

EGYETEMI DOKTORI (Ph. D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**AZ IMMUNRENDSZER VIZSGÁLATA A MALIGNUS
LYMPHOMÁK KEZELÉSE KÖZBEN**

Dr. Gergely Lajos



Debreceni Egyetem
Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Általános Orvostudományi Kar
Belgyógyászati Intézet
III. sz. Belgyógyászati Klinika

Debrecen, 2005

**AZ IMMUNRENDSZER VIZSGÁLATA A MALIGNUS LYMPHOMÁK
KEZELÉSE KÖZBEN**

DR. GERGELY LAJOS

TÉMAVEZETŐ: PROF. DR. SZEGEDI GYULA



Debreceni Egyetem
Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Általános Orvostudományi Kar
Belgyógyászati Intézet
III.sz. Belgyógyászati Klinika

Debrecen, 2005

1. Bevezetés

A malignus lymphomákat először a XIX század elején Thomas Hodgkin írta le. Azóta az általa jól leírt betegség mellett számos, ma non-Hodgkin lymphomaként nevezett nyirokszervi daganatot ismerünk. A tudásanyag fejlődésével párhuzamosan az utóbbi 20 évben több osztályozása jelent meg a betegségnek. Ma a WHO által 1997 -ben közzétett osztályozást használjuk a klinikumban. Az osztályozás igyekszik a daganatos nyiroksejteket sejteket fenotípusuk és egyes esetekben génexpresszió alapján külön-külön osztályozni, de szemelőtt tartva, hogy a felosztás egységesen alkalmazható legyen a világon bárhol. A klasszifikációk fejlődésének oka, hogy a klinikusok egyre többet várnak a pathológusoktól, szeretnének a betegség várható prognózisára vonatkozóan is információt kapni. Ez azért fontos, mert mára számos kezelési lehetőség áll rendelkezésre. A gyógyítás fő vonala még a kemo és radioterápia, mely toxikus a betegre és irodalmi adatok alapján késői toxicitással -elsősorban carcinogén hatás- is rendelkezik. Az egyre intenzívebb kezelések kezdeti sikerei után megtanultuk, hogy ennek ára van, sajnos a toxicitások jelentősen nőnek. Mára a kezelés lehetőség szerint személyre szabott kellene hogy legyen. A valóságban ez még nehezen megvalósítható, de mindenképpen ez lesz a jövő. A mai törekvések a rizikóadaptált kezelést igyekeznek alkalmazni minden beteg esetén. Ennek lényege, hogy a szövettani diagnózis által szolgáltatott információt kiegészítjük pontos stádium meghatározással, mely egyértelműen rögzíti, hogy a betegség mely szervekben, régiókban van jelen. Erre használjuk a régóta helytálló módosított Ann Arbor stádium meghatározást. Ezt kiegészítjük további prognosztikai faktorokkal, melyek közül a legjelentősebb és legáltalánosabban használatos az IPI (nemzetközi prognosztikai index). Mindezen adatok alapján eldöntjük, hogy a betegnek kemo- és radioterápia kell-e, szükséges-e nagy dózisú konszolidációs kezelés autológ őssejtszupportációval. Mindezen adatok birtokában jó eséllyel gyógyítjuk a betegeket, de vannak esetek, melyek nem a várt módon reagálnak. Ugyanakkor látható, hogy a kemoterápiás kezelésekkel a nagy dózisú kezelésnél tovább lépni már nem lehet. Újabb és újabb kombinációk kipróbálva nem bizonyultak egyértelműen jobbnak a klasszikus CHOP (ciklofoszfamid, adriamicin, vinrcistin, prednisolon) polikemoterápiánál.

Az utóbbi években az immunterápiás törekvések is jelentős fejlődésen mentek keresztül. Az anti-CD20 monoklonális kezelést (rituximab) már rutinszerűen alkalmazzuk. A kezdeti monoterápiában alkalmazott rituximab kezelések azonban bebizonyították, hogy önmagában nem elegendő a gyógyszer, ma már minden esetben kemoterápiával kombinálva alkalmazzuk. Ugyancsak rutinszerűen alkalmazható az alemtuzumab (anti-CD52). Igen ígéretes eredmények

vannak Y⁹⁰ konjugált anti-CD20 kezeléssel, melynek előnye a rituximabbal szemben, hogy monoterápiában is hatásos és olyan tumorszövetben is hatásos, ahol a vascularizáltság és vagy a felszíni CD20 antigén expresszió nem jelentős. Tumor antigén és dendritikus sejt vakciánáció alkalmazásával is ígéretes eredmények vannak, de ez a kezelés még nem váltotta fel a klaszikus kemoterápiás sémákat.

Mindezen lehetőségek mellett a lymphomákat kezelő orvos azzal szembesül, hogy egyes esetek nem úgy viselkednek, ahogy a prognosztikai faktorok meghatározzák, illetve más esetek jobban reagálnak a vártnál. Erre is sokan keresik a magyarázatot, elsősorban magában a tumorban, keresve a genetikai eltéréseket és igyekeznek a ma használatos felosztáson belül génexpresszió és cluster analízis segítségével alcsoportokat meghatározni. Ezek mind fontosak, kimutatható összefüggésük a prognózissal. Ugyanakkor nagyon kevés olyan tanulmány van, mely a lymphomás beteg immunrendszerét, annak dinamikáját figyelné a betegség során. Téziseimben ezt a kérdést vizsgálom.

2. Célkitűzések

Feltételezem, hogy a lymphomás betegek immunrendszere részt vesz valamilyen módon a daganat elleni küzdelemben. Ezen komplex folyamat apró elemeit vizsgálom.

2.1. Bemutatom a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán kezelt non-Hodgkin lymphomás betegek klinikai és túlélési adatait.

2.2. Megvizsgálom, hogy paraneoplasticus pemphigus és B-sejtes krónikus lymphoid leukémia társulása esetén a T sejt funkciókat jelentősen gátló cyclosporin kezelés tartós alkalmazása hogyan befolyásolja a két betegséget.

2.3. Non-Hodgkin lymphomás betegek perifériás véréből szeparált lymphocyták intracelluláris IL-4 és IFN-gamma termelését jellemzem. Összehasonlítom kezelés előtt és már remisszióban levő betegek adatait egy egészséges kontroll csoporttal. Keresek karakterisztikus eltérést, ami jellemző a betegségre.

2.4. ENA komplex ellenes autoantitesteket mérem non-Hodgkin lymphomás betegekben és a kezelés során bekövetkező változásokat követve az immunrendszer autoreaktivitását vizsgálom. Keresem a változások összefüggését a betegség kezelésre adott válaszával.

2.5. Meghatározom a kardiolipin komplex ellenes autoantitestek szintjét non-Hodgkin lymphomás betegek perifériás vérében. Megvizsgálom, hogy van-e olyan mérvű emelkedés, mely rizikófaktor lehet thromboemboliára, valamint keresem az összefüggést az antitestek mennyiségének változása és a kemoterápiás kezelésre adott válasz között.

