Beata Ostrowska, Jan Walewski

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

Możliwości i ograniczenia chemioterapii u chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B w wieku powyżej 60 lat

Chemotherapy in advanced, diffuse large B-cell lymphoma in patients older than 60 years — opportunities and restrictions

Adres do korespondencji:

lek. Beata Ostrowska
Klinika Nowotworów Układu Chłonnego
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
tel.: (022) 644 01 21

STRESZCZENIE

W niniejszym artykule przedstawiono aktualne poglądy dotyczące leczenia chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL) w wieku powyżej 60 lat. Zmiany demograficzne (wzrost populacji osób starszych) oraz zmiany epidemiologiczne (stały wzrost zachorowalności na chłoniaki złośliwe) powodują, że temat jest aktualny. Przedstawiono ewolucję poglądów dotyczących zastosowania programu chemioterapii CHOP i programów alternatywnych w leczeniu tej grupy chorych oraz dyskusję w sprawie uznania immunochemioterapii za nowy standard postępowania.

Słowa kluczowe: wiek podeszły, chłoniaki nieziarnicze

ABSTRACT

This article presents current options of treatment in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Demographic (increasing population of people over 60 years of age) and epidemiologic (increasing incidence of non-Hodgkin's lymphoma) factors make this subject very important. For the last years choosing between standard chemotherapy CHOP and other chemotherapy regimens, which have comparable efficacy, was a difficult challenge in clinical practice. Recently, the combinations of rituximab with CHOP is demonstrated as good tolerate and effective regimen in this group of patients. It should become new therapeutic standard.

Key words: elderly, non-Hodgkins lymphoma

Onkologia w Praktyce Klinicznej
Tom 1, nr 4, 201–210
Copyright © 2005 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) stanowią około 30–40% wszystkich nowych rozpoznań chłoniaków innych niż Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin's lymphoma*) i około 80% wszystkich chłoniaków agresywnych (pojęcie umowne, obejmujące także chłoniaki anaplastyczne, prekursorowe linii T i B, Burkitta oraz z obwodowych limfocytów T) [1]. Ponad połowa pacjentów jest w chwili rozpoznania w wieku, co najmniej, 60 lat. [2]. W większości rejestrów chorób nowotworowych mediana wieku pacjentów z rozpoznaniem NHL wynosi około 65 lat. Zmiany demograficzne, które zachodzą na całym świecie, a zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych Europy i Ameryki Północnej, powodują szybki wzrost populacji osób w podeszłym wieku. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych w ciągu najbliższych 50 lat liczba osób powyżej 65. roku życia podwoi się, a liczba osób powyżej 85. roku życia wzrośnie czterokrotnie. Jednocześnie zwiększa się zapadalność na choroby nowotworowe. Chłoniaki inne niż Hodgkina stanowią około 4–7% wszystkich nowych rozpoznań wśród chorób nowotworowych, ze stałym wzrostem zapadalności u osób w wie-

ku 20–79 lat. Najbardziej znaczący wzrost zachorowalności dotyczy osób starszych. Zarejestrowano wzrost zachorowań co najmniej o 100% w każdym kolejnym dziesięcioletnim przedziale wiekowym między 45. a 75. rokiem życia i wzrost o blisko 400% wśród pacjentów powyżej 75 lat [3].

Od 1976 roku „złotym standardem" chemioterapii DLBCL jest program CHOP, który składa się z cyklofosfamidu (800 mg/m^2 raz na dzień *i.v.*), doksorubicyny (50 mg/m^2 raz na dzień *i.v.*), winkrystyny (2 mg/raz na dzień *i.v.*) i prednisonu 100 mg *p.o.* na dobę przez 5 dni [4]. Skuteczność programu CHOP potwierdzono w badaniu wieloośrodkowym *Southwest Oncology Group 8516* (SWOG 8516), opublikowanym w 1993 roku (Fisher i wsp.), w którym porównano program CHOP i 3 programy wielolekowe, tak zwanej III generacji. Chorzy w wieku powyżej 65 lat stanowili 25% pacjentów włączonych do tego badania [5]. W poszczególnych ramionach uzyskano zbliżone wyniki częściowych i całkowitych odpowiedzi na leczenie i nie wykazano różnic w przeżyciach całkowitych (OS, *overall survival*). Programy III generacji były znacznie bardziej toksyczne, ale żaden z nich nie okazał się bardziej skuteczny od CHOP pod względem częstości remisji całkowitej (CR, *complete remission*) i częściowej (PR, *partial remission*) ani przeżycia całkowitego. Wynik tego badania o zasadniczym znaczeniu dla dalszego rozwoju chemioterapii chłoniaków potwierdzono w metaanalizie badań randomizowanych dotyczących programów III generacji i CHOP, opublikowanej w 2001 roku [6]. Stosowanie programu CHOP umożliwia uzyskanie obiektywnych odpowiedzi (RR, *response rates*) u 80–85% chorych, w tym CR u 45–55% chorych. Ponadto na podstawie długoletnich obserwacji stwierdzono, że około 30–40% pacjentów można uznać za wyleczonych. Większość autorów podaje gorsze wyniki u chorych w wieku powyżej 60 lat. Jedną z możliwych przyczyn tego faktu może być częste obniżanie dawek cytostatyków u pacjentów w starszym wieku w pierwszym kursie leczenia ze względu na przewidywanie gorszej tolerancji lub współwystępowanie chorób (choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca, jaskra i inne). Interpretacja braku spodziewanej większej aktywności programów III generacji niż programu CHOP również odnosi się do roli dawek: dodawanie do programu CHOP nowych mielotoksycznych cytostatyków (etopozyd, metotreksat, arabinozyd cytozyny) i/lub skracanie odstępów między kolejnymi kursami wiązało się ze zmniejszeniem dawek leków o sprawdzonej już aktywności: cyklofosfamidu i doksorubicyny.

