

Ewa Kalinka-Warzocha

Oddział Chorób Rozrostowych Regionalnego Ośrodka Onkologicznego w Łodzi

Optymalizacja leczenia chłoniaków B-komórkowych o niskim stopniu złośliwości

Evolving therapy options for B-cell low grade lymphoma

Adres do korespondencji:

dr med. Ewa Kalinka-Warzocha
Oddział Chorób Rozrostowych
Regionalny Ośrodek Onkologiczny
WSS im. M. Kopernika
ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź
e-mail: ewakalinka@wp.pl

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono aktualne poglądy na temat leczenia chłoniaków o małym stopniu złośliwości linii B. Omówiono metody diagnostyczne mające na celu precyzyjne rozpoznanie podtypu chłoniaka, a także czynniki prognostyczne dla ich przebiegu i predykcyjne dla odpowiedzi na różne metody terapeutyczne. Ze względu na niejednorodność omawianej grupy chorób przedstawiono odrębności ich przebiegu, konieczne do właściwego zaplanowania terapii. Dla chłoniaków grudkowych optymalnym postępowaniem jest obecnie chemioimmunoterapia z zastosowaniem rituksymabu. Dotychczas w toku badań randomizowanych nie ustalono najskuteczniejszego schematu polichemioterapii, lecz wyniki tych badań mają być opublikowane w najbliższych latach. Jednak niezależnie od sposobu leczenia indukującego choroby powinni otrzymywać leczenie podtrzymujące rituksymabem. W chłoniaku śledzionowym strefy brzeżnej leczeniem pierwszej linii pozostaje splenektomia. W chłoniakach typu MALT należy oprócz antybiotykoterapii rozważyć chemioterapię (szczególnie z analogami puryn), radioterapię (w niskich stopniach zaawansowania klinicznego) i immunoterapię. W chłoniakach węzłowych strefy brzeżnej zaleca się zasady postępowania takie jak dla zaawansowanych chłoniaków grudkowych. W chłoniaku limfoplazmocyto- wym oprócz chemioterapii zaleca się w przypadkach przebiegających z nadlepkością plazmaferezę, a w przypadku krioglobulinemii szczególnie uzasadnione jest leczenie z zastosowaniem rituksymabu i/lub cyklofosfamid.

Słowa kluczowe: chłoniak grudkowy, limfoplazmocytowy, chłoniak strefy brzeżnej, chemioterapia, immunoterapia, radioterapia

ABSTRACT

This article presents actual treatment opinions of low grade B-cell lymphomas. The precise diagnosis of lymphoma subtype is necessary for adequate treatment planning and identification of prognostic factors for adverse clinical outcome, as well as predictive factors for particular treatment response. Taking into consideration that low grade lymphomas constitute a heterogenic group of entities, the differences in clinical course have been described. The most adequate induction treatment for follicular lymphoma is chemoimmunotherapy with rituximab. The optimal chemotherapy schedule has not been established yet in clinical trials but their results are expected during the years to come. Independently of induction therapy, patients with follicular lymphoma benefit from maintenance treatment with rituximab. In splenic marginal zone lymphoma splenectomy remains the first line treatment of choice. In MALT lymphoma chemotherapy, especially based on purine analogs is efficient as well as immunotherapy in chosen patients but antibiotics need to be incorporated in first line therapy. Radiotherapy is a potential treatment option for only local involvement. In nodal marginal zone lymphoma, the same approach as in follicular lymphoma is advised. In lymphoplasmacytic lymphoma chemotherapy is efficient but in cases with blood

hyperviscosity plasmapheresis is advised, while patients with cryoglobulinemia benefit from rituximab or/and cyclophosphamide.

Key words: follicular lymphoma, lymphoplasmacytic, marginal zone, chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy

Wstęp

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie aktualnych poglądów na temat leczenia chłoniaków B-komórkowych o niskim stopniu złośliwości na przykładzie najczęściej występujących podtypów (oprócz chłoniaka limfocytarnego): chłoniaka grudkowego, chłoniaków strefy brzeżnej i chłoniaka limfoplazmocytozy.

Podstawą rozpoznania chłoniaka jest badanie histopatologiczne, które pozwala określić typ rozrostu głównie na podstawie morfologii tkanki nowotworowej i oceny immunohistochemicznej. Pomocne dla diagnostyki różnicowej w trudnych przypadkach są również badania cytometryczne, cytogenetyczne i molekularne. Klasyfikacja chłoniaków według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) opublikowana w 1999 roku dotychczas obowiązuje i stanowi podstawę postawienia rozpoznania na podstawie wyżej wymienionych badań i charakterystyki klinicznej choroby [1].

Po dokonaniu rozpoznania należy przeprowadzić badania obrazowe, szpiku kostnego i laboratoryjne, co pozwala na ocenę zaawansowania choroby i czynników prognostycznych. Stopień zaawansowania klinicznego należy ocenić według klasyfikacji z Ann Arbor (tab. 1). Czynniki prognostyczne dla przebiegu klinicznego chłoniaka należy ocenić według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, *International Prognostic Index*) (tab. 2), a w przypadku chłoniaka grudkowego według FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) (tab. 3) [2, 3].

Odrębności diagnostyczne i terapeutyczne zostaną przedstawione poniżej dla każdego z omawianych chłoniaków.

