

Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B

Diagnosis and treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma

Krzysztof Warzocha, Bartosz Puła

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

Streszczenie

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) jest najczęściej występującym typem chłoniaka u chorych w różnych grupach wiekowych oraz charakteryzującym się agresywnym przebiegiem klinicznym. Poza lokalizacjami węzłowymi DLBCL może również dotyczyć innych narządów, prowadząc do zróżnicowanych manifestacji klinicznych, dlatego stanowi on istotny element w diagnostyce różnicowej wielu chorób. Około 60% chorych, mimo zaawansowania choroby, może zostać wyleczonych za pomocą immunochemioterapii rytuksymabem oraz lekami cytotoksycznymi. Jednak rokowanie w przypadkach nawrotowych i opornych jest niekorzystne. Ostatnie postępy w dziedzinie biologii molekularnej pozwoliły na lepsze zdefiniowanie tej heterogenicznej grupy chłoniaków, co, być może, przyczyni się do indywidualizacji leczenia oraz poprawy rokowania chorych. W niniejszej publikacji przedstawiono zalecenia odnośnie do diagnostyki, leczenia oraz monitorowania chorych na DLBCL.

Słowa kluczowe: chłoniak rozlany z dużych komórek B, diagnostyka, immunochemioterapia, rytuksymab, leczenie

Hematologia 2017; 8, 2: 113–131

Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of lymphoma that affects patients at all ages and is characterized by an aggressive clinical course. Besides lymph node involvement, DLBCL may affect various organs presenting with differentiated clinical manifestations, therefore constituting an important entity in differential diagnostic of numerous diseases. Approximately 60% of patients may be cured with rituximab and cytotoxic drug based immunochemotherapy, however the prognosis of relapsed and refractory cases is poor. Recent progress in molecular biology enabled better definition of this heterogeneous lymphoma group what might result in treatment individualization and improvement of prognosis. In this publication we discuss the recommendations concerning the diagnosis, treatment and monitoring of patients with DLBCL.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, diagnostics, immunochemotherapy, rituximab, treatment

Hematologia 2017; 8, 2: 113–131

Wprowadzenie

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) to grupa heterogennych nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B pochodzących z ośrodków rozmnażania [1]. Różnorodność cech morfologicznych, genotypowych, biologicznych i klinicznych stała się podstawą do ich podziału na jednostki histokliniczne, warianty morfologiczne, podtypy immunohistochemiczne i podgrupy molekularne [2, 3].

Nowotwory te są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (80%) [4]. W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 tys. populacji ogólnej na rok i wzrasta ona z wiekiem. Ponad 50% chorych na DLBCL ma ponad 65 lat [3, 4].

Ryzyko zachorowania oraz patogeneza

Etiologia większości DLBCL pozostaje niewyjaśniona. Zwiększoną zachorowalność na te nowotwory obserwuje się u zatrudnionych w przemyśle gumowym i petrochemicznym, rolników, a także u osób narażonych na kontakt z benzenem, azbestem oraz promieniowaniem jonizującym [3]. Częściej na DLBCL chorują osoby spokrewnione w pierwszej linii z chorymi na nowotwory układu chłonnego, zwłaszcza na chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) lub DLBCL [5]. Badania populacyjne przeprowadzone w Ameryce Północnej, Europie i Australii wskazują także na częstsze zachorowania na DLBCL wśród osób z chorobami autoimmunizacyjnymi, wirusowym zapaleniem wątroby typu C (HCV, *human hepatitis C virus*), zakażeniem ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) czy wyższym wskaźnikiem masy ciała ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) w okresie dorastania [3, 6]. Zwiększone ryzyko zachorowania na DLBCL obserwuje się również u osób z wrodzonymi i nabytymi defektami immunologicznymi oraz poddanych leczeniu immunosupresyjnemu po przeszczepieniach narządów, między innymi serca, nerek i szpiku. Immunosupresja sprzyja proliferacji poliklonalnych limfocytów B zakażonych wirusem Ebstein-Barr (EBV, *Ebstein-Barr virus*) i transformacji w DLBCL, zwłaszcza o lokalizacji pozawęzłowej [3]. Czynnikiem protekcyjnym wydają się natomiast wyższy status socjoekonomiczny, choroba atopowa czy zwiększona ekspozycja na promienie słoneczne w wywiadzie [3].

Niekiedy nie można wykluczyć działania kilku mechanizmów patogenetycznych naraz, jak na przykład w przebiegu EBV+ DLBCL bliżej nieokreślonego (*EBV+ DLBCL not otherwise specified*), w którym niewydolność starzejącego się układu immunologicznego wraz z transformującym oddziaływaniem EBV mogą się przyczynić do powstania tej szczególnej histoklinicznej postaci choroby [2, 7, 8]. Podobny mechanizm może zachodzić w przypadku powstawania DLBCL u osób z przewlekłym procesem infekcyjnym obejmującym jamy ciała (DLBCL *associated with chronic inflammation*) lub w przypadku zakażenia *Coxiella burnetii*, zwłaszcza przebiegającego pod postacią pełnoobjawowej gorączki Q [9].

Do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na DLBCL należą także osoby, które z powodu innej choroby nowotworowej poddawano wcześniej chemioterapii (CTH, *chemotherapy*), zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią (RTH, *radiotherapy*), i/lub immunoterapii [10, 11]. Szczególną grupę stanowią chorzy na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) i HL, u których dodatkowym czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu wtórnych nowotworów są towarzyszące zaburzenia immunologiczne [3, 12].

Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów B w DLBCL polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej z następowym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych wskutek aberracji chromosomowych lub mutacji genów [1, 13, 14]. Aberracje cytogenetyczne towarzyszące DLBCL to najczęściej translokacje onkogenów należących do różnych klas czynników transkrypcyjnych (*BCL2*, *BCL6*, *MYC*) w okolicy genowych *loci* dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin (Ig). W 30–40% przypadków DLBCL dochodzi do nieprawidłowości w obrębie genu *BCL6* (3q27), który może ulec rearanzacji w okolicy genowych *loci* dla Ig w obszarze 14q32, 2p12 lub 22q11 [15–17]. U 15–30% chorych stwierdza się t(14;18) prowadzącą do zwiększonej ekspresji *BCL2*, która może być także surogatem wcześniejszej transformacji histopatologicznej chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*) w DLBCL [18]. Ekspresja *BCL2* może się również zwiększyć w wyniku amplifikacji genu *BCL2*, a także przewlekłe aktywnej lub tonicznej aktywacji receptora B-komórkowego (BCR, *B-cell receptor*) i/lub czynnika transkrypcyjnego κB (NF- κB , *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells*) w komórkach chłoniakowych [1, 19, 20]. Trzecią pod względem częstości

(5–10%) aberracją chromosomalną jest t(8;14), która przebiega ze zwiększoną ekspresją MYC i koreluje z pozawęzłową lokalizacją DLBCL [21, 22].

U kilku procent chorych na DLBCL (5–7%) dochodzi do wystąpienia wymienionych nieprawidłowości jednocześnie, tak jak to się dzieje w przypadkach przebiegających z podwójną translokacją genów MYC i BCL2 (*double hit*), niekiedy także z obecnością rearanżacji BCL6 (*triple hit*) [19, 21, 23–26]. Takie chłoniaki cechuje szczególnie agresywny przebieg kliniczny. Ze względu na istotne znaczenie genów MYC, BCL2 oraz BCL6 w patogenezie DLBCL w nowej klasyfikacji nowotworów układu chłonnego Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku wyodrębniono przypadki DLBCL z obecnością aberracji cytogenetycznych w obrębie wymienionych genów jako nową kategorię — chłoniaka z komórek B wysokiego stopnia złośliwości z obecnością translokacji MYC i BCL2 i/lub BCL6 (*high-grade B-cell lymphoma [HGBL], with MYC and BCL2 and/or BCL6 translocations*) [2]. Wyszczególnioną w klasyfikacji WHO z 2008 roku grupą chłoniaków z dużych komórek B, nieklasyfikowanych, z cechami pośrednimi między DLBCL a chłoniakiem Burkitta (BCLU, DLBCL/BL, *B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma*) zastąpiono w nowej klasyfikacji terminem „chłoniak z komórek B wysokiego stopnia złośliwości, niesklasyfikowany” (HGBL, NOS, *high-grade B-cell lymphoma not otherwise specified*) [2, 3].

Nie w każdym przypadku do nadekspresji białek MYC i BCL2 dochodzi w wyniku aberracji cytogenetycznych. W związku z powyższym wyodrębniono grupę chłoniaków, tak zwanych *dual expressor*, w przebiegu których w badaniach immunohistochemicznych stwierdza się nadekspresję białek MYC oraz BCL2 (20–35% przypadków DLBCL) [27]. Przypadki te w nowej klasyfikacji zakwalifikowano do grupy DLBCL, NOS [2].

Profilowanie ekspresji genów (GEP, *gene expression profiling*) pozwoliło wyróżnić co najmniej trzy podgrupy molekularne DLBCL zależnie od komórek, z których się pierwotnie wywodzą (tzw. klasyfikacja *cell of origin*) [1]. Na tej podstawie wyróżniono DLBCL z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, *germinal center B-cell-like*), z aktywowanych komórek B (ABC, *activated B-cell like*) i typu 3 [19, 28–30]. Chłoniaki typu GCB (GCB-DLBCL) charakteryzuje sygnatura genu i fenotypowa typowa dla prawidłowych limfocytów B ośrodków rozmnażania grudki chłonnej, w tym wysoka ekspresja BCL6 i CD10 [29].

Czynnik transkrypcyjny BCL6 jest kluczowym regulatorem potencjału proliferacyjnego DLBCL-GCB. Z kolei podtyp ABC (ABC-DLBCL) charakteryzuje zahamowanie ekspresji białek uczestniczących w formowaniu ośrodków rozmnażania oraz zwiększona ekspresją genów i białek zaangażowanych w proces aktywacji limfocytów B przed ich ostatecznym zróżnicowaniem plazmatycznokomórkowym, takich jak kinaza PIM-1, IRF4/MUM1 czy BCL2 [28]. Kluczowym czynnikiem transkrypcyjnym odpowiedzialnym za potencjał proliferacyjny w przypadkach ABC-DLBCL jest NF- κ B [31, 32]. Typ 3 DLBCL stanowi około 15% przypadków, a jego profil ekspresji genów nie pozwala go zaszeregować do żadnej z grup [1, 29, 33].

W odróżnieniu od wyżej wymienionych onkogenów mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych (m.in. np. TP53 czy RB) pojawiają się zwykle w późniejszych okresach choroby i nie są charakterystyczne dla DLBCL, natomiast wykazano ich związek z selekcją klonów opornych na CTH i RTH [1, 19].

W kontekście tych danych warto odnotować, że zachorowania na DLBCL są częstsze w przypadku występowania określonych polimorfizmów genetycznych w *locus* genowym dla ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) na chromosomie 6 (zwłaszcza HLA-B) oraz genów EXOC2, MYC, NCOA1, PVT1 [5, 34, 35].

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

W badaniu podmiotowym chorych na DLBCL szczególną uwagę zwrócić należy na wiek, choroby towarzyszące, wcześniejszą ekspozycję na substancje toksyczne, CTH i RTH, zachorowania w rodzinie oraz występowanie objawów ogólnych (gorączkę > 38°C trwającą bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub poty nocne, i/lub chudnięcie definiowane jako utrata $\geq 10\%$ masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy). Badanie przedmiotowe powinno obejmować ocenę stanu ogólnego chorego na podstawie kryteriów zaproponowanych przez ECOG (*Eastern Cooperative Study Group*) oraz węzłowe i pozawęzłowe lokalizacje zmian chorobowych.