Wiek jako czynnik rokowniczy

W 1993 roku opublikowano prostą i wiarygodną metodę określania rokowania u chorych na chłoniaki agresywne na podstawie kryteriów klinicznych. Na podstawie analizy danych dotyczących 3273 pacjentów, opracowano międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI, *international prognostic index*) zawierający następujące czynniki ryzyka: wiek (< 60 *vs.* > 60), stopień zaawansowania klinicznego choroby według klasyfikacji z Ann Arbor (CS, *clinical stage*, I/II *vs.* III/IV), liczbę lokalizacji pozawęzłowych (< 1 *vs.* > 1), stan sprawności ogólnej (PS, *performance status* 0, 1 *vs.* > 2) oraz poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy (≤ lub > górnej granicy normy) [7]. W zależności od liczby złych czynników rokowniczych wyodrębniono 4 grupy ryzyka: niskie (0–1 czynnik), niskie-pośrednie (2 czynniki), wysokie-pośrednie (3 czynniki) i wysokie (4–5 czynników), w których 5-letnie przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio — 73%, 51%, 43% i 26%. W podgrupie obejmującej 1274 pacjentów w wieku poniżej 60. roku życia 3 czynniki ryzyka miały istotne znaczenie rokownicze: CS, PS i LDH (wskaźnik skorygowany dla wieku [aaIPI, *age-adjusted IPI*]). W grupie 3273 chorych częstość CR wyniosła 66%, a 5-letnie przeżycie całkowite i wolne od progresji (PFS, *progression free survival*) — odpowiednio 52% i 59%. W grupie pacjentów powyżej 60. roku życia (n = 1340) stwierdzono znacznie gorsze wyniki niż w u chorych w młodszym wieku (n = 1931). Wyniki te wyniosły odpowiednio 49% *vs.* 67% (p < 0,001) w zakresie 5-letniego PFS oraz 41% *vs.* 60% (p = 0,001) w zakresie 5-letniego całkowitego przeżycia. Wpływ wieku na wyniki odległe leczenia oceniano w ramach poszczególnych grup rokowniczych IPI. Chociaż częstość CR nie zależała od wieku, to PFS i OS (5 lat) były znamiennie statystycznie gorsze u starszych chorych. Różnice występowały nawet w grupie niskiego ryzyka, w której 5-letnie PFS i OS wyniosły odpowiednio 46% i 56% u pacjentów powyżej 60. roku życia, a w grupie poniżej 60 lat — odpowiednio 86% i 83%. W jednym z największych opracowań danych dotyczących chorych na chłoniaki (n = 1283), analizowanych dla potrzeb klasyfikacji *Revised European American Lymphoma* (REAL) [8], wyodrębniono pięć grup wiekowych: poniżej 35, 35–49, 50–59, 60–69 oraz powyżej 70 lat. W każdej grupie wiekowej rozpoznawano 30–40% histopatologicznych chłoniaków z dużych komórek B (DLBCL) oraz 20–30% chłoniaków grudkowych (FL, *follicular lymphoma*). Chłoniaki z komórek płaszcza (MCL, *mantle cell lymphoma*) i chłoniaki strefy brzeżnej najczęściej rozpoznawano u pacjentów w wieku średnim (35–69 lat), a chłoniaki z małych limfocytów B (SLL, *small lymphocytic lymphoma*) i limfoplazmocytowe — u osób powyżej 70 lat. Nie wykazano istotnych różnic w charakterystyce klinicznej poszczególnych grup wiekowych. Zły stan sprawności obserwowano głównie w grupie najmłodszych i najstarszych pacjentów. Nie obserwowano różnic w poszczególnych grupach wiekowych pod względem liczby lokalizacji

zmian pozawęzłowych. W grupie pacjentów w starszym wieku częściej obserwowano zajęcie szpiku (30–36% *vs.* 19% w grupie < 35 rż.) i tarczycy, natomiast rzadziej była zajęta śledziona. U chorych w starszym wieku istotnie częściej występowały poważne choroby współistniejące. W grupie wiekowej powyżej 70 lat częstość zgonów w CR z powodu chorób współistniejących wyniosła 8% i była istotnie większa niż u chorych w młodszym wieku (2–5%). Ponadto, przeżycie chorych w wieku powyżej 60 lat w poszczególnych grupach ryzyka IPI było gorsze niż chorych młodszych w tych samych grupach. Odsetek CR malał wraz z wiekiem i wynosił 68–64% w grupie poniżej 60 lat i 45% w grupie powyżej 70 lat. Średnie przeżycie wolne od zdarzeń niepomyślnych (EFS, *event free survival*), przeżycie wolne od choroby (DFS, *disease free survival*) i OS malały wraz z wiekiem.W grupie poniżej 60 lat 5-letnie OS wyniosło 61%, w grupie 60–69 lat — 51%, a w grupie powyżej 70 lat — 34%. Wykazano zatem, że wiek jest jednym z najważniejszych czynników rokowniczych dotyczących przeżycia u chorych na chłoniaki. Wpływ wieku na wyniki leczenia i przeżycie analizowała również francuska grupa *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte* (GELA). Wśród 1800 pacjentów leczonych z powodu chłoniaków agresywnych wyodrębniono grupy w przedziałach wiekowych co 5 lat. Na podstawie analizy krzywych przeżycia wyłoniono trzy wyraźne różniące się grupy wiekowe: poniżej 55 lat — najlepsze rokowanie, 55–65 lat — średnie rokowanie i powyżej 65 lat — najgorsze rokowanie [9].

Nie ulega wątpliwości, że wiek jest niezależnym złym czynnikiem rokowniczym. Ponadto, u osób w starszym wieku częściej występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka niż u osób w młodszym wieku. Wpływ tych czynników na przeżycie jest bardziej niepomyślny w starszym niż w młodszym wieku.

W literaturze spotyka się dwa zasadniczo różne podejścia do leczenia chorych na DLBCL w wieku powyżej 60–65 lat — leczenie standardowe programem CHOP analogicznie do leczenia chorych w młodszym wieku, jeżeli nie występują poważne choroby współistniejące, oraz leczenie programami alternatywnymi, zmodyfikowanymi dla wieku.

CHOP jako leczenie standardowe niezależnie od wieku

Od połowy lat 80. XX wieku trwa dyskusja na temat optymalnego programu chemioterapii dla starszych pacjentów. Już wówczas zauważono, że chociaż program CHOP stosowany w odpowiednich dawkach umożliwia uzyskanie u starszych pacjentów odsetek CR zbliżony do wyników w grupie młodszych pacjentów, to odsetek zgonów spowodowanych bezpośrednią toksycznością leczenia jest nadmierny i sięga 15–30% [10].