Chłoniak grudkowy

Chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*) występuje najczęściej u osób w średnim wieku (mediana 55 lat). Najczęściej w momencie rozpoznania FL stwierdza się limfadenopatię, ale także splenomegalię, zajęcie szpiku kostnego (ok. 40% chorych) i krwi obwodowej czy pierścienia Waldeyera. Zajęcie struktur pozawęzłowych, takich jak przewód pokarmowy, tkanki miękkie, jądro, nie należy do rzadkości, ale najczęściej towarzyszy chorobie zaawansowanej, obejmującej liczne grupy węzłów chłonnych. Pewną odrębność stanowi wariant skórny FL, który w chwili rozpoznania zajmuje w większości przypadków jedynie skórę. Ocenia się, że FL ma bardzo długi

przebieg bezobjawowy, co prawdopodobnie skutkuje tym, że w momencie postawienia diagnozy u jedynie 1/3 chorych stwierdza się I lub II stopień zaawansowania klinicznego według klasyfikacji Ann Arbor. W piśmiennictwie dostępne są także dane wskazujące na możliwość spontanicznych remisji FL. Mediana przeżycia od chwili rozpoznania wynosi około 8–10 lat, a często w późnym etapie choroby dochodzi do transformacji w chłoniaka rozlanego wielokomórkowego linii B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). Podstawą rozpoznania histopatologicznego jest stwierdzenie grudkowego nacieku centrocytów ze strefami o rozlanym typie wzrostu i obecnością niewielkiej liczby centroblastów. Liczba centroblastów w polu widzenia (wpw) przy 40-krotnym powiększeniu warunkuje określenie podtypu FL: stopień 1 (0–5 centroblastów wpw), stopień 2 (6–15 centroblastów wpw), stopień 3a (ponad 15 centroblastów z obecnością centrocytów) i *grade* 3b (obszary litych nacieków centroblastów). Chłoniak grudkowy w stopniu 3b ma według większości badaczy przebieg kliniczny przypominający chłoniaki o wysokim stopniu złośliwości i w związku z tym wymaga takiego samego podejścia terapeutycznego jak DLBCL [1].

Badanie immunohistochemiczne wykazuje w większości przypadków dodatnie odczyny na obecność antygenów pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a), BCL2 (poza wariantem skórnym) CD10 i BCL6. Stwierdza się ujemne odczyny w kierunku CD23 i CD5, co ma istotne znaczenie w różnicowaniu FL z chłoniakiem limfocytarnym, chłoniakiem strefy brzeżnej i chłoniakiem z komórek płaszczą.

Badanie molekularne ujawnia translokację t(14;18) (q32;q21) występującą u 70–95% chorych, która jest wyłącznym zaburzeniem molekularnym u jedynie 10% pacjentów. W miarę postępu choroby dołączają się inne zaburzenia cytogenetyczne, w tym t(2;18)(p12;q21), delecje 6q21, 6q23, 6q25–27, nieprawidłowości chromosomu 7, 18, 3 i 17 [1].

Ostatnio udowodniono również znaczenie odczynu immunologicznego pościeliska dla przebiegu klinicznego FL. Wykazano, że u chorych, u których dominuje nacieki z limfocytów T rokowanie jest znacznie lepsze niż u tych, u których stwierdzono monocyty/makrofagi [4]. Obecnie trwają badania oceniające, czy rodzaj infiltracji może być czynnikiem predykcyjnym dla odpowiedzi na leczenie rituksymabem (Rx) w FL.

Informacje dotyczące czynników prognostycznych i biologicznego profilu FL oraz rodzaju odpowiedzi or-

Tabela 1. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków nieziarniczych według skali Ann Arbor

Table 1. Clinical stages of non-Hodgkin lymphoma according to Ann Arbor scale

Stopień	Charakterystyka
I/IE	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I) lub jednego narządu pozalimfatycznego (IE)
II/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po jednej stronie przepony (II), ewentualnie z dodatkowym zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIIE)
III/IIIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu może towarzyszyć zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIIE)
IV	Rozsiane zajęcie kilku narządów pozalimfatycznych, z lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych

Brak lub obecność objawów ogólnych choroby, czyli gorączki ($> 38^{\circ}\text{C}$) trwającej bez uchwytniej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub potów nocnych i/lub utraty masy ciała, czyli zmniejszenia o co najmniej 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy oznacza się odpowiednio literą A lub B

Tabela 2. Międzynarodowy Indeks Progностyczny chłoniaków nieziarniczych*

Table 2. Non-Hodgkin's Lymphoma International Prognostic Index

Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący
Wiek chorego	≤ 60 lat vs. > 60 lat
Stan ogólny chorego według kryteriów ECOG	< 2 vs. ≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka według skali Ann Arbor	I/II vs. III/IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	≤ 1 vs. > 1
Aktywność LDH w surowicy	\leq normy vs. $>$ normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	≤ 1
Pośrednio małego	2
Pośrednio dużego	3
Dużego	≥ 4

Międzynarodowy Indeks Progностyczny chłoniaków nieziarniczych dla chorych ≤ 60 roku życia

Stan ogólny chorego według kryteriów ECOG	< 2 vs. ≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka według skali Ann Arbor	I/II vs. III/IV
Aktywność LDH w surowicy	\leq normy vs. $>$ normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	≤ 1
Dużego	≥ 2

*Międzynarodowy Indeks Progностyczny (IPI) opracowano na podstawie danych klinicznych chorych z chłoniakami wielkokomórkowymi rozlanymi dla każdej grupy wiekowej. W obserwacjach klinicznych potwierdzono przydatność rokowniczą IPI dla większości podtypów chłoniaków nieziarniczych, a dodatkowa analiza pozwoliła na jego uproszczenie dla chorych ≤ 60 roku życia (dolny panel); ECOG — Eastern Cooperative Study Group; LDH (lactate dehydrogenase) — dehydrogenaza mleczanowa

Tabela 3. Międzynarodowy Indeks Progностyczny chłoniaków grudkowych (FLIPI)

Table 3. Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)

Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący
Wiek chorego	≤ 60 lat vs. > 60 lat
Stan ogólny chorego według kryteriów ECOG	< 2 vs. ≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka według skali Ann Arbor	I/II vs. III/IV
Stężenie hemoglobiny	< 12 g/dl vs. ≥ 12 g/dl
Aktywność LDH w surowicy	≤ normy vs. > normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	≤ 1
Pośrednio małego	2
Pośrednio dużego	3
Dużego	≥ 4

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

ganizmu gospodarza są niezbędne do podjęcia decyzji o konieczności włączenia leczenia. Wielu badaczy i klinicystów broni stanowiska, zgodnie z którym choremu możliwie długo nie powinno się podawać leczenia, obserwując go regularnie — strategia *watch and wait*. Za tradycyjnie uznane wskazania do rozpoczęcia leczenia uważa się pojawienie się objawów ogólnych chłoniaka, szybko postępującą progresję, cytopenie wtórne do wyparcia szpiku kostnego i miejscowo złośliwą lokalizację chłoniaka.

Leczenie indukujące remisję

Mimo uznanych argumentów na rzecz strategii *watch and wait* istnieją liczne doniesienia o potencjalnym wyleczeniu postaci mało zaawansowanych FL (IA i IIA wg klasyfikacji Ann Arbor). Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal nieosiągalne w stadiach bardziej zaawansowanych (będących nieuchronnym przebiegiem naturalnym choroby) i dlatego pomimo niespełnienia kryteriów włączenia leczenia należy podjąć próbę terapii radykalnej u chorych w stadium zaawansowania klinicznego IA i IIA.

W tej grupie pacjentów najkorzystniejszym wydaje się podanie skróconej do około 3–4 cykli immunochemioterapii według zasad przedstawionych poniżej, z następczą radykalną radioterapią obszarów pierwotnie zajętych (IF-RT, *involved field radiotherapy*). Należy dodać, że takie postępowanie nie jest jeszcze poparte wynikami badań randomizowanych, które są obecnie w toku.

W żadnym z przeprowadzonych badań nie udokumentowano wydłużenia przeżycia całkowitego u chorych z FL w przypadku włączenia chemioterapii pomimo braku wyżej wymienionych wskazań do leczenia. Do czasu opublikowania wyników leczenia takich chorych z zastosowaniem Rx czy radioimmunoterapii za standard postępowania w tej grupie chorych należy uznać strategię *watch and wait*.

U pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą (IB, IIB, III i IV stopień wg klasyfikacji Ann Arbor), spełniających kryteria włączenia terapii, metodą z wyboru jest leczenie systemowe. Wybór leczenia I linii budzi bardzo liczne kontrowersje. Wprawdzie wyniki badań randomizowanych wskazują jednoznacznie na korzyść wynikającą z dołączenia do chemioterapii przeciwciała monoklonalnego przeciwko antygenowi CD20 — Rx, jednak optymalnego schematu w tym skojarzeniu dotychczas nie ustalono. Udowodniono, że dołączenie Rx poprawia wyniki (w zakresie całkowitego odsetka odpowiedzi, odsetka całkowitych remisji, przeżycia wolnego od progresji) w skojarzeniu z różnorodnymi schematami chemioterapii (tab. 4). W związku z osiągnięciem odpowiedniej mediany obserwacji w nowo zaplanowanych badaniach klinicznych wnioski dotyczące wpływu dołączenia Rx do chemioterapii I linii na przeżycie całkowite będą dostępne w ciągu najbliższych lat.

Planując ewentualne leczenie I linii schematami z analogami puryn (fludarabina, kladrybina) w FL, należy pamiętać, że schematy te wykazują podobną jak CVP (cyklofosfamid-Cy, winkrystyna-Vcr, prednizon), czy CHOP (Cy, doksorubicyna-Dox, Vcr, prednizon) skuteczność, natomiast ich toksyczność jest prawdopodob-

Tabela 4. Leczenie chłoniaków nieziarniczych o małym stopniu złośliwości (powolnych)

Table 4. Therapy of low grade non-Hodgkin lymphoma

Chemio-/immunoterapia	Dawka	Sposób podania	Dzień/dni (d)
Chlorambucil	12 mg/m ²	<i>p.o.</i>	d 1.–7.
Cyklofosfamid	100 mg/m ²	<i>p.o.</i>	Codziennie
Fludarabina	25 mg/m ²	<i>i.v.</i>	d 1.–5.
2-CdA	0,12 mg/kg	<i>i.v.</i>	d 1.–5.
COP (CVP)			
Cyklofosfamid	750 mg/m ²	<i>i.v.</i>	d 1.
Winkrystyna	1,2 mg/m ²	<i>i.v.</i>	d 1.
Prednizon	40 mg/m ²	<i>p.o.</i>	d 1.–5.
CHOP (CHVP)			
Cyklofosfamid	750 mg/m ²	<i>i.v.</i>	d 1.
Dokсорubicyna	50 mg/m ²	<i>i.v.</i>	d 1.
Winkrystyna	1,4 mg/m ²	<i>i.v.</i>	d 1.
Prednizon	100 mg/m ²	<i>p.o.</i>	d 1.–5.
FC			
Fludarabina	20 mg/m ²	<i>i.v.</i>	d 1.–5.
Cyklofosfamid	1000 mg/m ²	<i>i.v.</i>	d 1.
CC			
2-CdA	0,12 mg/kg	<i>i.v.</i>	d 1.–5.
Cyklofosfamid	750 mg/m ²	<i>i.v.</i>	d 1.
FMD			
Fludarabina	25 mg/m ²	<i>i.v.</i>	d. 1.–3.
Mitoksantron	10 mg/m ²	<i>i.v.</i>	d 1.
Deksametazon	20 mg/m ²	<i>p.o./i.v.</i>	d 1.–5.
Anty-CD52	30 mg	<i>i.v.</i>	d 1. 3. 6.
Anty-CD20	375 mg/m ²	<i>i.v.</i>	d 1.*

