

**Tomasz Wróbel**

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej we Wrocławiu

# Chłoniak rozlany z dużych limfocytów B u osób w wieku podeszłym

Diffuse large B-cell lymphoma in elderly

**Adres do korespondencji:**

Dr hab. n. med. Tomasz Wróbel  
Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi  
i Transplantacji Szpiku  
ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław  
Tel.: +48 (71) 784 27 54  
e-mail: tomasz\_wrobel@wp.pl

**STRESZCZENIE**

Okolo 30% chorych na chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B (DLBCL) to osoby > 70. roku życia. Rytuksymab w skojarzeniu z CHOP pozostaje standardową metodą leczenia chorych w wieku podeszłym z wyjątkiem osób z istotnymi schorzeniami współistniejącymi. Stosowanie R-CHOP w tej grupie wiąże się z ryzykiem mielotoksyczności oraz kardiotoksyczności indukowanej dokсорubicyną. Istotne dla skuteczności chemioterapii jest leczenie wspomagające m.in. czynnikami stymulującymi granulopoezę (G-CSF). W pracy podsumowano możliwości optymalizacji leczenia DLBCL u osób w wieku podeszłym.

**Słowa kluczowe:** chłoniak rozlany z dużych limfocytów B, leczenie, osoby starsze

**ABSTRACT**

Approximately 30% of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) are older than 70 years. Rituximab added to CHOP remains standard protocol in elderly patients except for those with severe comorbidities. Treatment with R-CHOP in elderly is complicated by substantial myelotoxicity and doxorubicin induced cardiotoxicity. Therefore supportive care including granulocytes growth factors administration is mandatory. This article summarizes possibilities of optimization of therapy of DLBCL in elderly.

**Key words:** diffuse large B-cell lymphoma, therapy, elderly

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
2012, tom 8, nr 1, 36-40  
Copyright © 2012 Via Medica  
ISSN 1734-3542  
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 1: 36-40

**Wstęp**

Chłoniak rozlany z dużych limfocytów B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) jest najczęstszym chłoniakiem nieziarnicznym (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) i stanowi 30% zachorowań. Występuje u osób we wszystkich grupach wiekowych, jednak ryzyko zachorowania na DLBCL wzrasta w wieku. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 65 lat, a około 30% chorych to osoby powyżej 70. roku życia. W związku ze starzeniem się populacji europejskiej należy spodziewać się dalszego wzrostu zachorowań [1].

Opracowany w latach 90. ubiegłego wieku międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (IPI, *international prognostic index*) bierze pod uwagę następujące nieko-

rzystne parametry: wiek > 60. roku życia, stan sprawności > 1 według ECOG (*Eastern Cooperative Onkology Group*), stadium III/IV, podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) oraz liczbę lokalizacji pozawęzłowych > 1. Wskaźnik ten, opracowany w okresie, kiedy standardem leczenia był protokół CHOP (cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup> dnia 1., dokсорubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> dnia 1., winkrystyna 1,4 mg/m<sup>2</sup> dnia 1., prednizon 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-5 co 21 dni), zachowuje swoją aktualność w erze chemioimmunoterapii rytuksymabem w skojarzeniu z CHOP (R-CHOP). Jak wynika z IPI, starszy wiek w chwili zachorowania stanowi istotny niekorzystny czynnik prognostyczny. Kolejny parametr IPI, jakim jest stan sprawności, w dużym stopniu koreluje z wiekiem chorych [2, 3].

Obecna klasyfikacja chłoniaków według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wyodrębnia 13 podtypów DLBCL, w tym przynajmniej 3 podtypy charakterystyczne dla osób w wieku podeszłym: chłoniak rozlany z dużych komórek B wieku podeszłego EBV (*EBV positive DLBCL of the elderly*), pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B kończyn dolnych (*primary cutaneous lymphoma leg-type*), chłoniak wewnątrznaczyniowy z dużych limfocytów B (*intravascular large B-cell lymphoma*). Ponadto u osób starszych częściej występuje niekorzystny rokowniczo wariant molekularny ABC (*activated B-cell DLBCL*) [4].