W 1986 roku Dixon i wsp. przeprowadzili analizę retrospektywną danych ze swojego ośrodka (*M.D. Anderson Cancer Center*, *Houston*), aby ocenić wpływ wieku na wyniki leczenia DLBCL według programu CHOP [11]. Stwierdzono, że u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, którzy otrzymali leczenie w dawkach należnych, częstość CR była większa, a przeżycie dłuższe bez wzrostu toksyczności leczenia niż u chorych, którzy otrzymali dawki zmniejszone. Aby potwierdzić te wyniki badania retrospektywnego, uważano, że należy przeprowadzić badanie prospektywne, porównujące dawki pełne i zredukowane programu CHOP w sposób randomizowany. Taki projekt spotkał się z krytyczną odpowiedzią na podstawie doświadczenia grupy badawczej *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) [12]. Spośród 141 chorych w wieku powyżej 60 lat u 48 pacjentów zmniejszono dawki cytostatyków na początku leczenia o 50% i uzyskano znacząco mniej CR niż u chorych leczonych standardowo (odpowiednio: 33% *vs.* 49%) oraz krótsze mediany przeżycia (odpowiednio: 1,9 *vs.* 3,1 roku). Na podstawie tych danych autorzy [12] sugerowali, że pacjenci w starszym wieku powinni otrzymywać pełne dawki cytostatyków i nie ma uzasadnienia dla prowadzenia badania z obniżonymi dawkami leków, proponowanego przez Dixona i wsp. [11].

Na podstawie dotychczasowych doświadczeń pojedynczych ośrodków, które wskazywały jednoznacznie, że obniżenie dawek całkowitych cytostatyków prowadzi do pogorszenia wyników leczenia i należy poszukiwać innych metod obniżenia jego toksyczności, przeprowadzono badanie randomizowane II fazy, które w ramieniu eksperymentalnym (chop) zakładało frakcjonowanie dawek leków programu CHOP co tydzień (1/3 dawek pełnych co 7 dni). W ramieniu kontrolnym stosowano klasyczny program CHOP co 21 dni [13]. Zakładano, że częstsze podawanie mniejszych dawek cytostatyków istotnie zmniejszy ich toksyczność i ostatecznie umożliwi podanie leków w pełnych dawkach całkowitych w odpowiednim czasie. Częstość CR była porównywalna w obydwu ramionach badania — CHOP: 68% *vs.* chop: 74% ($p = 0,9$), natomiast PFS i OS po 2 latach obserwacji były istotnie lepsze w ramieniu kontrolnym. Toksyczność leczenia, głównie leukopenii IV stopnia, wystąpiła u 63% chorych leczonych programem CHOP, a u 26% — programem chop, jednak nie wpłynęło to na wyniki odległe leczenia. Z badania tego wynika, że stosowanie programu CHOP w sposób frakcjonowany tygodniowo obniża zarówno toksyczność, jak i skuteczność leczenia. Podsumowując wyniki, uznano, że chop nie pozwala zastosować większej dawki sumarycznej leków i może być mniej efektywny niż klasyczny CHOP. W związku z tym odstąpiono od planowanej III fazy tego badania.

W celu obniżenia toksyczności programu CHOP, podejmowano wiele prób, w których zamiast doksorubicyny stosowano mitoksantron.
W 1995 roku Sonneveld i wsp. [14] opublikowali wyniki badania III fazy z randomizacją między programem CHOP i CNOP (N — mitoksantron) w grupie 157 chorych na DLBCL w wieku powyżej 60 lat. Założeniem badania była ocena, czy CHOP jest efektywnym i dobrze tolerowanym programem chemioterapii u osób w starszym wieku oraz czy zastąpienie doksorubicyny w programie CHOP przez mitoksantron w programie CNOP znacząco obniży toksyczność programu (głównie kardiotoksyczność) oraz efektywność programu CNOP. Oceniono 148 pacjentów powyżej 60 lat (mediana 70 lat). Program CHOP okazał się bardziej skuteczny od CNOP w zakresie wszystkich ocenianych parametrów z tym, że jedynie różnica częstości CR (49% *vs.* 31%) osiągnęła znamienność statystyczną (p = 0,03). Po 3 latach od początku leczenia odsetek pacjentów wolnych od choroby wynosił odpowiednio 17% i 13% (p = 0,12). Toksyczność związana z leczeniem była podobna w obydwu grupach chorych. Podczas leczenia programem CNOP rzadziej występowały nudności i wymioty (p = 0,02) oraz wyłysienie (p < 0,001). Zastoinowa niewydolność krążenia, wymagająca leczenia, wystąpiła u 2 pacjentów leczonych programem CNOP i u 4 leczonych programem CHOP. Ponadto obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca o 15% lub więcej w odniesieniu do wartości wyjściowych stwierdzono odpowiednio u 9 i 10 chorych. Wyniki tego badania wskazują, że zastąpienie doksorubicyny mitoksantronem w programie CHOP u chorych na chłoniaki agresywne w wieku powyżej 60 lat nie poprawia tolerancji leczenia ani nie zwiększa jego skuteczności. W 2003 roku Grupa Nordycka (NLG, *Nordic Lymphoma Group*) [15] oceniła programy CHOP i CNOP oraz znaczenie czynnika wzrostu granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*) u chorych w starszym wieku. Badaniem objęło 455 pacjentów (mediana wieku 71 lat), których randomizowano do 4 ramion: CHOP ± ± G-CSF *vs.* CNOP ± G-CSF. Częstość CR (łącznie 52%) była znamiennie większa u chorych leczonych programami CHOP i CHOP + G-CSF niż CNOP i CNOP + G-CSF: 60% *vs.* 43% (p < 0,001). Trzyletnie OS i przeżycie wolne od niepowodzeń (FFS, *failure-free survival*) było także znamiennie większe w grupach CHOP ± GCSF niż CNOP ± GCSF (OS i FFS: p < 0,001). Częstość neutropenii 4 stopnia i gorączki w neutropenii wymagającej hospitalizacji była znamiennie mniejsza (p < 0,001), a intensywność dawek cytostatyków była większa w ramionach badania z G-CSF, co jednak nie wpływało to istotnie na wydłużenie FFS ani przeżycia całkowitego. Programy CHOP i CNOP nie różniły się w zakresie kardiotoksyczności. Na podstawie tego badania wynika jednoznacznie, że program CHOP jest skuteczniejszy niż CNOP. Ponadto stwierdzono, że planowe stosowanie G-CSF zmniejsza wprawdzie występowanie ciężkiej neutropenii i gorączki w neutropenii oraz umożliwia większą intensywność chemioterapii, ale nie poprawia jej skuteczności u osób w podeszłym wieku.
W 2003 roku grupa HOVON (grupa badawcza belgijsko-holenderska) przeprowadziła badanie, którego celem była ocena ewentualnego wpływu G-CSF na zwiększenie intensywności chemioterapii, a przez to — na zwiększenie jej skuteczności u chorych w starszym wieku [16]. Do badania włączono 389 chorych (mediana wieku 72 lata), którzy otrzymali (losowo) chemioterapię CHOP lub CHOP + G-CSF od 2 do 11 dnia cyklu. Względna intensywność dawki cyklofosfamidu i doksorubicyny była znamiennie większa u chorych otrzymujących planowo G-CSF w porównaniu z grupą kontrolną (p = 0,01 i 0,04), jednak częstość CR (55% *vs.* 52%) i OS (22% i 24%; mediana obserwacji 33 miesiące) była porównywalna (p = 0,63 i 0,76). Częstość zakażeń 3 stopnia i 4 stopnia była podobna w obydwu grupach (CHOP — 15%, CHOP + G-CSF — 11%). W badaniu tym wykazano, że wzrost intensywności chemioterapii, możliwy dzięki stosowaniu G-CSF, nie poprawia wyników leczenia chorych w starszym wieku.
W latach 1993–1997 Brytyjska Grupa Badawcza Chłoniaków (BNLI, *British National Lymphoma Investigation*) przeprowadziła kolejne badanie III fazy dotyczące znaczenie mitoksantronu [17]. W badaniu tym chorych w wieku powyżej 60. roku życia przydzielono do leczenia programem chemioterapii PAdriaCEBO (prednison, doksorubicyna w dawce 35 mg/m^2 co 2 tygodnie, cyklofosfamid, etopozyd, bleomycyna, winkrystyna) lub PMitCEBO (Mit — mitoksantron 7 mg/m^2 w rytmie co 2 tygodnie przez minimum 8 tygodni). Program PMitCEBO okazał się bardziej skuteczny od PAdriaCEBO w zakresie częstości obiektywnych odpowiedzi (ORR) i CR: 78% i 60% *vs.* 69% i 52% (ORR: p = 0,05, CR: 0,12) oraz w zakresie OS (p = 0,001). Częstość powikłań śmiertelnych leczenia wyniosła odpowiednio 10% i 16% (różnica nieznamienna), w tym powikłań sercowych — 6% w obydwu grupach. W badaniu BNLI, w odróżnieniu od opisanych wyżej, wykazano przewagę programu z mitoksantronem w zakresie odpowiedzi na leczenie i przeżycia chorych w porównaniu z programem zawierającym doksorubicynę. Możliwą przyczyną tej różnicy mogła być większa dawka całkowita leków podanych chorym w ramach programu PMitCEBO niż PAdriaCEBO.