Anty-CD20 + ¹³¹J (¹³¹J-Tositumomab) polegające na sekwencyjnym podaniu

Nieskoniugowanego Tositumomabu (450 mg, *i.v.*, d0)

Dozymetrycznej dawki ¹³¹J-Tositumomabu (35 mg, *i.v.*, d0)

Nieskoniugowanego Tositumomabu (450 mg, *i.v.*, jednorazowa dawka między 7. a 14. dniem)

Terapeutycznej dawki ¹³¹J-Tositumomabu (65–75 cGy, *i.v.*, jednorazowa dawka między 7. a 14. dniem)

Anty-CD20 + ⁹⁰Y (⁹⁰Y-Ibritumomab tiuksetan) polegające na sekwencyjnym podaniu

Nieskoniugowanego przeciwciała anty-CD20 (250 mg/m², *i.v.*, d0)

Nieskoniugowanego przeciwciała anty-CD20 (250 mg/m², *i.v.*, d7)

Terapeutycznej dawki ⁹⁰Y-Ibritumomabu tiuksetanu (14,8 MBq/kg, *i.v.*, d7)

p.o. (*per os*) — doustnie; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; *przeciwciała anty-CD20 podawane jest w powolnym wlewie *i.v.*, po wcześniejszej premedykacji niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i przeciwhistaminowymi. Jest stosowane w pierwszym dniu danego cyklu chemioterapii (np. R-COP, R-CHOP, R-FC, R-CC, inne) lub rzadziej w monoterapii (4 dawki w odstępach jednotygodniowych)

nie większa. Odnosi się ona szczególnie do długotrwałych cytopenii i głębokiego upośledzenia odporności przez okres wielu miesięcy od zakończenia leczenia. Istotne jest również to, że u chorych wcześniej leczonych analogami puryn występują często problemy z uzyskaniem odpowiedniej liczby komórek CD34(+) w trakcie mobilizacji przed wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (*autoSCT*, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Zatem leczenie analogami puryn w FL należy zarezerwować dla chorych, u których nie uwzględnia się leczenia *autoSCT* w przyszłości. W piśmiennictwie ukazują się pierwsze wyniki dotyczące stosowania radioimmunoterapii (tositumomab/*I-131* tositumomab) w połączeniu z chemioterapią (CHOP) I linii w FL [5]. Mimo że wyniki badania II fazy są obiecujące, to do czasu ogłoszenia wyników badania III fazy porównującego tę metodę z immunochemioterapią nie należy jej brać pod uwagę w codziennej praktyce klinicznej.

Reasumując, obecnie najwłaściwszym postępowaniem indukującym odpowiedź u chorych z zaawansowanym FL jest immunochemioterapia, której podstawą jest schemat R-CVP lub R-CHOP czy R-CHVP IFN [6–10], natomiast u chorych, u których nie planuje się intensyfikacji *autoSCT*, należy uznać za równorzędne schematy z analogami puryn, takie jak R-F, R-FC, czy R-CCdA [11–13] (tab. 5). Liczba cykli powinna mieścić się pomiędzy 4 i 8, ale nie więcej niż 2 cykle po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na leczenie.

Niewątpliwych argumentów na rzecz wyboru określonego schematu optymalnej chemioimmunoterapii ma dostarczyć aktualnie prowadzone badanie PRIMA. Zakłada ono randomizację chorych do leczenia jednym z 4 schematów chemioterapii indukującej z Rx (R-CVP × 8 lub R-CHOP × 6 + 2Rx lub R-FCM × 6 + 2Rx lub R-MCP × 6 + 2Rx), a dla chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie — drugą randomizację do leczenia podtrzymującego rituksimabem *versus* obserwacja.

Nawroty FL stanowią element naturalnego przebiegu choroby. W przypadku nawrotu po czasie krótszym niż 12 miesięcy zaleca się zastosowanie chemioterapii z użyciem innych niż w poprzedniej linii cytostatyków. Jeśli natomiast progresja FL następuje w czasie dłuższym niż 12 miesięcy, warto rozważyć leczenie według schematu, za pomocą którego uzyskano wcześniejszą remisję choroby.

U chorych młodych, w dobrym stanie ogólnym, u których uzyskano całkowitą remisję w pierwszym nawrocie FL, należy rozważyć intensyfikację leczenia z zastosowaniem wysokodawkowanej chemioterapii, wspomaganą *autoSCT*. Indywidualna kwalifikacja do tej procedury u innych chorych w dobrym stanie ogólnym, z chemiowrażliwymi nawrotami FL stanowi alternatywę dla

innych metod leczenia, choć nadal nie uzasadniają jej wyniki badań klinicznych [14].

Swoje miejsce w terapii nawrotów FL, zwłaszcza u pacjentów leczonych wcześniej Rx, znalazła radioimmunoterapia. Zarejestrowany również w Polsce preparat Zevalin (Y-90-ibritumomab tiuksetan) ma udokumentowaną skuteczność w tym wskazaniu, choć klinicznym ograniczeniem jego stosowania są (nierzadkie w zaawansowanym FL) zajęcie szpiku kostnego w stopniu przekraczającym 25% komórek, duże pakiety węzłów chłonnych (emitowane promieniowanie β nie wnika wystarczająco głęboko) i małopłytkowość poniżej 100 000/mm³. Należy również pamiętać o długotrwałej toksyczności radioimmunoterapii pod postacią cytopenii i znacznej spadku odporności [15].

