

2.13. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B

Krzysztof Warzocha

2.13.1. Wprowadzenie

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

Chociaż większość chorych na DLBCL udaje się wyleczyć za pomocą immunochemioterapii składającej się z 6–8 cykli R-CHOP (rytuksymab, cykfosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon), około 10–15% wykazuje pierwotną oporność na leczenie, a u kolejnych 20–30% dochodzi później do nawrotu choroby. Rokowania u pacjentów nieodpowiadających na schemat R-CHOP jest złe, chociaż istotny odsetek udaje się wyleczyć wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Koniecznie należy uzyskać poprawę wyników leczenia w tej grupie chorych, a także optymalizację postępowania u wszystkich chorych na DLBCL zależnie od występowania określonych czynników predykcyjnych i rokowniczych.

2.13.2. Epidemiologia

Chłoniaki DLBCL są chłoniakami nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) najczęściej występującymi u dorosłych, stanowiącymi 30–40% wszystkich przypadków zachorowań i około 80% spośród tak zwanych chłoniaków agresywnych. W Europie czę-

stość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 tys. ogólnej populacji na rok i wzrasta z wiekiem: od 2 na 100 tys. w wieku 20–24 lat, 45 na 100 tys. w wieku 60–64 lat i do 112 na 100 tys. w wieku 80–84 lat [2].

2.13.3. Patogeneza

Etiologia większości DLBCL pozostaje niewyjaśniona. Istnieje wiele czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem, w tym środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Większą zachorowalność na DLBCL obserwuje się u pracowników przemysłu chemicznego (gumowego i petrochemicznego), rolników (kontakt z herbicydami i pestycydami), a także wśród osób narażonych na kontakt z benzenem, azbestem oraz promieniowaniem jonizującym. Częściej na DLBCL chorują osoby spokrewnione w pierwszej linii z chorymi na nowotwory układu chłonnego, w tym zwłaszcza na chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) lub DLBCL. W badaniach populacyjnych przeprowadzonych w Ameryce Północnej, Europie i Australii wskazuje się także częstsze zachorowania na DLBCL u osób z chorobami autoimmunizacyjnymi, wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz wyższym wskaźnikiem masy ciała ([BMI, *body mass index*] ≥ 30 kg/m²) w okresie dorastania [3].

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią na przykład częste powikłanie zakażenia wirusem upośledzenia odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*). Przyczyną jest postępująca i głęboka immunosupresja wywołana czynnikiem patogennym. U chorych na AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*) ryzyko zachorowania jest prawie 100-krotnie większe niż w ogólnej populacji. Wzrasta ono również u osób z wrodzonymi i nabytymi defektami immunologicznymi oraz u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu po przeszczepieniach narządów. Do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na DLBCL należą także osoby, które z powodu innej choroby nowotworowej otrzymały wcześniej chemioterapię, zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią [4].

Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów w DLBCL, bez względu na czynnik etiologiczny, są podobne i polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej z następowym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych. Mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych mogą prowadzić do zaniku prawidłowych funkcji ich białek, a w konsekwencji do zaburzeń regulacji cyklu komórkowego oraz procesów różnicowania i proliferacji komórkowej. W odróżnieniu od onkogenów mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych nie są charakterystyczne dla określonych podtypów DLBCL i pojawiają się zwykle w późniejszych stadiach choroby opornych na leczenie [5].

2.13.4. Diagnostyka

2.13.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Większość chorych na DLBCL zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych (60%) i/lub obecności guza w obszarze pozawęzłowym (40%), a także ze względu na obecność objawów ogólnych choroby, takich jak stany gorączkowe, poty

nocne i chudnięcie. Powiększone węzły chłonne są zwykle niebolesne, skóra nad nimi pozostaje niezmieniona, rozmiarami przekraczają średnicę 2 cm i wykazują tendencję do zrastania się w pakiety. Pozostałe objawy kliniczne mogą zależeć od zajęcia procesem chorobowym innych niż obwodowe węzły chłonne narządów limfatycznych i pozalimfatycznych, w tym wątroby, śledziony, szpiku kostnego, pierścienia Waldeyera, przewodu pokarmowego, układu oddechowego, ośrodkowego układu nerwowego (OUN), skóry, gruczołów wydzielania zewnętrznego (tarczycza, ślinianka) oraz, rzadziej, serca wraz z osierdziem, nerek i nadnerczy, narządów rozrodczych i gruczołów piersiowych.