Programy chemioterapii dostosowanej do wieku

W związku z rozpowszechnionym przekonaniem o dużej toksyczności klasycznego programu CHOP na początku lat 90. XX wieku prowadzono liczne badania nad

opracowaniem innej chemioterapii, bardziej bezpiecznej i skutecznej u pacjentów w starszym wieku. W większości badanych programów zastępowano doksorubicynę mitoksantronem, epirubucyną lub etopozydem.

W badaniach II fazy przeprowadzonych w pojedynczych ośrodkach włoskich (Aviano, Padwa) wykazano obiecującą aktywność programów trójlekowych: VMP (etopozyd w dawce 80 mg/m^2 *p.o.* przez 5 dni, mitoksantron w dawce 10 mg/m^2 dz. 1 *i.v.* co 21 dni i prednimustyna w dawce 80 mg/m^2 *p.o.* przez 5 dni) oraz MVP (mitoksantron, etopozyd, prednison). Odpowiedź uzyskano u około 80% chorych, w tym u około połowy z nich — całkowitą, a mediana przeżycia wyniosła około 12 miesięcy [18, 19].

Obiecujące wyniki u chorych w starszym wieku uzyskano z zastosowaniem programu PVABEC (etoposid, doksorubicin, cyclophospamide, vincristine, bleomycin, prednisone) (grupa z Pizy), w którym doksorubicynę zastąpiono daunorubicyną w postaci liposomalnej [20]. Ta forma leku, o sprawdzonej skuteczności w leczeniu ostrych białaczek, wykazuje pewną selektywność działania w związku z wielkością liposomów (50–80 nm), które w większym stopniu penetrują tkankę nowotworową o zwiększonej przepuszczalności patologicznych kapilarów niż tkankę zdrową. W grupie 26 chorych częstość ORR i CR wyniosła 77% i 58%, a EFS i OS odpowiednio 71% i 77%. Pacjenci dobrze tolerowali leczenie i nie wymagali stosowania środków przeciwwymiotnych ani G-CSF.

W grupie z Vancouver opracowano serię programów chemioterapii opartych na oryginalnym programie III generacji MACOP-B: LD-ACOP–B (doksorubicyna w małych dawkach, cyklofosfamid, winkrystyna, prednison, bleomycyna), P/DOCE (epirubicyna lub doksorubicyna, winkrystyna, cyklofosfamid, etopozyd, prednison), VABE (winkrystyna, doksorubicyna, bleomycyna, etopozyd, prednison). Po wstępnych obserwacjach dobrej tolerancji leczenia za pomocą programu P/DOCE zwiększono intensywność dawki antracyklin — epirubicyna w dawce 50 mg/m^2 × 4 zamiast doksorubicyny w dawce 40 mg/m^2 × 4 — oraz skrócono całkowity czas leczenia z 12 do 8 tygodni. W grupie 63 chorych w wieku (mediana) 75 lat uzyskano: CR — 62%, OS (4 lata) — 45%, a PFS — 41%. Pięciu chorych zmarło z powodu toksyczności leczenia (8%). W badaniu porównawczym programów adaptowanych do wieku (*age specific*): LD-ACOP-B, P/DOCE i VABE nie wykazano istotnych różnic, a 4-letnie przeżycie chorych wyniosło odpowiednio 38%, 45% i 43% [21].

Z omówionych wyżej badań wynika, że programy chemioterapii adaptowanej do wieku charakteryzują się w większości dobrą tolerancją i możliwością stosowania w warunkach ambulatoryjnych. Chociaż odsetek uzyskiwanych całkowitych remisji był niższy w porównaniu z programem CHOP, ale również śmiertelność z powodu toksyczności była niższa.

EORTC Lymphoma Group przeprowadziła porównawcze badanie randomizowane programu adaptowanego do wieku — VMP (Aviano) i CHOP. Badaniem objęto 130 chorych z medianą wieku 75 lat [22]. Program standardowy CHOP okazał się bardziej skuteczny niż VMP w zakresie wszystkich ocenianych parametrów: CR 45% *vs.* 27% (p = 0,06), PFS (2 lata) 55% *vs.* 25% (p = 0,02) i OS 65% *vs.* 30% (p = 0,004). Toksyczność hematologiczna oraz infekcje były przyczyną 3 zgonów w ramieniu VMP i 1 zgonu w ramieniu CHOP. W ramieniu CHOP istotnie częściej występowały powikłania ze strony przewodu pokarmowego (p = 0,025), toksyczność neurologiczna (p = 0,006) oraz wyłysienie (p = 0,006). U 3 pacjentów, którzy otrzymali CHOP, przerwano chemioterapię z powodu kardiotoksyczności. Podczas leczenia programem CHOP stwierdzono wyższy odsetek kardiotoksyczności (14%) niż podczas leczenia programem VMP (8%), nie było to jednak istotne statystycznie. Badanie to, wraz z wcześniejszym badaniem randomizowanym CHOP *vs.* chop [13] oraz CHOP *vs.* CNOP [14], ostatecznie potwierdziło skuteczność programu CHOP jako leczenia standardowego, także u chorych w wieku powyżej 70 lat.

