

MINI DEXA BEAM JAKO DRUHÝ ZÁCHRANNÝ REŽIM U NEMOCNÝCH S LYMFOMY PO SELHÁNÍ PRVNÍ, NA IFOSFAMIDU A ETOPOSIDU ZALOŽENÉ CHEMOTERAPII

MINI DEXA BEAM AS THE SECOND SALVAGE REGIMEN IN LYMPHOMA PATIENTS, ADMINISTERED AFTER FAILURE OF THE FIRST, ON IFOSFAMIDE AND ETOPOSIDE BASED SALVAGE CHEMOTHERAPY

MAYER J., VÁŠOVÁ I., NAVRÁTIL M.

INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA, FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO

Souhrn: Východisko: Prognóza nemocných s relabujícími nebo na standardní chemoterapii refrakterními lymfomy je velmi vážná. V této sestavě analyzujeme protinádorový efekt a toxicitu režimu mini DEXA BEAM, který byl použit jako záchranný režim 2. linie po režimech obsahujících etoposid a ifosfamid. **Soubor nemocných a metodika:** 45 pacientů (26 s NHL a 19 s Hodgkinovou chorobou - HD), na úvod většinou léčených režimy CHOP nebo ABVD dostávalo v případě relapsu nebo refraktérity chemoterapii MINE (NHL, mesna, ifosfamid, mitoxantron, etoposid) nebo VIM (HD, etoposid, ifosfamid, metotrexát) ± G-CSF jako záchrannou a/nebo periferní kmenové buňky mobilizující léčbu. V případě nedostatečné léčebné odpovědi byla podána chemoterapie mini DEXA BEAM: dexamethason 3x8 mg/den dny 1-10, karmustin 60 mg/m² iv. den 1, etoposid 75 mg/m² iv. dny 2-5, cytosin arabinosid 100 mg/m² iv. po 12 hodinách dny 2-5 a melfalan 30 mg/m² iv. den 6. **Výsledky:** Léčebné odpovědi po chemoterapii mini DEXA BEAM byly u nemocných s NHL 8 % CR a 4 % PR, u nemocných s HD 35 % CR a 35 % PR. Dominovala těžší, ale zvladatelná hematologická toxicita (trombocytopenie, leukopenie, anémie), ostatní toxické projevy byly velmi mírné. **Závěr:** Režim mini DEXA BEAM jako druhý režim druhé linie vykazuje u nemocných s HD velmi uspokojivou aktivitu. Naproti tomu u nemocných s NHL není účinný. Prognóza zvláště progredujících nemocných s NHL je mimořádně špatná (7 % PR, 0 % CR).

Klíčová slova: NHL, Hodgkinova choroba, záchranná chemoterapie, mini BEAM

Summary: Background: Prognosis of lymphoma patients with resistant or relapsing disease is very poor. In this cohort of patients, we analyzed the anti-tumor activity and toxicity of mini DEXA BEAM regimen, administered as the second salvage chemotherapy after regimens containing etoposide and ifosfamide. **Patients and methods:** 45 patients (NHL, n=26, and Hodgkin's disease - HD, n=19), initially treated mostly with CHOP or ABVD, received for relapsing or resistant disease MINE (NHL, mesna, ifosfamide, mitoxantron, etoposide) or VIM (HD, etoposide, ifosfamide, methotrexate) ± G-CSF as a salvage and/or PBSC mobilizing therapy. When insufficient therapeutic response occurred, the patients were administered mini DEXA BEAM chemotherapy: dexamethason 3x8 mg/day, days 1-10; carmustine 60 mg/m² iv., day 1; etoposide 75 mg/m²/day iv., days 2-5; cytosine arabinoside 2x100 mg/m² iv./day, days 2-5; and melphalan 30 mg/m² iv., day 6. **Results:** Therapeutic responses after mini DEXA BEAM chemotherapy were 8 % CR and 4 % PR for NHL patients, and 35 % CR and 35 % PR for HD patients, respectively. This chemotherapy was accompanied by predominantly hematological toxicity, which were in some cases severe, but manageable. Other toxic effects were mild or none. **Conclusion:** Chemotherapy mini DEXA BEAM as the second salvage regimen is quite effective in HD patients. In NHL patients, however, its activity is disappointing. The prognosis of progressing HNL patients is exceptionally poor (7 % PR, 0 % CR).