2.13.4.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

U każdego chorego z podejrzeniem DLBCL należy przeprowadzić dokładne badania podmiotowe i przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe w celu ustalenia optymalnej lokalizacji przeprowadzenia biopsji diagnostycznej, a następnie klinicznego zaawansowania choroby (CS, *clinical staging*) i czynników rokowniczych.

Chirurgiczne wycięcie lub biopsja wycinająca (*surgical excisional/incisional biopsy*) jest zalecaną metodą pozyskania materiału diagnostycznego. W przypadku braku takiej możliwości należy wykonać biopsję gruboigłową (*core needle biopsy*), chociaż uzyskiwany w ten sposób materiał diagnostyczny może być niewystarczający. Biopsja cienkoigłowa (*fine needle aspiration*) jest przeciwwskazana [1].

W celu oceny materiału diagnostycznego zaleca się przeprowadzenie badania patologicznego przez doświadczonego hematopatologa, z wykorzystaniem pozostałych parametrów kliniczno-laboratoryjnych w ramach pracy zespołu wielodyscyplinarnego (MDT, *multidisciplinary team*). W tym celu wszyscy chorzy powinni mieć przeprowadzone badania: morfologii krwi obwodowej, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), biochemicznych parametrów wydolności wątroby i nerek, badania wirusologiczne (HIV, wirus zapalenia wątroby typu B [HBV, *hepatitis B virus*] i typu C [HCV, *hepatitis C virus*], wirus Epsteina-Barr [EBV, *Epstein-Barr virus*]). Frakcja wyrzutowa lewej komory powinna być oceniona za pomocą echokardiografii lub angiografii radioizotopowej (MUGA, *multigated acquisition scan*) u wszystkich chorych powyżej 65. roku życia lub z kardiologiczną przeszłością chorobową. Ponadto u kobiet w okresie rozrodczym należy rozważyć działania mające na celu zachowanie płodności, a u mężczyzn — zamrożenie nasienia [6].

Rekomendacje:

- chirurgiczne wycięcie lub biopsja wycinająca jest zalecaną metodą pobrania materiału do badań diagnostycznych. W przypadku braku możliwości jej przeprowadzenia zaleca się wykonanie biopsji gruboigłowej (IA);
- wszyscy chorzy powinni mieć przeprowadzone dodatkowe badania laboratoryjne, w tym ocenę morfologii krwi obwodowej, biochemicznych parametrów wydolności wątroby i nerek, aktywności LDH i statusu wirusologicznego HIV, HBV, HCV i EBV (IA).

2.13.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Ocena morfologiczna komórek chłoniakowych oraz charakter ich tkankowego wzrostu z zachowaniem lub zatarciem prawidłowego utkania chłonnego i charakter odczynu podścieliska stanowią zasadnicze elementy diagnostyki histopatologicznej, którą należy rozszerzyć o badania immunohistochemiczne. Pozwalają one między innymi na różnicowanie określonych podtypów chłoniaka z nowotworami wywodzącymi się z innych tkanek, a także od nowotworów wywodzących się z innych tkanek, na przykład w wyniku barwienia na obecność cytokeratyny (marker nowotworów nabłonkowych) i/lub antygenu CD45 (antygen panlimfocytarny). Zastosowanie określonych przeciwciał monoklonalnych pozwala na rozpoznanie DLBCL (CD19, CD20, CD22, CD79a) oraz różnicowanie z innymi chłoniakami B-komórkowymi (CD5, CD23, CD10) i T/NK-komórkowymi (CD4, CD8, CD3, CD16, CD56), zmianami odczynowymi (ocena łańcuchów lekkich Ig kappa i lambda) i innymi nowotworami (CD45, cytokeratyna) [1].

