

Czy należy stosować radioterapię w nieziarniczym rozlanym chłoniaku z dużych komórek B? Głos na tak

Renata Zaucha

Should we use radiotherapy in DLBCL? Vote for YES

Rola radioterapii w leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B nie została dokładnie zdefiniowana. Podstawową metodą leczenia jest, niezależnie od stopnia zaawansowania i obecności czynników ryzyka, skojarzona chemioimmunoterapia składająca się ze schematu CHOP z rytuksymabem. W pracy przedstawiono dotychczasowy stan wiedzy, na podstawie którego opracowano zalecenia postępowania.

Wstęp

Podstawową metodą leczenia jednego z częściej rozpoznawanych typów chłoniaków niehodgkinowskich (NHL), jakim jest chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL), jest obecnie skojarzona chemioimmunoterapia. Natomiast rola radioterapii nie została dokładnie zdefiniowana i od wielu lat pozostaje tematem niekończących się dyskusji [1]. W Polsce DLBCL stanowi 30–35% wszystkich rozpoznań NHL. Biorąc pod uwagę stały wzrost zachorowalności na chłoniaki, ustalenie standardów postępowania nabiera szczególnego znaczenia. Najważniejszym czynnikiem przy wyborze optymalnego sposobu terapii w DLBCL jest, tak jak i w innych chorobach nowotworowych, właściwe rozpoznanie typu histopatologicznego oraz ustalenie stopnia zaawansowania. W dobie niemal rutynowego wykonywania badania PET/CT migracja stopnia zaawansowania sięga 20–40% [2]. Niewłaściwa kwalifikacja chorych do grupy wczesnego lub zaawansowanego stadium choroby może być jedną z przyczyn rozbieżności wyników leczenia DLBCL uzyskiwanych przez różne zespoły badawcze przed erą PET/CT. Oprócz stopnia zaawansowania choroby na wyniki leczenia mają

wpływ także inne czynniki, jak wiek, stan sprawności, stężenie LDH oraz liczba ognisk pozawęzłowych, które składają się na międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) [3, 4]. Dodatkowo zidentyfikowano cechy molekularne, dzięki którym wyróżniono trzy typy DLBCL: pierwotne chłoniaki z komórek B śródpiersia, GCB (*germinal center B cell*) oraz ABC (*activated B cell*) o znacząco różnym rokowaniu, wyrażonym pięcioletnim przeżyciem ogólnym (OS), wynoszącym odpowiednio 64%, 59% i 30% [5]. Inne cechy molekularne, jak ekspresja kinazy ALK, Ki67, Myc, Bcl2, wprawdzie mają znaczenie rokownicze, jednak jak dotąd nie wpływają na rodzaj terapii.

Pomimo niezaprzeczalnego postępu w leczeniu DLBCL udział pięcioletnich przeżyć ogólnych wynosi w tej chorobie około 50%. Niezależnie od stopnia zaawansowania i obecności bądź braku cechy „bulky” standardowym leczeniem jest wspomniana wcześniej skojarzona chemioimmunoterapia, najczęściej według schematu CHOP z rytuksymabem. Natomiast radioterapia bywa stosowana w zależności od preferencji ośrodka. A trzeba podkreślić, że w przypadku niepowodzenia najczęstszą lokalizacją wznów jest ognisko pierwotne, zwłaszcza u chorych z dużymi zmianami guzowo-węzłowymi.

