

Előrehaladás a non-Hodgkin-lymphomák kezelésében

Varga Fatima, Demeter Judit

Semmelweis Egyetem ÁOK I sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A szerzők áttekintik a mérsékelt és a nagy malignitású non-Hodgkin-lymphomák (NHL) kezelésében az utóbbi 5-6 évben elért eredményeket. Kis és mérsékelt malignitású NHL-ben a terápiás kihívás továbbra is annak eldöntésében rejlik, hogy mikor elegendő a figyelő várakozás, és mikor szükséges kezelés, ill. ez mennyire legyen agresszív. Az újabb kemoterápiás szerek közül a purinanalógok szerepe emelendő ki: a fludarabin a krónikus lymphoid leukaemia és follicularis lymphoma kezelésében játszik fontos szerepet, a pentostatin és a cladribin a hajas sejt leukaemia kezelését forradalmasították. Új perspektívát jelenthet egyes mérsékelt malignitású NHL-ek kezelésében a monoklonális antitestek, a radioimmun-konjugátumok ill. az autológ vagy allogén őssejt-transzplantáció alkalmazása. Az agresszív NHL első vonalbeli kezelésekor rizikócsoportok kialakításával kell választani a standard és az intenzívebb kezelési módok között. Relabáló nagy malignitású NHL-ben az őssejt-transzplantáció a választandó gyógymód. Köpeny-zóna lymphomában a HyperCVAD + őssejt-transzplantáció protokoll alkalmazása nagy fokban javítja a betegség kórjóslatát. *Magyar Onkológia 45:45-50, 2001*

The authors analyze the progress achieved in the treatment of low-grade as well as of high-grade non-Hodgkin's lymphomas. The challenging task in the treatment of low-grade or indolent lymphomas still is to decide whether watchful waiting is sufficient or whether chemotherapy is necessary and how aggressive this treatment should be. Among the new chemotherapeutic agents the role of purine analogues should be emphasized, fludarabin is especially important in the treatment of chronic lymphocytic leukemia and follicular lymphoma, while pentostatin and cladribine have revolutionized the treatment of hairy cell leukemia. Treatment with monoclonal antibodies, radioimmunoconjugates as well as autologous or allogeneic stem cell transplantation are potential new therapeutic options in the treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphomas. In the case of aggressive non-Hodgkin's lymphomas risk-adapted strategies help the choice between standard or more intensive treatment options. In patients with relapsed high-grade lymphomas stem cell transplantation is indicated. In patients with marginal zone lymphoma the combination of hyperCVAD protocol + stem cell transplantation greatly improves prognosis. *Varga F, Demeter J. Progress in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas. Hungarian Oncology 45:45-50, 2001*



A non-Hodgkin-lymphomákról (NHL) magyar nyelven 1998-ban kézikönyv jelent meg (38), az azóta eltelt időben is több közlemény foglalkozott egyes NHL-típusok, így a gyomor ún. MALT lymphomájának és a hajas sejt leukaemiának a klinikai sajátosságaival (12, 54, 56). Jelen munkánk során a kis és nagy malignitású NHL-ek ke-

zelésében az utóbbi 4-5 évben bekövetkezett jelentősebb változásokra hívjuk fel a figyelmet, különös tekintettel a biológiai alapú kezelési módokra.

Az NHL-ben szenvedő beteg kezelésének elengedhetetlen feltétele, hogy olyan klinikai, laboratóriumi és szövettani adatok álljanak rendelkezésre, melyek alapján meg tudjuk becsülni a várható terápiás választ és a beteggel együttműködve, az ő beleegyezésével a számára optimálisnak gondolt kezelést tudjuk kiválasztani. A malignus lymphomák klasszifikációi közül a REAL klasszifikáció időrendileg az első, amelyet megemlítünk, az 1994-ben közölt felosztásról a hazai

Közlésre érkezett: 2001. január 8.
Elfogadva: 2001. március 3.