2.6. Beszámolok immunterápia (anti-CD20, rituximab) sikeres alkalmazásáról, rávilágítva, hogy az eredmények még közel sem megnyugtatóak. bemutatom a B-sejteken és aktivált T-sejteken mérhető változásokat egy beteg követése során.

3. Betegek és módszerek

3.1. A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Belgyógyászati Intézetének III. Belgyógyászati Klinikáján 1996 január 1. - 2004 december 31. között 238 non-Hodgkin lymphomás beteg (115 nő és 123 férfi) került diagnosztizálásra és kezelésre. A betegek átlagéletkora 56 év (16-92 év) volt a diagnózis felállításakor. A betegeket felosztottam agresszív (n=170) és indolens (n=68) lymphomás esetekre ezek jelentősen eltérő tulajdonságai alapján. A betegek átlagéletkora a betegség diagnózisakor agresszív lymphomák esetén 52,3 év /16-92 év/, indolens lymphomák esetén pedig 63,8 év /24-86 év/ volt. Az agresszív lymphomás esetekben első kezelésként CHOP vagy ProMACE-CytaBOM került alkalmazásra. Ugyanakkor az indolens lymphomák esetén CVP vagy CHOP kezelést és CLL esetén elsősorban chlorambucil vagy CVP kezelést kaptak a betegek.

3.2. 52 éves férfibeteg esetét ismertetem, akinél 1998 novemberben B-sejtes CD20+ SLL igazolódott, majd 1999 januárban B-CLL igazolódott a megjelenő leukémiás vérkép alapján. Egy hónap kemoterápiás kezelés után súlyos paraneoplasztikus pemphigus jelentkezett. Nagydózisú steroid csak részben volt hatásos. Megkíséreltünk chlorambucil monoterápiát, CVP lökéskelést, plazmaferezist ciklofoszfamid és intravénás immunglobulin kezeléssel együtt, melyek mellett a CLL jól kontrollálható volt, de a bullák száma nem csökkent jelentősen. Ekkor már szeme is érintett volt a pemphigus által. Tartósan nagy dózisú steroid kezelés volt szükséges és chlorambucilt ismételten alkalmaztunk alapbetegségének kontrollálására. Tünetei tartósan megvoltak, ugyanakkor a nagydózisú steroidkezelés mellékhatásai is jelentősek lettek. Mindezek miatt 7mg/kg dózisban orális cyclosporin A kezelést kezdtem, kis dózisú steroid kezelés mellett. A pemphigus 6 hét alatt meggyógyult és 36 hónapi tartós kezelés során a B-CLL is tartósan partiális remissióban (CRu) volt.

3.3. Klinikánkon kezelt 46 non-Hodgkin lymphomás beteg (20 nő és 26 férfi, átlagéletkor diagnóziskor 56,4 év /23-80 év/, szövettan minden esetben B-sejtes lymphoma) esetén végeztünk intracelluláris citokinszint mérést a diagnózis felállításakor. 21 korábban kezelt és tartósan, legalább 12 hónapja remissióban levő szintén B-sejtes lymphomás beteg (7 nő és 14 férfi, átlagéletkor 44,8 év /19-74 év/) esetén szintén végeztünk méréseket. Az adatokat 22 egészséges kontroll (9 nő és 13 férfi, átlagéletkor 48,3 év /24-72/) mérési eredményeivel hasonlítottam össze. A 21 kezelt beteg esetén 3 indolens lymphoma CVP polikemoterápiával volt kezelve. Az agresszív lymphomák esetén CHOP-t alkalmaztunk alacsony és közepes rizikó

esetén, míg nagy rizikó esetén ProMACE-CytaBOM került alkalmazásra. Az intracelluláris cytokinmérést a Jung által publikált metodika módosításával végeztük. A betegek vénás vérére heparinos vacutainer csőbe vettük (Becton-Dickinson). A cytokintermelés indukálására és mérhetővé tételére a sejteket forbol 12- misztrát 13-acetát 25 ng/ml végkoncentrációjú (PMA, Sigma) oldatával és ionomycin (Sigma) 1 µg/ml koncentrációjú oldatával stimuláltuk 1µg/ml Brefeldin A (Sigma) hozzáadásával CO₂ inkubátorban 37°C -on 4 óráig. Az inkubáció végén a sejteket quantum-red fluorescens festékkel konjugált anti-human CD3, CD4 és CD8 antitestekkel jelöltük 30 percen keresztül sötétben, szobahőmérsékleten. Ezt követően a FACS Lysing solution (Becton Dickinson) használatával a vörösvérsejteket lizáltuk. A törmeléket PBS pH 7.4 oldattal mostuk. Ezt követően a FACS Permeabilization Solution (Becton Dickinson) 10 perces alkalmazásával permeabilizáltuk a sejtek membránját. Ezt követően anti-IFN-gamma-FITC és anti-IL-4-PE monoklonális antitestekkel a cytoplazmatikus cytokineket festettük sötétben szobahőmérsékleten 30 percig. PBS mosást követően a mintákat COULTER XL4 áramlási cytométeren mértük. A sejteket a felszíni antigénexpresszió alapján kapuztuk és külön vizsgáltuk a CD4+ és CD8+ T sejtpopulációt. 5000 kapuzott sejtt vizsgálva százalékos értékben adtuk meg az IL-4 vagy IFN-gamma cytokinre pozitív sejtek számát. IL-4 pozitivitás esetén 2-es típusú sejt (Th2 vagy Tc2), míg IFN-gamma pozitivitás esetén 1-es típusú (Th1 vagy Tc1) sejtet igazoltunk. IL-4 és IFN-gamma együttes expressziója esetén 0 típusú elkötelezetlen sejt igazolható. A statisztikai vizsgálatot SPSS program segítségével vizsgáltam. A normál eloszlást Kolmogorov-Smirnov Z tesztel vizsgáltam. Normál eloszlás esetén 2 független változós t-próba, míg nem normál eloszlás esetén Mann-Whitney próba került alkalmazásra. Szignifikancia szintnek a $p < 0.05$ értéket tekintettem.