Większość chorych na DLBCL zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych (60%) i/lub obecności guza w obszarze pozawęzłowym (40%). Powiększone węzły chłonne są zwykle niebolesne, skóra nad nimi pozostaje niezmienną, rozmiarami przekraczają średnicę 2 cm i wykazują tendencję do zrastania się w pakiety. Znaczna część chorych zgłasza występowanie objawów ogólnych. Ze względu na istotne znaczenie obecności tych

objawów należy wykluczyć inne ich przyczyny, między innymi infekcje o różnej etiologii.

Pozostałe objawy kliniczne zależą od lokalizacji procesu chorobowego. Znaczne i szybkie powiększenie się śledziony lub wątroby może wywołać bóle brzucha. Nacieczenie wątroby może spowodować żółtaczkę. Zajęcie szpiku kostnego (spotykane w ok. 15% przypadków), oprócz zwiększonej leukocytozy, może się objawiać niedokrwistością i małopłytkowością [36, 37]. Rzadziej w takich przypadkach obserwuje się leukopenię. Niedokrwistość może mieć również charakter niedokrwistości chorób przewlekłych (ACD, *anemia of chronic disorders*), niedokrwistości o podłożu sekwestracyjnym w przebiegu znacznego powiększenia śledziony lub hipersplenizmu, a także być wynikiem ostrej lub przewlekłej utraty krwi w przypadku lokalizacji chłoniaka w obrębie przewodu pokarmowego i/lub towarzyszącej skazy krwotocznej małopłytkowej.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B mogą się lokalizować w pierścieniu gardłowym Waldeyera i w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego, zazwyczaj w żołądku, rzadziej w jelicie cienkim i grubym. Mogą wywoływać bóle brzucha, krwawienia, objawy niedrożności i zespoły złego wchłaniania. Znaczne powiększenie węzłów chłonnych jamy brzusznej może także powodować ucisk na żyłę główną dolną, prowadząc do wodobrzusza i obrzęków kończyn dolnych.

Duża masa powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia może spowodować wystąpienie zespołu żyły głównej górnej i pojawienie się płynu w jamie opłucnej. Wysiłek w opłucnej oraz zajęcie płuc mogą być także następstwem nacieku chłoniakowego, zwłaszcza u osób z przewlekłym procesem infekcyjnym obejmującym jamy ciała.

W przebiegu DLBCL mogą być również zajęte węzły chłonne przestrzeni zaotrzewnowej. Nacieki z tych okolic mogą wnikać do kanału kręgowego, powodując ucisk rdzenia i korzeni nerwowych. Objawy neurologiczne pochodzenia obwodowego mogą być także spowodowane naciekami chłoniakowymi i złamaniami patologicznymi kręgow lub zespołami paranowotworowymi. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu DLBCL ma zwykle charakter litych nacieków śródmózgowych, do których częściej dochodzi u chorych z upośledzoną odpornością. Znacznie rzadziej występują zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych oraz pierwotne chłoniaki mózgowia mogące obejmować także gałkę oczną u osób immunokompetentnych. Do wtórnego zajęcia OUN predysponują pozawęzłowe lokalizacje DLBCL, do których należą jądra, oczodół,

zatok przynosowe, nerki, nadnercze i kręgosłup. Oprócz wyżej wymienionych lokalizacji nacieki DLBCL można stwierdzić w skórze, gruczołach wydzielania zewnętrznego (tarczyca, ślinianka) oraz, rzadziej, w sercu wraz z osierdziem, nerkach i nadnerczach, narządach rozrodczych czy gruczołach piersiowych.

Badania obrazowe i laboratoryjne

Badaniem obrazowym zalecanym w ocenie stopnia zaawansowania choroby oraz identyfikacji lokalizacji węzłowych i pozawęzłowych jest pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) sprzężona z tomografią komputerową (CT, *computed tomography*) [36, 38]. W przypadku zmian w OUN metodą obrazową z wyboru pozostaje rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) [39]. W przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego zaleca się wykonanie badań endoskopowych wraz z oceną histopatologiczną biopsji lokalizacji zajętych przez proces chorobowy. Obecnie wykonanie trepanobiopsji szpiku kostnego zaleca się w przypadku negatywnego wyniku lub niemożliwości przeprowadzenia badania PET-CT [39, 40].

Jeśli są podejrzewane zmiany chorobowe w OUN, zaleca się punkcję lędźwiowo-krzyżową z pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *cerebrospinal fluid*) do badań ogólnego, cytomorfologicznego i immunofenotypowego [41].

Ponadto przy kwalifikacji chorego do leczenia rekomenduje się wykonanie morfologii krwi obwodowej, biochemiczną ocenę parametrów wydolności wątroby i nerek, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), proteinogramu i immunoelektroforezy surowicy, wirusologiczną ocenę zakażeń HIV, EBV, wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) i HCV [39].

W uzasadnionych klinicznie przypadkach zaleca się wykonanie przezklatkowej echokardiografii serca wraz z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory lub/i spirometrią, szczególnie u chorych w podeszłym wieku [39].

Patomorfologia i kryteria rozpoznania

Podstawą rozpoznania DLBCL jest wyłącznie badanie histopatologiczne z oceną immunofenotypową komórek metodami immunohistochemiczną (tkanki) lub cytometrii przepływową (zawiesina komórek). Jeżeli tylko jest możliwe pobranie zajętych tkanek do badania histopatologicznego, to nie powinno się stawiać diagnozy wyłącznie w oparciu o bada-

nie cytologiczne [39]. Panel immunohistochemiczny powinien pozwolić na różnicowanie DLBCL od zmian odczynowych, między innymi dzięki barwieniom na obecność łańcuchów lekkich Ig (kappa i lambda), a także od nowotworów pochodzenia nabłonkowego (cytokeratyny oraz antygen panlimfocytarny CD45). Komórki DLBCL wykazują ekspresję antygenów pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a), w różnym odsetku przypadków — BCL6, BCL2 i CD10 (20–50%) i wyjątkowo — antygen CD5 (10%). Zalecany panel markerów immunohistochemicznych w diagnostyce DLBCL powinien obejmować również MYC, IRF4, cyklinę D1 oraz barwienie EBER1 pozwalające na wykrycie obecności EBV [2, 3, 39, 42].

Obecnie, w nowych wytycznych, podkreśla się konieczność badania obecności rearanzacji genu *MYC* metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridisation*), zarówno przy rozpoznaniu, jak i w nawrocie choroby, ze względu na istotnie gorsze rokowanie chorych oraz nową klasyfikację nowotworów układu chłonnego WHO, w której przypadki te są zaliczane do grupy HGBL z obecnością translokacji *MYC*, *BCL2* i/lub *BCL6* [2, 43]. W przypadku stwierdzenia translokacji *MYC* zaleca się również przeprowadzenie badania FISH w kierunku obecności translokacji *BCL2* oraz *BCL6* [43].

Rzadziej diagnostykę różnicową DLBCL uzupełnia się o badania molekularne, które pozwalają na ocenę klonalności komórek limfoidalnych oraz różnicowanie trudnych diagnostycznie przypadków zmian chłoniakowych od odczynowych. Poszukiwanie aberracji cytogenetycznych, w tym klasyczną metodą prążkową, metodą FISH i/lub z użyciem badań molekularnych, jest najczęściej wykorzystywane do monitorowania choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) [27, 44].

W obrębie DLBCL wyróżnia się warianty morfologiczne (m.in. centroblastyczny, immunoblastyczny i anaplastyczny) oraz podgrupy molekularne określane z wykorzystaniem GEP (GCB-DLBCL, ABC-DLBCL, typ 3) [2, 3]. W praktyce klinicznej podział na podgrupy molekularne oceniane za pomocą GEP jest zastępowany podziałem na podtypy immunohistochemiczne. Immunohistochemicznym surogatem GCB-DLBCL są postaci CD10+ oraz CD10–, BCL6+, IRF4/MUM1–. Wszystkie inne klasyfikuje się jako DLBCL spoza ośrodków rozmnażania (*non-GCB*). Obecnie nie zaleca się podejmowania decyzji klinicznych na podstawie klasyfikacji *cell of origin* ze względu na brak pełnej korelacji wyników GEP z podtypami immunohistochemicznymi oraz brak wyników badań klinicznych w tym zakresie [45, 46].

Na podstawie badań podmiotowego, przedmiotowego, obrazowych oraz histopatologicznych wyróżniono następujące jednostki histokliniczne DLBCL [2, 3]:

- DLBCL bliżej nieokreślony (DLBCL, NOS, *DLBCL, not otherwise specified*), którego nie można zakwalifikować jednoznacznie jako specyficznie przebiegającej pod względem klinicznym i histopatologicznym jednostki chorobowej. Do tej grupy zalicza się przypadki *dual expressor* [2];
- chłoniak z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami (THRLBCL, *T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma*), którego cechuje bardziej agresywny od DLBCL, NOS przebieg kliniczny, często z zajęciem wątroby, śledziony i szpiku [47];
- pierwotny DLBCL ośrodkowego układu nerwowego (*primary DLBCL CNS, primary DLBCL of the central nervous system*), o odrębnych cechach biologicznych związanych z immunologicznie uprzywilejowanym miejscem, w którym się rozwija (mózg, gałka oczna). Brak ekspresji HLA klas I i II pozwala komórkom chłoniaka uniknąć kontroli immunologicznej [48–50];
- pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego (PCDLBCL-LT, *primary cutaneous DLBCL, leg type*), który rozwija się w postaci szybko powiększających się guzów pozawęzłowych, najczęściej w obrębie skóry kończyn dolnych (85%) i w innych lokalizacjach (15%) [51];
- EBV+ DLBCL, który nie ma charakterystycznych cech morfologicznych i fenotypowych odróżniających go od DLBCL, NOS, ale patogenetycznie jest związany z infekcją EBV, skąd obecność w komórkach chłoniakowych wirusowych antygenów LMP1 i EBNA. Stwierdza się go głównie u osób powyżej 50. roku życia, u których nie stwierdza się pierwotnych ani wtórnych niedoborów odporności, a jedynie postępującą niewydolność immunologiczną związaną z wiekiem [2, 52];
- DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem (DLBCL *associated with chronic inflammation*) rozwija się w jamach ciała u osób w podeszłym wieku, zwykle po trwającym wiele lat procesie zapalnym, na przykład w przebiegu gruźliczego zapalenia płuc i opłucnej. Morfologicznie i immunofenotypowo nie różni od DLBCL, NOS, choć często można wykazać różnicowanie plazmatycznokomórkowe komórek chłoniakowych przebiegające z utratą ekspresji CD20 i pojawieniem się antygeny CD138 [3].

Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce różnicowej DLBCL należy uwzględnić inne nowotwory, infekcje oraz choroby autoimmunizacyjne [42]. Powiększenie węzłów chłonnych jest najczęściej wynikiem zakażenia. Zakażenia bakteryjne wywołują zwykle miejscową limfadenopatię, natomiast infekcje wirusowe (cytomegalowirus, EBV, *herpes*, HIV) często prowadzą do uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych. Choroby powodowane przez pierwotniaki (toksoplazmoza, pełzakowica, amebioza, schistosomatoza), poza uogólnioną limfadenopatią, często prowadzą do powiększenia śledziony. Podobny charakter mają odczyn węzłowy i śledzionowy w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej (toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów) i reakcji polekowych (hydantoina).