Key words: non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, salvage chemotherapy, mini BEAM

Úvod

Pokročilá stádia Hodgkinovy choroby (HD) a některé ne-Hodgkinovy lymfomy (NHL) jsou malignity potenciálně vyléčitelné standardní chemoterapií, ale mnozí nemocní nedosáhnou kompletní remise (CR) nebo jejich choroba relabuje (3, 7). Léčba relabující choroby konvenční chemoterapií je velmi neuspokojivá, obzvláště u nemocných s časným relapsem (10, 19). Zahrnutí vysokodávkované chemoterapie do léčebného plánu může zlepšit prognózu nemocných (10, 19). Vysokodávkovaná léčba je efektivní záchrannou procedúrou pro některé nemocné s HD, kteří se nedostali do CR po úvodní chemoterapii (21). U progredujících NHL však ani tato léčba není zpravidla úspěšná (13).

Není zcela shody v tom, kdy k vysokodávkované léčbě přistoupit (16). Mnohé práce ukázaly lepší prognózu u nemocných transplantovaných v čase minimální zbytkové choroby (9, 14, 17). Odpověď na konvenční záchrannou chemoterapii ale může být jen pozitivním prognostickým znamením chemosenzitivní choroby a není zcela jasné, zda je záměrná minimalizace nemoci prospěšná z hlediska celkového přežití. Některá data ale ukazují, že tomu tak je (1).

Na našem pracovišti jsme v roce 1995 přijali strategii záchranné léčby založené na kombinaci ifosfamidu a etoposidu (12). U nemocných, jejichž odpověď na tuto léčbu nebyla dostatečná, jsme podávali chemoterapii mini DEXA BEAM (6, 20) s cílem další minimalizace choroby. Cílem tohoto sdělení je prezentovat zkušenosti s touto záchrannou chemoterapií druhé linie.

Soubor nemocných a metody

Všichni nemocní s maligními lymfomy zahájili zprvu konvenční terapii, zpravidla založenou na kombinaci CHOP nebo ABVD. V případě nedostatečné léčebné odpovědi nebo relapsu byla zahájena záchranná léčba, zpravidla MINE nebo VIM (12). Tato záchranná léčba sloužila zároveň ke stimulaci a získání periferních kmenových buněk. Jestliže se efekt záchranné léčby nezdál dostatečný (zpravidla nedosažení CR) a bylo na základě klinického stavu nemocného rozhodnuto o vhodnosti další záchranné léčby, byl použit režim mini DEXA BEAM. Tato chemoterapie byla podávána v následujícím složení: dexamethason 3x8 mg/den dny 1-10, karmustin 60 mg/m² iv. den 1, etoposid 75 mg/m² iv. dny 2-5, cytosin arabinosid

100 mg/m² iv. po 12 hodinách dny 2-5 a melfalan 30 mg/m² iv. den 6.

Výsledky

Do studie bylo zahrnuto celkem 45 nemocných, 26 s NHL a 19 s HD. Základní demografická data jsou uvedena v tabulce č. 1. Přesné histologické zařazení nemocných s NHL nebylo vždy precizně možné vzhledem k tomu, že nemocní byli na naše pracoviště často posíláni z pracovišť jiných. Z častěji se vyskytujících diagnóz se jednalo o tyto histologické typy: 15-krát difuzní velkobuněčný B lymfom, 2-krát difuzní malobuněčný B lymfom, typ CLL, 2-krát folikulární lymfom a 2-krát lymfom z plášťové zóny.