3.4. Extrahálható nukleáris antigén komplex elleni autoantitestek szintjét mértük ELISA technikával (Hycor, Penicuik, UK) klinikánkon kezelt non-Hodgkin lymphomás betegeken. Összesen 66 beteg (30 nő és 36 férfi) esetén végeztünk méréseket. Átlagéletkor a diagnózis felállításakor 54,98 év /24-80 év/ volt. 58 beteg esetén agresszív és 8 esetben indolens lymphoma volt diagnosztizálható. A betegek részletes jellemzőit a 9. táblázatban mutatom be. Egyik betegnél sem volt szervspecifikus vagy poliszisztémás autoimmun betegség igazolható. Az adatokat 30 random kiválasztott nemből és korban illesztett kontroll értékeihez hasonlítottuk. A non-Hodgkin lymphomás betegeket (n=66) különválasztottam két csoportra a szerint, hogy az első kemoterápiás kezelési sorozatra (általában 6 ciklus) hogyan reagáltak. Jól reagáló betegek (n=36) a kezelés végére komplett remisszióba kerültek és legalább 6 hónapig már remisszióban voltak. A többi (n=30) beteg a kezelésre rosszul reagált, további kezelések voltak esetükben szükségesek. Azok a betegek akik elérték ugyan az első komplett remissziót,

de 6 hónapon belül betegségük kiújult szintén a rosszul reagáló csoportba kerültek. Az alkalmazott ELISA egy szűrő, sok antigén elleni autoantitest jelenlétét vizsgáló kit. Meghatározható vele az anti-SSA (Ro), anti-SSB (La), anti-Scl70, anti-RNP, anti-Sm antitest jelenléte kvantitatív módon. A mérések esetén nem volt cutt off feletti valós pozitív eredmény, ezért nem határoztuk meg a konkrét autoantitest specificitást.

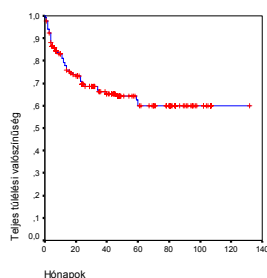
3.5. Kardiolipin komplex ellenes antitesteket vizsgáltam 31 non-Hodgkin lymphomás betegen (16 nő, 15 férfi). A betegek átlagéletkora a diagnózis felállításakor 53,4 év /20-80 év/. A betegek részletes jellemzőit a 11. táblázatban ismertetem. Az anti-cardiolipin autoantitestek meghatározása ELISA technikával történt (Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz, Németország). A betegeket felosztottam 2 csoportba a 3.4 pontban leírt módon. A 20 kontroll random módon lett kiválasztva a laboratóriumban mért olyan esetekből, akiknél nem volt malignus betegség vagy manifeszt autoimmun betegség.

3.6. Anti-CD20 (rituximab) monoklonális antitest kezeléssel szerzett saját tapasztalatokról számolok be. A rituximab kezelést minden esetben előírás szerint alkalmaztuk 375 mg/m² dózisban. Monoterápia formájában 4 héten keresztül hetente intravénás infúzió formájában. Kombinált immuno-kemoterápia esetén a klasszikus CHOP protokollt kiegészítve R-CHOP protokollt alkalmaztunk. A rituximabot itt is 375 mg/m² dózisban intravénás infúzió formájában alkalmaztuk a kemoterápia előtt. A kemoterápiás kezelést közvetlenül a rituximab után alkalmaztuk ugyanazon a napon. A betegek perifériás vérében áramlási cytometriával követtük a keringő lymphocytá alosztályokat. A festés fluorkrómmal konjugált (FITC, PE és Quantum Red) monoklonális antitestekkel történt, melyek anti humán CD19 (Immunotech, Beckman Coulter Inc, CA, USA), CD3, HLA-DR (Serotec, Oxford, Anglia) specificitással rendelkeztek. A mintákat a vörösvérsejtek lizálása, PBS mosás és 1% paraformaldehides fixálás után COULTER EPICS XL4 áramlási cytométeren mértük. A forward scatter-side scatter hisztogrammon a lymphocytákra kapuzva 5000 kapuzott eseményt mértünk. Az így kapott lymphocytá populáción belüli százalékos arányt határoztuk meg az egyes felszíni antigénre pozitív sejtek esetén. A CD3+ HLA-DR + aktivált T sejteket kettős pozitivitásuk alapján azonosítottuk, tekintettel arra, hogy a CD19+ B sejtek is expresszálják a HLA-DR molekulát.

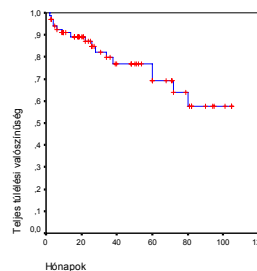
4. Eredmények

4.1. Az 1. ábrán az agresszív lymphomás (n=170) betegek teljes túlélési valószínűségét mutatom be. Látható, hogy a betegek 18%-át az első évben elveszítjük. Négy év után a görbe plató fázist ér el 60%-os túlélési valószínűségnél. Ez alapján azt mondhatom, hogy az agresszív lymphomás betegek 60% -át tudjuk meggyógyítani.

1. Ábra Teljes túlélési valószínűség agresszív non-Hodgkin lymphomás betegeinken.



2. Ábra Teljes túlélési valószínűség indolens non-Hodgkin lymphomás betegeinken.



A 2. ábrán az indolens lymphomák esetében mutatom be a teljes túlélési valószínűséget. Látható, hogy ezen beteg 92%-a él a diagnózist követő 12 hónap múlva, ami lényegesen nagyobb arány, mint agresszív lymphomák esetében. A vizsgált időintervallum alatt a grafikon még nem érte el a plató fázist, de látható, hogy 9 év után a betegek 55%-a él, ami csak mérsékelten alacsonyabb az agresszív lymphomás betegeink értékéhez képest.

4.2. Sikeresen alkalmaztunk B-CLL és paraneoplasticus pemphigus kezelésére cyclosporin A-t. A B-CLL 36 hónap tartós cyclosporin kezelés mellett remisszióban volt, majd a kezelés elhagyása után 2 hónappal ismét jelentkezett.

4.3. 46 kezeletlen malignus lymphomás beteg esetében végeztük el az intracelluláris citokin méréseket és az adatokat összehasonlítottam 21 beteg értékével akik már legalább 12 hónapja remisszióban voltak. A lymphomás betegek értékeit 22 egészséges kontroll értékeivel hasonlítottam és ezzel összevetve végeztem a statisztikai analízist. A százalékos értékek mindig a CD3+ lymphocytákon belüli CD4 vagy CD8 felszíni markerre és adott citokinre pozitív sejtek százalékos arányát jelentik. A vastagon kiemelt számok jelzik azokat az értékeket, ahol a kontrollhoz képest szignifikáns ($p < 0,05$) különbséget találtam. Az eredményeket az 1. táblázatban mutatom be. A kontroll populációhoz képest mind a kezeletlen és mind a remisszióban levő lymphomás betegek esetében szignifikánsan emelkedett százalékban van jelen Th1 fenotípusú sejt a perifériás vérben. A kezeletlen betegek értéke alig különbözik a remisszióban levő betegek értékétől, ami érdekes megfigyelés, követést igényel. Kezeletlen lymphomás betegek esetében szignifikánsan emelkedett Tc0 arányt találtam a kontrollhoz képest. Kezelés hatására a pozitív sejtek száma csökkent és remisszióban már nem szignifikánsan, de még mindig magasabb értékeket kaptam.