Za odczynowym charakterem zmian przemawiają zwykle nagły początek z gorączką oraz stwierdzenie innych objawów zakażenia miejscowego, choroby zakaźnej lub autoimmunizacyjnej. Odczynowe węzły chłonne są zazwyczaj nieznacznie powiększone, miękkie, ruchome, tkliwe, a skóra nad nimi może być zaczerwieniona. Za rozrostowym charakterem zmian przemawiają zwykle podstępny początek, większe rozmiary, niebolesność, zwiększona twardość, ograniczona ruchomość, tendencje do zrastania się węzłów chłonnych z podłożem i łączenie się ich w pakiety. W przypadku występowania jedynie objawów ogólnych choroby należy w pierwszej kolejności wykluczyć zakażenie. Rozpoznanie DLBCL jest bardzo mało prawdopodobne, jeśli objawom tym nie towarzyszą limfadenopatia, hepatosplenomegalia i/lub zmiany w innych narządach.

W przypadku zmian obejmujących jedynie węzły chłonne śródpiersia po jednej stronie lub

o wyraźnie zaznaczonej asymetrii należy brać pod uwagę gruźlicę i raka płuca, a w przypadku zmian obustronnych — sarkoidozę. Jeśli stwierdzi się izolowane powiększenie węzłów chłonnych jamy brzusznej, to należy wykluczyć nowotwory żołądka i jelit, a także brzuszną lokalizację gruźlicy. Izolowane powiększenie śledziony, zwłaszcza znacznego stopnia, rzadko jest skutkiem reakcji odczynowej. Po wykluczeniu zaburzeń krążenia w obrębie żył wątrobowych, wrotnej i śledzionowej, z dużym prawdopodobieństwem należy podejrzewać obecność chłoniaka, chociaż DLBCL rzadko przebiega z izolowanym zajęciem tego narządu.

Określenie stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histologiczne DLBCL musi być w każdym przypadku uzupełnione o ocenę stopnia zaawansowania klinicznego choroby według zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor (tab. 1) [36, 38]. Stopnie zaawansowania I i II określa się łącznie jako zaawansowanie ograniczone. Stopień II masywny (*bulky*) — oznaczający występowanie w przypadku DLBCL zmiany o wymiarach przekraczających co najmniej 7,5 cm (należy podać największy wymiar, nie stosuje się przyrostka „X”) — oraz III i IV określa się jako zaawansowanie rozległe [39, 43]. Stan choroby pozawęzłowy określa się jako taki jedynie w stopniu I (E), jeżeli występuje zajęcie pojedynczej okolicy pozawęzłowej, bez zajęcia węzłów chłonnych. Symbol „E” dodaje się także w przypadku stopnia zaawansowania zmian węzłowych I lub II, jeśli występuje ograniczone zajęcie tkanek pozawęzłowych przez ciągłość. Symbole „A” i „B” odnoszące się do objawów systemowych nie są już stosowane poza HL.

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami z Lugano zaawansowanie chłoniaków fluorodeoksygluko-

Tabela 1. Ocena stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według klasyfikacji z Lugano (źródło [36])

Table 1. Advancement scale of primary nodal lymphomas according to the Lugano classification (source [36])

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe (E)
Ograniczony		
I	Jeden węzeł chłonny lub grupa węzłów przyległych	Pojedyncza zmiana węzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II	Dwie lub więcej grup węzłowych po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągłość
Zaawansowany		
II masywny	Stopień II ze zmianą masywną	Nie dotyczy
III	Węzły po obu stronach przepony lub węzły powyżej przepony i zajęcie śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego niosącego z zajęciami węzłami chłonnymi	Nie dotyczy

zo (FDG, *fluorodeoxyglucose*)-awidnych (w tym DLBCL) ustala się na podstawie badania PET-CT [36, 38]. Trepanobiopsja szpiku kostnego jest wymagana jedynie w przypadkach negatywnego wyniku badania PET-CT lub niemożności jego przeprowadzenia. Zajęcie szpiku poniżej 10–20% oraz rozlany naciek szpiku kostnego mogą nie zostać wykryte w tym badaniu, jednak odsetek pacjentów z zajęciem szpiku kostnego określonym w badaniu histopatologicznym, u których wynik PET-CT okazał się negatywny, wynosi mniej niż 10% [53].

Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Wiele klinicznych i biologicznych czynników rokowniczych wprowadzono do stratyfikacji chorych na DLBCL w okresie przed rytuksymabem. Od 1993 roku w praktyce klinicznej stosuje się Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPI, *International Prognostic Index*), w ramach którego są uwzględniane: wiek, stan zaawansowania choroby, liczba lokalizacji pozawęzłowych, stan sprawności chorego, aktywność LDH (tab. 2) [54]. Wśród chorych na DLBCL leczonych według schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), zgodnie z wymienionymi parametrami, wyróżnia się cztery grupy ryzyka, różniące się 5-letnim przeżyciem od 26% do 73%. Wartość prognostyczna IPI znajduje również zastosowanie u chorych leczonych według schematu R-CHOP (rytuksymab-CHOP) [55]. Odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem bez niepomyślnych zdarzeń, bez progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) i z przeżyciem całkowitym (OS, *overall survival*) w grupie niskiego ryzyka wynosił, odpowiednio, 81,3%, 87,0% i 91,4%, a w grupie wysokiego ryzyka 49,5%, 55,8% i 59% [54, 55]. W erze rytuksymabu powstały modyfikacje skali IPI — zrewidowany IPI (R-IPI, *revised IPI*) oraz NCCN-IPI, jednak nie są one używane w praktyce klinicznej [39, 56, 57].

Spśród innych czynników rokowniczych u chorych na DLBCL podkreśla się znaczenie podgrup molekularnych (GCB v. ABC) oraz ekspresji w komórkach chłoniakowych białek BCL2, BCL6 i MYC [1, 19, 27]. Biorąc pod uwagę wszystkich chorych na DLBCL, odsetek 5-letnich przeżyć w przypadku korzystnego typu GCB w porównaniu z niekorzystnym ABC wynosi, odpowiednio, 62% i 26%. Chociaż wprowadzenie immunochemioterapii poprawiło wyniki w obu podgrupach molekularnych w stosunku do leczenia za pomocą

Tabela 2. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPI) dla chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B (źródło [54])

Table 2. International Prognostic Index (IPI) for diffuse large B-cell lymphoma patients (source [54])

Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący
Wiek chorego	≤ 60 lat v. > 60 lat
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	< 2 v. ≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali <i>Ann Arbor</i>	I/II v. III/IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	≤ 1 v. > 1
Aktywność LDH w surowicy	≤ normy v. > normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Niskiego	≤ 1
Pośrednio niskiego	2
Pośrednio wysokiego	3
Wysokiego	≥ 4
IPI dla chorych ≤ 60. rż. (aaIPI, <i>age-adjusted IPI</i>)	
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	< 2 v. ≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali <i>Ann Arbor</i>	I/II v. III/IV
Aktywność LDH w surowicy	≤ normy v. > normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Niskiego	≤ 1
Wysokiego	≥ 2

ECOG — *Eastern Cooperative Study Group*; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

CHOP, to jednak rokowanie chorych z profilem ekspresji genów o typie ABC pozostało istotnie gorsze niż z GCB [19]. Obecnie nie ma różnic, poza protokołami badań klinicznych, w postępowaniu terapeutycznym u chorych na DLBCL zależnie od podgrupy molekularnej [39].

Znaczenie rokownicze ekspresji białek BCL2 i MYC w DLBCL pozostaje kwestią debaty, jednak stwierdzenie rearanżacji genu *MYC* (5–10% przypadków) stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy (odsetek PFS po 5 latach \leq 35%). Ponadto jej obecność koreluje z pozawęzłową lokalizacją choroby, w tym w obrębie OUN. Szczególnie złe rokowanie (mediana czasu przeżycia ok. 8 miesięcy) obserwuje się u około 5% chorych, u których wykazano podwójną rearanżację w zakresie genów *MYC* i *BCL2* (*double hit*), a zwłaszcza z dodatkową translokacją genu *BCL6* (*triple hit*) [21, 22, 27]. Dlatego przypadki te zalicza się obecnie do grupy HGBL z obecnością translokacji *MYC*, *BCL2* i/lub *BCL6* [2].

Leczenie

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Przypadki DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i RTH. Leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości chorych na DLBCL zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji (CR) i wyleczenia.

Podstawami wyboru strategii leczniczej powinny być stadium zaawansowania choroby, wiek pacjenta, obecność czynników ryzyka, stan ogólny pacjenta i choroby towarzyszące oceniane w CIRIS (*Cumulative Illness Rating Scale*) oraz wcześniejsze leczenie [39, 58, 59]. Jeśli stan ogólny chorego pozwala na realizację immunochemioterapii w pełnej intensywności dawki, to zaleca się, by przeprowadzić ją bez względu na wiek chorego, uzależniając wybór strategii leczenia od stopnia zaawansowania choroby i obecności określonych czynników rokowniczych [60].

Leczenie pierwszej linii

Dołączenie doksorubicyny do schematu COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) na początku lat 70. XX wieku stanowiło przełom w leczeniu chłoniaków agresywnych, gdyż po raz pierwszy wykazano wtedy istotne przedłużenie PFS i OS chorych oraz możliwość uzyskania wyleczenia w części przypadków [61]. Dołączanie kolejnych leków do schematu CHOP — w ramach tak zwa-

nych protokołów CTH 2. i 3. generacji w latach 80. i 90. zeszłego wieku — nie skutkowało poprawą wyników leczenia [62]. Niemiecka grupa DSH-NHL (*Deutsche Studiengruppe für Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome*) w 4-ramiennym badaniu randomizowanym z zastosowaniem schematu CHOP podawanego w odstępach 14- (CHOP-14) lub 21-dniowych (CHOP-21), w połączeniu z etopozydem (CHOEP) lub bez, u chorych na DLBCL powyżej 60. roku życia lub młodszych z grupy niskiego ryzyka według IPI wykazała przewagę protokołu CHOEP-21 u młodszych i CHOP-14 u starszych chorych [63, 64]. Dołączenie rytuksymabu do wymienionych schematów (R-CHOP-21, R-CHOP-14, R-CHOEP-21, R-CHOEP-14) w późniejszych protokołach badań nie tylko poprawiło wszystkie mierzalne parametry skuteczności CTH bez wpływu na jej toksyczność, ale także zniwelowało wcześniej obserwowane różnice [65–68]. W kolejnych badaniach randomizowanych nie wykazano przewagi schematu R-CHOP-14 nad R-CHOP-21, dlatego ten ostatni wciąż uważa się za standard leczenia chorych na DLBCL [69, 70].