Hodnocení léčebné odpovědi (4) po režimu mini Dexa BEAM je shrnuto v tabulkách č. 2 a 3. U nemocných s NHL bylo podáno celkem 41 kúr této chemoterapie (medián 1, průměr 2, rozmezí 1-3). Celkově bylo ale podáno 113 kúr záchranné chemoterapie (medián 4, průměr 4, rozmezí 2-9). Vyjimečně byla kromě chemoterapií MINE a mini Dexa BEAM podána ještě i jiná záchranná léčba. U nemocných s HD bylo podáno celkem 28 kúr chemoterapie mini Dexa BEAM (medián 1, průměr 2, rozmezí 1-2). Celkově bylo ale podáno 79 kúr záchranné chemoterapie (medián 4, průměr 4, rozmezí 2-8). Vyjimečně byla kromě chemoterapií VIM a mini Dexa BEAM podána ještě i jiná záchranná léčba. Léčebné odpovědi po chemoterapii mini Dexa BEAM byly u nemocných s NHL 8 % CR a 4 % PR, u nemocných s HD 35 % CR a 35 % PR.

Toxicita režimu byla zvladatelná. Dominovala toxicita hematologická. U nemocných s HD byl medián leukopenie (WHO) st. 4 (0-4, medián 0,72.10⁹/l; 0,04 - 4,10.10⁹/l) a trombocytopenie st. 3 (0-4, medián 53.10⁹/l; 10-215.10⁹/l). Medián délky trvání leukopenie pod 1.10⁹/l byl 3 dny (0-7 dnů) a trombocytopenie pod 50.10⁹/l 1 den (0-7 dnů). Ostatní toxické projevy byly vyjimečné (mírná elevace jaterních enzymů, mukozitida, nauzea, vše jen st. 1). S hematologickou toxicitou souvisely i krvácivé projevy (epistaxe a nebo krvácení z dásní) a nutnost podání trombokoncentrátů u 8 nemocných (42 %). V důsledku leukopenie bylo u 10 nemocných nutné nasadit antibiotika (53 %). Růstové faktory nebyly podávány paušálně, ale jen podle klinického stavu. Z vážnějších infekčních komplikací je třeba zmínit výskyt těžké pneumonie (2-krát, jednou mykotické etiologie a jednou způsobené *Pneumocystis carinii*) a akutní proktitidy (1-krát).

U nemocných s NHL byl medián leukopenie také st. 4 (0-4, medián 0,4.10⁹/l; 0,09 - 4,50.10⁹/l) a trombocytopenie st. 4 (0-4, medián 18,5.10⁹/l; 2-262.10⁹/l). Medián délky trvání leukopenie pod 1.10⁹/l byl 4 dny (0-11 dnů) a trombocytopenie pod 50.10⁹/l 3 dny (4-14 dnů). Ostatní toxické projevy nebyly časté (mírná elevace jaterních enzymů, mukozitida, nauzea, průjmy, vše nejvíce st. 2). S hematologickou toxicitou souvisely i krvácivé projevy (2-krát epistaxe a jedenkrát enteroragie) a nutnost podání trombokoncentrátů u 18 nemocných (69 %). V důsledku leukopenie bylo u 14 nemocných nutné nasadit antibiotika (54 %). Růstové faktory nebyly podávány paušálně, ale jen podle klinického stavu. Z vážnějších infekčních komplikací je třeba zmínit výskyt panaricia a bronchopneumonie.

Diskuze

Prognóza nemocných, kteří nedosáhnou CR, nebo jejichž choroba relabuje, je vážná. Existuje celá řada různých záchranných režimů, ale chybějí větší studie, které by tyto režimy srovnávaly navzájem. Na našem pracovišti byla vypracována strategie použití záchranných režimů založených na kombinaci ifosfamidů a etoposidu, látek, které zpravidla nejsou používány v úvodní chemoterapii (12). Tyto režimy VIM (etoposid, ifosfamid a metotrexát) a MINE (mesna, ifosfamid, mitoxantron a etoposid) jsou poměrně málo toxické, dosahují standardní účinnosti (56 % a 67 % léčebných odpovědí) a je možné je s velkým úspěchem v kombinaci s růstovým fakto-

Tabulka č. 1. Základní demografická data nemocných zařazených do protokolu mini Dexa BEAM.