Doświadczenia z wykorzystywaniem promieniowania jonizującego w chłoniakach rozpoczęto z chwilą odkrycia promieni X na początku XX wieku. Skuteczność dawek nawet tak niskich jak 1 Gy oraz wysoki udział całkowitych remisji po konwencjonalnie frakcjonowanych dawkach całkowitych wynoszących 20–40 Gy sugerowały wysoką skuteczność tej metody, chociaż badania na liniach komórkowych chłonia-

Tabela I. W ospektywnych oceniających rolę radioterapii w leczeniu skojarzonym DLBCL przed „erą” rytuksymabu

Badanie (n chorych)	Leczenie	Obiektywne odpowiedzi	Wyniki
SWOG 8736 (n = 401)	3 × CHOP + IFRT vs 8 × CHOP	75% vs 73%	EFS 76% vs 67% (p = 0,003) OS 82% vs 74% (p = 0,02)
GELA LNH 9301 (n = 647)	3 × CHOP + IFRT vs 6 × ACVBP	93% vs 95%	EFS 74% vs 82% (p < 0,001) OS 81% vs 90% (p = 0,001)
ECOG 1484 (n = 353)	8 × CHOP + IFRT vs 8 × CHOP	NR	EFS 69% vs 53% OS 87% vs 73%
GELA LNH 9304 (n = 576)	4 × CHOP +IFRT vs 4 × CHOP	91% vs 92%	EFS 61% vs 64% OS 72% vs 68%

CHOP — chemioterapia z udziałem cyklofosfamid, adriamycyny, winkrystyny i prednizonu; IFRT — napromienianie okolic pierwotnie zajętych; EFS — czas przeżycia wolnego od niepowodzenia; OS — czas przeżycia ogólnego; NR — nie podano

ków wykazywały ich zróżnicowaną promieniowrażliwość i brak zależności od dawki całkowitej. W ostatnich latach odkryto możliwość zwiększenia wrażliwości komórek chłoniaków na promieniowanie jonizujące przez wcześniejsze lub równoczesne podanie rytuksymabu [6]. Wydaje się, że w NHL tak jak w innych promieniowrażliwych nowotworach złośliwych szansa na uzyskanie remisji i kontroli miejscowej zależy od dawki biologicznej, objętości napromienianej masy guzowo-węzłowej oraz rodzaju odpowiedzi na chemioterapię (o ile była podawana). Istotnie, w literaturze opisywano stosowanie dawek całkowitych w zakresie od 20 do 70 Gy. Napromienianie guzów o średnicy ponad 10 cm wiązało się z 97-procentowym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej remisji po dawce całkowitej \geq 40 Gy w przeciwieństwie do około 80-procentowego prawdopodobieństwa przy niższych dawkach [7–12]. Tak więc na podstawie dostępnego piśmiennictwa dawkę 30 do 39 Gy można uznać za biologiczną dawkę efektywną.

DLBCL we wczesnych stopniach zaawansowania

Pierwsze doniesienia na temat skuteczności radioterapii we wczesnych stopniach zaawansowania chłoniaków pochodzą z lat 80. W I i II stopniu udział całkowitych remisji uzyskanych pod wpływem wyłącznego napromieniania wynosił 80–95%, a pięcioletni czas wolny od wznowy — 35–50%. Ponieważ leczenie skojarzone z chemioterapią (początkowo CVP) przyniosło poprawę wyników, udokumentowaną w dwóch badaniach prospektywnych, zrezygnowano z wyłącznej radioterapii nawet w bardzo wczesnych stadiach choroby [13–15]. Kolejne lata przyniosły intensyfikację chemioterapii w postaci dodania do istniejących schematów antracyklin, w związku z czym następne badania zaprojektowano w celu oceny, czy konsolidujące napromienianie po bardziej skutecznej indukcyjnej chemioterapii w dalszym ciągu poprawia wyniki leczenia. Innymi słowy, czy poprawa kontroli miejscowej przełoży się na zmniejszenie ryzyka niepowodzenia terapii. Aby odpowiedzieć na takie pytanie, należałoby porównać wyniki leczenia z udziałem lub bez udziału radioterapii w grupach chorych otrzymujących identyczne leczenie systemowe. Niestety, spośród

przeprowadzonych prospektywnych badań klinicznych z losowym doborem chorych przed „erą rytuksymabu” tylko jedno (ECOG 1484) zostało zaprojektowane optymalnie, co bardzo utrudnia interpretację wyników (tab. I) [16–19].