Leczenie podtrzymujące

W obecnie opublikowanych wynikach badań randomizowanych udowodniono, że leczenie podtrzymujące Rx u chorych leczonych w trakcie indukcji chemioterapią i immunochemioterapią przedłuża czas do progresji choroby. W dwóch badaniach uzyskano wydłużenie całkowitego czasu przeżycia, co w leczeniu FL stanowi przełom [16, 17]. Dlatego obecnie istnieją przesłanki do stosowania leczenia podtrzymującego Rx. Ostateczną wartość takiego postępowania leczenia u chorych otrzymujących różne schematy chemioimmunoterapii I linii oceni badanie PRIMA.

Chłoniaki strefy brzeżnej

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*) stanowią niejednorodną grupę chorób, w obrębie której w klasyfikacji WHO wyróżniono podtyp śledzionowy, węzłowy i pozawęzłowy. Badania epidemiologiczne wskazują na to, że MZL stanowią 5–17,3% zachorowań na chłoniaki nieziarnicze, a wśród nich ponad 50% to chłoniaki typu MALT, około 30% chłoniaki śledzionowe, a pozostałe kilkanaście procent przypada na podtyp węzłowy. Przebieg kliniczny ze splenomegalią, zajęciem szpiku i krwi obwodowej, bez limfadenopatii (z wyjątkiem zajęcia węzłów wnęki śledziony) sugeruje postać śledzionową MZL. Zajęcie węzłów chłonnych, często z zajęciem szpiku kostnego, bez splenomegalii jest typowym obrazem węzłowego MZL. Chłoniaki strefy brzeżnej pozawęzłowe przebiegają bez zajęcia węzłów chłonnych, krwi czy szpiku kostnego na początku choroby. Ich lokalizacja obejmuje przede wszystkim przewód pokarmowy oraz gruczoły wydzielania wewnętrznego i zewnętrznego. Pomimo tak różnych obrazów klinicznych u chorych z mało zaawansowanym procesem częstym problemem staje się rozpoznanie podtypu MZL

Tabela 5. Chemoimmunoterapia chłoniaków grudek

Table 5. Chemoimmunotherapy of follicular lymphomas

Nazwa badania/autor	Liczba chorych	REAL	Schemat leczenia
M39021; Marcus i wsp. [7]	321	FL	CVP vs. R-CVP
GLSG; Hiddemann i wsp. [8]	557	FL, MCL	CHOP vs. R-CHOP
M39023; Herold i wsp.	358	FL, MCL, LPL	MCP vs. R-MCP
FL2000; Salles i wsp. [9]	359	FL	CHVP IFN vs. R-CHVP IFN
CVP Cyklofosfamid 750 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. Winkrystyna 1,2 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. Prednizon 40 mg/m ² <i>p.o.</i> dni 1.–5. Co 21 dni		R-CVP Rituksymab 375 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. Cyclofosfamid 750 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. Winkrystyna 1,4 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. Prednizon 40 mg/m ² <i>p.o.</i> dni 1.–5. Co 21 dni	
CHOP Cyklofosfamid 750 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. Doksorubicyna 50 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. Winkrystyna 1,4 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. Prednizon 100 mg/m ² <i>p.o.</i> dni 1.–5. Co 21 dni		R-CHOP Rituksymab 375 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. Cyklofosfamid 750 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. Doksorubicyna 50 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. Winkrystyna 1,4 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. Prednizon 100 mg/m ² <i>p.o.</i> dni 1.–5. Co 21 dni	
MCP Mitoksantron 8 mg/m ² <i>i.v.</i> dni 1. + 2. Chlorambucil 3 × 3mg/m ² <i>p.o.</i> dni 1.–5. Prednizon 25 mg/m ² <i>p.o.</i> dni 1.–5.		R-MCP Rituksymab 375 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. Mitoksantron 8 mg/m ² <i>i.v.</i> dni 1. + 2. Chlorambucil 3 × 3mg/m ² <i>p.o.</i> dni 1.–5. Prednizon 25 mg/m ² <i>p.o.</i> dni 1.–5.	
CHVP IFN Cyclofosfamid 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. Doksorubicyna 25 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. Etopozyd 100 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. Prednizon 40 mg/m ² <i>p.o.</i> dni 1.–5. Co miesiąc przez 6 miesięcy potem co 2 miesiące α -IFN 2b, 4,5 MU 2 razy w tygodniu przez 18 miesięcy		R-CHVP IFN Rituksymab: 375 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. Cyklofosfamid 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. Doksorubicyna 25 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. Etopozyd 100 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. Prednizon 40 mg/m ² <i>p.o.</i> dni 1.–5. Co miesiąc przez 6 miesięcy α -IFN 2b, 4.5 MU 2 razy w tygodniu przez 18 miesięcy	

FL (*follicular lymphoma*) — chłoniak grudek; MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszczka; LPL (*lymphoplasmacytic lymphoma*) — chłoniak limfoplazmocytowy; *p.o.* (*per os*) — doustnie; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; przeciwciało anti-CD20 podawane jest w powolnym wlewie *i.v.*, po wcześniejszej premedykacji niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i przeciwhistaminowymi

u pacjentów z zaawansowaną postacią choroby, obejmującą śledzionę, węzły chłonne i narządy pozawęzłowe. Na diagnostykę różnicową nie pozwala badanie immunohistochemiczne, które we wszystkich podtypach MZL wykazuje takie same cechy immunofenotypowe komórek chłoniakowych.

Typowo immunohistochemiczne rozpoznanie MZL wiąże się z dodatnimi odczynami w kierunku ekspresji an-

tygenów pan-B, czyli CD20, CD19, CD79a, a także BCL-2 w większości przypadków oraz z ujemnymi odczynami w kierunku CD5, CD23, CD10 i cykliny D1. Antygen CD43 jest dodatni w części przypadków. Jednak 15–20% MZL przebiega z dodatnimi odczynami CD5, CD 23 czy cykliny D1 [1].