Francuska grupa GELA (*Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*) opublikowała w 2011 roku wyniki badania randomizowanego, w którym R-CHOP-21 porównano ze schematem *dose-intense* R-ACVBP (rytuksymab, doksorubicyna, cyklofosfamid, windezyna, bleomycyna, prednizon) u chorych poniżej 60. roku życia z grupy niskiego ryzyka według IPI [71]. Po 3 latach PFS wynosił, odpowiednio, 73% i 87% przy istotnie większej toksyczności hematologicznej protokołu R-ACVBP, ograniczającej jego zastosowanie do populacji chorych młodszych i w dobrym stanie ogólnym. Inne protokoły, w których zwiększano intensywność dawki, w tym *dose-intensified* R-CHOP (65% 3-letniego przeżycia wolnego od niepowodzenia terapii [FFS, *failure-free survival*]) u chorych z grupy wysokiego ryzyka wg IPI wykazywały pewną przewagę skuteczności względem R-CHOP-21, jednak kosztem istotnie większej toksyczności ograniczającej ich szersze zastosowanie [71]. Podobnie procedura wysokodawkowanej CTH wspomaganej przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) w wielu badaniach wykazywała przewagę nad konwencjonalną CTH u chorych na DLBCL wysokiego ryzyka, ale w erze rytuksymabu nie ma jednoznacznych danych wskazujących na podobny efekt [72, 73]. Ponadto istotnymi warunkami limitującymi powszechne wykorzystanie auto-HSCT u chorych na DLBCL (ze względu na

toksyczność procedury) są wiek leczonych chorych (zwykle do 65. rż.), ich dobry stan ogólny i brak istotnych chorób towarzyszących [39, 73].

Właściwym kierunkiem działań zmierzających do poprawy skuteczności leczenia i minimalizacji objawów niepożądanych są próby dynamicznego modulowania dawki poszczególnych cytostatyków w kolejnych cyklach CTH zależnie od ich farmakodynamiki i indywidualnej toksyczności leczenia. Przykładem może być protokół DA-EPOCH-R (*dose-adjusted* etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosamid, doksorubicyna, rytuksymab), polegający na 96-godzinnym wlewie dożylnym (*i.v.*, *intravenous*) etopozydu, winkrystyny i doksorubicyny wraz z bolusem *i.v.* cyklofosfamidu i doustnie przyjmowanym prednizonem w taki sposób, aby zmiana jednorazowej dawki (do 20%) etopozydu, doksorubicyny i cyklofosfamidu w danym cyklu spowodowała nadir neutrocytozy we krwi obwodowej poniżej 0,5 G/l [74–76]. Takie postępowanie przyczyniło się nie tylko do uzyskania lepszych wyników leczenia w całej badanej grupie (5-letni PFS 81% i OS 88%) przy porównywalnej toksyczności w stosunku do wcześniej opublikowanych wyników dotyczących schematu R-CHOP, ale również do poprawy wskaźników skuteczności obserwowanej w każdej badanej grupie wiekowej i prognostycznej według IPI. Protokół DA-EPOCH-R oceniano także w różnych podtypach molekularnych DLBCL, w których, podobnie do innych schematów leczenia, okazał się on istotnie lepszy w GCB niż w *non*-GCB (5-letni PFS 100% *v.* 67%) [75, 76]. Ponadto zastosowanie schematu DA-EPOCH-R w przypadkach DLBCL z obecną rearanzacją genu *MYC* również jest wysoce skuteczne [74].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że leczeniem z wyboru chorych na DLBCL o ograniczonym stopniu zaawansowania (I–II bez *bulky tumor*) jest zastosowanie 3–4 cykli immunochemioterapii według schematu R-CHOP-21 oraz uzupełniająca RTH (35–40 Gy) na pola pierwotnej lokalizacji chłoniaka (ISRT, *involved-site radiotherapy*). Alternatywę stanowi przedłużenie immunochemioterapii do 6 cykli R-CHOP bez uzupełniającej RTH [39]. W przypadku DLBCL o większym stopniu zaawansowania (II z *bulky tumor* oraz III–IV) postępowaniem z wyboru jest zastosowanie 6–8 cykli immunochemioterapii R-CHOP-21, a uzupełniająca ISRT jest postępowaniem opcjonalnym i to jedynie wtedy, gdy choroba wyjściowa spełnia kryteria *bulky* (> 7,5 cm). Konsolidację leczenia indukującego remisję za pomocą wysokodawkowanej CTH, najczęściej według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, arabinozyd cytozyny, melfalan), wspomaganej auto-HSCT należy rozważyć u chorych

poniżej 65. roku życia, którzy uzyskali CR, ale wyjściowo stwierdzono u nich chorobę wysokiego ryzyka według IPI (> 2 wg klasycznego IPI lub > 1 wg *age-adjusted* IPI [aaIPI]) [39]. W przeciwieństwie do chłoniaków indolentnych nie ma obecnie danych uzasadniających terapię podtrzymującą rytuksymabem u chorych na DLBCL.

Choroba oporna lub nawrotowa

U chorych poniżej 60. roku życia bez obciążających czynników ryzyka według aaIPI ryzyko nawrotu po leczeniu pierwszej linii wynosi około 10%. W przypadku obecności tylko jednego z nich ryzyko wzrasta do 20–30% zależnie od intensywności leczenia początkowego (*dose-intense* R-ACVBP *v.* R-CHOP), a w przypadku wysokiego ryzyka nawrót DLBCL dotyczy 25–35% wszystkich leczonych chorych, w tym poddanych wysokodawkowanej CTH i auto-HSCT. U chorych (> 60. rż.) ryzyko nawrotu DLBCL po różnym czasie trwania CR jest wyższe i wynosi około 40%.

U wszystkich chorych na DLBCL, którzy nie uzyskali CR po immunochemioterapii pierwszej linii lub mają nawrót choroby po różnym czasie trwania odpowiedzi początkowej, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej immunochemioterapii [39]. Przewagę immunochemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu nad samą CTH udokumentowano w wielu badaniach, w tym grupy HOVON (*Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group*) u 239 chorych na nawrotowe i odporne DLBCL (R/R DLBCL, *recurrent/resistant DLBCL*) otrzymujących leczenie ratunkowe według schematu DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna) — VIM (etopozyd, ifosfamid, metotreksat)—DHAP, w połączeniu z rytuksymabem lub bez niego, i następczą wysokodawkowaną CTH (BEAM) wspomaganą auto-HSCT [77]. Po 2 kursach leczenia odsetki uzyskiwanych odpowiedzi (CR/remisja częściowa [PR, *partial remission*]) były istotnie wyższe (54% *v.* 75%) w grupie chorych leczonych zgodnie ze schematem DHAP w połączeniu z rytuksymabem (R-DHAP), a po zakończeniu całego protokołu leczenia ratunkowego (BEAM/auto-HSCT łącznie) także były wyższe i wynosiły, odpowiednio, 50% i 70%. Chorzy leczeni za pomocą R-DHAP wykazywali także wydłużony 2-letni FFS (24% *v.* 50%), ale podobny OS (52% i 59%) w porównaniu z chorymi leczonymi jedynie CTH. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że mniej niż 5% chorych leczonych według tego protokołu leczenia ratunkowego otrzymało rytuksymab w pierwszej linii leczenia [77].

Nie ma dużej liczby badań, w których porównano by w sposób bezpośredni skuteczność

i toksyczność różnych schematów immunochemioterapii w drugiej linii leczenia u chorych na R/R DLBCL [78–83]. Wyniki największego z nich — CORAL (*Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma*) — chociaż utrzymują w mocy prognostyczne znaczenie typowania molekularnego w DLBCL, to jednak nie wykazały istotnych różnic w zakresie skuteczności i toksyczności terapii ratujących R-DHAP w porównaniu z R-ICE (rytuksymab, etopozyd, karboplatyna, ifosfamid), konsolidowanych w przypadku uzyskania odpowiedzi na wysokodawkowaną CTH BEAM i auto-HSCT [78, 79]. Po transplantacji chorych w tym badaniu ponownie poddano randomizacji do leczenia uzupełniającego rytuksymabem przez 12 miesięcy albo obserwowano ich bez leczenia. Spośród objętych randomizacją chorych 63% otrzymało wcześniej rytuksymab w ramach leczenia pierwszej linii. Całkowity odsetek odpowiedzi uzyskanych dzięki leczeniu ratunkowemu wynosił 63% (63,5% R-ICE *v.* 62,8% R-DHAP), w tym CR uzyskało 38% chorych [78, 79].

Czynnikami predykcjami gorszej odpowiedzi na leczenie ratunkowe były: nawrót/progresja choroby w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu leczenia pierwszej linii (46% *v.* 88%), obecność w okresie nawrotu/progresji co najmniej 2 czynników obciążających rokowanie według aaIPI (52% *v.* 71%), wcześniejsze zastosowanie rytuksymabu (51% *v.* 83%). Nie stwierdzono ponadto istotnych różnic między badanymi schematami leczenia ratunkowego w zakresie skuteczności mobilizacji autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepienia [78, 79]. Subanaliza badania CORAL (*Bio-CORAL*) wykazała lepszą odpowiedź chorych na GCB-DLBCL na leczenie według schematu R-DHAP, jednak wyników tego badania nie potwierdzono w badaniach randomizowanych [80].

Poza wyżej wymienionymi schematami porównywalnie skuteczną opcją leczenia jest immunochemioterapia według schematu R-GDP (rytuksymab, gemcytabina, deksametazon, platyna). W porównaniu ze schematem R-DHAP charakteryzowała go porównywalna skuteczność w zakresie całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR, *overall response rate*), EFS, OS oraz odsetka chorych poddanych transplantacji po zakończonym leczeniu. Niemniej protokół R-GDP cechowały istotnie niższa toksyczność i mniejsza liczba hospitalizacji z zachowaniem jakości życia chorych [83].

Obecnie nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących dalszego sposobu postępowania u chorych na R/R DLBCL po leczeniu drugiej linii, wysokodawkowanej CTH i auto-HSCT. W badaniu CORAL

ryzyko kolejnych nawrotów/progresji chłoniaka po 3 latach od zakończenia takiego leczenia wynosiło 39%. W badaniu tym nie wykazano przewagi stosowania leczenia podtrzymującego rytuksymabem (375 mg/m² co 2 miesiące przez 1 rok) nad obserwacją bez dalszego leczenia po auto-HSCT (4-letni EFS 53% *v.* 52%) [79]. Jedynym czynnikiem predykcyjnym krótszych EFS, PFS i OS w analizie wielowariantowej była choroba wysokiego ryzyka w momencie nawrotu według aaIPI (≥ 2 obciążające czynniki rokownicze). Odsetek chorych, u których nastąpił nawrót choroby po auto-HSCT mimo stosowania leczenia uzupełniającego rytuksymabem, przekroczył 40%, co wskazuje na ograniczone znaczenie takiego postępowania i potrzebę alternatywnych rozwiązań [79].

Dołączenie radioimmunoterapii (⁹⁰Y-ibritumomab tiuksetan) do konwencjonalnej CTH wysokodawkowanej (BEAM) poprzedzającej auto-HSCT (protokół Z-BEAM) okazało się korzystne dla takiego postępowania [39, 84, 85]. Dotychczas opublikowano jedynie wstępne wyniki randomizowanego badania, w którym porównywano schemat Z-BEAM (22 pacjentów) ze schematem BEAM (21 pacjentów). Dodatkowo ⁹⁰Y-ibritumomabu tiuksetanu charakteryzowało się wyższą skutecznością (2-letni OS 91% *v.* 62%) przy porównywalnym profilu działań niepożądanych [86].