1. Táblázat

Perifériás lymphocyták intracelluláris cytokintermelése non-Hodgkin lymphomás betegekben

	Kontroll (n=22)	Kezeletlen betegek (n=46)	Remisszióban levő betegek (n=21)
CD4+ IFN-gamma (Th1)	21.83% (+/- 6.42)	28.83% (+/- 10.68)	30.1% (+/- 12.32)
CD4+ IL-4 (Th2)	1.19% (+/- 0.70)	0.96% (+/- 0.9)	0.31% (+/- 0.28)
CD4+ IL4/IFN-gamma (Th0)	0.51% (+/- 0.56)	0.54% (+/- 0.72)	0.6% (+/- 0.78)
CD8+ IFN-gamma (Tc1)	43.32% (+/- 8.8)	42.1% (+/- 19.42)	42.86% (+/- 13.78)
CD8+ IL-4 (Tc2)	0.62% (+/- 0.75)	1.02% (+/- 2.18)	0.51% (+/- 0.69)
CD8+ IL-4/IFN-gamma (Tc0)	0.47% (+/- 0.44)	1.3% (+/- 1.1)	0.82% (+/- 0.7)

4.4. Anti-ENA méréseink során Látható, hogy a non-Hodgkin lymphomás betegeknél minden esetben a kontroll csoporthoz képest magasabb értékek mérhetőek. Amennyiben az összes beteget vizsgálom, nem tapasztalható lényeges változás a kezelés során. Az eredményeket a 2. táblázatban mutatom be. A kontrollhoz képest szignifikánsan ($p=0,01$) magasabb anti-ENA értékek végig detektálhatóak a kezelés során és a kezelés végén is. Az emelkedett anti-ENA autoantitest értékekhez nem társult semmilyen klinikai jele szervspecifikus vagy poliszisztémás autoimmun betegségnek a betegek esetében. Ezt követően a betegcsoportot szétválasztottam a jól és rosszul reagáló esetekre. A kezelés előtt a jól reagáló betegcsoport anti-ENA autoantitest mennyisége mérsékelten kevesebb, mint a rosszul reagáló csoporté, de nincs szignifikáns különbség. A kezelés során azonban egy érdekes tendencia figyelhető meg. A jól reagáló csoport, kezdetben alacsonyabb értéke a kezelés során fokozatosan emelkedik, már 2-3 ciklus kemoterápia alkalmazása után nagyobb mint a rosszul reagáló betegcsoport értéke és ez a különbség tovább nő a kezelés végére. Ekkor már szignifikáns különbség sejthető, de a statisztikai analízis ezt nem erősíti meg ($p=0,07$).

2. Táblázat.

Anti-ENA antitest értékek a különböző lymphomás betegcsoportokban a kezelés során.

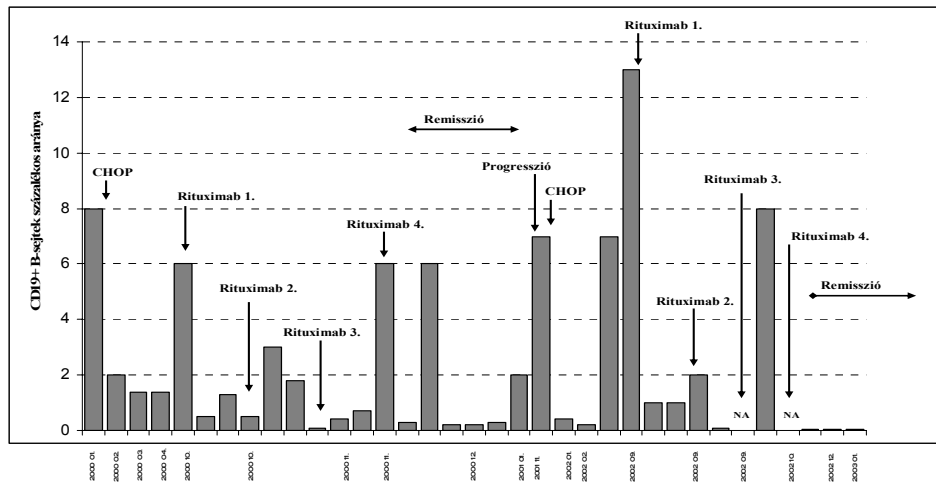
	Kezelés előtti ENA antitest	Kezelés közben mért érték	Kezelés után mért érték
Kontroll csoport (n=30)	0,68 U/l ($\pm 0,4$)		
Összes beteg (n=66)	1,85 U/l ($\pm 0,94$)	1,90 U/l ($\pm 0,95$)	1,81 U/l ($\pm 0,85$)
Jól reagálók (n=36)	1,77 U/l ($\pm 0,60$)	2,07 U/l ($\pm 0,61$)	2,10 U/l ($\pm 0,73$)
Roszul reagálók (n=30)	1,94 U/l ($\pm 0,61$)	1,64 U/l ($\pm 0,53$)	1,46 U/l ($\pm 0,46$)

4.5. A lymphomás betegek IgG izotípusú anti-kardiolipin antitestjét vizsgálva a kontrollhoz képest magasabb értékek észlelhetők kezelés előtt (6,72 U/l vs. 5,68 U/l, $p<0,05$). A kezelés hatására a kezdeti emelkedés hamar eltűnik, és a kontroll populációhoz képest szignifikánsan alacsonyabb értékeket (4,69 U/l) mértünk. Ezt követően a kezelés végéig már nem észlelhető további jelentős csökkenés (4,61 U/l) az antitestek mennyiségében. Az IgM izotípusú antitestek változása hasonlóan az IgG izotípusú antitestekhez, itt is észlelhető emelkedés a kezelés előtt álló non-Hodgkin lymphomás betegek esetében a kontrollhoz képest (5,50 U/l vs 3,14 U/l $p<0,05$). Itt is megfigyelhető, hogy már 2-3 ciklus kemoterápia szignifikánsan csökkenti a keringő antitestek szintjét (3,40 U/l). A továbbiakban a jól és rosszul reagáló betegcsoport adatait hasonlítottam össze. A csoportokban a betegek száma nem túl nagy (19 és 12 fő) ezért a statisztikai elemzések csak limitált értékkel bírnak. Az IgG izotípusú autoantitestek mennyisége a nem kezelt betegek vérében a rosszul reagáló csoport esetén mérsékelten több (7,32 U/l vs 6,28 U/l). Kezelés hatására mindkét betegcsoportban csökken az antitest mértéke, de ez lényegesen nagyobb arányú a rosszul reagáló betegek esetén. Ugyanakkor a kezelés végére ismét emelkedést észleltem a keringő antitestek szintjében ebben a betegcsoportban és a kezelés után már szignifikánsan több antitest van a rosszul reagáló betegek vérében a másik csoporthoz képest (5,95 U/l vs. 4,08 U/l, $p<0,05$). Az IgM izotípusú antitestek esetén nincs lényeges különbség a két csoport között.