	NHL	HD
Počet nemocných	26	19
muži	17	12
ženy	9	7
Věk při stanovení diagnózy		
medián	48	23
průměr	47	28
rozmezí	22-63	17-46
Počet kúr úvodní chemoterapie		
medián	6,5	6
průměr	7	7
rozmezí	3-15	2-18
CHOP nebo podobný režim (NHL); ABVD nebo podobný režim (HD) - počet nemocných	25	14
Stav po skončení úvodní léčby		
CR	10	9
PR	11	5
SD	1	
progrese	4	5
První záchranná chemoterapie MINE (NHL); VIM (HD) - počet nemocných	25	18

Tabulka č. 2. Hodnocení léčebné odpovědi po režimu mini Dexa BEAM (MDB) u nemocných s NHL.

	Po MDB	Progrese	SD	PR	CR(u)
Před MDB					
Progrese	15	13	1	1	
SD	4	1	2		1
PR	7	1	5		1

Tabulka č. 3. Hodnocení léčebné odpovědi po režimu mini Dexa BEAM (MDB) u nemocných s HD (provedeno jen pro 18 nemocných).

	Po MDB	Progrese	SD	PR	CR(u)
Před MDB					
Progrese	5	2	2	1	
SD	9		2	5	2
PR	3		1		4
CRu	1				1

rem G-CSF použit také jako režimy mobilizační. Léčebná odpověď je vyšší u nemocných s relabující chorobou než u pacientů s progresivní (primárně rezistentní) nemocí. Nicméně, ani polovina nemocných nedosáhne CR (39 % po VIM a 38 % po MINE chemoterapii). Proto je nutné hledat další cesty, jak prognózu nemocných zlepšit. Režim mini BEAM byl navržen na University College and Middlesex School of Medicine, London a testován British National Lymphoma Investigation (20). Obsahuje cytostatika účinná u lymfomů. Vysokodávkovaný režim BEAM je standardní předtransplantační režim. O použití mini BEAM-u existuje v literatuře několik zpráv. Až na výjimky jde o menší soubory nemocných.

Stewart et al. (20) podávali mini BEAM 24 nemocným s lymfomy (11 HD a 13 NHL), z nichž 22 bylo refrakterních na alespoň jeden jiný záchranný režim (většinou DHAP). CR bylo dosaženo v 21 % a PR ve 38 %. Lepší výsledky byly dosaženy u nemocných HD (27 % CR a 45 % PR). Dominovala hematologická toxicita a u 48 % léčebných epizod se objevila febrilní neutropenie. Většinu nemocných bylo nutné podávat transfuze erytrocytů a trombocytů. Dva nemocní v souvislosti s léčbou zemřeli. Z tétož pracoviště je i zpráva o použití tohoto režimu u 44 nemocných s primárně refrakterní nebo relabující HD (5). Léčebná odpověď byla 32 % CR a 52 % PR.

U nemocných, kteří reagovali na léčbu, byla tato léčebná odpověď patrná již většinou po první kúře a maximální léčebná odpověď dosažena po 2 kúřích. Nebyl jasný rozdíl v léčebné odpovědi u nemocných, kteří dostávali mini BEAM jako první nebo jako druhý záchranný režim. Z vedlejších účinků dominovala myelosuprese. Z tohoto pracoviště je také další zpráva o poměrně velké sestavě (104) nemocných s NHL (8). Celková léčebná odpověď byla 37 %. Byla vyšší u pacientů, u nichž byl miniBEAM použit jako první záchranný režim (43 %), než u nemocných, kde již jiný záchranný režim selhal (20 %). Jen 15 % nemocných, kteří neodpovídali na léčbu mini BEAM, odpovědělo na jinou chemoterapii. Léčebná odpověď byla patrná již většinou po první kúře a maximální léčebná odpověď byla dosažena po 2 kúřích. Nikdo z nemocných nedosáhl další významné léčebné odpovědi po více než 2 kúřích. Zajímavé bylo, že stejná léčebná odpověď byla dosažena u primárně rezistentních i u relabujících nemocných (39 % a 38 %). Histologický typ nádoru neměl vliv na léčebnou odpověď. Z vedlejších účinků opět dominovala myelosuprese s výskytem febrilní neutropenie a nutností podávat trombokoncentráty. Jiné typy toxicity byly mírné. Padesát tři 53 nemocných neodpovědělo na úvodní záchrannou chemoterapii (mini BEAM nebo jinou) a dostalo další záchrannou léčbu (30-krát mini BEAM, 23-krát jinou). Bylo ale dosaženo jen 16 % léčebných odpovědí.