Zastosowanie przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) jest ograniczone do przypadków kolejnych nawrotów DLBCL po wcześniejszej procedurze auto-HSCT lub u chorych, u których auto-HSCT nie jest możliwe do przeprowadzenia (np. nieudana kolekcja krwiotwórczych komórek macierzystych) [39]. Ze względu na wysoką toksyczność procedury i związaną z tym śmiertelność (TRM, *transplant-related mortality*) preferowaną metodą jest allo-HSCT o zredukowanej intensywności kondycjonowania (RIC, *reduced-intensity conditioning*), którą można przeprowadzić nawet u osób w podeszłym wieku i/lub z chorobami towarzyszącymi. Odsetek nawrotów u chorych na R/R DLBCL po 2–3 latach od RIC-allo-HSCT wynosi 33–79%, a odsetki 2-letniego PFS i OS wynoszą, odpowiednio, 40–48% i 50–55%; skumulowany roczny odsetek TRM wynosi 20–25%. Wcześniejsze stosowanie rytuksymabu nie wpływa na wyniki leczenia RIC-allo-HSCT, a czynnikami o największym znaczeniu predykcyjnym są optymalny dobór dawcy, kontrola aktywności choroby przed transplantacją i dłuższy czas utrzymywania się remisji poprzedzającej transplantację [87]. Stosowanie auto-HSCT i RIC-allo-HSCT nie powinno

Tabela 3. Pięciopunktowa skala pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) — kryteria Deuille'a (źródła [36, 38])**Table 3.** Five-point positron emission tomography (PET) scale: Deuille'a criteria (source [36, 38])

Punkty	Wynik badania PET — wychwyty FDG
1	Bez wychwyty FDG powyżej tła
2	Wychwyty FDG poniżej lub równy wychwytyowi śródpiersia
3	Wychwyty FDG powyżej wychwyty śródpiersia, ale poniżej lub równy z wychwytem wątroby
4	Wychwyty FDG umiarkowany, powyżej wychwyty wątroby
5	Wychwyty FDG znacznie wyższy od wychwyty wątroby

FDG (*fluorodeoxyglucose*) — fluorodeoksyglukoza

być rekomendowane w przypadku całkowitej oporności na leczenie ratunkowe [39].

Jednak część pacjentów nie kwalifikuje się do procedury auto-HSCT lub allo-HSCT ze względu na choroby współistniejące albo wiek. Alternatywą jest dla nich schemat R-GEMOX (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna) [88]. Istotną kwestią pozostaje również kardiotoxyczność antracyklin stosowanych w pierwszej linii leczenia. W minimalizacji powikłań kardiologicznych potencjalnie skutecznym lekiem jest piksantron — pochodna mitoksantronu, którą charakteryzuje możliwość zastosowania w grupie chorych z R/R DLBCL obciążonych kardiologicznie [89].

Coraz większą wagę przywiązuje się do indywidualizacji leczenia w oparciu o podtypy molekularne DLBCL i klasyfikację *cell of origin* z powodu niekorzystnego rokowania w przypadkach ABC-DLBCL, dla których charakterystyczna jest konstytutywna aktywacja czynnika transkrypcyjnego NF- κ B oraz istotne znaczenie szlaku sygnałowego receptora komórek B (BCR, *B-cell receptor*) [19, 90]. W związku z powyższym prowadzone są badania z wykorzystaniem związków potencjalnie skutecznych w tym podtypie molekularnym DLBCL, między innymi inhibitory proteasomu (bortezomib), kinazy SYK (fostamatynib), kinazy białkowej Cb (enzastauryna), szlaku PI3K/AKT/mTOR (temsirolimus i ewerolimus), kinazy 3-fosfatydyloinozytoli (GS 1101) czy inhibitora białka BCL2 (wenetoklaks) [19, 90].

Podsumowując, należy stwierdzić, że u chorych na DLBCL, którzy nie uzyskali CR po immunochemioterapii pierwszej linii, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej immunochemioterapii według protokołu R-DHAP lub R-ICE. Po zastosowaniu 2–4 cykli takiego leczenia należy chorego kwalifikować do wysokodawkowanej CTH (BEAM) wspomaganej auto-HSCT. Podobną strategię terapeutyczną zaleca się także u każdego chorego na DLBCL w przypadku nawrotu choroby. W przypadku gdy wysokodawkowana CTH i auto-HSCT nie są możliwe do przeprowadzenia ze względu

na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, chorzy powinni być poddani CTH alternatywnej w stosunku do zastosowanej w poprzednich liniach leczenia. Przeprowadzenie RIC-allo-HSCT rozważa się jedynie u chorych w kolejnym nawrocie choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą auto-HSCT lub/i braku możliwości przeprowadzenia go. Procedury transplantacyjne nie powinny być stosowane u chorych z całkowitą opornością na leczenie ratunkowe. W tych przypadkach chorym należy proponować leczenie w ramach odpowiednich protokołów badań klinicznych lub postępowanie objawowe (BSC, *best supportive care*).

Ocena odpowiedzi na leczenie

Międzynarodowa Grupa Robocza przyjęła w 2014 roku w Lugano ujednoczone kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki (FDG-awidne i FDG-nieawidne) [36]. Ocena PET-CT jest dokonywana na podstawie 5-punktowej skali wielkości wychwyty FDG w stosunku do puli naczyniowej śródpiersia na koniec leczenia, tak zwane kryteria Deuille'a (tab. 3). Uzyskanie w badaniu PET od 1 do 3 punktów na zakończenie leczenia określa się mianem całkowitej remisji metabolicznej (CMR, *complete metabolic response*), która oznacza CR choroby nawet w przypadku utrzymywania się mas resztkowych w badaniu CT [36, 38]. Zaleca się by pacjenci z wychwytem FDG wyższym niż obserwowany w śródpiersiu (3 pkt.) byli wnikliwie obserwowani pod kątem progresji [39]. Jeśli w ocenie po zakończonym leczeniu jest obecna MRD z wychwytem FDG o wielkości 4 lub 5 punktów, to stwierdza się niepowodzenie leczenia, nawet w przypadku gdy wychwyty jest mniejszy niż w badaniu wyjściowym (PMR, *partial metabolic response*). W przypadku braku zmian wychwyty FDG rozpoznaje się brak odpowiedzi metabolicznej, natomiast w przypadku wzrostu wychwyty lub pojawienia się nowych zmian w stosunku do poprzedniego badania

rozpoznaje się progresję metaboliczną choroby (PMD, *progressive metabolic disease*). Uzyskanie 4 lub 5 punktów w badaniu PET-CT oznacza niepowodzenie leczenia [36, 38].

Obserwacja po leczeniu

Po zakończeniu leczenia choroby na DLBCL w CR powinni być oceniani za pomocą badań podmiotowego i przedmiotowego, a także na podstawie badań dodatkowych (morfologii krwi obwodowej, badań biochemicznych i aktywności LDH) w 3., 6., 12. i 24. miesiącu, a następnie przynajmniej raz w roku lub częściej w uzasadnionych przypadkach podejrzenia nawrotu choroby. Kontrolne wykonywanie badań PET-CT nie jest wskazane [36, 39].

Rokowanie

Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek uzyskiwanych CR u chorych w stopniu zaawansowania I–II wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich — ponad 85%. W przypadku zaawansowania choroby III–IV stopnia odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich — 50–60%. Całkowity odsetek uzyskiwanych wyleczeń chorych na DLBCL wynosi obecnie około 60%.

Większość nawrotów choroby pojawia się w pierwszych 3 latach jej trwania, a tylko 10% z nich występuje później niż 5 lat po zakończeniu leczenia [2, 39]. Intensywna terapia ratunkowa wspomagana auto-HSCT możliwa jest do przeprowadzenia u nie więcej niż 50% chorych z nawrotem DLBCL i tylko u części z nich (ok. 30%) wykazuje przewagę nad konwencjonalną CTH, a u niewielkiego odsetka (ok. 10%) prowadzi do wyleczenia. U pozostałych chorych jedyną szansą na uzyskanie trwałych odpowiedzi jest przeprowadzenie RIC-allo-HSCT [39, 87, 91].

U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT lub/i allo-HSCT nie mogą być przeprowadzone ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe, z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy [92].

Szczególne sytuacje kliniczne

Postępowanie u chorych w podeszłym wieku

W przypadku DLBCL za wiek podeszły uznaje się przekroczenie 65. roku życia, po osiągnięciu którego chorzy zwykle nie mogą być kandydatami do auto-HSCT/RIC-allo-HSCT. Zachorowania w tym wieku częściej charakteryzują podgrupa

molekularna ABC-DLBCL, wariant immunoblastyczny i zależność onkogenezy od upośledzenia odporności i/lub zakażenia EBV [52, 93]. Dlatego rokowanie w tej grupie chorych jest gorsze od obserwowanego u młodszych chorych, tym bardziej że intensywność dawki stosowana u młodszych chorych jest zwykle większa. Przed podjęciem leczenia chorych na DLBCL w podeszłym wieku należy, oprócz określenia stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych, dokonać oceny wydolności serca i frakcji wyrzutowej oraz (w przypadku występowania przewlekłych schorzeń układu oddechowego) przeprowadzić badania wydolnościowe za pomocą spirometrii. W każdym przypadku należy przeprowadzić ocenę występowania chorób towarzyszących według klasyfikacji CIRS lub CCI.

U osób starszych (> 75.–80. rż.) dodatkowo należy przeprowadzić ocenę geriatryczną (CGA, *Comprehensive Geriatric Assessment*), w tym funkcjonalną (ADL, *activities of daily living*). Ostateczną ocenę w tym zakresie przeprowadza się po prefazie poprzedzającej zasadnicze leczenie cytoredukcyjne, która powinna zakładać podanie przez kilka dni steroidów w połączeniu z winkrystyną i/lub cyklofosfamidem lub bez tych leków [39]. Po ukończeniu prefazy, którą coraz częściej zaleca się u wszystkich chorych w podeszłym wieku, pacjentów należy podzielić na dwie zasadnicze grupy: 1) kwalifikujących się do leczenia prowadzonego z intencją wyleczenia; 2) zakwalifikowanych jedynie do leczenia paliatywnego.

W pierwszym przypadku leczenie nie odbiega od terapii prowadzonej u chorych młodszych (< 65. rż.), poza koniecznością rozważenia stosowania profilaktyki przeciwniekcyjnej lewofloksacyną, kotrimoksazolem i acyklowirem [60, 93]. Konieczne może być monitorowanie stanu chorego i częstsze wizyty kontrolne między kolejnymi cyklami CTH, zwłaszcza na początku leczenia, w celu szybszego wychwycenia powikłań narządowych, w tym gorączki neutropenicznej, zespołu lizy guza i innych. Ponadto należy rozważyć stosowanie hydrokortyzonu między cyklami immunochemioterapii i przez jakiś czas po zakończeniu leczenia, by uniknąć objawów niewydolności kory nadnerczy.

W przypadku leczenia paliatywnego strategia postępowania powinna być modyfikowana zależnie od aktualnej sytuacji klinicznej. W przypadku chorych powyżej 80. roku życia niekwalifikujących się do otrzymania pełnych dawek leczniczych, skutecznym schematem leczenia jest R-miniCHOP stanowiący kompromis między skutecznością terapii a profilem działań niepożądanych [94]. W grupie 150 chorych odsetek 2-letniego OS wynosił 59% [94].

W przypadku wystąpienia przeciwwskazań (frakcja wyrzutowa < 50%, istotna choroba serca w wywiadzie) należy rozważyć immunochemioterapię bez antracykliny (R-COP) lub zastąpienie jej etopozydem (R-CEOP; rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon). W przypadku wystąpienia polineuropatii należy rozważyć odstawienie winkrystyny (R-CHP; rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon), a w przypadku obecności cukrzycy należy unikać steroidów (R-CHO; rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna).