## Leczenie DLBCL u chorych starszych

Standardową metodą leczenia DLBCL niezależnie od wieku chorych jest obecnie chemioimmunoterapia R-CHOP (skojarzenie rytuksymabu w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> dnia 1. z CHOP). Badanie francuskiej grupy GELA (*Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*) przeprowadzone u 399 pacjentów powyżej 60. roku życia z DLBCL w stadium II–IV porównujące 8 cykli R-CHOP z 8 cyklami CHOP wykazało, że leczenie skojarzone zwiększa odsetek całkowitych remisji (CR, *complete remission*) z 63% do 76%, 2-letnie przeżycie wolne od zdarzenia (EFS, *event free survival*) z 38% do 57% i całkowite przeżycie (OS, *overall survival*) z 57% do 70% [5]. Aktualizacja tego badania po 10-letniej obserwacji potwierdziła korzystny wpływ rytuksymabu w badanej grupie chorych. Dziesięcioletnie przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression free survival*) wynosi 36,5% dla R-CHOP i 20% dla CHOP, a 10-letnie OS odpowiednio 43,5% i 27,6%. Wydłużenie PFS i OS wykazano we wszystkich badanych przedziałach wiekowych (60–69 lat, 70–74 lat i 75–80 lat). Nie obserwuje się też zwiększenia częstości późnych powikłań związanych ze stosowaniem rytuksymabu, ryzyko zgonu z innych przyczyn oraz odsetek wtórnych nowotworów jest podobny w obu grupach [6]. Podobne wyniki uzyskały grupy badawcze ze Stanów Zjednoczonych (*US intergroup*) i z Niemiec (badanie RICOVER) [7, 8].

W planowaniu leczenia u chorego w wieku podeszłym należy zwrócić szczególną uwagę na obecność chorób współistniejących oraz wydolność podstawowych układów i narządów wewnętrznych. U osób starszych często dochodzi do zaburzeń absorpcji, dystrybucji, aktywacji, metabolizmu i eliminacji leków przeciwnowotworowych. Jednocześnie substancje te mogą wchodzić w interakcje z lekami stosowanymi z powodu innych dolegliwości. Ze względu na obniżoną rezerwę szpikową mielotoksyczność po standardowych dawkach cytostatyków ma większe nasilenie niż u osób młodych. Skutkiem

tego jest zwiększone ryzyko gorączek neutropenicznych i zakażeń zagrażających życiu. Kompleksowa ocena geriatryczna (CGA, *comprehensive geriatric assessment*) jest pomocna we właściwej kwalifikacji do intensywnej polichemioterapii chorych w wieku podeszłym. Tucci i wsp. porównali wyniki leczenia starszych chorych na DLBCL kwalifikowanych do R-CHOP na podstawie oceny klinicysty z wynikami chorych, u których decyzję o leczeniu podejmowano na podstawie CGA. Wykazali, że kwalifikacja do intensywnego leczenia po CGA pozwala na uzyskanie 3-letniego przeżycia u 77,6% chorych, podczas gdy w grupie kwalifikowanej wyłącznie według oceny klinicysty odsetek ten wynosił 57,7%. Z obserwacji tej wynika, że ocena geriatryczna pozwala wyodrębnić grupę około 20% chorych, którzy nie odnoszą korzyści z intensywnej chemioterapii [9, 10].

Skojarzenie R-CHOP pozostaje standardową metodą leczenia DLBCL we wszystkich grupach wiekowych. Jednak, o ile wiek nie ma wpływu na ryzyko powikłań po rytuksymacie, problemem pozostaje tolerancja CHOP u osób w podeszłym wieku. Do działań niepożądanych wynikających ze stosowania tego schematu zalicza się: kardiotoksyczność poantracyklinową, polineuropatię związaną z alkaloidami *vinca* oraz konsekwencje steroidoterapii. Zmniejszenie dawek leków wchodzących w skład tego protokołu (szczególnie antracyklin) zmniejsza odsetek remisji i skracza czas do progresji. Natomiast standardowe dawkowanie R-CHOP u osób starszych pozwala na uzyskanie podobnego PFS jak w populacji chorych młodszych kosztem znacznej toksyczności i śmiertelności związanej z leczeniem sięgającej 15–30%. Podobnie, stosowanie protokołów zawierających cisplatynę, takich jak DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon) czy ESHAP (cisplatyna, cytarabina, etopozyd, metylprednizon), ze względu na neurotoksyczność, częstość neutropenii i konieczność intensywnego nawadniania również jest obciążone znacznym ryzykiem [1, 11, 12]. Podejmuje się więc próby zmniejszenia toksyczności R-CHOP i poprawy wyników leczenia w tej populacji chorych.