Levelezési cím: Dr. Demeter Judit,
SE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika,
1083. Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.
Telefax: 313-02-50, E-mail: demjud@bell1.sote.hu

irodalomban a Pécsi Lymphoma Centrum értékelését olvashattuk (28). A REAL osztályozás nem kísérli meg az egyre sokasodó lymphoma entitásokat a lymphocyták differenciálódásán alapuló egészséges rendszerbe foglalni, és nélkülözi a klinikusok számára ezidáig legfontosabb rangsorolási elvet, a kis, mérsékelt illetve nagy malignitású csoportosítást is. Bár Hiddemann és munkatársai szintén a REAL osztályozást alapul véve megkülönböztettek indolens, agresszív és nagyon agresszív lymphomákat, ez a felosztás nem ment át a mindennapi gyakorlatba (23). A lymphoproliferatív betegségek WHO szerinti klasszifikációja a REAL osztályozást veszi alapul, a WHO felosztás végleges közlése 2001-re várható, az előzetes közlésekben az szerepel, hogy a munkacsoport a lymphomák klinikai csoportosítását szükségtelennek és haszontalannak véli (22).

A non-Hodgkin-lymphomában szenvedő beteg kezelésére vonatkozó gondolatmenetből azonban az indolens (mérsékelt vagy kis malignitású) és az agresszív non-Hodgkin-lymphomák megkülönböztetése nem hagyható ki. A malignus lymphomák patomechanizmusának egyre mélyebb szintű ismerete ellenére a kis malignitású lymphomában szenvedő betegek nagyobbik részében a medián túlélés nem változott az utóbbi évtizedekben. A kezelés megválasztásakor figyelembe kell venni, hogy nem ismerünk kuratív kezelési módot indolens lymphomában, a betegség természetes lefutása általában hosszú, a terápia mellékhatásai ronthatják az élet minőségét és a különböző kezelések kumulatív módon késői mellékhatásokat okozhatnak. A terápia célja az élet meghosszabítása, az élet minőségének javítása a betegség tüneteinek és jeleinek minél nagyobb fokú csökkentésével. Nagy a terápiás választék, nehéz a döntés az orvos és betege számára, a betegek aktív közreműködése elengedhetetlen.

Kezelési stratégiák indolens NHL-ben

1. „Figyelő várakozás”

A „Watchful waiting” stratégia az indolens non-Hodgkin-lymphomák számos entitásában továbbra is érvényes. A diagnóziskor adott agresszív kombinált kemoterápia megnöveli a betegségmentes túlélés (disease-free survival, DFS) időtartamát, de az ösztülélésre (overall survival, OS) nincs hatással.

Mikor kezdjük kezelni az indolens lymphomában szenvedő beteget?

A kérdésre adott válasz hisztológiai alcsoportként más és más. *Krónikus lymphoid leukaemiában* (CLL) elsősorban a betegség aktivizálódását jelző vizsgálatokon alapul a betegség lefolyásának és túlélésének előrejelzése. A Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság 2000. évi ajánlása alapján a CLL kezelésének megkezdését indokoló aktivitási jelek a következők: progresszív csontvelői elégtelenség, szteroidra rezisztens autoimmun cytopenia, a bal bordaívet hat cm-rel meghaladó és növekvő lép, ≥ 10 cm-es nyirokcsomó, „B”-tünetek jelentkezése, hat hó-

napnál rövidebb lymphocytakettőződési idő és ha a lymphocytosis két hónap alatt $\geq 50\%$ -os növekedést mutat. A fentiek közül legalább egynek a jelenléte szükséges (33, 34). *Follicularis lymphomában* figyelemre méltó az olasz lymphoma munkacsoport prediktív modellje. Federico és munkatársai 987 follicularis lymphomában szenvedő beteg adatainak elemzése során úgy találták, hogy hat változó – életkor, nem, az érintett extranodális helyek száma, B-tünetek, szérum LDH-szint és vörösvértest-süllyedés – alapján ezen betegek három, prognosztikailag egymástól szignifikánsan eltérő csoportba sorolhatók (13). *Hajas sejtes leukaemiában* a kezelésben elért igen jelentős előrehaladás ellenére igaz, hogy a tünetmentes és stabil klinikai stádiumú betegeket nem szükséges kezelni (11, 62).