Badanie GELA 93-4 byłoby bliskie ideału, gdyby nie to, że randomizacją do obserwacji lub napromieniania niską dawką (30 Gy) objęto wyłącznie chorych z całkowitą remisją, a w przypadku częściowej remisji zawsze stosowano napromienianie dawką wyższą (40 Gy) [17, 19]. W badaniu ECOG 1484 pomimo znamiennej większej liczby chorych z cechą „bulky” czas przeżycia wolnego od choroby (DFS) w ramieniu z leczeniem skojarzonym był istotnie lepszy. Nie wykazano, aby napromienianie dawką 30 Gy chorych z całkowitą remisją (CR) po chemioterapii poprawiało wyniki leczenia. Natomiast podanie 40 Gy spowodowało konwersję do CR u 31% chorych z częściową remisją (PR) po chemioterapii. W grupie leczonej w sposób skojarzony sześciolateńni DFS wynosił 73% w porównaniu z 56% w grupie leczonych chemioterapią, a wznowy miejscowe stwierdzono u 4% chorych w porównaniu z 16%. Więcej zgonów bez nawrotu choroby zanotowano w grupie otrzymującej wyłączną chemioterapię. W badaniu GELA 93-4 po 7 latach obserwacji nie wykazano korzyści z dodatkowego napromieniania poza zmniejszeniem ryzyka wznowy miejscowej z 18% do 6%. Schemat pozostałych badań pozwolił na ocenę, czy zastosowanie radioterapii umożliwi podanie mniejszej liczby cykli chemioterapii, a tym samym zmniejszenie toksyczności — głównie kardiologicznej zależnej od antracyklin. Wprawdzie konsolidujące napromienianie istotnie zmniejszało ryzyko wznowy miejscowej (28% w porównaniu z 62% w badaniu GELA 93-1), lecz niestety, suboptymalne leczenie systemowe spowodowało pogorszenie wyników. W badaniu SWOG 8736 porównano 8 cykli CHOP z 3 cyklami CHOP oraz radioterapią (40 lub 50 Gy zależnie od odpowiedzi na chemioterapię) u chorych na agresywne chłoniaki, wśród których 75% stanowiły DLBCL w I stopniu zaawansowania, bez cechy „bulky”. Po pięciu latach obserwacji stwierdzono przewagę leczenia skojarzonego, jednak po dłuższym okresie obserwacji zaobserwowano w tej grupie więcej niepowodzeń niż w grupie leczonej wyłącznie chemiote-

rapia. Zysk z radioterapii wykazano natomiast w DLBCL żołądka, w badaniu IELSG 4, niestety, przedwcześnie zakończonym z powodu słabej rekrutacji [20]. Wydaje się, że dla optymalnej kontroli choroby nie wystarczy podanie 3 cykli chemioterapii, poza nielicznymi przypadkami o najlepszym rokowaniu.