## Preterapia

W badaniu RICOVER 60 prowadzonym przez *German High-Grade Lymphoma Study Group* zastosowanie preterapii polegającej na jednorazowym podaniu 1 mg winkrystyny oraz prednizonu przez 7 dni znacząco zmniejszyło śmiertelność związaną z chemioterapią. Postępowanie to ograniczyło ryzyko wystąpienia zespołu lizy guza, który jest powikłaniem szczególnie niebezpiecznym u osób w wieku podeszłym. Ponadto tygodniowa terapia prednizonem w wielu przypadkach poprawia stan ogólny chorych, umożliwiając tym samym zrealizowanie zaplanowanej chemioterapii [4, 7].

## Zamiana doksorubicyny na lek o mniejszej kardiotoxyczności

Zastosowanie liposomalnej postaci doksorubicyny może zmniejszyć toksyczność tego leku, zachowując jego skuteczność. Luminari i wsp. zastosowali protokół R-COMP zawierający liposomalną doksorubicynę (Myocet) u 75 chorych z DLBCL (mediana wieku chorych: 72 lata). Odsetek CR wynosił 57%, a 3-letnie całkowite przeżycie 72%. W badanej grupie kardiologiczne działania niepożądane wystąpiły u 21% chorych, jednak tylko w 4% przypadków były to powikłania w stopniu 3.–4. według CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*). Ponadto w trakcie kolejnych kursów chemioterapii i po zakończeniu leczenia nie obserwowano istotnego zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory [13]. Nie powiodły się natomiast próby zastąpienia doksorubicyny w CHOP mniej kardiotoxycznym antracenonodionem — mitoksantronem (w dawce 10 mg/m<sup>2</sup>). W randomizowanej próbie porównującej CNOP (cyklofosfamid, mitoksantron 10 mg/m<sup>2</sup>, winkrystyna, prednizon) z CHOP potwierdzono znamienne przewagę CHOP. Czas ogólnego przeżycia po 3 latach wynosił 42% i 26% odpowiednio dla CHOP i CNOP [14].

## Redukcja dawek

Większość autorów podkreśla, że redukcja dawek (szczególnie antracyklin) wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności terapii. Peyrade i wsp. wykazali jednak w grupie 150 chorych na DLBCL w wieku powyżej 80 lat, że protokół R-miniCHOP może być dobrym kompromisem pomiędzy skutecznością a bezpieczeństwem. Podając CHOP w zredukowanych dawkach (doksorubicyna 25 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 400 mg/m<sup>2</sup>, winkrystyna 1 mg/m<sup>2</sup>, prednizon 40 mg/m<sup>2</sup> 1.–5.) i pełną dawkę rytuksymabu, autorzy ci uzyskali 63% CR/CRu. Mediana PFS wynosiła 21 miesięcy. Neutropenię obserwowano u 64%, a niedokrwistość u 89% chorych. W 12 przypadkach wystąpił zgon związany z leczeniem [15].

## Modyfikacja dawki rytuksymabu

W terapii DLBCL standardowo stosuje się 8 cykli R-CHOP. Doświadczenia niemieckie wskazują jednak, że podanie 4 dodatkowych dawek rytuksymabu (czyli łącznie 12 podań) w ciągu pierwszych 3 tygodni leczenia zwiększa odsetek CR (82% v. 68%) i wydłuża PFS u starszych chorych pośredniego i wysokiego ryzyka według IPI. Ponadto należy wziąć pod uwagę fakt, że przy standardowym dawkowaniu rytuksymabu stężenie tego leku w surowicy u mężczyzn jest około 1/3 niższe niż u kobiet. Intensyfikacja dawkowania rytuksymabu

wiąże się jednocześnie ze zwiększonym ryzykiem zakażeń (*Herpes zoster*, *Pneumocystis jiroveci*, *cytomegalia*), dlatego chorzy poddani takiej terapii powinni otrzymywać w profilaktyce acyklowir i kotrimoksazol [16, 17].