Profilowanie ekspresji genów (GEP, *gene expression profiling*) identyfikuje co najmniej dwa różne podtypy DLBCL, w tym wywodzące się z ośrodków rozmnażania (GCB, *germinal centre B-cell like*) lub z aktywowanych komórek B (ABC, *activated B-cell like*) [7]. Podtyp ABC-DLBCL wykazywał gorsze rokowanie w czasach sprzed immunochemioterapii [8]. Mimo że R-CHOP przyczyniło się do poprawy wyników leczenia w obu podtypach molekularnych DLBCL, podtyp ABC-DLBCL wykazuje jednak wciąż gorsze rokowanie w porównaniu z GCB-DLBCL w odniesieniu do odsetka 3-letniego czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*), czyli 40% w porównaniu z 75% [9]. Opublikowano wiele algorytmów immunohistochemicznych (IHC), które miały na celu zastąpić profilowanie molekularne GEP [10–12]. Chociaż algorytmy IHC wykazywały dobrą wzajemną korelację, ich znaczenie rokownicze było niejednoznaczne po wprowadzeniu do leczenia rytuksymabu [13]. Najczęściej stosuje się algorytm Hansa, w którym immunohistochemicznym surogatem podtypu GCB-DLBCL są komórki CD10(+) lub CD10(-), BCL6(+), IRF4/MUM1(-). Wszystkie pozostałe klasyfikuje się jako DLBCL spoza ośrodków rozmnażania (*non-GCB*).

Translokacje genu *MYC*, stwierdzane za pomocą badania fluorescencyjnej hybrydizacji *in situ* (FISH, *fluorescent in-situ hybridization*) u 5–10% chorych na DLBCL [14], są związane z gorszym rokowaniem u pacjentów leczonych za pomocą R-CHOP [15, 16]. U niektórych chorych obserwuje się dodatkowe rearanżacje genetyczne, w tym *BCL2* i/lub *BCL6* (DHL/THL, *double-/triple-hit lymphoma*), których wystąpienie również wiąże się z gorszym rokowaniem i medianą czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) nieprzekraczającą roku [17, 18]. Według wyników ostatnich badań znaczenie prognostyczne może mieć również partner rearanżacyjny genu *MYC*; przeniesienie *MYC* na inny gen niż immunoglobulinowy (IG) ma mniejsze znaczenie dla rokowania lub pozostaje bez wpływu na OS [19].

Ponadto u 20–30% chorych na DLBCL dochodzi do nadekspresji białek *MYC* i *BCL2*, ocenianych za pomocą IHC, co również ma negatywne znaczenie rokownicze: odsetek 5-letnich OS chorych na DLBCL leczonych R-CHOP nie przekracza 30–40% [20–22]. W przeciwieństwie do chłoniaków DHL/THL, które zwykle mają sygnaturę molekularną typu GCB-DLBCL, chłoniaki przebiegające z nadekspresją *BCL2*/*BCL6* najczęściej należą do podtypu ABC-DLBCL.

Mutacje genu *TP53* i zwiększona ekspresja białka P53 także wiążą się z gorszym rokowaniem obu podtypów molekularnych DLBCL [23]. Znaczenie predykcyjne i rokownicze pozostałych markerów biologicznych w erze immunochemioterapii pozostaje kontrowersyjne.

Rekomendacje:

- wszyscy chorzy powinni mieć przeprowadzone badania IHC zgodnie z wytycznymi aktualnej klasyfikacji według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) (IA);
- jeśli to możliwe, wszyscy pacjenci powinni mieć przeprowadzone badanie FISH na obecność translokacji *MYC*, a w przypadku stwierdzenia jej obecności — dalsze badania w celu wykrycia rearanżacji genów *BCL2* i *BCL6* (IB);
- wszystkie przypadki powinny być analizowane w ramach MDT z udziałem doświadczonego hematopatologa (IA).

2.13.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Obecnie obowiązującą klasyfikacją DLBCL, w tym uwzględniającą podtyp GCB- i ABC-DLBCL, jest podział zaproponowany przez WHO z 2016 roku, przyjmujący za podstawę diagnostyczną: kryteria histopatologiczne, immunohistochemiczne, metody cytogenetyczne, molekularne i obraz kliniczny choroby [1].

Do jednostek histoklinicznych DLBCL wyróżnionych w klasyfikacji WHO i wymagających szczegółowego różnicowania należą: DLBCL bliżej nieokreślony (DLBCL, NOS, *DLBCL, not otherwise specified*), chłoniak z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami (THRLCBL, *T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma*), pierwotny DLBCL ośrodkowego układu nerwowego (*primary DLBCL CNS, primary DLBCL central nervous system*), pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego (PCDLBCL, *leg type, primary cutaneous DLBCL, leg type*), EBV+ DLBCL (*EBV+ DLBCL*), DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem (DLBCL *associated with chronic inflammation*).