2. Újabb kemoterápiás lehetőségek

2.1. Purinnukleozid-analógok

CLL-ben randomizált, kontrollált, prospektív vizsgálatok bizonyítják, hogy a fludarabin monoterápia kezelt és kezeletlen betegeken egyaránt jobb a standard alkilálószereknél a komplett remisszió, a remissziós ráta és a betegségmentes túlélés tekintetében (20, 43, 52, 63). Ugyanakkor az ösztülélést a fludarabin sem növelte meg, immunszuppresszív hatása viszont elhúzódó és nagy mértékű (43). A fludarabinra rezisztens CLL kezelése egyelőre nem megoldott.

Follicularis lymphomában a fludarabin + anticiklin ill. a fludarabin + cyclophosphamid kombinációs kezelés igen hatékony, a kezelésre reagálók aránya mindkét esetben igen magas, 91 ill. 100% volt, a betegek 47 ill. 89%-ában alakult ki komplett válasz. Az ötéves betegségmentes túlélés a fludarabin + cyclophosphamiddal kezelt (kis) betegcsoportban 53%-osnak várható (24, 35). A purinanalógok hatékonysága hajas sejtes leukaemiában lenyűgöző. Cladribin (2-chlorodeoxyadenosin) vagy pentostatin (2-deoxycoformycin) hatására a betegek 80-90%-a kerül komplett remisszióba (4, 15, 48), a betegek 97%-a van életben cladribin kezelés után 5 évvel (10). A pentostatinnal kezelt betegeken az 5 ill. 10 éves relapszusmentes túlélés 85 ill. 67% volt (15).

2.2. Egyéb új kemoterápiás szerek

A taxanok, topoizomeráz-gátlók, a platinaderivátumok és a gemcitabin nem hoztak átütő sikert a kis malignitású lymphoma kezelésében (31). A ciklin-dependens kináz inhibitorok közül - melyek programozott sejthalált indukálnak - a flavopiridol adásához fűznek reményeket CLL-ben. Jelenleg fázis II vizsgálat folyik flavopiridollal fludarabinra rezisztens betegeken (3).

2.3. Kemoterápia és interferon

Kilenc randomizált, kontrollált, prospektív vizsgálat meta-analízise során Rohatiner és munkatársai megállapították, hogy follicularis lymphomában

szenvedő betegek túlélése nőtt, ha agresszív – antraciklint is tartalmazó – kemoterápia mellett interferonkezelést is kaptak (45). A Southwest Oncology Group által közzétett adatok – melyek szintén randomizált, kontrollált, prospektív vizsgálaton alapultak – ennek ellentmondanak (9).

3. Radioterápia

Az I-II-es stádiumú follicularis NHL-ben szenvedő betegek számára a radioterápia gyógyító hatása lehet (39). A radioterápia és a kemoterápia kombinálása növelte a betegségmentes túlélést, de az össztúlélés nem változott (61). A gyomor MALT lymphomájának kezelésében újabban a radioterápia kedvező hatásáról számoltak be (49), erre a lehetőségre az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Tanszéke hazánkban körlevélben hívta fel a figyelmet.