## Leczenie konsolidujące — radioimmunoterapia

Optymalne leczenie chorych na DLBCL należących do grupy wysokiego ryzyka według IPI pozostaje przedmiotem kontrowersji. W związku z dużym odsetkiem niepowodzeń po R-CHOP u młodszych chorych podejmuje się próby intensyfikacji chemioterapii lub konsolidacji za pomocą megachemioterapii z przeszczepieniem autologicznym komórek krwiotwórczych. U chorych starszych ten sposób postępowania nie jest możliwy ze względu na związaną z nim znaczną toksyczność hematologiczną i narządową. Hamlin i wsp. u 61 chorych powyżej 60. roku życia (mediana 75 lat) z DLBCL wysokiego ryzyka zastosowali konsolidującą radioimmunoterapię. Pacjenci, którzy po 6 cyklach R-CHOP uzyskali przynajmniej stabilizację choroby, otrzymali przeciwciało anti-CD20 skoniugowane z izotopem itru Y<sup>90</sup> (ibritumomab tiuxetan, Zevalin). Dwuletnie przeżycie wolne od zdarzenia (EFS, *event free survival*) w grupie chorych poddanych radioimmunoterapii konsolidującej wynosiło 73%. Stosując R-CHOP + ibritumomab w podobnej grupie chorych Zinzani i wsp. uzyskali 2-letni PFS u 85%. Toksyczność hematologiczną 3. i 4. stopnia obserwowano jednak u ponad połowy pacjentów [18, 19].

## Nowe leki

U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania R-CHOP podejmuje się próby kojarzenia rytuksymabu z innymi cytostatykami lub lekami immunomodulującymi. W populacji chorych w wieku podeszłym testowane są leki o niskim profilu toksyczności. Bendamustyna jest lekiem łączącym cechy cytostatyków alkilujących z analogami purynowymi. Porównywalne z R-CHOP wyniki leczenia chłoniaków indolentnych za pomocą rytuksymabu z bendamustyną stanowiły przesłankę do wykorzystania tego skojarzenia u chorych z DLBCL. W badaniu II fazy w niewielkiej grupie 25 starszych pacjentów (mediana wieku 75 lat) z nawrotowym/opornym DLBCL zastosowanie 3 cykli bendamustyny w skojarzeniu z rytuksymabem pozwoliło na uzyskanie ogólnego odsetka odpowiedzi wynoszącego 53%, w tym 12% całkowitych remisji [20].

Lenalidomid jest pochodną talidomidu o właściwościach antyproliferacyjnych i immunomodulujących. Lek ten znajduje coraz szersze zastosowanie w terapii szpiczaka plazmocytozy. Podejmuje się także próby wykorzystania lenalidomidu w leczeniu chłoniaków. Wiernik i wsp. stosowali lenalidomid w monoterapii

u chorych z nawrotowymi chłoniakami agresywnymi. Mediana wieku pacjentów wynosiła 65 lat. Ogólny odsetek odpowiedzi wynosił 35%, w tym CR/CRu 6% [21].

Gemcytabina w skojarzeniu z oksaliplatyną i rytuksymabem (R-GemOx) stanowi opcję terapeutyczną u chorych z nawrotową postacią DLBCL, którzy nie mogą być poddani megachemioterapii z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych. Odsetek odpowiedzi po 4 cyklach wynosi 83%, a 2-letni OS 63%. Schemat ten jest skuteczny także u chorych leczonych wcześniej rytuksymabem (CR 65%). Leczenie jest dobrze tolerowane, a głównym powikłaniem jest neutropenia. Co ważne, nie obserwowano nefrotoksyczności, która stanowi istotny problem u chorych otrzymujących cisplatinę [22].