Odrębnego rozpoznania wymagają także: chłoniaki z komórek B wysokiego stopnia złośliwości z obecnością translokacji *MYC* i *BCL2* i/lub *BCL6* (*high-grade B-cell lymphoma* [HGBL], *with MYC and BCL2 and/or BCL6 translocations*) oraz chłoniak z komórek B, nieklasyfikowalny, z cechami pośrednimi między DLBCL a chłoniakiem Burkitta (BCLU, DLBCL/BL, *B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma*).

Rekomendacje:

- wszyscy chorzy na DLBCL powinni mieć ustalone rozpoznanie zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO (IA);
- wszystkie diagnozowane przypadki DLBCL powinny być analizowane w ramach MDT z udziałem doświadczonego hematopatologa (IA).

2.13.4.5. Określenie stopnia zaawansowania

Ocenę stopnia zaawansowania DLBCL należy przeprowadzić na podstawie zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor [6]. Stopnie zaawansowania I i II, bez zmian masywnych (< 7,5 cm) określa się łącznie jako zaawansowanie ograniczone. Stopień II ze zmianami masywnymi — oznaczający występowanie zmiany o wymiarach co najmniej 7,5 cm lub je przekraczających — oraz III i IV określa się jako zaawansowanie rozległe. Ze względu na większą czułość badania i lepszą ocenę skuteczności leczenia, a także wytyczne międzynarodowej grupy roboczej z Lugano [6] zaleca się u wszystkich chorych na DLBCL przeprowadzenie badania pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography computed tomography*), zwłaszcza w przypadku występowania choroby pozawązłowej [24–27]. W przypadku braku dostępności PET-CT należy wykonać badanie CT ze wzmocnieniem kontrastowym okolic szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy.

Badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) w połączeniu z CT mózgowia, oczodołów i zatok jest zalecane u chorych z podejrzeniem zajęcia OUN lub okolic twarzoczaszki. Diagnostyczną punkcję łądźwiową, z analizą płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *cerebrospinal fluid*) za pomocą badania cytologicznego i cytometrii przepływowej, należy wykonać w przypadku podejrzenia zajęcia OUN lub wysokiego ryzyka wystąpienia takiej lokalizacji [28]; jednocześnie należy w takim przypadku podać dokałowo metotreksat (MTX, *methotrexate*).

Rola rutynowej biopsji szpiku kostnego jest kwestionowana ze względu na to, że jego zajęcie może być wystarczająco obrazowane badaniem PET, które częściej wykazuje zajęcie jedno- lub wieloogniskowe niż naciek rozlany. W metaanalizie obejmującej 654 chorych na chłoniaki agresywne czułość i swoistość tej metody w wykrywaniu zajęcia szpiku wynosiły odpowiednio: 89% i 100% [29]. W DLBCL badanie PET wydaje się bardziej czułe w tym zakresie niż biopsja szpiku kostnego [30–32], mimo że obszary niewielkiego nacieku (< 10–20%) lub towarzyszące zajęcie szpiku przez chłoniaki indolentne mogą pozostać niewykryte [33]. Chociaż niewielki (< 10%) naciek szpiku w przebiegu chłonia-ka agresywnego nie ma znaczenia rokowniczego [34], trepanobiopsja szpiku kostnego jest wymagana w przypadkach negatywnego wyniku badania PET lub niemożliwości jego przeprowadzenia.

Rekomendacje:

- badanie CT regionu szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy powinno być przeprowadzone u wszystkich chorych, a obrazowanie mózgowia, oczodołów i zatok jedynie w uzasadnionych klinicznie przypadkach za pomocą MRI (IA). Jeśli istnieje taka możliwość, badania te powinny być zastąpione badaniem PET-CT (IB);
- badania cytologiczne i cytometrii przepływowej CSF należy przeprowadzić u wszystkich chorych, u których zachodzi podejrzenie zajęcia OUN. W przypadku diagnostycznej punkcji łądźwiowej jednocześnie podać dokałowo MTX (IA);
- zaleca się wykonanie biopsji szpiku kostnego (IA), chociaż może być ono zastąpione badaniem PET, nawet przy założeniu, że w przypadku DLBCL badanie to może mieć swoje ograniczenia w ocenie niewielkiego nacieku szpiku czy różnicowania z innymi nowotworami (IIB).