4. Transzplantálni vagy nem transzplantálni?

Fiatal, jó általános állapotú betegek számára a konvencionális kezeléssel elérhető viszonylag hosszú élettartam is rövid. Az ő esetükben mérlegelni kell nagy dózisu kemoterápia és autológ vagy allogén őssejtátültetés lehetőségét. Az autológ transzplantációnak határt szab a kis malignitású lymphomában gyakori csontvelői infiltráció. Ha az autograftban a malignus sejteket kimerítik monoklonális antitestekkel, akkor hosszabb remissziót lehet elérni, mint e nélkül az eljárás nélkül. Freedman és munkatársai 12 éves követés során 42%-os DFS-t és 69%-os OS-t találtak relabáló kis malignitású lymphoma miatt tisztított (purged) autológ őssejt-transzplantáción átesett betegeken. Azoknak a betegeknek a hosszú távú betegségmentes túlélése, akiknek a graftja a tisztítást (purging) követően bcl-2-negatívvá vált, 85% volt, szemben a bcl-2-pozitív (tumorrrel kontaminált graft) betegek 20%-os betegségmentes túléléseivel a kezelés után 12 évvel (16). Autológ őssejt-transzplantációnál a visszaesés esélye folyamatosan megmarad, még tisztított graft esetén is. Egyetlen követéses vizsgálat sem talált plateau-fázist a betegségmentes túlélésben autológ transzplantáció után (44). Horning és munkatársai olyan fázis II vizsgálat eredményéről számoltak be, melynek során nagy dózisu kemoterápiát és autológ csontvelő-transzplantációt alkalmaztak első komplett vagy részleges remisszióban levő follicularis lymphomában szenvedő betegeken. A 6,5 éves medián követés alapján a becsült 10 éves összes túlélés 86%, a relapszus becsült aránya 10 év múlva 30%, a betegségből eredő halálozás pedig 14%. Adataikat kedvezőnek találták a hagyományos kezelést kapott betegek fenti mutatóihoz hasonlítva, különösen a nagy tumortömegű betegek esetében (25). Allogén őssejt-transzplantáció után a visszaesés rizikója jóval kisebb, amit az immunmediált GVL effektus magyarázhat (59). Ugyanakkor az allogén őssejt-transzplantációnak nagy a mortalitása, különösen 55 évesnél idősebb betegeken. Egy retrospektív eset-kontroll vizsgálat során Attal és munkatársai az allogén átültetésen átesett betegeken szignifikánsan kisebb relapszusarányt

és szignifikánsan nagyobb transzplantációhoz kapcsolódó mortalitást találtak, mint autológ őssejtekkel transzplantált betegeken. A négy éves eseménymentes túlélés 53%-os volt az allogén és 45%-os az autológ csoportban (1). A nagy mortalitás várhatólag csökkenthető nem myeloablatív – „mini” – transzplantáció alkalmazásával; ezen eljárás egyelőre kísérletinek számít a kis malignitású NHL kezelésében.

5. Monoklonális antitestek (MoAt)

A mérsékelt malignitású non-Hodgkin-lymphomás betegek többségében a különböző kezelési próbálkozásokat követő betegségmentes és össztúlélés még mindig rövid. Ennek elemzése kapcsán Rai rámutat, hogy egy kezelési módtól csak akkor lehet elvárni az életkilátások szignifikáns javulását, ha alkalmazása során a komplett remisszióba kerülők aránya 80-90% körüli (42). Kis malignitású lymphomában a biológiai választ indukáló kezelésektől, illetve ezek és az eddigi kezelése kombinációjától remélik az ilyen nagy arányú komplett remisszió elérését. Mivel a lymphomasejtek a normális lymphoid sejtre jellemző antigéneket hordoznak, kézenfekvő elképzelés volt az NHL-es betegek kezelése T- vagy B-sejtek elleni MoAt-tel a kóros klón eradikálása céljából. A rekombináns technológia révén MoAt-et konjugált és nem konjugált formában egyaránt előállítanak. Az újabban kifejlesztett nem konjugált antitestek ún. chimera vagy humanizált MoAt-ek, melyek egy humán konstans régióból és egér eredetű hipervariábilis régióból állnak. Hatásukat a recipiens saját immunrendszerének mobilizálása, komplement-mediált lízis vagy antitest-dependens citotoxicitás révén fejtik ki. A konjugált MoAt esetében biológiai toxinok – pl. diphtheria toxin – vagy radioizotópok – mint a Jód¹³¹ vagy Yttrium⁹⁰ – jelentősen fokozzák a MoAt-ek tumorölő hatását.