4.6. Anti-CD20 monoklonális ellenanyag kezeléssel szerzett tapasztalatainkat először a keletmagyarországi régió 54 diffúz nagy B-sejtes lymphomás beteg rituximab-CHOP kezelésével ismertettem publikációban. Tekintettel arra, hogy ezen betegeknek csak egy részét kezeltük klinikánkon, ezen adatokat nem részletezem, hanem saját adatainkat mutatom be. A publikációból egyetlen megfigyelést szeretnék kiemelni, mely a kezelés igen kedvező mellékhatásprofilját igazolja. Összesen 231 kezelési ciklust alkalmazva mindössze 16 esetben (7%) volt mellékhatás és ebből 8 (3,5%) volt súlyos infekció G-CSF igényvel és csak 5 (2,2%) esetben igényelt kórházi kezelést a kialakult infekció. A továbbiakban egy karakterisztikus, ugyanakkor érdekes esetet ismertetek, melynél egy betegnél folyamatosan figyeltük a B sejtek arányát többféle kezelés során. A betegnél 2000 januárban CD20+ B-sejtes follicularis (grade II) non-Hodgkin lymphoma igazolódott. A CD19 felszíni antigén alapján áramlási cytometriával detektált B sejtek mennyiségét az 1. ábrán mutatom be. Az ábrán a perifériás vérből jelzett CD19 ellenes monoklonális ellenanyaggal jelölt és áramlási cytométeren mért lymphocyták kapura vonatkoztatott százalékos értékeket tüntetem fel. Az NA jelölés a hiányzó mérési adatot jelöli. Ugyanezen betegben az aktivált T-sejteket (CD3+ és HLA-DR+) a 2. ábrán mutatom be.

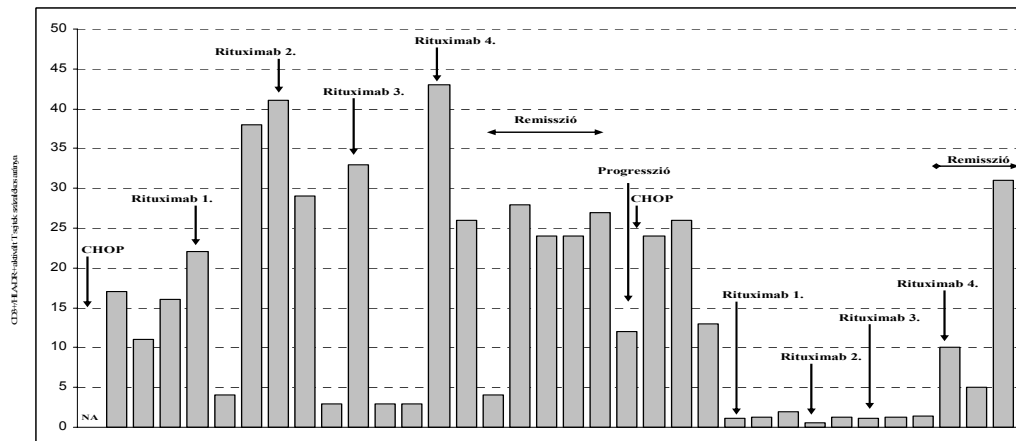
1. Ábra

CD19+ keringő B-sejtek follicularis non-Hodgkin lymphomás beteg perifériás vérében.



2. Ábra

CD3+ és HLA-DR+ keringő aktivált T-sejtek follicularis non-Hodgkin lymphomás beteg perifériás vérében



A két grafikont összevetve érdekes megfigyelések vannak. Látható, hogy az aktivált T-sejtek számának emelkedésével együtt jár a B sejtek számának csökkenése majdnem minden esetben. Itt is megfigyelhető, hogy emelkedett aktivált T sejtarány esetén alkalmazott rituximab kezelés csökkenti ezt az értéket ami korrelál az előző ábrán megfigyelt B-sejtarány emelkedéssel.

5. Megbeszélés

A bemutatott eredmények arra világítanak rá, hogy mérhető változások vannak az immunrendszerben a lymphomák kezelése során. A betegeink kezelési eredményei enm térnek el az irodalmi adatoktól, de még nem tudjuk prognosztizálni minden esetben a rosszul reagáló betegeket. A cyclosporin kezelés sikeres alkalmazása rávilágít, hogy a T-sejtek funkciójának

gátlásán keresztül is lehet hatást elérni, mivel ismert, hogy T-B sejt interakció szükséges többnyire a B-sejt proliferációhoz is. Cytokinméréseink igazolják, hogy mérhető különbségek vannak, az IFN-gamma termelő 1-es típusú válasz dominál, ami arra enged következtetni, hogy az immunrendszer próbálja eliminálni a tumort, csak nem sikeresen. A remisszióban is észlelhető eltérés rávilágít, hogy ezen betegek immunrendszere nem tekinthető teljesen intaktnak. Az ENA mérések során kapott eredmények felvetik, hogy a betegekben fokozott autoreaktivitás van, ami egyrészt lehet aktiváció jele és lehet a károsodott autoreaktív klónok eliminációjának eredménye. Mindenképpen azonban, mivel az ENA komplex antigénstruktúrája csak sejtszétválás, apoptózis során lesz "látható" az immunrendszer részére az ellene irányuló immunválasz mérése érdekes adatot szolgáltat. Hasonló a kardiopalin eredmény is, hiszen ezen antigénnek is normálisan rejtve vannak az immunrendszer előtt, ugyanakkor apoptózis során a negatív töltésű, a negatív determináns részek kifordulnak a membrán felszínére és immunválaszt képesek indukálni. Ezek mérése is bizonyos korrelációt mutat az immunreaktivitással és a saját immunrendszer autoreaktivitásával. Folliculáris lymphomás beteg kezelése során bemutatott perifériás vér B-sejtek és aktivált T-sejtek arányának változását követve, látható, hogy a "konvencionális" kezelési séma nem minden esetben volt optimális a betegnél.

6. Az új tudományos eredmények összefoglalása

1. Klinikánkon kezelt non-Hodgkin lymphomás betegek túlélése az irodalmi adatokkal megegyező.
 - a. Aggresszív lymphomák esetén a teljes túlélés 4 év után kerül plató fázisba és ekkor a betegek 60%-a él.
 - b. Aggresszív lymphomás betegek 18%-át veszítjük el az első évben.
 - c. Diffúz nagy B-sejtes lymphoma esetén a betegek 64%-a él 3 év elteltével, amikor plató fázist ér el a túlélés.
 - d. Indolens lymphomák esetében 9 év után a betegek 55%-a él, de még nem észlelhető plató fázis a túlélés vizsgálatakor.
 - e. Indolens lymphomák esetén a mortalitás az első évben 8%.
2. Sikeresen kezelt B-CLL -hez társuló paraneoplasticus pemphigust tartós orális cyclosporin A alkalmazásával. A kezelés hatására a B-CLL is remisszióba került, mely egyedüli irodalmi eredmény. 36 hónap kezelés után, abbahagyva a cyclosporin A alkalmazását a B-CLL kiújult, a pemphigus viszont nem volt detektálható.