Chemioterapia z rytuksymabem

Dodanie rytuksymabu do chemioterapii znacząco zmieniło wyniki leczenia DLBCL. Niestety, przeprowadzone dotychczas prospektywne badania randomizowane nie pozwalają na stwierdzenie, czy rytuksymab na tyle poprawia skuteczność chemioterapii, by całkowicie eliminować potrzebę napromieniania, czy może na tyle zwiększa skuteczność radioterapii, że można ograniczyć liczbę cykli, a tym samym toksyczność chemioterapii. W badaniu II fazy SWOG 0014 u chorych z DLBCL w I stopniu zaawansowania i IPI ≥ 1 lub w II stopniu zaawansowania, ale bez cechy „bulky” stosowano 3 cykle R-CHOP i napromienianie okolic pierwotnie zajętych, podobnie jak w ramieniu skojarzonym we wcześniej przeprowadzonym badaniu SWOG 8736. Porównując wyniki tych badań, widać wyraźny zysk z leczenia skojarzonego w odniesieniu do czteroletniego czasu wolnego od progresji (PFS) — 88% w porównaniu z 78% [21, 22]. Podobnie w innej retrospektywnej analizie z MD Anderson Cancer Center przeprowadzonej w grupie 469 chorych na agresywne chłoniaki (59% z cechą „bulky”) wyniki leczenia były znamienne lepsze w grupie otrzymującej konsolidującą radioterapię. W stopniu zaawansowania I i II 5-letni PFS i 5-letni OS w grupie z radioterapią i bez radioterapii wyniosły odpowiednio 82% vs 68% ($p = 0,0003$) oraz 92% vs 73% ($p = 0,003$), a w stopniu III i IV 76% vs 55% ($p = 0,0007$), oraz 89% vs 66% ($p = 0,008$). Należy zaznaczyć, że korzyść dotyczyła wszystkich chorych, niezależnie od obecności bądź braku cechy „bulky”. Sześć do ośmiu cykli R-CHOP z uzupełniającym napromienianiem śródpiersia zawsze stwarza obawy o kardiotoxyczność. Na podstawie analizy SEER w grupie 15 454 chorych na DLBCL w I i II stopniu zaawansowania, których leczono w sposób skojarzony (49%) lub bez udziału radioterapii (61%), przeżycia ogólne i zależne od chłoniaka były znamienne lepsze w grupie napromienianej, zgonów z przyczyn kardiologicznych było w tej grupie istotnie mniej, a korzyść utrzymywała się nawet po 15 latach obserwacji [23]. Oczywiście przedstawione wyniki należy przyjmować z dużą ostrożnością ze względu na retrospektywny charakter badań. Znależenie czynników predykcyjnych zapewne pozwoliłoby rozwiązać obecne wątpliwości, ale ani badanie PET/CT, ani zidentyfikowane dotychczas czynniki molekularne nie zostały zweryfikowane w prospektywnych próbach klinicznych. Nie ma obecnie wątpliwości, że dodatni wynik PET wskazuje na potrzebę intensyfikacji leczenia, na przykład w postaci zastosowania radioterapii. Negatywne wyniki badania PET/CT po

zakończonym leczeniu systemowym najczęściej są interpretowane jako całkowita odpowiedź metaboliczna, która zwalnia z obowiązku dalszego leczenia. Biorąc pod uwagę subiektywizm w interpretacji wyników PET i niekwestionowaną, obecnie daleką od stuprocentowej czułość badania, może właśnie takich chorych należałoby kwalifikować do konsolidującej radioterapii [24, 25]. Doskonały efekt leczenia systemowego wskazuje bowiem na potencjalną dalszą korzyść z intensyfikacji leczenia miejscowego, zwłaszcza w przypadku wyjściowo dużej masy guza i wysokiego ryzyka przetrwałej choroby mikroskopowej. Ryzyko wznowy w obszarze „bulky” po wyłącznej chemioterapii wynosi około 40%. W przypadku przetrwałej masy PET-dodatniej do wznowy dochodzi u 87% chorych leczonych chemioterapią w porównaniu z 11% po leczeniu skojarzonym [26].

Pewne nadzieje wiąże się z wykorzystaniem tak zwanej wczesnej oceny odpowiedzi badaniem PET/CT. W przypadku wczesnego PET/CT wskazującego na CR pięcioletnie PFS i OS po leczeniu bez udziału lub z udziałem radioterapii wynoszą odpowiednio 71% vs 85% i 78% vs 90%, a w przypadku pozytywnego wyniku wczesnego PET/CT — 52% vs 82% i 51% vs 80% [27, 28].

Wobec braku wyników badań randomizowanych we wczesnym DLBCL po leczeniu systemowym R-CHOP lub podobnym zasadne wydaje się stosowanie konsolidującej radioterapii w dawce 30 Gy przy konwencjonalnym frakcjonowaniu, nawet w przypadku negatywnego wyniku badania PET/CT.