Nowe podejścia do leczenia chorych w starszym wieku na DLBCL — immunochemioterapia

Pierwsza modyfikacja programu CHOP, dzięki której zwiększyła się skuteczność leczenia DLBCL w sposób niewątpliwy i znaczący, polega na dodaniu rituksimabu — przeciwciała monoklonalnego anty-CD20. Pierwszego dowodu na ten temat dostarczyło badanie III fazy wykonane przez francuską grupę badawczą chłoniaków GELA, dotyczące chorych w wieku 60–80 lat. W ciągu 2 lat do badania włączono 399 chorych, których randomizowano do leczenia za pomocą programu standardowego CHOP × 8 lub CHOP + rituksimab w dawce 375 mg/m^2 w pierwszym dniu chemioterapii (R-CHOP). Znamienną statystycznie poprawę OS w ramieniu R-CHOP wykazano już w ciągu pierwszych 12 miesięcy obserwacji. Pełną ocenę wyników po upływie 2 lat obserwacji chorych opublikowano w 2002 roku [23]. W aktualizacji wyników po 5 latach obserwacji (mediana) potwierdzono większą skuteczność programu R-CHOP od CHOP w zakresie wszystkich ocenianych parametrów [24]. Porównując ramiona R-CHOP i CHOP, uzyskano następujące wyniki: EFS 47% *vs.* 29% (p = 0,00002), PFS 54% *vs.* 30% (p = 0,00001), DFS 66% *vs.* 45% (p = 0,00031), OS 58% *vs.* 45% (p = 0,0073). Różnice parametrów przeżycia były większe u chorych o niskim ryzyku niż wysokim (wg aaIPI), ale były znamienne statystycznie w obydwu grupach rokowniczych

z wyjątkiem OS w grupie chorych o wysokim ryzyku, w której różnica na korzyść programu R-CHOP miała znamienność graniczną (p = 0,062). Przewaga programu R-CHOP nad CHOP wynikała z większej częstości CR, mniejszej częstości progresji choroby podczas leczenia i mniejszej częstości nawrotów u chorych otrzymujących przeciwciało. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie toksyczności obydwu programów z wyjątkiem tendencji do większej liczby zakażeń po zakończeniu leczenia w grupie R-CHOP (12 chorych) niż CHOP (6 chorych). Zgony w CR częściej występowały w grupie R-CHOP (8%) niż CHOP (2,5%). Łączna częstość wydarzeń niepożądanych była jednak znamiennie mniejsza w grupie R-CHOP (52,5%) niż CHOP (72%). Na podstawie wyników badania grupy GELA stwierdzono, że w przypadku DLBCL należy stosować rituksimab w skojarzeniu z chemioterapią. Leczenie to stosuje się w Europie i Stanach Zjednoczonych.

Wyniki prospektywnego, kontrolowanego badania grupy GELA jednoznacznie potwierdzono w badaniu populacyjnym obejmującym całą prowincję Kolumbii Brytyjskiej liczącą 4,2 mln mieszkańców [25]. Badanie przeprowadzono na podstawie danych *British Columbia Cancer Agency,* która jest odpowiedzialna za rejestrację zachorowań na nowotwory, tworzenie i upowszechnienie zaleceń leczniczych oraz dystrybucję leków onkologicznych. W dniu 1 marca 2001 roku Agencja wprowadziła zalecenie stosowania programu R-CHOP u wszystkich chorych na DLBCL, którzy wymagali chemioterapii, niezależnie od wieku. Celem retrospektywnego badania populacyjnego była ocena efektów nowego zalecenia. Porównano wyniki leczenia 142 chorych w okresie 18 miesięcy przed jego wprowadzeniem i wyniki leczenia 152 chorych 18 miesięcy po jego wprowadzeniu. Charakterystyka kliniczna chorych, zwłaszcza rozkład czynników ryzyka, były porównywalne w obydwu ocenianych okresach. W pierwszym okresie chorzy otrzymali program CHOP (50% chorych) lub inne programy równoważne. W drugim okresie 98% chorych otrzymało program CHOP i 2% chorych — program podobny. Rituksimab w dawce standardowej podawano 24–72 godzin przed chemioterapią. Leczenie stosowano do maksymalnej odpowiedzi + 2 kursy (łącznie: 6–8 kursów). Zarówno PFS, jak i OS (w skali 2-letniej) były znamiennie większe w okresie po wprowadzeniu rituksimabu (mediana obserwacji 24 miesiące) niż w poprzednim okresie (mediana obserwacji 42 miesiące): 69% i 78% *vs.* 51% i 52% (p = 0,002 i p < 0,0001). Różnice parametrów przeżycia były szczególnie duże u 170 chorych w wieku 60 lat lub więcej, odpowiednio: 68% i 73% *vs.* 44% i 42% (p = 0,007 i p = 0,0003). Wykazano, że wprowadzenie R-CHOP jako nowego standardu leczenia znacząco poprawiło rokowanie u chorych na DLBCL niezależnie od wieku, ale najbardziej u chorych w starszym wieku.