3. Intracelluláris cytokinek meghatározásával a Th0-Th1-Th2 és Tc0-Tc1-Tc2 fenotípusú T sejteket határoztuk meg perifériás vérben 46 kezeletlen és 21 remisszióban levő non-Hodgkin lymphomás beteg esetében.
 - a. Megállapítottam hogy kezeletlen malignus lymphomás betegek vérében és tartósan remisszióban levő lymphomásokban is szignifikánsan ($p < 0,05$) emelkedett Th1 sejtarányt lehet detektálni a kontroll populációhoz képest (28,85% és 30,1% vs. 21,83%).
 - b. A kontrollhoz képest mind a kezeletlen és mind a remisszióban levő betegek esetén szignifikánsan ($p < 0,05$) csökkent a Th2 sejtek aránya (0,96% és 0,31% vs. 1,19%)
 - c. Kezelés előtt a betegeknél szignifikánsan ($p = 0,001$) magasabb Tc0 fenotípusú sejtarány igazolható (1,3% vs 0,47%).
4. Extrahálható nukleáris antigén elleni antitestek mennyiségét vizsgáltuk 66 non-Hodgkin lymphomás betegek esetén ELISA módszerrel.
 - a. Megállapítottam, hogy kezelés előtt, kezelés közben és a kezelés végén is egyformán, szignifikánsan ($p < 0,05$) nagyobb mennyiségű antitest detektálható a kontrollhoz képest (1,85 U/l, 1,80 U/l, 1,81 U/l vs. 0,68 U/l).
 - b. Külön vizsgálva a kemoterápiára jól ($n = 36$) és rosszul ($n = 30$) reagáló csoportot közöttük nem szignifikáns ($p > 0,05$) különbség detektálható: a jó prognózisú csoportban fokozatosan emelkedő antitest mennyiség (1,77 U/l, 2,07 U/l, 2,10 U/l) , míg a rosszul reagáló csoportban csökkenő tendencia mutatható ki (1,94 U/l, 1,64 U/l, 1,46 U/l).
5. Anti-kardiolipin autoantitesteket vizsgálva 31 non-Hodgkin lymphomás beteg esetén a következő megállapításokat igazoltam:
 - a. Nem tudtam kórosan emelkedett értéket és fokozott thrombózis rizikót igazolni a vizsgált betegpopulációban.
 - b. Kezelés előtt mind az IgG és mind az IgM izotípusú antitestek nagyobb mennyiségben vannak jelen a beteg esetén mint a kontroll populációban (IgG 6,72 U/l, IgM 5,50 U/l, kontroll IgG 5,68 U/l, IgM 3,14 U/l).
 - c. Kezelés hatására mindkét antitest a kontroll értékéhez közeli szintre csökken és nem változik tovább.
 - d. Külön vizsgálva a kemoterápiára jól ($n = 19$) és rosszul ($n = 12$) reagáló csoportot, a rosszul reagáló betegek esetén a kemoterápia során észleljük a csökkenést, de a kezelés végére majdnem a kiindulási értékre növekszik az IgG izotípusú antitest mennyisége (5,95 U/l).

6. Rituximab immunterápia alkalmazása során kedvező mellékhatásprofilról számolok be.
- a. Bemutatom egy beteg esetén, hogy a hetente "mechanikusan" alkalmazott rituximab monoterápia milyen immunológiai reakciókat indukál. Bemutatom a CD19+ B sejtek és CD3+/HLA-DR+ aktivált T sejtek időbeni változását a kezelés során. Rávilágítok, hogy az alkalmazás időzítésénél figyelni kell a saját immnválasz változását, és ehhez kellene egyénenként változtatva alkalmazni a kezelést.

Az értekezés alapjául szolgáló in extenso közlemények

1. **Gergely L**, Varoczy L, Vadasz G, et al. Successful treatment of B cell chronic lymphocytic leukemia-associated severe paraneoplastic pemphigus with cyclosporin A
Acta Haematol - Basel 2003; 109 (4): 202-205 (IF: 1.874)
2. **L. Gergely**, M. Aleksza, L.Váróczy, A.Ponyi, S.Sipka, Á.Illés, Gy. Szegedi: Intracellular IL-4 / IFN-gamma Producing Peripheral T Lymphocyte Subsets in B Cell Non-Hodgkin Lymphoma Patients. Eur. J. Haematology. 2004 May; 72 (5): 336-41 (IF: 1.807)
3. **Gergely L.**, Illés Á., Nagy Zs., Adamkovich N., Rejtő L., Szerafin L., Ujj Gy., Váróczy L., Radványi G., Borbényi Z., Varga Gy., Udvardy M.: Kezelési eredmények kombinált immuno-kemoterápiával diffúz nagy B sejtes nem-Hodgkin lymphomában. Magyar Belorvosi Archivum. 2004; 57 (1): 26-30
4. **Gergely L.**, Illés Á.: Malignus lymphomák immunterápiája. Magyar Belorvosi Archivum. 2004; 57 (4): 59-67
5. **L. Gergely**, A. Dankó, I. Csípő, L. Váróczy, S. Sipka, M. Zeher, Á. Illés: Antibodies against extractable nuclear antigen (ENA) in non-Hodgkin lymphoma patients. Scand. J. Immunol. (közlésre elfogadva) (IF: 1.942)

Egyéb közlemények

1. **L. Gergely**, L. Cook, V. Agnello: A Simplified Method for Ca²⁺ Flux Measurement on Isolated Human B Cells That Uses Flow Cytometry. Clinical And Diagnostic Laboratory Immunology, 1997 Jan. (4): 70-74 (IF: 1.045)
2. **Gergely L.:** Cryoglobulinaemia és krónikus hepatitis C vírus fertőzés. Magyar Belorvosi Archivum, 1996 (4): 232-237
3. Illés Á., Vadasz Gy., **Gergely L.**, Szegedi Gy.: Hodgkin-kóros betegek kezelésével szerzett tapasztalataink. Magyar Belorvosi Archivum, 1998 (4): 283-288
4. Gyimesi E., Kiss A., Goda K., Bányai A., Kiss Cs., Telek B., Rác K., **Gergely L.**, Szegedi Gy., Sipka S.: Ciosztatikum-rezisztencia (multidrog-rezisztencia) vizsgálata citofluorimetriás funkcionális teszt alkalmazásával malignus hematológiai betegségekben. Magyar Belorvosi Archivum 1998. 51 (4): 301-305