5.1. Rituximab

Ezt a nem konjugált, humanizált anti-CD20 antitestet relabáló vagy refrakter follicularis lymphomás betegek kezeléséhez hazánkban is törzskönyvezték. McLaughlin és munkatársai négy héten át, heti 375 mg/m² dózisban monoterápiában adták a rituximabot 166 előzőekben kemoterápiával kezelt relabáló kis malignitású lymphomában szenvedő betegeknél. A betegek fele reagált a kezelésre, komplett remisszióba azonban csak 6%-uk került (36). A rituximabbal elért remisszió annyi ideig tartott, mint a MoAt kezelést megelőző kemoterápia hatására létrejött javulás (36). Colombat és munkatársai első vonalbeli kezelésként adták a rituximab-monoterápiát kis tumortömeggel bíró follicularis lymphomában szenvedő betegeknél. A remissziós ráta 73% volt, 12 hónappal a kezelés befejezése után a betegek 62% maradt bcl-2-J(H) átrendező-dés-negatív a perifériás vérből extrahált DNS PCR-vizsgálata során (6). Mivel a rituximabnak és a CHOP kezelésnek egymást nem átfedőek a mellékhatásai, célszerűnek tűnt a két kezelést együtt adni. Egy kis esetszámú fázis II vizsgálatban e kombi-

nált kezelésre a remissziós ráta 95%, a komplett remisszióba került betegek aránya 55% volt (8). Jelenleg randomizált, kontrollált, prospektív vizsgálat folyik rituximab + fludarabin + ciklofoszfamid indukciós és interferon fenntartó, valamint fludarabin + ciklofoszfamid indukciós, és rituximab + interferon fenntartó kezelések összehasonlítására.

5.2. Radioimmun-konjugátumok

Randomizált, kontrollált, prospektív vizsgálat során a kemoterápiával elért eredményekhez viszonyítva mind a J¹³¹-gyel, mind az Y⁹⁰-nel kombinált anti-CD20 MoAt-tel nagyobbak találták a válaszolók arányát mind a remissziós rátát, mind a komplett remissziót tekintve (30, 60). Relabáló follicularis lymphomában szenvedő betegek a radioimmun-konjugátum kezelés hatására kétszer olyan hosszú ideig maradtak remisszióban, mint az immunterápiát megelőző utolsó konvencionális kemoterápiát követően (27).

6. Kemoterápia + egyéb immunterápia

Kis esetszámú vizsgálatok beszámoltak kemoterápia és tumorspecifikus anti-idiotípus vakcinák együttes alkalmazásáról B-sejtes lymphomában (2, 26). A biztató eredmények hatására fázis II vizsgálatok indultak.

Néhány terápiás kihívás agresszív NHL-ben

Az egyénre szabott (rizikóadaptált) kezeléshez a betegeket a széles körben elfogadott nemzetközi prognosztikai index (IPI) szerint kell csoportosítani (50). A Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság is közzétette ajánlását – a rizikócsoportokat figyelembe véve – a standard kezelési eljárásokról (57).

1. I-II-es stádiumú nagy malignitású NHL

Két nagy, randomizált, kontrollált, prospektív vizsgálat igazolta, hogy lokalizált nagy malignitású lymphomában 3-4 ciklus CHOP + érintett mezős irradiáció a legmegfelelőbb kezelési mód. A kombinált kezelés hatására az 5 éves túlélés szignifikánsan hosszabb volt, mint 6-8 ciklus CHOP után (84% versus 70% illetve 82% versus 72%) (18, 37).

2. Előrehaladott stádiumú és/vagy bulky (≥ 10 cm-es nyirokcsomó) lymphoma első vonalbeli kezelése

Több randomizált, kontrollált, prospektív vizsgálat során sem találtak szignifikáns különbséget a remissziós arány, az összes túlélés és a visszaesés tekintetében a CHOP és az agresszívebb protokollok között, a csontvelői toxicitás és a toxikus halál viszont gyakrabban előfordult az intenzívebb kezeléseknél (7, 14, 19, 46, 58). A CHOP 60 évesnél idősebb betegeken is szignifikánsan jobbnak bizonyult a DFS-t és az OS-t nézve, mint más, kevésbé toxikus antraciklint tartalmazó kombinált kemoterápiák (53, 55). Mivel a stan-