Swoistą aberracją chromosomalną dla chłoniaków typu MALT jest t(11;18)(q21;q21), która występuje jedynie

w 15–35% przypadków, częściej w lokalizacji żołądkowej i płucnej (30–50%) niż tarczycowej i śliniankowej (< 1%). Dla śledzionowego MZL nie stwierdzono swojej aberracji, choć niekiedy występują nieprawidłowości chromosomu 7 i 3 [1].

Ze względu na fakt, że każda z tych grup wymaga odrębnego podejścia terapeutycznego, zagadnienia te omówiono osobno.

Śledzionowe chłoniaki strefy brzeżnej

Rozpoznanie śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej (sMZL, *splenicMZL*) najczęściej dokonuje się na podstawie badania cytometrycznego krwi obwodowej, w której stwierdza się komórki chłoniaka linii B o fenotypie CD5(-), CD10(-), CD23(-), CD 20(+) i splenomegalii dominującej w obrazie klinicznym. Czasem obserwuje się obecność komórek limfoidalnych z wypustkami cytoplazmatycznymi (SLVL, *splenic lymphoma with villous lymphocytes*). Według części badaczy, do rozpoznania sMZL typu SLVL upoważnia ich obecność w odsetku przekraczającym 20% komórek chłoniakowych. Postawienie właściwej diagnozy jest trudne w przypadkach atypowych, przebiegających z dodatnim odczynem w kierunku CD5, cykliny D1 lub obecnością translokacji t(11;14).

Wśród chorych z sMZL około 25% nie wymaga leczenia [18]. Mediana czasu od rozpoznania do momentu włączenia leczenia wynosi około 3 lat. Bardzo rzadko obserwuje się transformację w chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości. Leczeniem z wyboru w tej postaci MZL jest splenektomia. Wskazaniami do splenektomii (poza wskazaniami diagnostycznymi) są bóle śledziony, hipersplenizm i wystąpienie cytopenii autoimmunologicznej. U połowy chorych poddawanych splenektomii nie jest konieczne zastosowanie innego leczenia. Obserwuje się natomiast zmniejszenie stopnia nacieczenia szpiku kostnego z utrzymującą się obecnością komórek chłoniakowych we krwi obwodowej [18]. U chorych po splenektomii mediana czasu do rozpoczęcia chemioterapii wynosi około 8 lat. W przypadku wskazań do chemioterapii należy się kierować takimi zasadami, jak w przypadku FL. Immunoterapia (Rx) jest szczególnie uzasadniona u pacjentów, u których występują powikłania cytopeniami o mechanizmie autoimmunologicznym. W przypadku towarzyszącej infekcji wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) w trakcie leczenia interferonem α z lub bez ribawiryny stwierdza się zmniejszenie splenomegalii i limfocytozy we krwi obwodowej. Takiej odpowiedzi nie obserwowano u chorych, u których nie występuje HCV [19, 20]. Dlatego leczenie przeciwwirusowe skierowane przeciwko HCV jest koniecznym elementem przy współistnieniu infekcji wirusowej.

Pozawęzłowe chłoniaki strefy brzeżnej — chłoniaki typu MALT

Chłoniaki typu MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*) rozpoznaje się na świecie u 7–8% chorych z niezłośliwymi chłoniakami. Istnieje kilka hipotez dotyczących etiologii chłoniaków typu MALT. W jednej z nich przyjmuje się, że pod wpływem infekcji określonymi patogenami dochodzi do aktywacji komórek prezentujących antygen, które pobudzają limfocyty T, a te z kolei limfocyty B. Jeśli na tym etapie nastąpi transformacja nowotworowa, może powstać chłoniak typu MALT. Do patogenów wywołujących tę kaskadę należą *Helicobacter pylori* w żołądku, *Borrelia burgdorferi* w skórze, *Campylobacter jejuni* w jelicie i *Chlamydia psittaci* w tkance okołogałkowej. Drugim potencjalnym mechanizmem powstania chłoniaka typu MALT jest stymulacja limfocytów B przez autoantygeny, takie jak w przebiegu zapalenia tarczycy typu Hashimoto, zapalenia gruczołów ślinowych w przebiegu zespołu Sjögrena czy limfocytowego zapalenia oskrzeli [21–25].

Lokalizacja MALT w 50% dotyczy układu pokarmowego, z czego 34% stanowi żołądek, a 8% jelito na całej długości. Inne lokalizacje tego chłoniaka obejmują płuca (9%), skórę (10%), tarczycę (4%), gałkę oczną (10%), głowę i szyję (11%), pierś (3%) i inne (7%). W chwili rozpoznania zaawansowanie kliniczne u ponad 60% nie przekracza IE czy IIE stopnia, natomiast u pozostałych 34% stwierdza się III lub IV stopień według klasyfikacji Ann Arbor.

W przypadkach chłoniaka typu MALT o lokalizacji żołądkowej w stadium IE lub IIE, dobre wyniki daje eradykacja *Helicobacter pylori*. Stosując takie leczenie, uzyskuje się około 80% remisji [21]. Ocenia się, że od momentu eradykacji patogenu do czasu osiągnięcia całkowitej remisji mijają 3 miesiące u 64% chorych, 12 miesięcy u 2% leczonych, a nawet 12–18 miesięcy u 13% pacjentów osiągających całkowitą remisję. W przypadku braku remisji po eradykacji *Helicobacter pylori* w stopniu zaawansowania IE i IIE, próbowano poddawać chorych radioterapii (mediana dawki 30 Gy, zakres 28,5–43,5 Gy), obejmującej żołądek i regionalne węzły chłonne, uzyskując po 27 miesiącach przeżycie wolne od progresji choroby u 100% pacjentów. To prospektywne badanie dotyczyło jednak grupy zaledwie 17 pacjentów [22].