5. Illés Á., Vadász Gy., **Gergely L.**, Szegedi Gy.: Időskori Hodgkin kór. Magyar Onkológia, 1999 (43). 211-214
6. Matolcsy A, Borbényi Z, Demeter J, Egyed M, Fekete S, Földi J, **Gergely L**, Kajtár P, Kelényi G, Kiss A, László T, Lehoczky D, Losonczy H, Nagy M, Pál K, Pálóczy K, Radványi G, Semsei I, Varga G, Udvardy M: A minimális reziduális betegség kimutatása B-sejtes tumorok esetében az immunglobulin nehézlánc génre specifikus polimeráz láncreakció segítségével. Orvosi Hetilap, 2000 Jun 18; 141(25). 1403-6.
7. Á. Illés, G. Vadász, **L. Gergely** and G. Szegedi: Hodgkin's disease in the elderly: A single institution retrospective study of 40 patients aged 65 or over. Hematologia, 2000 (30), 263-271 (IF: 0,405)
8. Illés Á., **Gergely L.**, András Cs., Miltényi Zs., Szegedi Gy.: Hodgkin-kóros betegek hypothyreosisa. Magyar Onkológia 2001 45(5), 411-415
9. Varoczy L, **Gergely L**, Zeher M, Szegedi Gy, Illes A: Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases - a descriptive epidemiological study. Rheumatol Int. 2002 Nov; 22 (6): 233-7. (IF: 1,0)
10. Varoczy L, **Gergely L**, Szakall Sz, Illes A: Angiocentric lymphomatoid granulomatosis and severe hypogammaglobulinaemia. Haematologia 2002;109(4): 535-41 (IF: 0,293)
11. Illés Á., Keresztes K., Miltényi Zs., Váróczy L., Olvasztó S., Redl P., **Gergely L.**, Dankó K.: Hodgkin-kóros beteg kezelésének szokatlan késői szövődményei. Magyar Belorvosi Archivum 2002 55, 105-109
12. Miltényi Z, **Gergely L**, Illés Á: Hodgkin kóros betegek pericarditise. Orvosi Hetilap. 2002 Dec 1; 143 (48): 2687-9
13. Á. Illés, **L. Gergely**, Zs. Miltényi, K. Keresztes, S. Olvasztó, P. Redl, K. Dankó: Rare, late complications in a patient with Hodgkin's disease. Haematologia 2002 32(4) 509-518 (IF: 0,293)
14. Varoczy L, **Gergely L**, Illes A: Diagnostics and treatment of pulmonary BAL T lymphoma: a report on four cases. Ann Hematol 2003 JUN 82 (6): 363-366 (IF: 1,241)
15. Váróczy L., Miltényi Zs., Keresztes K., **Gergely L.**, Remenyik É., Illés Á.: Malignus kórképek halmozódása krónikus lymphoid leukemiában szenvedő betegünkénél. Magyar Belorvosi Archivum 2003 56 (3): 127-130
16. Constantin T., Ponyi A., Garami M., **Gergely L.**, Fekete G., Dankó K.: A juvenilis dermatomyositis klinikai sajátosságai. Orvosi Hetilap. 2003 Jun. 22; 144(25): 1245-50
17. Constantin T., Ponyi A., Bense T., Sallai Á., **Gergely L.**, Fekete Gy., Dankó K.: A juvenilis dermatomyositis klinikai sokszínűsége – esetismertetés és irodalmi összefoglaló. Gyermekgyógyászat. 2004; 55(1)
18. Vánca A., Ponyi A., Constantin T., **Gergely L.**, Dankó K.: Dermatomyositishez társuló, késői megjelenésű extranodális follicularis lymphoma. LAM 2004; 14(2): 139-142

19. Ponyi A, Borgulya G, Constantin T, Vancsa A, **Gergely L**, Danko K.: Functional outcome and quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myositis. Rheumatology (Oxford). 2004 Sep 20 (IF: 3,76)
20. Váróczy L., **Gergely L.**, Miltényi Zs., Illés Á.: Tüdő BALT-lymphoma kezelésével és követésével szerzett tapasztalatok. Magyar Belorvosi Archivum. 2004, 57(2): 83-87
21. L. Váróczy, **L. Gergely**, Zs. Miltényi, M. Aleksza, Á. Illés: Can CD3+/HLA-DR+ activated T cells predict the prognosis of non-Hodgkin's lymphoma patients ? Immunology Letters 2005; (97): 155-157 (IF: 1,710)
22. Keresztes K., Aleksza M., Baráth S., Miltényi Zs., Váróczy L., **Gergely L.**, Sipka S., Illés Á.: *Helicobacter pylori*-fertőzés Hodgkin-kóros betegeken. Hematológia Transzfuziológia 2004; 37: 265-71
23. Váróczy L., Krenács L., **Gergely L.**, Bassam A., Illés Á.: Ritka, lymphadenomegáliával járó kórképek. Hematológia Transzfuziológia 2004; 37: 248-256
24. Váróczy L., **Gergely L.**, Aleksza M., Miltényi Zs., Illés Á.: Aktivált T-sejtek vizsgálata non-Hodgkin-lymphomás betegek esetében. Magyar Immunológia 2004; 3 (4): 35-39

Könyvfejezetek

1. KLINIKAI IMMUNOLÓGIA. Szerkesztette: Petrányi Győző, Dobozy Attila, Gergely Péter, Pálóczi Katalin, Szegedi Gyula, Szemere Pál. Medicina Könyvkiadó Rt. 2000.
Ifj. Gergely Lajos, Gyimesi Edit, Antal-Szalmás Péter: Áramlási citometria alkalmazása a klinikai immunológiai laboratóriumi gyakorlatban. (könyvfejezet) 887-892
2. LEUKOCYTE TYPING VI. Editors: Tadamitsu Kishimoto, Hitoshi Kikutami et. Al. Garland Publishing Inc. 1997
 - a. G. Lakos, E. Kiss, P. Soltesz, A. Kiss, E. Gyimesi, **L. Gergely**, Gy. Szegedi: PL15.1 Platelet clinical studies: Reactivity of Platelet monoclonal antibody panel with platelets of patients with antiphospholipid syndrome. P 686-687
 - b. M. Zeher, Á. Olajos, **L. Gergely**, G. Lakos, Gy. Szegedi: CR25.4 Cytokine Receptor clinical studies: Dynamics of cytokine receptor expression in Sjögren's syndrome. P922-925
 - c. E. Gyimesi, E. Kiss, **L. Gergely**, Gy. Szegedi: MC22.6 Myeloid Blind Panel flow cytometric analysis: Reactivity of Myeloid monoclonal antibodies with polymorphonuclear leucocytes and monocytes of patients with systemic lupus erythematosus and modulation of the binding by *in vivo* granulocyte-colony stimulating factor treatment. P1057-1059
3. Illés Á, **Gergely L**: Malignus lymphomák. In: Klinikai onkológia a gyakorlatban. Szerk: Szántó J, Medicina, 2005, pp 387-391.
4. **Gergely L**: Non-Hodgkin lymphomák. In: Klinikai onkológia a gyakorlatban. Szerk: Szántó J, Medicina, 2005, pp 391-407.