Intensyfikacja programu CHOP

W 2004 roku grupa Niemiecka Grupa Badawcza Chłoniaków o Wysokiej Złośliwości (DSHNHL, *Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodkin-Lymphoma*) ogłosiła wyniki dużego badania obejmującego 831 chorych leczonych w 121 ośrodkach, z podwójną randomizacją. Jego celem było sprawdzenie, czy skrócenie odstępów między kursami CHOP z 21 do 14 dni i/lub dodanie etopozydu poprawi przeżycie chorych na chłoniaki agresywne w wieku powyżej 60 lat (*2 × 2 factorial design*: CHOP-14 lub CHOP-21 × CHOEP-14 lub CHOEP-21). Badanie to rozpoczęto w 1993 roku na podstawie wyników opublikowanego w tym samym roku doświadczenia SWOG 8516 [5], w którym brak przewagi programów zintensyfikowanych nad programem CHOP interpretowano jako konsekwencję zmniejszenia dawek leków najbardziej aktywnych: doksorubicyny i cyklofosfamidu. W badaniu DSHNHL zostały zachowane pełne dawki tych leków [26]. Przeprowadzenie zaplanowanej analizy statystycznej według modelu 2 × 2 (porównanie par programów różniących się jedną zmienną: długością cyklu lub obecnością etopozydu) okazało się niemożliwe z powodu interakcji między jedną i drugą randomizacją, dlatego też porównano oddzielnie 3 programy zmodyfikowane ze standardowym programem CHOP-21. Przeżycie bez wydarzeń niepomyślnych i całkowite okazało się znamiennie dłuższe u chorych leczonych w ramieniu CHOP-14 niż w pozostałych. Wyniki uzyskane w poszczególnych ramionach badania przedstawiono w tabeli 1. Należy zwrócić uwagę na brak istotnego nasilenia toksyczności programu CHOP-14 (z profilaktycznym stosowaniem G-CSF) w porównaniu z klasycznym programem CHOP-21. Program CHOP-14 nie powodował nasilenia polineuropatii obwodowej uzależnionej od stosowania winkrystyny, natomiast programy zawierające etopozyd wykazywały zdecydowanie większą toksyczność hematologiczną od pozostałych. Niespodziewanie dobra tolerancja chemioterapii w tym doświadczeniu mogła wynikać ze zdecydowanej przewagi chorych (> 80%), u których występował najwyżej jeden czynnik ryzyka według aaIPI. Ze względu na niski i średni/niski stopień ryzyka według IPI u większości chorych oraz niezwykle dobrą tolerancję chemioterapii należy zachować ostrożność w interpretacji wyników tego badania, chociaż autorzy uważają, że program CHOP-14 powinien być „nowym standardem" w leczeniu chorych w podeszłym wieku. Autorzy sugerują również, że korzyść wynikająca ze skrócenia odstępów między kursami chemioterapii (możliwa dzięki planowemu stosowaniu

Tabela 1. Wyniki leczenia według ramion badania NHL-B2: CHOP-21, CHOP-14, CHOEP-21 i CHOEP-14 [26]
Table 1. Response to treatment with CHOP-21, CHOP-14, CHOEP-21, and CHOEP-14 [26]

	CHOP-21	CHOP-14	CHOEP-21	CHOEP-14
Liczba chorych	178	172	170	169
CR (%)	60	76	70	72
EFS — 5 lat (%)	33	44	41	40
OS — 5 lat (%)	41	53	46	50

Tabela 2. Zestawienie wyników badania LNH98-5 [23, 24] oraz ramienia standardowego i optymalnego z ramion eksperymentalnych w badaniu NHL-B2 [26]
Table 2. Results of the LNH98-5 trial [23, 24] and standard treatment and experimental treatment arms of NHL-B2 [26] comparison

	LNH98-5		NHL-B2	
Ramię badania	CHOP-21	R-CHOP	CHOP-21	CHOP-14
Liczba chorych	202	197	178	172
CR (%)	63	76	60	76
EFS — 5 lat (%)	29	47	33	44
OS — 5 lat (%)	45	58	41	53

G-CSF) jest porównywalna do korzyści uzyskanej w badaniu GELA dzięki dodaniu rituksimabu do CHOP (tab. 2, 3) [27, 28]. Jednak w związku z powszechnym uznaniem immunochemioterapii R-CHOP za leczenie optymalne dla chorych na DLBCL, rozpoczęto nowe badanie prospektywne (RICOVER-60) w tej samej grupie wiekowej z zastosowaniem podwójnej randomizacji w celu porównania skuteczności 6 lub 8 kursów CHOP-14 z rituksimabem lub bez niego.

Tabela 3. Porównanie charakterystyki chorych w badaniu LNH98-5 [23] i NHL-B2 [26]
Table 3. Comparison of characteristics of patients included in the LNH98-5 trial [23] and patiets included in the NHL-B2 [26]

	LNH98-5	NHL-B2
Wiek > 70 lat	50*	22
Czynniki ryzyka ≥ 2 (aaIPI)	60	23
LDH > normy	65	46
Zajęcie szpiku	27	12

*Odsetek chorych.

Chemioterapia w dużych dawkach i autologiczne komórki krwiotwórcze

Stosowanie chemioterapii w dużych dawkach HDT (*high dose therapy*) z przetoczeniem autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HCT, *autologous hematopoietic cell transplantation*) jest postępowaniem z wyboru w leczeniu nawrotów DLBCL, ponieważ umożliwia uzyskanie długotrwałych remisji u około 20–50% chorych [1]. Wyniki dotyczące największej liczby chorych (n = 53) w wieku powyżej 60 lat, leczonych metodą auto-HCT, pochodzą z ośrodka *Fred Hutchinson Cancer Research Center* w Seattle [29]. Pacjentów leczono z powodu nawrotu lub oporności chłoniaka, w 83% przypadków agresywnego i u 75% chorych podatnego na chemioterapię. Mediana wieku wynosiła 62 lat (60–68), a stan sprawności: 0–1. W kondycjonowaniu stosowano zarówno samą chemioterapię w dużych dawkach (55%), jak i skojarzenie chemioterapii z napromienianiem całego ciała (45%). W całej grupie chorych 4-letnie OS wyniosło 33%, a PFS — 24%. Istotnym czynnikiem rokowniczym była podatność choroby na chemioterapię (OS 39%) w porównaniu z opornością (OS 15%) oraz liczba linii wcześniejszego leczenia wynosząca poniżej 3 lub mniej. W podgrupie 44 chorych na chłoniaki agresywne pozytywny wpływ na przeżycie miała również podatność na chemioterapię (OS 41%), a także maksymalna wielkość zmian poniżej 5 cm tuż przed HDT-HCT (OS 38%). Śmiertelność zależna od procedury (TRM, *transplant related mortality*) wyniosła

w ciągu 3 lat 22,4%, w tym w ciągu pierwszych 100 dni — 9,4%, a w pierwszym roku — 17,4%. Zwraca uwagę fakt, że połowa zgonów nastąpiła po upływie 100 dni od HCT. Spośród 5 zgonów spowodowanych infekcją 3 nastąpiły między 3 a 11 miesiącem po przeszczepieniu, co sugeruje możliwość istotnie wydłużonej odnowy układu odpornościowego u pacjentów w starszym wieku. Toksyczność narządowa dotyczyła zwłaszcza płuc; w 3 przypadkach wystąpiła niewydolność oddechowa, nawet 27 miesięcy po HCT.