U chorych z chłoniakiem typu MALT o lokalizacji pozażołądkowej lub w zaawansowanym stadium klinicznym nie przeprowadzono badań randomizowanych pozwalających ustalić najlepszy sposób leczenia. Antybiotykoterapia jest metodą uzupełniającą leczenie przeciwnowotworowe. Natomiast wydaje się, że leczenie chirurgiczne ma bardzo ograniczone znaczenie i jest wskazane tylko w przypadkach powikłań chłoniaka.

W chłoniakach typu MALT z bardzo dobrym efektem stosowano kładrybinę w pierwszej linii leczenia. W ba-

daniu Jägera uzyskano 84-procentową pełną remisję (CR, *complete remission*), jednak co ciekawe, taki wynik leczenia obserwowano u 100% chorych z lokalizacją żołądkową i jedynie u 43% chorych z inną lokalizacją chłoniaka. Fakt ten tłumaczono odmienną patogenetą chłoniaka typu MALT o lokalizacji żołądkowej [26]. Z piśmiennictwa wiadomo, że leczenie zarówno kładrybiną, jak i fludarabiną wiąże się z nasiloną deplecją limfocytów T, co oprócz działania cytotoksycznego analogów puryn prawdopodobnie powoduje zmniejszenie aktywności limfocytów T specyficznych dla *Helicobacter pylori* [23–28].

W piśmiennictwie są dane na to, że dodanie Rx do chemioterapii poprawia wyniki leczenia. W niewielkich grupach chorych z chłoniakami typu MALT leczonych wyłącznie chemioterapią lub w połączeniu z Rx uzyskano odpowiednio 45% vs. 87% odpowiedzi, z czego odpowiednio 36% vs. 48% całkowitych remisji. Jednak dane te pochodzą z obserwacji retrospektywnych [18].

Węzłowe chłoniaki strefy brzeżnej

Według wielu danych dostępnych w piśmiennictwie zasady chemioterapii węzłowych MZL są analogiczne do stosowanych u chorych z FL w stadium zaawansowanym. Wyniki badań randomizowanych dla tej podgrupy chorych nie są wystarczające, aby ustalić odrębny standard postępowania.

Chłoniak limfoplazmocytowy i makroglobulinemia Waldenströma

Chłoniak limfoplazmocytowy (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*) i makroglobulinemia Waldenströma (WM, *Waldenström's macroglobulinemia*) są to chłoniaki z małych limfocytów B, komórek limfoplazmocytowych i plazmocytów zlokalizowanych w szpiku, węzłach chłonnych i śledzionie (LPL), które mogą przebiegać z produkcją białka monoklonalnego klasy IgM (WM). Komórki chłoniaka cechuje ekspresja antygenów panB i brak ekspresji CD10 i CD23. Białko monoklonalne może być przyczyną zespołu nadlepkości i niedokrwistości hemolitycznej.

Choroba występuje głównie u osób starszych (mediana wieku 63 lata). Objawy choroby są na początku niespecyficzne i obejmują osłabienie, utratę masy ciała, jadłowstręt, objaw Raynauda (związany z neuropatią obwodową). W przebiegu choroby pojawiają się także nieznaczna hepato- i/lub splenomegalia oraz rumień, który jest najczęściej wtórny do krioglobulinemii, a także tendencja do powikłań krwotocznych i neuropatii, które są skutkiem paraproteinemii. Powikłania narządowe występują najczęściej jako następstwo amyloidozy. W badaniach

laboratoryjnych stwierdza się najczęściej niedokrwistość, przyspieszone opadanie krwinek czerwonych, przedłużenie czasu trombinowego, a co najbardziej charakterystyczne dla WM — obecność białka monoklonalnego klasy IgM (w ponad 75% z łańcuchem lekkim κ) w stężeniu przekraczającym 15 g/L. Skutkiem występowania białka monoklonalnego jest nadlepkość krwi i rulonizacja krwinek. Obecność zimnych aglutynin (czyli krioglobulin) może utrudnić diagnostykę laboratoryjną. Z tego względu próbki krwi należy dostarczyć tak, by ich temperatura nie spadła do granic, w których krioglobuliny stają się aktywne. Szpik kostny jest zajęty w 100% przypadków, ale biopsja aspiracyjna rzadko pozwala na uzyskanie materiału diagnostycznego [29].

Wśród krewnych I stopnia chorych z WM obserwuje się zaburzenia związane z limfocytami B u 20% — w tym hipogammaglobulinemię, hipergammaglobulinemię (zwłaszcza poliklonalna IgM), obecność autoprzeciwciał (zwłaszcza przeciwtarczycowych) i inne cechy nadmiernej aktywności limfocytów B [30].

Leczenie systemowe u chorych z WM powinno się rozważać z takich samych wskazań jak w przypadku pacjentów z zaawansowanym FL. Ostatni konsensus sugeruje w I stopniu linii leczenia systemowego podawanie leków alkilujących (chlorambucil), analogów puryn (fludarabina i kładrybina) lub/i immunoterapię Rx [31]. Wskazanie do jego włączenia stanowią także powikłania choroby zasadniczej, takie jak zespół nadlepkości, objawowa polineuropatia obwodowa, amyloidoza narządowa, niewydolność nerek czy objawowa krioglobulinemia [32].