dard kezeléssel csak a betegek 50%-a hosszán túlélő, a 60 évesnél fiatalabb, nagy rizikójú betegek agresszívebb kezelést igényelnek, lehetőleg klinikai vizsgálatok keretein belül. Linch és munkatársai kedvező eredményről számoltak be nagy rizikójú betegek PACEBOM kezelésével (32). A nagy dózisú kemoterápia + autológ vagy allogén őssejt-transzplantáció helye a nagy malignitású NHL első vonalbeli kezelésében még nem pontosan meghatározott. Még nem sikerült egyértelműen körülhatárolni azt a nagy relapsuszrizikójú betegcsoportot, akiknél a DFS és az OS szignifikánsan növelhető lenne egy ilyen korai, nagyon intenzív beavatkozással (17, 21, 47).

3. Relabáló agresszív NHL

A „treatment of choice” az őssejt-transzplantáció (51). A PARMA vizsgálatban 2 ciklus intenzív kemoterápia után a kemoszenzitív betegeket randomizálták újabb kemoterápiás ciklusok + érintett mezős irradiáció versus autológ BMT + érintett mezős besugárzás csoportokba. A transzplantáción átesett betegek tünetmentes túlélése (46% vs 12%) és összes túlélése (53% vs 33%) szignifikánsan jobb volt, mint a másik csoporté (41). Kemorezisztens B-sejtes NHL-ben szenvedő betegeken folyamatban van J¹³¹ + MoAt kezelés vizsgálata (27). Egy multicentrikus fázis II vizsgálatban a CD20⁺ relabáló agresszív lymphomában szenvedő betegeken a remissziós ráta 30% volt rituximab hatására (5).

4. Köpenyzóna lymphoma

Ezen igen rossz prognózisú lymphomában a legutóbbi időkben reményt keltő kezelési eredményről számoltak be. Khouri és munkatársai HyperCVAD + nagy dózisú methotrexat és citozin arabinozid utáni őssejt-transzplantációval 30/30 betegen komplett remissziót értek el, a négy éves túlélés 90% (29).

A klinikus lehetősége és kötelessége, hogy új utakat keressen, melyek a hatékonyabb kezelés irányába vezetnek. Hogy ez mennyire lesz majd egyénre vagy egy adott lymphomára szabott, azt az eredményesség dönti el. A kezeléssel kapcsolatos számos nyitott kérdésre kontrollált vizsgálatok keretében lehet csak választ kapni. A Magyar Hematológiai Társaságnak a hazai diagnosztika és terápia egységességet célzó törekvései, a diagnosztikus protokollok és terápiás algoritmusok közös kimunkálása azt jelzik, hogy a magyar hematológia is elindult ezen az úton.

Irodalom

1. Attal M, Soci G, Molina L, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for refractory and recurrent follicular lymphoma: a case-matched analysis with autologous transplantation from the French bone marrow transplant group registry data. *Blood* 93:1120a, 1997
2. Bendani M, Gocke CD, Kobrin CB. Complete molecular remissions induced by patient-specific vaccination plus granulocyte-monocyte colony-stimulating factor against lymphoma. *Nat Med* 5:1171-1177, 1999
3. Byrd JC, Rai KR, Sausville EA, Grever MR. Old and new therapies in chronic lymphocytic leukemia: now is the