Właściwości inhibitora proteasomów — bortezomibu — polegające na hamowaniu aktywności czynnika jądrowego kappa B (NF kappa B, *nuclear factor kappa B*) mogą znaleźć potencjalne zastosowanie u chorych na DLBCL z molekularnym podtypem ABC. Ten niekorzystny rokowniczo podtyp jest związany ze zwiększoną ekspresją NF kappa B i częściej występuje u chorych starszych. Bortezomib podawany w skojarzeniu z R-CHOP powoduje, że odsetek odpowiedzi u chorych z ekspresją typu ABC poprawia się i jest podobny jak u pacjentów z korzystnym profilem molekularnym GCB (*germinal center B-cell like*) [23, 24].

## Kardiotoksyczność

Retrospektywna analiza ponad 9 tysięcy pacjentów z DLBCL w wieku powyżej 65 lat leczonych w latach 1991–2002 wykazała, że coraz więcej chorych w tej grupie wiekowej otrzymuje chemioterapię zawierającą doksorubicynę. Odsetek ten wzrósł z 28,6% w 1991 roku do 49,4% w 2002 roku. Łącznie 42% analizowanych chorych leczono antracykliną. Zastosowanie doksorubicyny wiązało się z 29-procentowym wzrostem ryzyka wystąpienia niewydolności krążenia. Zaawansowany wiek był jednym z najważniejszych czynników warunkujących decyzję o odstąpieniu od stosowania doksorubicyny oraz istotnym czynnikiem ryzyka powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. Ryzyko niewydolności krążenia u chorych powyżej 80. roku życia jest ponad 2-krotnie większe niż u osób w wieku 60–70 lat. Do czynników zwiększających częstość niewydolności krążenia należą także nadciśnienie tętnicze i cukrzyca. Dane te wskazują na konieczność ustalenia właściwych kryteriów kwalifikacji chorych do leczenia R-CHOP. Istotne jest też monitorowanie funkcji serca, stosowania leków protekcyjnych — inhibitory konwertazy angiotensyny oraz właściwe leczenie współistniejących chorób sercowo-naczyniowych i metabolicznych [11, 25].

## Leczenie wspomagające: profilaktyka gorączki neutropenicznej

W ocenie toksyczności związanej z chemioterapią przydatna jest kompleksowa ocena geriatryczna. Chorzy w wieku podeszłym są szczególnie narażeni na wystąpienie neutropenii związanej z chemioterapią. Wynika to ze zmniejszającej się wraz z wiekiem zdolnością wielopotencjalnych komórek hematopoetycznych do samoreplikacji. U osób powyżej 65. roku życia ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wynosi niemal 40%, natomiast u chorych młodszych jedynie 18%. Neutropenia u ludzi starszych wiąże się z 25-procentowym wzrostem częstości hospitalizacji. Lyman i wsp. wykazali ponadto, że wraz z liczbą schorzeń współistniejących wzrasta ryzyko zgonu z powodu gorączki neutropenicznej. W zaleceniach EORTC z 2010 roku dotyczących profilaktycznego stosowania czynników stymulujących granulopoezę (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*) wiek powyżej 65 lat stanowi czynnik zwiększający ryzyko gorączki neutropenicznej. Z tego powodu chorzy na DLBCL w wieku podeszłym leczeni R-CHOP wymagają profilaktycznego stosowania czynników wzrostu. Doświadczenia niemieckie u chorych leczonych R-CHOP-14 wskazują na skuteczność mieloprotekcyjną pefilgrastymu podawanego w dniu 4. Profilaktyka przeciwinfekcyjna doustnymi chinolonami i lekami przeciwgrzybiczymi pozostaje przedmiotem kontrowersji. Powinna być brana pod uwagę w przypadkach przedłużającej się głębokiej neutropenii z liczbą granulocytów poniżej 0,5 G/l [4, 9, 26, 27].

## Podsumowanie

Skuteczne leczenie chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B u osób w wieku podeszłym wymaga wnikliwej kwalifikacji poszczególnych pacjentów do terapii adekwatnej do wieku i stanu ogólnego. W wielu przypadkach przydatna jest kompleksowa ocena geriatryczna. Protokół R-CHOP pozostaje standardem postępowania, o ile nie ma wyraźnych przeciwwskazań do polichemioterapii. Chorzy poddani intensywnej chemioterapii wymagają leczenia wspomagającego, a szczególnie istotne jest stosowanie granulocytarnych czynników wzrostu.