Pfreundschuh et al. (15) popisují 31 % CR a 29 % PR u 55 nemocných s HD, kteří relabovali po konvenční chemoterapii nebo při ní progredovali. Nemocní s progredující chorobou měli nižší léčebnou odpověď než nemocní s pozdními relapsy (52% oproti 83 %). Po režimu Dexa BEAM byla patrná rychlá léčebná odpověď. Již po první chemoterapii bylo vidět 27 % všech léčebných odpovědí a po druhé chemoterapii 76 %. Predominantním vedlejším účinkem byla myelosuprese. Dva nemocní zemřeli na sepsi při granulocytopenii.

Caballero et al. (2) použili režimy mini BEAM a ESHAP (alternující) u 28 nemocných s NHL, kteří byli refrakterní na dosaďadní léčbu nebo jejich choroba zrelabovala. Bylo dosaženo

jen 39 % léčebných odpovědí. Nikdo ze 14 primárně refrakterních nemocných ale na léčbu neodpověděl.

Martín et al. (11) udávají celkovou léčebnou odpověď 84 % u 55 nemocných s HD. Mezi různými podskupinami nemocných (primárně refrakterní, PR nebo relaps) nebyly statisticky signifikantní rozdíly v léčebných odpovědích.

Negativní zkušenosti s režimem mini BEAM publikovali Reiser et al. (18) u skupiny 16 nemocných s NHL. Dosáhli jen 25 % léčebných odpovědí. Jeden nemocný zemřel v neutropenii. Je jen málo dat, která by si všímala efektu určitého záchranného režimu podaného standardně jako druhá linie po nedostatečném efektu jiného přesně definovaného záchranného režimu. Naše výsledky jsou, zdá se, ve shodě s některými literárními údaji. Jak je patrné z výše uvedených dat, Girouard et al., (8) popisují jen 20 % léčebných odpovědí u takových nemocných s NHL. Naše data ukazují ještě nižší procento odpovědí, celkem jen 12 %, což potvrzuje, že tento režim není u nemocných s NHL nijak mimořádně efektivní (2, 8, 18). Zvláště nepříznivou prognózu mají potom nemocní s progredující chorobou. Naproti tomu se zdá, že u nemocných s HD je režim mini Dexa BEAM solidní volbou i pro ty nemocné, kteří nereagovali dostatečně na jiný záchranný režim. Různá léčebná odpověď nemocných s NHL a HD je dokreslena i tou skutečností, že podobně se chovají tyto choroby i po vysokodávkované léčbě (13, 21).

Také u našich nemocných dominovala myelosuprese jako hlavní vedlejší účinek chemoterapie mini Dexa BEAM, ostatní toxické projevy byly mírné. Vzhledem k tomu, že po této chemoterapii dochází k rychlé léčebné odpovědi, dostala řada nemocných jen jednu kúru chemoterapie pokud byla patrná evidentní progresa choroby nebo nebyla vidět žádná léčebná odpověď. Použití takové strategie již bylo publikováno (5). Závěrem lze shrnout, že režim mini Dexa BEAM jako druhý režim druhé linie vykazuje u nemocných s HD velmi uspokojivou aktivitu. Naproti tomu u nemocných s NHL není účinný. Prognóza zvláště progredujících nemocných s NHL je mimořádně špatná (7 % PR, 0 % CR). Toxicita režimu je dominantně hematologická, těžká, ale zvladatelná.