2.13.4.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Do klinicznych czynników prognostycznych obciążających rokowanie u chorych na DLBCL należą: zaawansowany stan kliniczny według zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor, wysoki indeks rokowniczy według *Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego* (IPI, *International Prognostic Index*) i duża masa guza (tzw. choroba *bulky* > 7,5 cm [35, 36]. Zrewidowany indeks IPI (*revised-IPI*) potwierdził znaczenie prognostyczne parametrów kliniczno-laboratoryjnych wchodzących w zakres IPI, gdy stosowało się R-CHOP [37]. Ostatnio opublikowany indeks *National Comprehensive Cancer Network IPI* (NCCN-IPI) [38] wydaje się lepiej dyskryminować grupy chorych niskiego i wysokiego ryzyka, ale nie jest powszechnie stosowany.

Profilowanie ekspresji genów (GEP, *gene expression profiling*) identyfikuje co najmniej dwa różne podtypy DLBCL, w tym wywodzący się z ośrodków rozmnażania (GCB) lub z aktywowanych komórek B (ABC) [7]. Podtyp ABC-DLBCL wykazywał gorsze rokowanie w czasach przed stosowaniem immunochemioterapii [8]. Mimo że R-CHOP przyczyniło się do poprawy wyników leczenia w obu podtypach molekularnych DLBCL, podtyp ABC-DLBCL wciąż jednak wykazuje gorsze rokowanie w porównaniu z GCB-DLBCL w odniesieniu do odsetka 3-letniego PFS, czyli 40% *versus* 75% [9]. Opublikowano wiele algorytmów immunohistochemicznych (IHC), które miały na celu zastąpić profilowanie molekularne GEP [10–12]. Chociaż algorytmy IHC wykazywały dobrą wzajemną korelację, ich znaczenie rokownicze było niejednoznaczne po wprowadzeniu do leczenia rytuksymabu [13].

Translokacje genu *MYC*, stwierdzane za pomocą badania FISH u 5–10% chorych na DLBCL [14], są związane z gorszym rokowaniem u pacjentów leczonych za pomocą R-CHOP [15, 16]. Co więcej, niektórzy chorzy wykazują dodatkowe rearanżacje, w tym genów *BCL2* i/lub *BCL6* (DHL/THL, *double-/triple-hit lymphoma*), których wystąpienie również wiąże się z gorszym rokowaniem i medianą czasu OS nieprzekraczającą roku [17, 18]. Wyniki ostatnich badań wskazują, że znaczenie prognostyczne może mieć również partner rearanżacyjny genu *MYC*; przeniesienie *MYC* na inny gen niż immunoglobulinowy ma mniejsze znaczenie dla rokowania lub pozostaje bez wpływu na OS [19].

Ponadto u 20–30% chorych na DLBCL dochodzi do nadekspresji białek *MYC* i *BCL2*, ocenianych za pomocą IHC, co również ma negatywne znaczenie rokownicze, skutkujące odsetkiem 5-letnich OS chorych na DLBCL leczonych R-CHOP nieprzekraczającym 30–40% [21–22]. W przeciwieństwie do chłoniaków DHL/THL, które zwykle mają sygnaturę molekularną typu GCB-DLBCL, chłoniaki przebiegające z nadekspresją *BCL2/BCL6* najczęściej należą do podtypu ABC-DLBCL.

Mutacje genu *TP53* i zwiększona ekspresja białka P53 także wiążą się z gorszym rokowaniem obu podtypów molekularnych DLBCL [23]. Znaczenie predykcyjne i rokownicze pozostałych markerów biologicznych w dobie immunochemioterapii pozostaje kontrowersyjne.

Rekomendacje:

- wszyscy chorzy powinni mieć oznaczony wyjściowy IPI (IB);
- jeśli to możliwe, wszyscy pacjenci powinni mieć przeprowadzone badanie FISH na obecność translokacji *MYC*, a w przypadku jej potwierdzenia należy wykonać dalsze badania w celu wykrycia rearanżacji genów *BCL2* i *BCL6* (IB).

2.13.5. Leczenie

Leczenie chorych na DLBCL powinno być wdrożone jak najszybciej od momentu rozpoznania. Zasadniczym jego celem u większości pacjentów jest uzyskanie całkowitej remisji (CR) i wyleczenia, a u osób niekwalifikujących się do leczenia radykalnego należy dążyć do przedłużenia i poprawy jakości życia. Strategie terapeutyczne są głównie uwarunkowane zaawansowaniem choroby i czynnikami rokowniczymi, wiekiem i stanem ogólnym chorego oraz chorobami towarzyszącymi i wyborem pacjenta.