Idézhető absztraktok

1. O'Riordan DM, **Gergely L**, Deng N, et al.: Cytokine Messenger-RNA Expression in Acute Pulmonary Infection. Am Rev Respir Dis 1993 Apr. 147 (4): A467-A467 Suppl. S
2. **Gergely L**, Illés Á., Vadász Gy., Szegedi Gy.: Melanoma malignum után jelentkező rapid progressziójú kifejezett malignitású B-sejtes non-Hodgkin lymphoma. Magyar Belorvosi Archivum 1997. 50(S1): 45
3. Vadász Gy., Illés Á., Nemes Z., **Gergely L**, Szegedi Gy.: Lethalis midline granuloma. Magyar Belorvosi Archivum 1997. 50(S1): 45
4. Antal-Szalmas P, Aleksza M, **Gergely L**, et al.: Intracellular cytokine determinations for assessment of Th1/Th2 distribution in autoimmune disorders. Cytometry, 2000 Apr 15. 42 (2): 133-134
5. Aleksza M, Antal-Szalmas P, **Gergely L**, et al.: Th1/Th2 like phenotype determinations in patients suffering from different autoimmune disorders Cytometry, 2000 Apr 15. 42 (2): 142-142
6. Szomják E., Soltész P., Váróczy L., **Gergely L**, Veres K., Szabó Z., Szegedi Gy.: HIV-asszociált pneumonia miatt kezelt két esetünk diagnosztikus és terápiás tanulságai. Magyar Belorvosi Archivum 2000. 53(S2): 47
7. Váróczy L., Illés Á., **Gergely L**, Vadász Gy., Szegedi Gy.: Rapidan progrediáló T-sejtes anaplasticus lymphoma – esetismertetés. Magyar Belorvosi Archivum 2000. 53(S2): 53
8. **Gergely L**, Illés Á., Vadász Gy., Váróczy L., Kiss E., Zeher M., Szegedi Gy.: Lymphadenopathia, autoimmun betegség és lymphoma. Magyar Belorvosi Archivum, 2000. 53(S3): 80
9. Szomor Á., Molnár L., Iványi J., Radványi G., Nagy Zs., Karádi Á., **Gergely L**, Bányai A., Demeter J., Aryan H., Gasztonyi Z., Kiss A., Kollár B., Egyed M., Losonczy H., Kelényi G., Kereskai L., Pajor L.: Extranodalis érintettséggel járó és nodalis anaplasias nagy sejtes lymphoma (ALCL) klinikopathológiai összehasonlítása. Magyar Belorvosi Archivum, 2000. 53(S3): 149
10. Illés Á., Redl P., **Gergely L**, Olvasztó S., Koszta Gy., Szegedi Gy.: Hodgkin-kóros beteg ritka késői szövődményei. Magyar Belorvosi Archivum 2001. 54(S1): 20
11. **Gergely L**, Váróczy L., Vadász Gy., Illés Á., Remenyik É., Szegedi Gy.: Non-Hodgkin lymphomához társuló paraneoplasticus pemphigus. Magyar Belorvosi Archivum 2001. 54(S1): 62
12. Váróczy L., **Gergely L**, Vadász Gy., Illés Á.: Tüdő (BALT-) –lymphoma diagnosztikája és kezelése – tapasztalataink három eset kapcsán. Magyar Belorvosi Archivum 2001. 54(S1): 81

13. Á.Szomor, L.Molnár, J.Iványi, G.Radványi, Zs.Nagy, Á.Karádi, **L.Gergely**, A.Bányai, J.Demeter, H.Aryan, Z.Gasztonyi, A.Kiss, B.Kollár, M.Egyed, H.Losonczy, G.Kelényi, L.Pajor: Extranodal involvement in primary systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in adults. /Abstract/ Annals of Hematology 2001 Suppl. III Vol. 80. pB144
14. Miltenyi Z, Illes A, **Gergely L**, Miltenyi L: Epidural involvement in Hodgkin's disease. Ann Oncol, 2002, 2 suppl: 114
15. L.Varoczy, **L.Gergely**, M.Zeher, G.Szegedi & A.Illes: Malignant Lymphoma-Associated Autoimmune Diseases – A Descriptive Epidemiological Study /Abstract/ Scand. J.Immunol. 2002 55, p527
16. Brúgós B., Szűcs G., **Gergely L.**, Bodolay E., Szegedi Gy., Zeher M.: Felnőttkori hypogammaglobulinaemiás esetek. Magyar Belorvosi Archivum 2002. 55(S2): 39
17. **Gergely L.**, Váróczy L., Aleksza M., Vadász Gy., Szász R., Illés Á.: Intracelluláris citokinprofil vizsgálata non-Hodgkin lymphomás betegeinkben. Magyar Belorvosi Archivum 2003. 56(S1): 15
18. Rejtő L., Telek B., Kiss A., Batár P., **Gergely L.**, Váróczy L., Udvardy M.: CD20-ellenes monoklonális antitest-kezeléssel szerzett tapasztalataink. Magyar Belorvosi Archivum 2003. 56(S1): 31
19. Vadász Gy., Simon Zs., Bereczky Zs., Hevessy Zs., **Gergely L.**, Illés Á.: Gátlótest-haemophilia egy eset kapcsán. Magyar Belorvosi Archivum 2003. 56(S1): 38
20. Váróczy L., **Gergely L.**, Aleksza M., Vadász Gy., Simon Zs., Batár P., Illés Á.: Aktivált T-sejtek vizsgálata non-Hodgkin lymphomás betegeinknél. Magyar Belorvosi Archivum 2003. 56(S1): 70
21. **Gergely L.**, Váróczy L., Vadász Gy., Keresztes K., Illés Á.: Non-Hodgkin limfómás betegeink kezelési eredményei 1997-2003 között. Magyar Onkológia 2004. 48(S1); 6
22. **Gergely L.**, Illés Á, Nagy Zs., Adamkovich N., Rejtő L., Szerafin L., Ujj Gy., Váróczy L., Radványi G., Borbényi Z., Varga Gy., Udvardy M.: Kezelési eredmények kombinált immuno-kemoterápiával diffúz nagy B-sejtes nem-Hodgkin lymphomában. Magyar Onkológia 2004. 48(S1): 17
23. Váróczy L., **Gergely L.**, Miltenyi Zs., Simon Zs., Illés Á.: Hospitalizálható infekciók kemoterápiával kezelt non-Hodgkin lymphomás betegeinknél. Magyar Onkológia 2004. 48(S1): 17
24. L. Varoczy, **L. Gergely**, M. Aleksza, G. Vadasz, Z. Simon, A. Illes: Investigation of Activated T-Cells in Non-Hodgkin Lymphoma Patients. The Hematology Journal. 2004 (5) Suppl. 2., S188
25. **L Gergely**, A Danko, I Csipo, L Varoczy, A Illes, S Sipka, M Zeher: Antibodies Against Extractable Nuclear Antigen (ENA) in Non-Hodgkin Lymphoma Patients. Clin. Invest. Med. 2004. 27(4): 181D

26. Nagy G, Varoczy L, Dobrosi N, **Gergely L**, Szegedi C: Monitoring the intracellular calcium concentrations of lymphocytes during the treatment of malignant lymphomas. Tissue Antigens. 2004; 64 (4): 366-366

A közlemények (megjelent összefoglalók nélkül) összesített impact factor: 15.37