Literatura

1. Bosly A., Sonet A., Salles G., Brice P., Haioun C. et al.: Late intensification is superior to early intensification in relapsing/refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. A randomized study from the GELA: LNH RP 93. *Exp. Hematol.* 25, 1997, 732, Abstract No 16.
2. Caballero M.D., Amigo M.L., Hernandez J.M. et al.: Alternating mini-BEAM/ESHAP as salvage therapy for refractory non-Hodgkin's lymphomas. *Ann. Hematol.* 74, 1997, 79-82.
3. Canellos G.P., Anderson J.R., Propert K.J., Nissen N., Cooper M.R. et al.: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N. Engl. J. Med.* 327, 1992, 1478-1484.
4. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B., Shipp M.A., Fisher R.I. et al.: Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Oncol.* 17, 1999, 1244-1253.
5. Colwill R., Crump M., Couture F. et al.: Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *J. Clin. Oncol.* 13, 1995, 396-402.
6. Dreger P., Marquardt P., Haferlach T. et al.: Effective mobilisation of peripheral blood progenitor cells with Dexa-BEAM and G-CSF: Timing of harvesting and composition of the leukapheresis product. *Br. J. Cancer* 68, 1993, 950-957.
7. Fisher R.I., Gaynor E.R., Dahlborg S., Oken M.M., Grogan T.M. et al.: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 328, 1993, 1002-6.
8. Girouard C., Dufresne J., Imrie K. et al.: Salvage chemotherapy with mini-BEAM for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma prior to autologous bone marrow transplantation. *Ann. Oncol.* 8, 1997, 675-680.
9. Horning S.J., Chao N.J., Negrin R.S., Hoppe R.T., Long G.D. et al.: High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. *Blood* 89, 1997, 801-813.
10. Longo D.L., Duffey P.L., Young R.C., Hubbard S.M., Ihde D.C. et al.: Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J. Clin. Oncol.* 10, 1992, 210-218.
11. Martín A., Fernández-Jiménez M.C., Caballero M.D. et al.: Long-term follow-up in patients treated with mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br. J. Haematol.* 113, 2001, 161-171.
12. Mayer J., Vášová I., Kořístek Z., Navrátil M., Klabusay M. et al.: Ifosfamide- and etoposid-based chemotherapy as salvage and mobilizing regimens for poor prognosis lymphoma. *Eur. J. Haematol.* 66, 2001, Suppl. 64, 21-27.
13. Mills W., Chopra R., McMillan A., Pearce R., Linch D.C., Goldstone A.H.: BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 13, 1995, 588-595.
14. Moskowitz C.G., Bertino J.R., Glassman J.R., Hedrick E.E., Hunte S. et al.: Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 17, 1999, 3776-3785.
15. Pfreundschuh M.G., Rueffer U., Lathan B. et al.: Dexa-BEAM in patients with Hodgkin's disease refractory to multidrug chemotherapy regimens: a trial of the German Hodgkin's Disease Study Group. *J. Clin. Oncol.* 12, 1994, 580-586.
16. Phillips G.L., Reece D.E., Wolf S.N., Goldie J.H.: The use of conventional salvage chemotherapy before dose-intensive cytotoxic therapy and autologous transplantation for aggressive-histology lymphoma: a case for re-evaluation. *Leukemia Lymphoma* 26, 1997, 507-513.
17. Prince H.M., Imrie K., Crump M., Stewart A.K., Girouard C. et al.: The role of intensive therapy and autologous blood and marrow transplantation for chemotherapy-sensitive relapsed and primary refractory non-Hodgkin's lymphoma: identification of major prognostic groups. *Brit. J. Haematol.* 92, 1996, 880-889.
18. Reiser M., Josting A., Wickramanayake P.D. et al.: Dexa-BEAM is not effective in patients with relapsed or resistant aggressive high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymph.* 33, 1999, 305-312.
19. Salles G., Shipp M.A., Coiffier B.: Chemotherapy of non-Hodgkin's aggressive lymphomas. *Semin. Hematol.* 31, 1994, 46-69.
20. Stewart K.A., Brandwein J.M., Sutcliffe S.B. et al.: Mini BEAM as salvage chemotherapy for refractory non-Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymph.* 5, 1991, 111-115.
21. Sweetenham J.W., Carella A.M., Taghipour G., Cunningham D., Marcus R. et al.: High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol.* 17, 1999, 3101-3109.