Terapia chorych z zespołem nadlepkości, polineuropatii lub krioglobulinemii, spowodowanych obecnością białka monoklonalnego klasy IgM jest natomiast inna. W takich sytuacjach leczeniem z wyboru jest plazmafereza i glikokortykoterapia. W przypadku stwierdzenia zimnych aglutynin glikokortykoterapia nie jest skuteczna, natomiast ta grupa chorych odnosi największe korzyści z leczenia Cy i/lub Rx [31].

Oceniając skuteczność leczenia WM, należy pamiętać, że kryteria odpowiedzi przyjętych dla innych chłoniaków w przypadku WM obejmują także ilościową ocenę IgM w surowicy i moczu metodą elektroforezy, a potwierdzenie CR wymaga wykluczenia obecności IgM metodą immunofiksacji [33].

Piśmiennictwo

1. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J. i wsp. World Health Organisation Classification of Neoplastic diseases of Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting — Airlie House, Virginia, November 1997. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3835–3849.
2. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Eng. J. Med.* 1993; 329: 987–994.
3. Solal-Celigny P., Roy P., Colombat P. i wsp. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258–1265.

4. Dave S.S., Wright G., Tan B. i wsp. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumour-infiltrating immune cells. *N. Eng. J. Med.* 2004; 351: 2159–2169.
5. Press O.W., Unger J., Brazier R., Maloney D. A phase II trial of CHOP followed by Bexxar (tositumomab and iodine-131-tositumomab) for treatment of newly diagnosed follicular non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 2001; 98: 843a (abstract).
6. Hagenbeek A., Eghbali H., Monfardini S. i wsp. Fludarabine compared with CVP chemotherapy in newly diagnosed patients with stage III and IV low grade malignant non-Hodgkin's lymphoma Final analysis of prospective randomized phase III intergroup study in 381 patients. *Blood* 2001; 98: 843A (abstract 3051).
7. Marcus R., Imrie K., Belch A. i wsp. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417–1423.
8. Hiddemann W., Kneba M., Dreyling M. i wsp. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared to therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725–3732.
9. Salles G.A. i wsp. Rituximab added [alpha] IFN +CHVP improves the outcome of follicular lymphoma patients with a high tumor burden: two first analysis of the GELA-GOELAMS FL-2000 randomised trial in 359 patients. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2004; 104: 160.
10. Hieke K. i wsp. Cost evaluation of rituximab plus MCP vs. MCP alone in advanced stage indolent non-Hodgkin's lymphoma based on a randomized controlled multicenter trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2004; 104: 87.
11. Zinzani P.L. on behalf of an Italian Cooperative Study Group on Lymphoma. A multicenter randomized trial of fludarabine plus mitoxantrone (FM) plus rituximab versus CHOP plus rituximab as a first-line treatment in patient with follicular lymphoma (FL). *Blood* 2002; 100: 93a.
12. Saven A., Emanuele S., Kosty M., Koziol J., Ellison D., Piro L. 2-Chlorodeoxyadenosine activity in patients with untreated indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1995; 86: 1710–1716.
13. Hainsworth J.D., Litchy S., Burris H.A. 3rd i wsp. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4261–4267.
14. Hunault-Berger M., Ifrah N., Solal-Celigny P. Intensive therapies in follicular non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2002; 100: 1141–1152.
15. Witzig T.E., Gordon L.I., Cabanillas F. i wsp. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2453–2463.
16. Hainsworth J.D., Litchy S., Shaffer D.W. i wsp. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma—a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1088–1095.
17. Ghilmini M., Schmitz S.F., Cogliatti S.B. i wsp. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly \times 4 schedule. *Blood* 2004; 104: 4416–4423.
18. Thieblemont C., Felman P., Berger F. i wsp. Treatment of marginal-zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. *Clin. Lymphoma* 2002; 3: 41–47.
19. Hermine O., Lefrere F., Bronowicki J. i wsp. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N. Eng. J. Med.* 2002; 11: 89–94.
20. Mulligan S.P., Matutes E., Dearden C., Catovsky D. Splenic lymphoma with villous lymphocytes. Natural history and response to therapy in 50 cases. *Br. J. Haematol.* 1991; 78: 206–209.
21. Wotherspoon A., Dogliani C., Diss T. i wsp. Regression of primary low-grade B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575–577.
22. Schechter N., Portlock C.S., Yahalom J. Treatment of mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 1916–1921.
23. Isaacson P.G. Gastric MALT-lymphoma: From concept to cure. *Ann. Oncol.* 1999; 10: 637–645.
24. Hussell T., Isaacson P.G., Crabtree J.E. i wsp. The response of cells from low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 571–574.
25. Hussell T., Isaacson P.G., Crabtree J.E. i wsp. *Helicobacter pylori* specific tumor infiltrating T-cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J. Pathol.* 1996; 178: 122–127.
26. Jäger G., Neumeister P., Brezinschek R. i wsp. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3872–3877.
27. Hammel P., Hoiun C., Chaumette M. i wsp. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 2524–2529.
28. Martinelli G., Laszlo D., Ferreri A. i wsp. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1979–1983.
29. Treon S.P., Merlini G. Waldenström macroglobulinemia. *American Society of Hematology Education Program Book* 2004: 270–280.
30. Manning R., Branagan A.R., Hunter Z. i wsp. Characterization of familial Waldenström's macroglobulinemia. *J. Clin. Oncol.* 2003; 22: 572.
31. Gertz M., Anagnostopoulos A., Anderson K.C. i wsp. Treatment recommendations in Waldenström's macroglobulinemia: Consensus Panel Recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 121–126.
32. Kyle R.A., Treon S.P., Alexanian R. i wsp. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: Consensus Panel Recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 116–120.
33. Weber D., Treon S.P., Emmanouilides C. i wsp. Uniform response criteria in Waldenström's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 127–131.