W każdym przypadku należy pamiętać o konieczności zmniejszenia dawek stosowanych cytostatyków, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, zależnie od obniżenia wskaźnika przesączania kłębuszkowego, innych powikłań narządowych i/lub zmniejszenia wydolności czynnościowej organizmu ocenianego według klasyfikacji ADL.

Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego

W przebiegu DLBCL może dojść do pierwotnego lub wtórnego zajęcia OUN ze zmianami o charakterze oponowym, miąższowym lub mieszanym. Takie umiejscowienie choroby stanowi bezpośrednie zagrożenie życia i wymaga pilnego podjęcia odpowiedniego leczenia. W przypadku zwłoki lub nieodpowiedniej terapii istnieje duże ryzyko utrwalenia ubytków neurologicznych. Kluczowym badaniem w ustalaniu rozpoznania jest ocena cytomorfologiczna CSF, uzupełniona o immunofenotypizację z zastosowaniem cytometrii przepływowej. W przypadku obecności wyłącznie zmian miąższowych wynik badania CSF może być negatywny. W takiej sytuacji należy wykonać MRI OUN, gałek ocznych oraz zatok w celu stwierdzenia zmian budzących podejrzenie nacieku chłoniaka. Wskazane jest wtedy uzyskanie materiału do badania histopatologicznego [39]. Bywa, że w wyjątkowych przypadkach rozpoznanie zajęcia OUN następuje wyłącznie na podstawie symptomatologii. Najczęściej identyfikowanymi czynnikami ryzyka wystąpienia zmian w OUN w przebiegu DLBCL są:

- obecność co najmniej 2 zmian pozawęzłowych lub szczególne umiejscowienia choroby (jądra, oczodół, zatoki przynosowe, nerki, nadnercza, kręgosłup) [95];
- zwiększona aktywność LDH w surowicy;
- szczególne podtypy histologiczne chłoniaka, w tym pierwotny chłoniak śródpiersia i chłoniak śródnaczyniowy z dużych komórek B.

W takich przypadkach uzasadnione jest włączenie diagnostyki CSF do algorytmu oceny wyjściowego stopnia zaawansowania choroby i za-

stosowanie profilaktyki dokanałowej u wszystkich chorych na DLBCL cechujących się obecnością co najmniej 2 czynników ryzyka albo „szczególnych” lokalizacji lub podtypów histologicznych chłoniaka [41]. W przypadku rozpoznania subklinicznego zajęcia OUN konieczne jest stosowanie terapii analogicznej jak w przypadkach klinicznie jawnych.

Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*) oraz towarzystw międzynarodowych w czasie pierwszej diagnostycznej punkcji lędźwiowej wskazane jest podanie 15 mg metotreksatu (MTX) dokanałowo (i.t., *intrathecal*) [39, 41]. Po wykluczeniu zajęcia OUN, a w przypadku istnienia wyżej wymienionych czynników ryzyka, istnieją wskazania do kontynuacji profilaktyki. Szeroko rozpowszechnioną metodą jest profilaktyczna, równoległa do leczenia systemowego, podaż 12–15 mg MTX i.t., jednak skuteczność tej metody pozostaje dyskusyjna [39]. Skuteczną metodą profilaktyki zajęcia OUN w świetle aktualnych wyników badań wydaje się podaż dużych dawek MTX i.v. (3–3,5 g/m²) [39].

W przypadku wykazania zajęcia OUN, w tym stwierdzenia komórek chłoniakowych w CSF w badaniu cytometrycznym, należy włączyć intensywne leczenie z uwzględnieniem cytostatyków stosowanych i.t. oraz dużych dawek MTX i.v. (3–8 g/m²) podawanych w odstępach 2-tygodniowych — maksymalnie do 8 cykli do równoległe prowadzonego leczenia systemowego 6 cyklami R-CHOP-21 [39, 96, 97]. W przypadku oporności stosuje się napromienianie OUN. Wtórne zajęcie OUN jest także wskazaniem do auto-HSCT wraz z napromienianiem całego ciała (TBI, *total body irradiation*) w ramach postępowania przygotowawczego do transplantacji [96].

Zakażenia wirusami zapalenia wątroby typów B i C

U chorych na DLBCL należy przed rozpoczęciem leczenia przeprowadzić kompleksową diagnostykę wirusologiczną, w tym przede wszystkim na obecność przebytego lub aktywnego zakażenia HCV i HBV [98]. W przypadku stwierdzenia przeciwciał anty-HCV chory powinien być skierowany na badania w celu pogłębienia diagnostyki wirusologicznej, w tym oceny wirerii i stopnia uszkodzenia wątroby. W przypadku nieprawidłowości w biochemicznej ocenie czynności wątroby zaleca się biopsję gruboigłową tego narządu, by między innymi wykluczyć marskość. Jest to szczególnie ważne u chorych, u których planuje się CTH w dużych

dawkach lub/i auto-HSCT, lub/i allo-HSCT [99]. O włączeniu leczenia przeciwwirusowego decydują typowe kryteria dotyczące leczenia infekcji HCV, tak jak w populacji bez NHL. Jeśli nie stwierdza się wskazań do leczenia przeciwwirusowego, to leczenie przeciwchłoniakowe należy przeprowadzić tak jak u osób bez tej infekcji. Ryzyko konsekwencji groźnych dla życia reaktywacji HCV i wirusowego zapalenia wątroby jest na tyle znikome, że nie powinno wpływać na decyzje o leczeniu przeciwnowotworowym. Trzeba jednak pamiętać o tym, że u osób z przebyłym zakażeniem może dojść do zwiększenia wirerii w okresach cyklicznych limfopenii w trakcie CTH. Po zakończeniu CTH zwykle następuje ponowny spadek wirerii, ale paradoksalnie może także wystąpić zapalenie wątroby w mechanizmie zależnym od rekonstrukcji immunologicznej (IRH, *immune reconstitution hepatitis*). Warto podkreślić, że zapalenie wątroby w mechanizmie IRH w przebiegu infekcji HCV rzadko ma przebieg groźny dla chorego i ryzyko tego powikłania nie powinno wpływać na decyzję o zastosowaniu CTH. Należy jednak pamiętać, że u chorych z przewlekłą infekcją HCV zwiększone jest ryzyko choroby wenokluzycznej wątroby po auto-HSCT [98, 100].

W przeciwieństwie do HCV przebyta lub przewlekła infekcja HBV stanowi czynnik ryzyka reaktywacji i związanej z nią śmiertelności u chorych leczonych z powodu NHL [101]. Dodatkowo w okresie regeneracji układu odpornościowego może dochodzić do masywnego niszczenia zakażonych wirusem hepatocytów. Stopień nasilenia objawów destrukcji wątroby jest proporcjonalny do wzrostu namnażania wirusa i w skrajnych przypadkach może doprowadzić do piorunującej niewydolności wątroby, obarczonej bardzo wysoką śmiertelnością. Dlatego profilaktykę przeciwwirusową powinno się rozważać rutynowo u chorych z przewlekłym zakażeniem HBV, a czas jej trwania obejmuje od 7 dni przed rozpoczęciem CTH do 6 miesięcy po jej zakończeniu [102, 103]. Przedłużenie tego leczenia można rozważyć u chorych z wysokim wyjściowym stężeniem HBV DNA, zdefiniowanym jako ponad 2×10^4 kopii/ml. U chorych bez wcześniejszego kontaktu z HBV należy rutynowo zalecać czynną immunizację przed rozpoczęciem leczenia, o ile wcześniej nie zostali zaszczepieni [98].

Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności

Chłoniaki, w tym przede wszystkim DLBCL, stanowią istotną przyczynę zgonów chorych z HIV. Częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się

chorobę zaawansowaną, występowanie objawów ogólnych, zajęcie lokalizacji pozawzrostkowych, w tym szpiku kostnego, OUN, jam ciała, szczęki, odbytnicy czy tkanek miękkich. Szczególnie trudny problem kliniczny stanowią chorzy na DLBCL z lokalizacją mózgową, która zwykle występuje w przebiegu głębokiej immunosupresji ($CD4+ < 50/mm^3$), często ze współistnieniem infekcji EBV, i wiąże się z bardzo niekorzystnym rokowaniem [104, 105]. Chłoniaki te zajmują typowo obszar mózgowo-rdzeniowy, bez lokalizacji układowych, dlatego w ich różnicowaniu należy brać pod uwagę przede wszystkim toksoplazmozę OUN, która jednak, w przeciwieństwie do DLBCL, daje obraz wielogniskowych zmian w tkance mózgowej. Od czasu wprowadzenia do leczenia wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) zmieniło się nie tylko podejście terapeutyczne, ale również rodzaj i przebieg kliniczny chłoniaków [106]. Obserwuje się, że u chorych poddawanych HAART lokalizacje pozawzrostkowe oraz obciążające czynniki prognostyczne oceniane według IPI występują rzadziej niż w erze przed leczeniem HAART. Ocenia się także, że u chorych poddawanych HAART rzadziej dochodzi do pierwotnego zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych. Chorzy poddawani HAART są w lepszym stanie ogólnym, co umożliwia przeprowadzenie leczenia przeciwchłoniakowego o wystarczającej intensywności dawki. Trudność prowadzenia chorych z tej grupy polega na właściwej profilaktyce i leczeniu ciężko przebiegających infekcji oportunistycznych, należących do typowego obrazu chorobowego infekcji HIV [98].

Bardzo ważnym czynnikiem rokowniczym u chorych leczonych z powodu NHL w przebiegu HIV, poza IPI, pozostaje wyjściowa liczba obwodowych limfocytów $CD4+$ i odpowiedź na leczenie antyretrowirusowe. Dlatego chorych na DLBCL z infekcją HIV należy leczyć, nie przerywając HAART, stosując należne schematy leczenia [98, 106, 107]. Schematy o zredukowanej intensywności należy rozważyć u chorych z liczbą komórek $CD4+$ poniżej $100/mm^3$ we krwi obwodowej. Szczególną uwagę trzeba poświęcić profilaktyce zmian w OUN i leczeniu dokanałowemu oraz terapii wspomagającej w trakcie CTH. Kwalifikacja chorych do wysokodawkowanej CTH wspomaganej auto-HSCT powinna się odbywać na podstawie kryteriów stosowanych w grupie chorych bez zakażenia HIV [98, 108].

Podsumowując, pacjentów z DLBCL z towarzyszącą infekcją HIV należy leczyć immunoche-

mioterapią oraz konsolidować auto-HSCT w sposób analogiczny jak chorych HIV-negatywnych. Z powodu wysokiego ryzyka infekcji leczenie należy prowadzić z zastosowaniem profilaktyki przeciwinfekcyjnej (kotrimoksazol, flukonazol, acyklowir) oraz czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów [39, 43].