DLBCL w stopniu III i IV

W przypadku choroby zaawansowanej ryzyko uogólnionej wznowy znacznie przewyższa ryzyko niepowodzenia na przykład w obszarze największych zmian guzowo-węzłowych. Dlatego najważniejsze jest właściwe leczenie systemowe z zastosowaniem rytuksymabu lub, w uzasadnionych przypadkach, wysokodawkowej chemioterapii z autologiczną transplantacją komórek hematopoetycznych. Natomiast rola radioterapii jest marginalna. Wpływ napromieniania zmian resztkowych po leczeniu systemowym bez rytuksymabu u chorych z guzami > 10 cm oceniono w kilku prospektywnych i retrospektywnych badaniach [29–33], a po leczeniu R-CHOP w trzech retrospektywnych badaniach z MDACC i Duke University oraz Emory University [34–36]. We wszystkich wykazano korzyść z radioterapii w odniesieniu do pięcioletniej kontroli miejscowej, czasu do progresji, a także w odniesieniu do ogólnego czasu przeżycia. W przypadku cechy „bulky”, zwłaszcza w przypadku PET/CT dodatniego wyniku po leczeniu systemowym zalecano najczęściej dawkę 40 Gy, chociaż w badaniu Dorth i wsp. rozpiętość dawki wahała się od 15 do 45 Gy [36]. W przypadku chorych z cechą „bulky”, u których uzyskano całkowitą odpowiedź metaboliczną w badaniu PET/CT po leczeniu systemowym R-CHOP lub podobnym, wydaje się

zasadne stosowanie dawki 30–40 Gy ze względu na dużą objętość tkanek zdrowych w objętości tarczowej i większe ryzyko toksyczności po intensywnym leczeniu systemowym. Radioterapię stosowano standardowo u wszystkich chorych z cechą „bulky” w badaniu MInT, które dowiodło, że leczenie z udziałem rytuksymabu nie niweluje znamienne-go, niekorzystnego wpływu tego czynnika na rokowanie [37]. Niezwykle ważnym zagadnieniem jest czas, w którym należy rozpocząć radioterapię po leczeniu systemowym. Niestety nie ma żadnych dowodów naukowych, które upoważniałyby do formułowania zasad postępowania. Wydaje się jednak, że napromienianie powinno być wdrożone nie później niż trzy tygodnie po ostatnim cyklu chemioterapii. Opóźnienie momentu rozpoczęcia radioterapii usprawiedliwia wyłącznie utrzymywanie się powikłań po leczeniu systemowym. W przypadku wyników PET/CT dodatnich po R-CHOP ryzyko niepowodzenia leczenia jest bardzo wysokie. W takich sytuacjach najczęściej rozważana jest intensyfikacja leczenia systemowego z autologiczną transplantacją komórek hematopoetycznych. Dotyczy to zwłaszcza chorych, u których udaje się uzyskać remisję po leczeniu ratunkowym. Wydaje się jednak, że w przypadkach chemoopornych uzasadnione jest także napromienianie PET-dodatnich zmian resztkowych, ponieważ niemal wszystkie niepowodzenia leczenia stwierdzano właśnie w okolicach przetrwałych, aktywnych metabolicznie zmian [24, 25, 28]. W niewielkich badaniach [36] wykazano, że w takich sytuacjach radioterapia w dawce nie mniejszej niż 40 Gy pozwala na uzyskanie pięcioletnich EFS i OS wynoszących 65% i 73%. Rola radioterapii jako konsolidacji po leczeniu wysokodawkowanym z autotransplantacją komórek hematopoetycznych jest niejasna. Chociaż nie przeprowadzono w tej dziedzinie żadnych badań prospektywnych, wydaje się, że jest tutaj miejsce dla radioterapii, ponieważ 60–80% wznów dotyczy okolic przetrwałych, zwłaszcza masywnych zmian [38–41]. Oczywiście przy planowaniu napromienianej objętości, dawki całkowitej, momentu wdrożenia leczenia — przed czy po auto-HSCT — trzeba uwzględnić dalsze plany terapeutyczne, np. ustalenie obszaru napromieniania (czy będzie stosowane napromienianie całego ciała), przebyłą radioterapię, a także choroby współistniejące, zaawansowanie nowotworu i stan ogólny chorego. Preferowana jest radioterapia przed auto-HSCT, aby niepotrzebnie nie napromieniać przeszczepionych komórek hematopoetycznych.