- time for a reassessment of therapeutic goals. *Semin Oncol* 25:65-74, 1998
4. Cheson BD, Sorensen JM, Vena DA, et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine via the Group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: a report of 978 patients. *J Clin Oncol* 2:1336-1342, 1998
 5. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 92:1927-1932, 1998
 6. Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 97:101-106, 2001
 7. Cooper IA, Wolf MM, Robertson TI, et al. Randomized comparison of MACOP-B with CHOP in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 12:769-778, 1994
 8. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 7:268-276, 1999
 9. Dana BW, Unger J, Fischer RI. A randomized study of alpha-interferon consolidation in patients with low-grade lymphoma who have responded to PRO-MACE-MOPP (day 1-8) (SWOG 8809) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17:3a, 1998
 10. Dearden CE, Matutes E, Hilditch BL, et al. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukaemia after treatment with pentostatin or cladribine. *Br J Haematol* 106:515-519, 1999
 11. Demeter J, Kenéz A, Varga F. Bizonyítékokra alapozott orvoslás (EBM) a hajás sejtes leukaemia (HSL) kezelésében. *Magyar Belorvosi Archivum* 53:312-317, 2000
 12. Demeter J, Kenéz A, Varga F, Lehoczky D. A hajás sejtes leukémia hazai előfordulása az 1974-1998 közti periódusban. A betegség diagnosztikája és kezelése. *Magyar Belorvosi Archivum* 52:141-146, 1999
 13. Federico M, Violo U, Zinzani PL, et al. Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. *Blood* 95:783-789, 2000
 14. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 328:1002-1006, 1993
 15. Flinn IW, Kopeczky KJ, Foucar MK, et al. Long-term follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatin. *Blood* 96:2981-2986, 2000
 16. Freedman AS, Neuberger D, Mauch P, et al. Long-term follow up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma. *Blood* 94:3325-3333, 1999
 17. Gianni AM, Bregni M, Siena S, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 336:1290-1297, 1997
 18. Glick JH, Kim K, Earle J, et al. An ECOG randomized phase III trial of CHOP + radiotherapy (XRT) for intermediate grade early stage non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Proc Am Soc Clin Oncol* 391:1221a, 1995
 19. Gordon LI, Harrington D, Andersen J, et al. Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 327:1342-1349, 1992
 20. Hagenbeek A, Eghbali H, Monfardini S, et al. Fludarabine versus conventional CVP chemotherapy in newly diagnosed patients with stages III and IV low grade malignant non-Hodgkin's lymphoma: preliminary results from a prospective randomized phase III clinical trial in 381 patients. *Blood* 92(suppl 1):315a, 1998
 21. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH87-2. *J Clin Oncol* 15:1131-1137, 1997
 22. Harris N, Jaffe E, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 17:3835-3849, 1999
 23. Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, et al. Lymphoma classification - the gap between biology and clinical management is closing. *Blood* 88:4085-4089, 1996
 24. Hochster HS, Oken MM, Winter JN, et al. Prolonged time to progression in patients with low grade lymphoma treated with cyclophosphamide and fludarabine. (ECOG 1481) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 17:17a, 1998
 25. Horning SJ, Negrin RS, Hoppe RT et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma in first complete or partial remission: results of a phase II clinical trial. *Blood* 97:404-409, 2001
 26. Hsu FJ, Caspar CB, Czerwinski D. Tumor-specific idiotype vaccines in the treatment of patients with B-cell lymphoma - Long-term results of a clinical trial. *Blood* 89:3129-3135, 1997
 27. Kaminski M, Zelenetz AD, Press O. Multicenter phase III study of Iodine-131 tositumomab (Anti-B1 Antibody) for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 92:1296a, 1998
 28. Kelényi G. A malignus lymphomák „REAL” osztályozásáról („revidált európai-amerikai lymphoma osztályozás”) *Orv Hetil* 136:2677, 1995
 29. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 16:3803-3809, 1998
 30. Knox SJ, Goris ML, Davis TA. Randomized controlled study of J-131 anti-B1 versus unlabeled anti-B1 monoclonal antibody in patients with chemotherapy - refractory low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Rad Oncol Biology Physics* 39:2172a, 1997
 31. Levine AM, Mocharnuk RS. Low-grade non-Hodgkin's lymphoma: A year 2000 perspective. www.medscape.com/Medscape/Oncology/Clinical mgmt.CM...pnt.CM.v03.htm
 32. Linch DC, Smith P, Hancock BW, et al. A randomized British National Lymphoma Investigation trial of CHOP vs. a weekly multi-agent regimen (PACEBOM) in patients with histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 11 (Suppl 1):87-90, 2000
 33. Losonczy H. A B-sejtes krónikus lymphocytás leukaemia diagnosztikájának és kezelésének modern elvei. *Orv Hetil* 139:611-619, 1998
 34. Losonczy H. A krónikus lymphoid leukémia diagnosztikája és kezelési elvei. *MHTT Híradó* 2000. október: 6-10.
 35. McLaughlin P, Hagemeister FB, Romaguera JE, et al. Fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone: an effective new regimen for indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 4:1262-1268, 1996
 36. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 8:2825-2833, 1998
 37. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339:21-26, 1998
 38. Pálóczi K, Kelényi G. (szerk.) *Non-Hodgkin lymphoma*. Springer Hungarica, 1998
 39. Paryani SB, Hoppe RT, Cox RS, et al. Analysis of non-Hodgkin's lymphomas with nodular and favorable histologies, stages I and II. *Cancer* 52:2300-2307, 1983
 40. Perry AR, Goldstone AH. High-dose therapy for diffuse