Piśmiennictwo

1. Juszczynski P. Struktura genetyczna chłoniaków rozlanych z dużych komórek B: od mikromacierzy DNA do celowanej terapii. *Hematologia*. 2010; 1(1): 15–28.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375–2390, doi: [10.1182/blood-2016-01-643569](https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569), indexed in Pubmed: [26980727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980727/).
3. Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Fourth edition. IARC Press, Lyon 2008.
4. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene*. 2004; 23(38): 6524–6534, doi: [10.1038/sj.onc.1207843](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207843), indexed in Pubmed: [15322522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15322522/).
5. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood*. 2015; 126(20): 2265–2273, doi: [10.1182/blood-2015-04-537498](https://doi.org/10.1182/blood-2015-04-537498), indexed in Pubmed: [26405224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26405224/).
6. Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014; 2014(48): 130–144, doi: [10.1093/jncimonographs/igu013](https://doi.org/10.1093/jncimonographs/igu013), indexed in Pubmed: [25174034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25174034/).
7. Oyama T, Yamamoto K, Asano N, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(17): 5124–5132, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-06-2823](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2823), indexed in Pubmed: [17785567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17785567/).
8. Shimoyama Y, Asano N, Kojima M, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: diagnostic approach to a newly recognized clinicopathological entity. *Pathol Int*. 2009; 59(12): 835–843, doi: [10.1111/j.1440-1827.2009.02466.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2009.02466.x), indexed in Pubmed: [20021607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20021607/).
9. Melenotte C, Million M, Audoly G, et al. B-cell non-Hodgkin lymphoma linked to *Coxiella burnetii*. *Blood*. 2016; 127(1): 113–121, doi: [10.1182/blood-2015-04-639617](https://doi.org/10.1182/blood-2015-04-639617), indexed in Pubmed: [26463422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26463422/).
10. Abruzzo L, Rosales C, Medeiros L, et al. Epstein-Barr virus-positive B-cell lymphoproliferative disorders arising in immunodeficient patients previously treated with fludarabine for low-grade B-cell neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26(5): 630–636, doi: [10.1097/00000478-200205000-00009](https://doi.org/10.1097/00000478-200205000-00009).
11. Sohani AR, Ferry JA, Chang PS, et al. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma during therapy with alemtuzumab for T-cell prolymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010; 28(5): e69–e72, doi: [10.1200/JCO.2009.24.4194](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.4194), indexed in Pubmed: [19917859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917859/).
12. Jamroziak K, Tadmor T, Robak T, et al. Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia: updates on biology, clinical features and therapy. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(7): 1949–1958, doi: [10.3109/10428194.2014.979411](https://doi.org/10.3109/10428194.2014.979411), indexed in Pubmed: [25356923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25356923/).
13. Pasqualucci L, Neumeister P, Goossens T, et al. Hypermutation of multiple proto-oncogenes in B-cell diffuse large-cell lymphomas. *Nature*. 2001; 412(6844): 341–346, doi: [10.1038/35085588](https://doi.org/10.1038/35085588), indexed in Pubmed: [11460166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11460166/).
14. Klein U, Dalla-Favera R. Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8(1): 22–33, doi: [10.1038/nri2217](https://doi.org/10.1038/nri2217), indexed in Pubmed: [18097447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18097447/).
15. Ye BH, Lista F, Lo Coco F, et al. Alterations of a zinc finger-encoding gene, BCL6, in diffuse large-cell lymphoma. *Science*. 1993; 262(5134): 747–750, indexed in Pubmed: [8235596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8235596/).
16. Offit K, Louie DC, Parsa NZ, et al. BCL6 gene rearrangement and other cytogenetic abnormalities in diffuse large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1995; 20(1-2): 85–89, doi: [10.3109/10428199509054757](https://doi.org/10.3109/10428199509054757), indexed in Pubmed: [8750627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8750627/).
17. Offit K, Lo Coco F, Louie DC, et al. Rearrangement of the bcl-6 gene as a prognostic marker in diffuse large-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 1994; 331(2): 74–80, doi: [10.1056/NEJM199407143310202](https://doi.org/10.1056/NEJM199407143310202), indexed in Pubmed: [8208268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8208268/).
18. Volpe G, Vitolo U, Carbone A, et al. Molecular heterogeneity of B-lineage diffuse large cell lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 1996; 16(1): 21–30, doi: [10.1002/\(SICI\)1098-2264\(199605\)16:1<21::AID-GCC3>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2264(199605)16:1<21::AID-GCC3>3.0.CO;2-5), indexed in Pubmed: [9162193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9162193/).
19. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014; 11(1): 12–23, doi: [10.1038/nrclinonc.2013.197](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.197), indexed in Pubmed: [24217204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24217204/).
20. Davis RE, Ngo VuN, Lenz G, et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature*. 2010; 463(7277): 88–92, doi: [10.1038/nature08638](https://doi.org/10.1038/nature08638), indexed in Pubmed: [20054396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20054396/).
21. Ueda C, Nishikori M, Kitawaki T, et al. Coexistent rearrangements of c-MYC, BCL2, and BCL6 genes in a diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Hematol*. 2004; 79(1): 52–54, indexed in Pubmed: [14979479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14979479/).
22. Yunis JJ, Mayer MG, Arnesen MA, et al. bcl-2 and other genomic alterations in the prognosis of large-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 1989; 320(16): 1047–1054, doi: [10.1056/NEJM198904203201605](https://doi.org/10.1056/NEJM198904203201605), indexed in Pubmed: [2648153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2648153/).
23. Rosenthal A, Younes A. High grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6: double hit and triple hit lymphomas and double expressing lymphoma. *Blood Rev*. 2017; 31(2): 37–42, doi: [10.1016/j.blre.2016.09.004](https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.09.004), indexed in Pubmed: [27717585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717585/).
24. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein co-expression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood*. 2013; 121(20): 4021–31; quiz 4250, doi: [10.1182/blood-2012-10-460063](https://doi.org/10.1182/blood-2012-10-460063), indexed in Pubmed: [23449635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23449635/).
25. Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol*. 2014; 166(6): 891–901, doi: [10.1111/bjh.12982](https://doi.org/10.1111/bjh.12982), indexed in Pubmed: [24943107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24943107/).
26. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood*. 2014; 124(15): 2354–2361, doi: [10.1182/blood-2014-05-578963](https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-578963), indexed in Pubmed: [25161267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25161267/).
27. Sesques P, Johnson NA. Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6

- rearrangements. *Blood*. 2017; 129(3): 280–288, doi: [10.1182/blood-2016-02-636316](https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-636316), indexed in Pubmed: [27821509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27821509/).
28. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000; 403(6769): 503–511, doi: [10.1038/35000501](https://doi.org/10.1038/35000501), indexed in Pubmed: [10676951](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10676951/).
 29. Lenz G, Wright GW, Emre NC, et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105(36): 13520–13525, doi: [10.1073/pnas.0804295105](https://doi.org/10.1073/pnas.0804295105), indexed in Pubmed: [18765795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18765795/).
 30. Wright G, Tan B, Rosenwald A, et al. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100(17): 9991–9996, doi: [10.1073/pnas.1732008100](https://doi.org/10.1073/pnas.1732008100), indexed in Pubmed: [12900505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12900505/).
 31. Compagno M, Lim WK, Grunn A, et al. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF-kappaB in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature*. 2009; 459(7247): 717–721, doi: [10.1038/nature07968](https://doi.org/10.1038/nature07968), indexed in Pubmed: [19412164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19412164/).
 32. Davis RE, Brown KD, Siebenlist U, et al. Constitutive nuclear factor kappaB activity is required for survival of activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma cells. *J Exp Med*. 2001; 194(12): 1861–1874, indexed in Pubmed: [11748286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11748286/).
 33. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med*. 2003; 198(6): 851–862, doi: [10.1084/jem.20031074](https://doi.org/10.1084/jem.20031074), indexed in Pubmed: [12975453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12975453/).
 34. Alcoceba M, Sebastián E, Marín L, et al. HLA specificities are related to development and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2013; 122(8): 1448–1454, doi: [10.1182/blood-2013-02-483420](https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-483420), indexed in Pubmed: [23843497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23843497/).
 35. Cerhan JR, Berndt SI, Vijai J, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for diffuse large B cell lymphoma. *Nat Genet*. 2014; 46(11): 1233–1238, doi: [10.1038/ng.3105](https://doi.org/10.1038/ng.3105), indexed in Pubmed: [25261932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25261932/).
 36. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group, Eastern Cooperative Oncology Group, European Mantle Cell Lymphoma Consortium, Italian Lymphoma Foundation, European Organisation for Research, Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group, Grupo Español de Médula Ósea, German High-Grade Lymphoma Study Group, German Hodgkin's Study Group, Japanese Lymphoma Study Group, Lymphoma Study Association, NCIC Clinical Trials Group, Nordic Lymphoma Study Group, Southwest Oncology Group, United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32(27): 3059–3068, doi: [10.1200/JCO.2013.54.8800](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800), indexed in Pubmed: [25113753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113753/).
 37. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2011; 29(11): 1452–1457, doi: [10.1200/JCO.2010.33.3419](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.3419), indexed in Pubmed: [21383296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21383296/).
 38. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014; 32(27): 3048–3058, doi: [10.1200/JCO.2013.53.5229](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.5229), indexed in Pubmed: [25113771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113771/).
 39. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26(Suppl 5): v116–v125, doi: [10.1093/annonc/mdv304](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv304), indexed in Pubmed: [26314773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26314773/).
 40. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*. 2013; 122(1): 61–67, doi: [10.1182/blood-2012-12-473389](https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-473389), indexed in Pubmed: [23660958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23660958/).
 41. Giebel S. Profilaktyka i leczenie zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w nowotworach układu chłonnego. *Hematologia*. 2010; 1(4): 352–358.
 42. Prochorec-Sobieszek M. Pułapki w diagnostyce chłoniaków z komórek B. *Hematologia*. 2010; 1(4): 271–279.
 43. Chaganti S, Illidge T, Barrington S, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2016; 174(1): 43–56, doi: [10.1111/bjh.14136](https://doi.org/10.1111/bjh.14136), indexed in Pubmed: [27196701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27196701/).
 44. Cheng CL, O'Connor S. T cell-rich lymphoid infiltrates with large B cells: a review of key entities and diagnostic approach. *J Clin Pathol*. 2017; 70(3): 187–201, doi: [10.1136/jclinpath-2016-204065](https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-204065), indexed in Pubmed: [27895166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27895166/).
 45. Choi WWL, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(17): 5494–5502, doi: [10.1158/1078-0432.ccr-09-0113](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-0113), indexed in Pubmed: [19706817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19706817/).
 46. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004; 103(1): 275–282, doi: [10.1182/blood-2003-05-1545](https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1545), indexed in Pubmed: [14504078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14504078/).
 47. Abramson JS. T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: biology, diagnosis, and management. *Oncologist*. 2006; 11(4): 384–392, doi: [10.1634/theoncologist.11-4-384](https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-4-384), indexed in Pubmed: [16614234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16614234/).
 48. Booman M, Szuhai K, Rosenwald A, et al. Genomic alterations and gene expression in primary diffuse large B-cell lymphomas of immune-privileged sites: the importance of apoptosis and immunomodulatory pathways. *J Pathol*. 2008; 216(2): 209–217, doi: [10.1002/path.2399](https://doi.org/10.1002/path.2399), indexed in Pubmed: [18729069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18729069/).
 49. Booman M, Douwes J, Glas AM, et al. Mechanisms and effects of loss of human leukocyte antigen class II expression in immune-privileged site-associated B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(9): 2698–2705, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-05-2617](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2617), indexed in Pubmed: [16675561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16675561/).
 50. Jordanova ES, Riemersma SA, Philippo K, et al. Hemizygous deletions in the HLA region account for loss of heterozygosity in the majority of diffuse large B-cell lymphomas of the testis and the central nervous system. *Genes Chromosomes Cancer*. 2002; 35(1): 38–48, doi: [10.1002/gcc.10093](https://doi.org/10.1002/gcc.10093), indexed in Pubmed: [12203788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12203788/).
 51. Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016; 91(10): 1052–1055, doi: [10.1002/ajh.24462](https://doi.org/10.1002/ajh.24462), indexed in Pubmed: [27650702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27650702/).
 52. Castillo JJ, Beltran BE, Miranda RN, et al. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016; 91(5): 529–537, doi: [10.1002/ajh.24370](https://doi.org/10.1002/ajh.24370), indexed in Pubmed: [27093913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27093913/).
 53. Pelosi E, Penna D, Douroukas A, et al. Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: results from a large multicentre study. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 55(4): 469–475, indexed in Pubmed: [21150862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21150862/).