Radioterapia w innych sytuacjach klinicznych

Napromienianie ma zastosowanie w pierwotnych DLBCL-ach ośrodkowego układu nerwowego, jąder, piersi, kości oraz skóry. Brak dowodów pierwszego stopnia, co jest wynikiem rzadkiego występowania takich postaci klinicznych, uniemożliwia opracowanie standardów postępowania.

W przypadkach zaawansowanej choroby, po wyczerpaniu możliwości leczenia systemowego radioterapia jest skutecznym leczeniem paliatywnym. Zalecane są dawki 20–30 Gy, a w przypadku dużych obszarów nawet 2 frakcje po 2 Gy, które dają szansę na przeżycie kilku, a nawet kilkunastu miesięcy bez progresji.

Podsumowanie

Radioterapia znajduje zastosowanie w leczeniu młodych chorych z wczesną bądź zaawansowaną chorobą i cechą „bulky”. Szczególną korzyść odnoszą chorzy z PET-dodatnimi zmianami resztkowymi po leczeniu systemowym. Wskazaniem do napromieniania jest także pierwotna lokalizacja w ośrodkowym układzie nerwowym, jądrach, piersiach, kościach i skórze.

Prof. dr hab. n. med. Renata Zaucha

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 1, 80–211 Gdańsk
e-mail: rzaucha@gumed.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2007; 110: 29–36.
2. Freudenberg LS, Antoch G, Schütt P i wsp. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 325–329.
3. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–994.
4. Sehn LH. Optimal use of prognostic factors in non-Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Educ Program* 2006: 295–302.
5. Rosenwald A, Wright G, Leroy K i wsp. 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: 851–862.
6. Skvortsova I, Popper BA, Skvortsov S i wsp. Pretreatment with rituximab enhances radiosensitivity of non-Hodgkin's lymphoma cells. *J Radiat Res* 2005; 46: 241–248.
7. Krol AD, Berenschot HW, Doekharan D i wsp. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone chemotherapy and radiotherapy for stage I intermediate or high grade non-Hodgkin's lymphomas: results of a strategy that adapts radiotherapy dose to the response after chemotherapy. *Radiother Oncol* 2001; 58: 251–255.
8. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M i wsp. MACOP-B regimen followed by involved-field radiation therapy in early-stage aggressive non-Hodgkin's lymphoma patients: 14-year update results. *Leuk Lymphoma* 2001; 42: 989–995.
9. Shenker TN, Voss N, Fairey R, i wsp. Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol* 2002; 20: 197–204.
10. Wilder RB, Rodriguez MA, Ha CS i wsp. Bulky disease is an adverse prognostic factor in patients treated with chemotherapy comprised of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone with or without radiotherapy for aggressive lymphoma. *Cancer* 2001; 91: 2440–2446.
11. Wilder RB, Rodriguez MA, Tucker SL i wsp. Radiation therapy after a partial response to CHOP chemotherapy for aggressive lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 743–749.
12. Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. Staging and management of localized non-Hodgkin's lymphomas: variations among experts in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 643–651.
13. Nissen NI, Ersbøll J, Hansen HS i wsp. A randomized study of radiotherapy versus radiotherapy plus chemotherapy in stage I-II non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1983; 52: 1–7.