Na zjeździe EBMT w 2005 roku przedstawiono wyniki fińskich ośrodków transplantacyjnych, dotyczące 88 chorych w wieku 60–70 lat (mediana: 63) [30]. Śmiertelność zależna od procedury do 100 dni od HCT wyniosła 13%. Po upływie 16 miesięcy obserwacji (mediana) żyło 52% chorych. Nawrót lub progresja choroby wystąpiły u 33% pacjentów.

Na podstawie opisanych badań wynika, że zastosowanie HDT-HCT może prowadzić do długotrwałych remisji u około 25% chorych na chłoniaki nawrotowe w wieku powyżej 60 lat i u około 40% pacjentów w przypadkach choroby podatnej na chemioterapię bez zmian masywnych (> 5 cm). Takie wyniki wydają się znacznie lepsze od uzyskiwanych za pomocą chemioterapii w dawkach niewymagających HCT. Jednak śmiertelność zależna od procedury przeszczepowej znacznie przekraczająca 10% jest nadmierna w porównaniu z powszechnie akceptowaną obecnie śmiertelnością związaną z autotransplantacją poniżej 5%. W związku z tym kwalifikacja pacjentów do tej procedury powinna być zawsze decyzją indywidualną, opartą na szczegółowej ocenie stanu wydolności ogólnej i narządowej, dla której sam wiek metrykalny może mieć drugorzędne znaczenie.

Obiecującą alternatywą terapii mieloablacyjnej dla chorych w starszym wieku może być leczenie przeciwciałem anty-CD20 sprzężonym z radioizotopem itru 90 (^{90}Y-ibritumomab tiuksetan), którego zastosowanie u chorych na nawrotowe chłoniaki grudkowe umożliwia uzyskanie długotrwałych remisji u większości pacjentów: ORR — 83%, CR — 37%, mediana PFS — 12,6 miesiąca [31].

Wieloośrodkowym badaniem II fazy, dotyczącym zastosowania ^{90}Y-ibritumomabu tiuksetanu u chorych na nawrotowe lub oporne chłoniaki agresywne (DLBCL), objęto 104 chorych w wieku 60 lat lub więcej, którzy nie kwalifikowali się do autotransplantacji. Stosowano pojedynczą dawkę przeciwciała odpowiadającą dawce promieniowania β 0,4 mCi/kg. Obiektywną odpowiedź uzyskano u 44% chorych — najwyższą w przypadkach nawrotu późniejszego niż 12 miesięcy od rozpoznania wynoszącą 58%, a najniższą u chorych opornych na R-CHOP — 19%. Czas wolny od progresji w przypadkach pierwotnej oporności i późnego nawrotu wyniósł odpowiednio 5,9 i 6,2 miesiąca, natomiast w przypadkach nawrotu wczesnego i oporności na R-CHOP odpowiednio 2,3 i 1,6 miesiąca. Istotna klinicznie toksyczność wyrażała się małopłytkowością. Wystąpiły 4 zgony z powodu krwawienia (3,8%). Częstość infekcji wymagających hospitalizacji wyniosła 7%. Stosowanie ^{90}Y-ibritumomabu tiuksetanu jest względnie bezpieczne u chorych w wieku 60 lat lub więcej leczonych z powodu nawrotu/oporności DLBCL. Ponadto wykazuje znaczącą aktywność i wymaga dalszej oceny w badaniach klinicznych III fazy [32].

Postępowanie w przypadku przeciwwskazań do antracyklin. Leczenie pacjentów powyżej 80. roku życia

Czynnikami ryzyka wystąpienia kardiomiopatii poantracyklinowej są: dawka kumulacyjna leku (dla doksorubicyny > 550 mg/m^2), nadciśnienie tętnicze, wcześniej stwierdzane zaburzenia kardiologicze, starszy wiek i napromienianie śródpiersia. U osób w starszym wieku często występują obciążenia kardiologiczne, które mogą stanowić przeciwwskazanie do podjęcia leczenia z zastosowaniem antracyklin. Należy jednak pamiętać, że zastosowanie programów mniej toksycznych niż CHOP prowadzi do zwiększenia częstości zgonów z powodu chłoniaka i pogorszenia przeżycia u tych chorych [33]. Niewydolność krążenia z istotnym upośledzeniem frakcji wyrzutowej lewej komory wiąże się ze złą tolerancją antracyklin i mitoksantronu. W tych sytuacjach klinicznych zastosowanie schematów zawierających cisplatynę może być również przeciwwskazane ze względu na nadmierne obciążenie układu krążenia płynami infuzyjnymi stosowanymi w celu uniknięcia nefrotoksyczności. W praktyce klinicznej najczęściej stosuje się program COP z etopozydem podawanym w ciągu 3–4 dni. U chorych w wieku powyżej 69 lat w związku z ryzykiem poważnej neuropatii powinkrystynowej stosowano program CVmP (cyklofosfamid w dawce 750 mg/m^2, tenipozyd w dawce 75 mg/m^2, prednison w dawce 40 mg/m^2 przez 5 dni) [2]. U chorych powyżej 80. roku życia, u których ze względu na stan biologiczny ryzyko związane z ewentualną radykalną chemioterapią byłoby nadmierne, a dla uzyskania efektu paliatywnego chemioterapia jest konieczna, można rozważyć program dwulekowy: ifosfamid w dawce 1000 mg/m^2 *i.v.* + etopozyd w dawce 300 mg/m^2 *i.v.* co 2–3 tygodnie. Także zastosowanie leczenia typu „prefazy" (winkrystyna w dawce 1 mg *i.v.* dz. 1 + prednison w dawce 100 mg p.o. dz. 1–5 lub cyklofosfamid w dawce 200 mg/m^2 *i.v.* dz. 1–5 ± prednison dz. 1–5) często prowadzi do istotnej poprawy stanu ogólnego chorego przed rozpoczęciem leczenia zasadniczego.

Podsumowanie

U chorych na DLBCL wiek ponad 60 lat jest niepomyślnym czynnikiem rokowniczym i wiąże się z częstszym współistnieniem dodatkowych czynników ryzyka, a wpływ tych czynników na przeżycie jest silniejszy niż u chorych w młodszym wieku. Gorsze wyniki leczenia u osób starszych częściowo wynikają z ograniczeń możliwości zastosowania optymalnej chemioterapii z powodu chorób współistniejących i/lub stanu sprawności ogólnej. Jednak próby poprawy wyników leczenia przez zmniejszenie jego toksyczności — redukcja dawek cytostatyków, zastępowanie doksorubicyny mitoksantronem lub etopozydem — nie zakończyły się sukcesem. W badaniach randomizowanych wykazano jednoznacznie, że optymalnym programem chemioterapii u chorych w starszym wieku jest CHOP. Chociaż częstość powikłań śmiertelnych tego leczenia jest znamiennie większa niż u osób w młodszym wieku, to zmniejszenie ryzyka powikłań przez złagodzenie chemioterapii wiąże się nieuchronnie z istotnym zmniejszeniem jej skuteczności. Przeciwnie, w najnowszych badaniach randomizowanych wykazano, że wzbogacenie chemioterapii według programu CHOP o przeciwciało monoklonalne anty-CD20 (rituksimab) lub jego intensyfikacja przez zmniejszenie odstępów między cyklami leczenia prowadzą do istotnej klinicznie i znamiennej statystycznie poprawy odpowiedzi na leczenie i przeżycie chorych bez znaczącego wzrostu toksyczności. Dawna i najnowsza historia badań klinicznych wskazuje, że poszukiwanie optymalizacji leczenia chłoniaków agresywnych w starszym wieku wiąże się z poszukiwaniem nowych leków o większej wybiórczości działania od cytostatyków niż z dalszymi próbami łagodzenia chemioterapii optymalnej.

