer 41: 1937-1948, 1978.

6. D'Angio G.J., Beckwith J.B., Bishop H.C. et col.: The National Wilms'Tumor Study: A progress report. Proc. Natl. Cancer Conf. 7:627-636. 1973.

7. National Wilms'Tumor Study-3 Protocol. 1980.

8. Evans A.E. Satating and treatamente of Neuroblastoma. Cancer 27: 375, 1971.

9. Evans A.E. Satating and treatamente of Neuroblastoma. Cancer 45: 1799-1802, 1980.

10. Fortner J. Nicastri A. Murphi M.L.: "Neuroblastoma; Natural history andresultsof treating 133 cases".

11. Gross R.E., Farber S., Martin L.W.: Neuroblastoma sympathicum; a estudy and report of 217 cases.

12. Koopec. E., Schnauffer L.: The management of abdominal neuroblastoma. Cancer 35: 905-909, 1975.

13. Golding S.J., Mcelwain T.J., Husband J.E.: The role of computed tomography in the managementeof children whith advanced Neuroblastoma. BR. J. Radiol. 57: 661-666, 1975.

14. Everson T. VC., Cole W.H.: Spontaneus Regresion of Cancer. Philadelphia: W.B. Sauders, 1966.

15. Schartz A.D. Dadash-Zaden M., Lee H. et al. Spontaneus regression of disseminated neuroblastoma . Pediatrics 85: 760, 1974.

16. Clatworthy H.W.: Surgery of bladder and prostatic neoplasma in children. Cancer 32: 1157, 1973.

17. Pratt C.B. et al., Prognosis in childhood rhabdomyosarcoma. Cancer 25: 1384, 1970.

18. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study.: Medical College of Virginia. Richmond Virginia 23219 USA.

19. Gehan E., Glover F., Maurer H.M. et al.: Prognostic factors in children with Rhabdomyosarcoma. Natl. Cancer Inst. Monogr. 56: 83-92, 1981.

20. Kilman J. Clatworthy H.W. Jr. et al. Reasonable surgeru for Rhabdomyosarcoma. A study of 67 cases. Ann. Surg. 178: 346-351, 1973.

21. Suton W.W., Sullivan M.P., Ferbach D.J. Adjuvant chemotherapy in primary treatement of osteogenic sarcoma. Proc. Am. Assoc. Cancer. Res. 15: 20, 1974.

22. Campanacci M., Bacci G., Bentoni F., et al.: The treatment of Osteosarcoma of the extremities: Twenty years experience at the Instituto Ortophedico Rizzoli. Cancer 48: 311, 1981.

23. Enneking W. Spanier S., Goodman M.: A system for the staging of musculoskeletal sarcoma. Clin. ort. Rel. Res. 153: 106, 1980.

24. Pratt C.H. Shanks E. RN Hustu O., Smith J. Mahesh Fumar: Adjuvant multiple drug chemotherapy for osteosarcoma of the estremity. Cancer 39: 51-57, 1.977.

25. Rosen G. and col.: Combination Chemotherapy with Bleomiment of Osteogenic Sarcoma. Cancer 40: 2779, 1977.

26. Donaldson S.S. Glatstein R. Rosenberg S.A. eta al. Pediatric Hodgkin's disease II Results of therapy. Cancer 37: 2436-2477, 1976.

27. Jenkin R.D., Browun T.C., Peter M.V. et al. Hodgkin's disease in children. Cancer 35: 979-990, 1975.

28. Sullivan M.P., Fuller L.M., Butler J,J. Hodgkin's disase in children. In Sutow, W.W., Vietti T.J., Frenbach D.J., (eds): Clinical Pediatric Oncology. St. Louis, Mosby, 1977, pp 408-443.

29. Symposium on the staging in Hodgkin's disease. Ann Arbor (Michigan). Cancer Res. 31: 1712, 1971.

30. Murphy S.: Classification, staging and results of treatment of chilhood non-Hodgkin's lymphomas: Disimilarities from lymphomas in adults.

31. Afkham I.K., Marshoff K, Boutis L., Lenz H., Dieoperativr Behandlung der maligenen Lynphogranulomatose. Strahlentherapie (Sondarb), 69: 105-112, 1969.

32. Kaplan H.S.: On the natural history, treatment and prognosis of Hodgkin's disease. Harvey Lectures 1968-1969. Academic Press, New York, 215-259, 1970.

33. Glatstein E., Guernsey J.M., Rosenberg S.A. Kaplan H.S. The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease. Cancer 24: 709-718, 1969.

34. Baufi A., Bonadonna G., Carnevali G. Oldini C., Salvini E., Preferential sites of involvement and spread in malignant lymphomas. Eur. J. Cancer 4: 319-324, 1972.

35. Kaplan H.S.: Pathology in Hodgkin's disease. Harvard University Press, Cambridge 52: 115, 1980.

36. De Vita V.T., Serpick A.A., Carbone P.P.: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Ann Intern. Med. 73: 891-895, 1970.

37. Donaldson S.S.; Hodgkin's disease. Treatment with low radiation and chemotherapy. Front Radiat. The Onc. 16: 122-133, 1982.

38. Rosenberg S.A. Kaplan H.S.: Evidence for an orderly regression in the spread of Hodgkin's disease. Cancer Ress. 26: 1225-1231, 1966.

39. Jones S.E. Fuks Z, Kaplan H.S. Rosenberg S.A.: Non-Hodgkin's lymphomas. V.: Results of radiotherapy. Cancer 32: 682-691, 1973.

40. Link M.P. Sarah M.D., Donaldson S., and col.: Results of treatment of childhood localized Non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapia with or without radiotherapy. The N. Engl. J. of Medic. 322: 1170-1174, 1990.

41. Murphy S.B., Bowman W.P., Abromowitch M. and col. Results of treatment of Advanced-Stage Burkitt's Lymphoma and B Cell (Sig+) Acute Lymphoblastic Leukemia with High-dose fractionated Cyclophosphamide and Coordinated High-dose Methotesxate and Cytarabine. Jour. Clin. Oncol. 4: 1731-1739. 1986.

42. Catherine Patte and col. 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 de French Pediatric Oncology Society. J.Clin. Oncol. 4: 1219-1226, 1986.