14. Monfardini S, Banfi A, Bonadonna G i wsp. Improved five year survival after combined radiotherapy-chemotherapy for stage I-II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 125–134.
15. Sutcliffe SB, Gospodarowicz MK, Bush RS i wsp. Role of radiation therapy in localized non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 1985; 4: 211–223.
16. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR i wsp. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339: 21–26.
17. Reyes F, Lepage E, Ganem G i wsp. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 1197–1205.
18. Horning SJ, Weller E, Kim K i wsp. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3032–3038.
19. Bonnet C, Fillet G, Mounier N i wsp. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25: 787–792.
20. Martinelli G, Gigli F, Calabrese L i wsp. Early stage gastric diffuse large B-cell lymphomas: results of a randomized trial comparing chemotherapy alone versus chemotherapy + involved field radiotherapy. *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 925–931.
21. Miller TP, LeBlanc M, Spier C i wsp. CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2001; 98: 724a.
22. Persky DO, Unger JM, Spier CM i wsp. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2258–2263.
23. Ballonoff A, Rusthoven KE, Schwer A i wsp. Outcomes and effect of radiotherapy in patients with stage I or II diffuse large B-cell lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1465–1471.
24. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM i wsp. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4652–4661.
25. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P i wsp. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([¹⁸F] FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [¹⁸F] FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 2001; 19: 414–419.
26. Oguchi M, Ikeda H, Isobe K i wsp. Tumor bulk as a prognostic factor for the management of localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a survey of the Japan Lymphoma Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 161–168.
27. Dabaja B, Liang F, Shihadeh, F i wsp. Mild-therapy positron. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: S73 (Abst. 179).
28. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields i wsp. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 1514–1523.
29. Schlembach PJ, Wilder RB, Tucker SL i wsp. Impact of involved field radiotherapy after CHOP-based chemotherapy on stage III-IV, intermediate grade and large-cell immunoblastic lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1107–1110.
30. Aviles A, Delgado S, Nambo MJ i wsp. Adjuvant radiotherapy to sites of previous bulky disease in patients stage IV diffuse large cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 799–803.
31. Aviles A, Fernandez R, Perez F i wsp. Adjuvant radiotherapy in stage IV diffuse large cell lymphoma improves outcome. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1385–1389.
32. Aviles A, Neri N, Delgado S i wsp. Residual disease after chemotherapy in aggressive malignant lymphoma: The role of radiotherapy. *Med Oncol* 2005; 22: 383–387.
33. Ferreri AJ, Dell'Oro S, Reni M, i wsp Consolidation radiotherapy to bulky or semibulky lesions in the management of stage III-IV diffuse large B cell lymphomas. *Oncology* 2000; 58: 219–226.
34. Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ i wsp. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4170–4176.
35. Zheng Shi, Satya Das, Derick Okwan-Duodu i wsp. Patterns of failure in advanced stage diffuse large B-cell lymphoma patients after complete response to r-chop immunochemotherapy and the emerging role of consolidative radiation therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2013; 86: 569–577.
36. Dorth JA, Chino JP, Prosnitz LR i wsp. The impact of radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma with positive post-chemotherapy FDG-PET or gallium-67 scans. *Ann Oncol* 2011; 22: 405–410.
37. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L i wsp. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1013–1022. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70235-2.
38. Biswas T, Dhakal S, Chen R i wsp. Involved field radiation after autologous stem cell transplant for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 79–85.
39. Hoppe BS, Moskowitz CH, Zhang Z i wsp. The role of FDG-PET imaging and involved field radiotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 941–948.
40. Mundt AJ, Williams SF, Hallahan D. High dose chemotherapy and stem cell rescue for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: pattern of failure and implications for involved-field radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 617–625.
41. Oehler-Jänne C, Taverna C, Stanek N i wsp. Consolidative involved field radiotherapy after high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study. *Hematol Oncol* 2008; 26: 82–90.