54. International non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993; 329(14): 987–994, doi: [10.1056/NEJM199309303291402](https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291402), indexed in Pubmed: 8141877.
55. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010; 28(14): 2373–2380, doi: [10.1200/JCO.2009.26.2493](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2493), indexed in Pubmed: 20385988.
56. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 2007; 109(5): 1857–1861, doi: [10.1182/blood-2006-08-038257](https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-038257), indexed in Pubmed: 17105812.
57. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood.* 2013; 123(6): 837–842, doi: [10.1182/blood-2013-09-524108](https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-524108).
58. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc.* 1968; 16(5): 622–626, indexed in Pubmed: 5646906.
59. Miller MD, Paradis C, Houck P, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: Application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Research.* 1992; 41(3): 237–248, doi: [10.1016/0165-1781\(92\)90005-n](https://doi.org/10.1016/0165-1781(92)90005-n).
60. Diem S, Ess S, Cerny Th, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients: a retrospective analysis. *Eur J Intern Med.* 2014; 25(6): 577–582, doi: [10.1016/j.ejim.2014.05.001](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.05.001), indexed in Pubmed: 24881010.
61. McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, et al. Hydroxyldaunomycin (adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer.* 1976; 38(4): 1484–1493, doi: [10.1002/1097-0142\(197610\)38:4<1484::aid-cncr2820380407>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197610)38:4<1484::aid-cncr2820380407>3.0.co;2-i).
62. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993; 328(14): 1002–1006, doi: [10.1056/NEJM199304083281404](https://doi.org/10.1056/NEJM199304083281404), indexed in Pubmed: 7680764.
63. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004; 104(3): 634–641, doi: [10.1182/blood-2003-06-2095](https://doi.org/10.1182/blood-2003-06-2095), indexed in Pubmed: 15016643.
64. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004; 104(3): 626–633, doi: [10.1182/blood-2003-06-2094](https://doi.org/10.1182/blood-2003-06-2094), indexed in Pubmed: 14982884.
65. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002; 346(4): 235–242, doi: [10.1056/NEJMoa011795](https://doi.org/10.1056/NEJMoa011795), indexed in Pubmed: 11807147.
66. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005; 23(18): 4117–4126, doi: [10.1200/JCO.2005.09.131](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.131), indexed in Pubmed: 15867204.
67. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010; 116(12): 2040–2045, doi: [10.1182/blood-2010-03-276246](https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-276246), indexed in Pubmed: 20548096.
68. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006; 7(5): 379–391, doi: [10.1016/s1470-2045\(06\)70664-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(06)70664-7).
69. Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(6): 525–533, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70122-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70122-0), indexed in Pubmed: 23578722.
70. Cunningham D, Hawkes E, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *The Lancet.* 2013; 381(9880): 1817–1826, doi: [10.1016/s0140-6736\(13\)60313-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60313-x).
71. Récher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011; 378(9806): 1858–1867, doi: [10.1016/s0140-6736\(11\)61040-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61040-4).
72. Greb A, Bohlius J, Schiefer D, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1): CD004024, doi: [10.1002/14651858.CD004024.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004024.pub2), indexed in Pubmed: 18254036.
73. Epperla N, Hamadani M. Hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell and follicular lymphoma: current controversies and advances. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.hemonc.2017.05.004](https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.004), indexed in Pubmed: 28633038.
74. Lai C, Roschewski M, Melani C. MYC gene rearrangement in diffuse large B-cell lymphoma does not confer a worse prognosis following dose-adjusted EPOCH-R. *Leuk Lymphoma.* 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1080/10428194.2017.1339882](https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1339882), indexed in Pubmed: 28641474.
75. Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol.* 2008; 26(16): 2717–2724, doi: [10.1200/jco.2007.13.1391](https://doi.org/10.1200/jco.2007.13.1391), indexed in Pubmed: 18378569.
76. Wilson WH, Jung SH, Porcu P, et al. Cancer Leukemia Group B. A cancer and leukemia group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica.* 2012; 97(5): 758–765, doi: [10.3324/haematol.2011.056531](https://doi.org/10.3324/haematol.2011.056531), indexed in Pubmed: 22133772.
77. Vellenga E, van Putten WLJ, van't Veer MB, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood.* 2008; 111(2): 537–543, doi: [10.1182/blood-2007-08-108415](https://doi.org/10.1182/blood-2007-08-108415), indexed in Pubmed: 17971487.
78. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma

- in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010; 28(27): 4184–4190, doi: [10.1200/JCO.2010.28.1618](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1618), indexed in Pubmed: 20660832.
79. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30(36): 4462–4469, doi: [10.1200/JCO.2012.41.9416](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.9416), indexed in Pubmed: 23091101.
 80. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, et al. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. *J Clin Oncol.* 2011; 29(31): 4079–4087, doi: [10.1200/JCO.2011.35.4423](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.4423), indexed in Pubmed: 21947824.
 81. Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG, et al. Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2004; 103(3): 777–783, doi: [10.1182/blood-2003-04-1257](https://doi.org/10.1182/blood-2003-04-1257), indexed in Pubmed: 12907446.
 82. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2004; 103(10): 3684–3688, doi: [10.1182/blood-2003-11-3911](https://doi.org/10.1182/blood-2003-11-3911), indexed in Pubmed: 14739217.
 83. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol.* 2014; 32(31): 3490–3496, doi: [10.1200/JCO.2013.53.9593](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.9593), indexed in Pubmed: 25267740.
 84. Fruchart C, Tilly H, Morschhauser F, et al. Upfront consolidation combining yttrium-90 ibritumomab tiuxetan and high-dose therapy with stem cell transplantation in poor-risk patients with diffuse large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(12): 1905–1911, doi: [10.1016/j.bbmt.2014.07.024](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.07.024), indexed in Pubmed: 25072780.
 85. Briones J, Novelli S, Garcia-Marco JA, et al. Autologous stem cell transplantation after conditioning with yttrium-90 ibritumomab tiuxetan plus BEAM in refractory non-Hodgkin diffuse large B-cell lymphoma: results of a prospective, multicenter, phase II clinical trial. *Haematologica.* 2014; 99(3): 505–510, doi: [10.3324/haematol.2013.093450](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.093450), indexed in Pubmed: 24162789.
 86. Shimoni A, Avivi I, Rowe JM, et al. A randomized study comparing yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) and high-dose BEAM chemotherapy versus BEAM alone as the conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with aggressive lymphoma. *Cancer.* 2012; 118(19): 4706–4714, doi: [10.1002/cncr.27418](https://doi.org/10.1002/cncr.27418), indexed in Pubmed: 22252613.
 87. van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol.* 2011; 29(10): 1342–1348, doi: [10.1200/JCO.2010.30.2596](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.2596), indexed in Pubmed: 21321299.
 88. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica.* 2013; 98(11): 1726–1731, doi: [10.3324/haematol.2013.090597](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.090597), indexed in Pubmed: 23753028.
 89. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(7): 696–706, doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70212-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70212-7), indexed in Pubmed: 22652183.
 90. Dunleavy K, Roschewski M, Wilson WH. Precision treatment of distinct molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma: ascribing treatment based on the molecular phenotype. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(20): 5182–5193, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-0497](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0497), indexed in Pubmed: 25320368.
 91. Bacher U, Klyuchnikov E, Le-Rademacher J, et al. Lymphoma Working Committee of the CIBMTR. Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? *Blood.* 2012; 120(20): 4256–4262, doi: [10.1182/blood-2012-06-436725](https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-436725), indexed in Pubmed: 23007405.
 92. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, et al. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013; 87(2): 146–171, doi: [10.1016/j.critrevonc.2012.12.009](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.12.009), indexed in Pubmed: 23375551.
 93. Chiappella A, Castellino A, Nicolosi M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: standard treatment and new perspectives. *Expert Rev Hematol.* 2017; 10(4): 289–297, doi: [10.1080/17474086.2017.1305264](https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1305264), indexed in Pubmed: 28290728.
 94. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12(5): 460–468, doi: [10.1016/s1470-2045\(11\)70069-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70069-9).
 95. Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol.* 2011; 12(13): 1258–1266, doi: [10.1016/s1470-2045\(11\)70140-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70140-1).
 96. Dzieńczenia J, Wróbel T. Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego. *Hematologia.* 2013; 4(1): 7–14.
 97. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, et al. ESMO Guidelines Committee. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27(Suppl 5): v91–v102, doi: [10.1093/annonc/mdw175](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw175), indexed in Pubmed: 27377716.
 98. Kalinka-Warzocha E. Leczenie chorych z chłoniakami i współistniejącym zakażeniem HCV, HBV lub HIV. *Hematologia.* 2010; 1(24): 296–305.
 99. Turner NC, Dusheiko G, Jones A. Hepatitis C and B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2003; 14(9): 1341–1345, indexed in Pubmed: 12954572.
 100. Frickhofen N, Wiesneth M, Jainta C, et al. Hepatitis C virus infection is a risk factor for liver failure from veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Blood.* 1994; 83(7): 1998–2004, indexed in Pubmed: 7511444.
 101. Seto WK, Chan TSY, Hwang YY, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2014; 32(33): 3736–3743, doi: [10.1200/JCO.2014.56.7081](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.7081), indexed in Pubmed: 25287829.
 102. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007; 45(2): 507–539, doi: [10.1002/hep.21513](https://doi.org/10.1002/hep.21513), indexed in Pubmed: 17256718.
 103. Lok ASF, Ward JW, Perrillo RP, et al. Reactivation of hepatitis B during immunosuppressive therapy: potentially fatal yet preventable. *Ann Intern Med.* 2012; 156(10): 743–745, doi: [10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00013](https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00013), indexed in Pubmed: 22586011.
 104. Sarker D, Thirlwell C, Nelson M, et al. Leptomeningeal disease in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *AIDS.* 2003; 17(6):

- 861–865, doi: [10.1097/01.aids.0000050863.71999.f8](https://doi.org/10.1097/01.aids.0000050863.71999.f8), indexed in Pubmed: [12660533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12660533/).
105. Desai J, Mitnick R, Henry D, et al. Patterns of central nervous system recurrence in patients with systemic human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 1999; 86(9): 1840–1847, doi: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19991101\)86:9<1840::aid-cncr28>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19991101)86:9<1840::aid-cncr28>3.0.co;2-c).
106. Coutinho R, Pria AD, Gandhi S, et al. HIV status does not impair the outcome of patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the cART era. *AIDS*. 2014; 28(5): 689–697, doi: [10.1097/QAD.000000000000133](https://doi.org/10.1097/QAD.000000000000133), indexed in Pubmed: [24418826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24418826/).
107. Boué F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006; 24(25): 4123–4128, doi: [10.1200/JCO.2005.05.4684](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.4684), indexed in Pubmed: [16896005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16896005/).
108. Diez-Martin JL, Balsalobre P, Re A, et al. Comparable survival between HIV+ and HIV– non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2009; 113(23): 6011–6014, doi: [10.1182/blood-2008-12-195388](https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-195388).