## Piśmiennictwo

1. Thieblemont C., Coiffier B. Lymphoma in older patients. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1916–1923.
2. 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.

3. Ziepert M., Hasenclever D., Kuhnt E. i wsp. Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20<sup>+</sup> B-cell lymphoma in the rituximab era. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2373–2380.
4. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2010; 116: 5103–5110.
5. Coiffier B., Lepage E., Briere J. i wsp. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 235–242.
6. Coiffier B., Thieblemont C., Van Den Neste E. i wsp. 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; 23; 116: 2040–2045.
7. Pfreundschuh M., Schubert J., Ziepert M. i wsp. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20<sup>+</sup> B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008; 9: 105–116.
8. Habermann T.M., Weller E.A., Morrison V.A. i wsp. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3121–3127.
9. Balducci L., Beghe C. The application of the principles of geriatrics to the management of the older person with cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2000; 35: 147–154.
10. Tucci A., Ferrari S., Bottelli C., Borlenghi E., Drera M., Rossi G. A comprehensive geriatric assessment is more effective than clinical judgment to identify elderly diffuse large cell lymphoma patients who benefit from aggressive therapy. *Cancer* 2009; 115: 4547–4553.
11. Hershman D.L., McBride R.B., Eisenberger A., Wei Yann Tsai, Grann V.R., Jacobson J.S. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3159–3165.
12. Lyman G.H., Rolston K.V. How we treat febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy. *J. Oncol. Pract.* 2010; 6: 149–152.
13. Luminari S., Montanini A., Caballero D. i wsp. Nonpegylated liposomal doxorubicin (Myocet<sup>TM</sup>) combination (R-COMP) chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the phase II EUR018 trial. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 1492–1499.
14. Osby E., Hagberg H., Kvaloy S. i wsp. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment. *Blood* 2003; 101: 3840–3848.
15. Peyrade F., Jardin F., Thieblemont C. i wsp. Attenuated immunochemotherapy 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: 460–468.
16. Pfreundschuh M., Zeynalova S., Poeschel V. i wsp. Improved outcome of elderly patients with poor-prognosis diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after dose-dense Rituximab: results of the DENSE-R-CHOP-14 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann. Oncol.* 2008; 19 (supl. 4): iv99.
17. Pfreundschuh M., Murawski N., Zeynalova S. i wsp. Male sex is associated with lower rituximab trough serum levels and evolves as a significant prognostic factor in elderly patients with DLBCL treated with R-CHOP: results from 4 prospective trials of the German High-Grade Non-Hodgkin-Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2009; 114: 1431a.
18. Hamlin P.A., Rodriguez M.A., Noy A. i wsp. Final Results of a Phase II Study of Sequential R-CHOP and Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan (RIT) for Elderly High Risk Patients with Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood* 2010 116: 1793.
19. Zinzani P.L., Rossi G., Franceschetti S. i wsp. Phase II trial of short-course R-CHOP followed by 90Y-ibritumomab tiuxetan in previously untreated high-risk elderly diffuse large B-cell lymphoma patients. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16: 3998–4004.
20. Vacirca J.L., Acs, P.I. Shimkus B.J., Rosen P.J. Bendamustine/rituximab in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 8041.
21. Wiernik P.H., Ilios I.S., Tuscano J.M. i wsp. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4952–4957.
22. El Gnaoui T., Dupuis J., Belhadji K. i wsp. Rituximab, gemcitabine, and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1363–1368.
23. Ruan J., Martin P., Furman R.R. i wsp. Bortezomib plus CHOP-rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 690–697.
24. Dunleavy K., Pittaluga S., Czuczman M.S. i wsp. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2009; 113: 6069–6076.
25. Dell'Olivo M., Scalzulli R.P., Sanpaolo G. i wsp. Non-pegylated liposomal doxorubicin (Myocet<sup>®</sup>) in patients with poor-risk aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2011; 52: 1222–1229.
26. Hartmann F., Zeynalova S., Nickenig C. i wsp. PEG-filgrastim (PEG-F) on day 4 of (R-) CHOP-14 chemotherapy is superior to day 2 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of a randomized trial of the German High-Grade Non-Hodgkin-Lymphoma Study Group (DSHNHL). *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 707s.
27. Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. i wsp. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 8–32.