- large-cell lymphoma in first remission. *Ann Oncol* 9:S9-S14, 1998
41. Phillips GL, Fay JW, Herzig RH, et al. The treatment of progressive non-Hodgkin's lymphoma with intensive chemoradiotherapy and autologous marrow transplantation. *Blood* 75:831-838, 1990
 42. Rai KR. New biologic therapies. *Semin Hematol* 36:12-17, 1999
 43. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with Chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343:1055-1057, 2000
 44. Rohatiner AZS, Johnson PWM, Price CGA, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy for recurrent follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 12:1177-1184, 1994
 45. Rohatiner AZS, Gregory W, Peterson B, et al. A meta-analysis of randomized trials evaluating the role of interferon as treatment for follicular lymphoma [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17:4a, 1998
 46. Rodriguez MA, Cabanillas FC, Velasquez W, et al. Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. *J Clin Oncol* 13:1734-1741, 1995
 47. Santini G, Salvagno L, Leoni P, et al. VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the Non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 16:2796-2802, 1998
 48. Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood* 92:1918-1926, 1998
 49. Schechter NR, Yahalom J. Low-grade MALT lymphoma of the stomach: a review of treatment options. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:1093-1103, 2000
 50. Shipp MA et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the International NHL Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 328:987-994, 1993
 51. Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, et al. International consensus conference on high-dose therapy with hematopoietic stem-cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: report of the jury. *Ann Oncol* 10:13-19, 1999
 52. Solal-Celigny P, Brice P, Brousse N, et al. Phase II trial of fludarabine monophosphate as first-line treatment in patients with advanced follicular lymphoma: a multicenter study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 14:514-519, 1996
 53. Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, et al. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 13:2530-2539, 1995
 54. Telek B. A hairy cell leukaemia. *Magyar Belorovosi Archivum* 53:174-177, 2000
 55. Tirelli U, Errante D, van Glabbeke M, et al. CHOP is the standard regimen in patients ≥ 70 years of age with intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 16:27-34, 1998
 56. Udvardy M. A gyomor ún. mucosa-asszociált, MALT lymphoma klinikai sajátosságai. *Orv Hetil* 140:291-294, 1999
 57. Varga Gy. Kifejezett malignitású (agresszív) nem-Hodgkin lymphomák (NHL) MHTT Híradó 2000. október: 2-5.
 58. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 71:117-122, 1988
 59. Verdonck LF, Dekker AW, Lokhorst H, et al. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 90:4201-4205, 1997
 60. Witzig B, White C, Gordon LI. Prospective randomized controlled study of Zevalin (IDEC-Y2B8) radioimmunotherapy compared to rituximab immunotherapy for B-cell NHL: report of interim results. *Blood* 94:2805a, 1999
 61. Yahalom J, Varsos G, Fuks Z, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy after radiation therapy in stage I low-grade and intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized study. *Cancer* 71:2342-2350, 1993
 62. Yam LT. Hairy cell leukemia (eds. Tallmann MS, Polliack A) Book review. *New Engl J Med* 343:892, 2000
 63. Zinzani PL, Lauria F, Rondelli D, et al. Fludarabine: An active agent in the treatment of previously-treated and untreated low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 8:379-383, 1997