Piśmiennictwo

1. Marcus R. Current treatment options in aggressive lymphoma. Leukemia and Lymphoma 2003; 44 (supl. 4): 15–27.
2. Coiffier B. Management of lymphoma in the elderly. W: Canellos G.P., Lister T.A., Sklar J.L. (red.). The Lymphomas. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998: 543–556.
3. Cohen H.J., Extermann M., Aapro M.S. Cancer management in older individuals. ASCO Educational Book 1999: 341–360.
4. Mc Kelvey E.M., Gottlieb J.A. Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. Cancer 1975; 38: 1484–1493.
5. Fisher R.I., Gaynor E.R., Dahlberg S. i wsp. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 1993; 328: 1002–1006.
6. Messori A., Vaiani M., Trippoli S. i wsp. Survival in patients with intermediate or high grade non-Hodgkins lymphoma: meta-analysis of randomized studies comparing third generation regimens with CHOP. Br. J. Cancer 2001; 84: 303–307.
7. Shipp M.A., Harrington D.P., Anderson J.R. i wsp. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 1993; 329: 987–991.
8. Coiffier B. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Effect of age on the characteristics and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma patients. Ann. Oncol. 1997; 8: 973––978.
9. Coiffier B. What treatment for elderly patients with aggressive lymphoma? Ann. Oncol. 1994; 5: 873–875.
10. Armitage J.O., Potter J.F. Aggressive chemotherapy for diffuse histiocytic lymphoma in the elderly: increased complications with advancing age. J. Am. Geriatr. Soc. 1984; 32: 269.
11. Dixon D.O., Neilan B., Jones S.E. i wsp. Effect of age on therapeutic outcome in advanced diffused histiocytic lymphoma: the Southwest Oncology Group experience. J. Clin. Oncol. 1986; 4: 295–305.
12. O'Connell M.J., Earle J.D., Harrington D.P. i wsp. Initial chemotherapy doses for elderly patients with malignant lymphoma. J. Clin. Oncol. 1986; 4: 1418.
13. Meyer R.M., Browman G.P., Samosh M.L. i wsp. Randomized phase II comparison of standard CHOP with weekly CHOP in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol. 1995; 13: 2386–2393.
14. Sonneveld P., de Ridder M., van der Lelie H. i wsp. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. J. Clin. Oncol. 1995; 13: 2530–2539.
15. 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: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. Blood 2003; 101: 3840–3847.
16. Doorduijn J.K., van der Holt B., van Imhoff G.W. i wsp. CHOP compared with CHOP plus granulocyte colony stimulating factor in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 3041–3050.
17. Mainwaring P.N., Cunningham D., Gregory W. i wsp. Mitoxantrone is superior to doxorubicin in a multiagent weekly regimen for patients older than 60 with high-grade lymphoma: results of a BNLI randomized trial of PAdriaCEBO versus PMitCEBO. Blood 2001; 97: 2991–2997.
18. Tirelli U., Zagonel V., Errante D. i wsp. A prospective study of a new combination chemotherapy regimen in patients older than 70 years with unfavorable non-Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol. 1992; 10: 228.
19. Tirelli U., Zagonel V., Sorio R. i wsp. Mitoxantrone in combination with etoposide and prednimustine in patients older than 70 years with unfavorable non-Hodgkin's lymphoma. A prospective study in 52 patients. Semin. Hematol. 1994; 31: 3.
20. Cervetti G., Caracciolo F., Cecconi N. i wsp. Efficacy and toxicity of liposomal daunorubicin included in PVABEC regimen for aggressive NHL of the elderly. Leukemia Lymphoma 2003; 44: 465–469.
21. O'Reilly S.E., Connors J.M., Howdle S. i wsp. In search of an optimal regimen for elderly patients with advanced-stage diffuse large cell lymphoma. Results of a phase II study of P/DOCE chemotherapy. J. Clin. Oncol. 1993; 11: 2250.
22. Tirelli U., Errante D., Van Glabbeke M. i wsp. CHOP is the standard regimen in patients > 70 years of age with intermediate-grade and high-grade non-Hodgink's lymphoma: results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. J. Clin. Oncol. 1998; 16: 27–34.
23. 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.
24. Feugier P., Van Hoof A., Sebban C. i wsp. Long-therm results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 4117–4126.
25. Sehn L.H., Donaldson J., Chhanabhai M. i wsp. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 5027–5033.
26. Pfreundschuh M., Trumper L., Kloess M. i wsp. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. Blood 2004; 104: 634–641.
27. Linch D. Is more better? Blood 2004; 104: 596–597.

28. Pfreundschuh M., Loeffler M. A different view of „standards" in the treatment of aggressive lymphomas. Blood 2004; 104: 1585––1586.
29. Gopal A.K., Gooley T.A., Maloney D.G. i wsp. Efficacy of high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma in adults 60 years of age and older. Bone Marrow Transplant. 2001; 27: 593–599.
30. Jantunen E., Itala M., Juvonen E. i wsp. Autologous stem cell transplantation in elderly (> 60 years) patients with non-Hodgkin's lymphoma: a nation-wide analysis. Bone Marrow Transplant. 2005; 35 (supl. 2): 380.
31. Wiseman G.A., Gordon L.I., Multani P.S. i wsp. Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. Blood 2002; 99: 4336–4342.
32. Morschhauser F., Huglo D., Martinelli G. i wsp. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) for patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma not appropriate for autologous stem cell transplantation: results of an open-label phase II trial. Blood 2004; 104: 41a, Abstract 130.
33. Floyd J.D., Nguyen D.T., Lobins R.L. i wsp. Cardiotoxicity of cancer therapy. J. Clin. Oncol. 2005; 30: 7685–7696.