2.13.5.1. Leczenie pierwszej linii

2.13.5.1.1. Wczesne stadia choroby

Chorzy na wczesne stadia klinicznego zaawansowania DLBCL (CS I lub II, bez zmian masywnych [$< 7,5$ cm]) powinni być leczeni za pomocą pełnego kursu immunochemioterapii lub skróconego protokołu immunochemioterapii z uzupełniającą radioterapią. Zanim zaczęto stosować rytuksymab, grupa SWOG (*Southwest Oncology Group*) wykazała w badaniu SWOG 8736, że w przypadku ograniczonego zaawansowania chłoniaków agresywnych leczenie skojarzone składające się z 3 cykli CHOP i uzupełniającej radioterapii pól zajętych (IFRT, *involved-field radiotherapy*) wykazuje wyższe odsetki 5-letnich PFS (77% v. 64%) i OS (82% v. 72%) w porównaniu z 8 cyklami CHOP [39]. Odnotowana przewaga leczenia skojarzonego przestała być zauważalna po dłuższym czasie obserwacji, co sugeruje, że 3 cykle chemioterapii mogły być niewystarczające dla niektórych chorych. Badanie grupy *British Columbia Cancer Agency* (BCCA) wykazało 5-letni odsetek OS na poziomie 95%, który uzyskano za pomocą 3 cykli CHOP i IFRT u młodych chorych na wczesną postać DLBCL, bez obciążających czynników rokowniczych [40]. Grupa *Eastern Co-operative Oncology Group* (ECOG) w badaniu ECOG 1484 randomizowała chorych po zakończeniu 8 cykli CHOP do uzupełniającej IFRT (30 Gy) lub obserwacji i wykazała poprawę 6-letniego PFS w ramieniu z IFRT (73% v. 56%) [41].

Grupa *Groupe d'Etude des Lymphomes d'Adulte* (GELA) przeprowadziła badanie randomizowane u osób w starszym wieku, z chorobą ograniczoną i niskim ryzykiem według IPI (GELA LNH 93-4) i nie wykazała przewagi dołączenia radioterapii do 4 cykli CHOP [42]. U młodszych badanych (< 60 . rż.) z wczesną postacią choroby w badaniu GELA LNH 93-1 wykazano poprawę odsetka 5-letniego OS w przypadku zastosowania chemioterapii według schematu ACVBP/MIA (doksorubicyna, cyclofosfamid, windezyna, bleomycyna, prednizon/metotreksat, ifosfamid, cytarabina) w porównaniu z 3 cyklami CHOP i uzupełniającą IFRT w dawce 40 Gy [43]. Należy jednak podkreślić, że do tego badania byli także zrandomizowani pacjenci ze zmianami masywnymi (> 10 cm), dla których wyłączenie 3 cykli CHOP mogły być leczeniem suboptymalnym; w analizie podgrup chorych bez zmian masywnych nie wykazano przewagi OS w obu badanych ramionach. Ponadto w obu badaniach GELA odnotowano wysoki odsetek nawrotów lokoregionalnych po radioterapii (21%).

Przewaga leczenia skojarzonego została także udokumentowana po wprowadzeniu do leczenia immunochemioterapii. W badaniu SWOG 0014 po dołączeniu rytuksymabu do 3 cykli CHOP i uzupełniającej IFRT wykazano odsetki 4-letnich PFS i OS na poziomie,

odpowiednio: 88% i 92% [44]. W porównaniu z odsetkami PFS i OS, uzyskanymi w historycznej grupie chorych leczonych bez rytuksymabu, były to lepsze wyniki (odpowiednio: 78% i 88%). W badaniu *Mab-Thera International Trial* (MINT) wykazano przewagę w odsetkach OS i czasie wolnym od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) u młodszych chorych (< 60. rż.) z niskim ryzykiem według IPI po dołączeniu rytuksymabu do chemioterapii CHOP lub schematów podobnych [45]. Większość chorych w tym badaniu miała chorobę ograniczoną oraz otrzymała uzupełniającą IFRT na zmiany masywne (> 7,5 cm) i lokalizacje pozawęzłowe.

Optymalna liczba cykli R-CHOP w przypadku choroby wczesnej nie jest znana. W aktualnie prowadzonym badaniu FLYER (NCT00278421) porównuje się zastosowanie 4 z zastosowaniem 6 cykli R-CHOP u chorych na DLBCL z niskim ryzykiem według IPI. Jak dotąd nie istnieją także wyniki badań randomizowanych porównujących leczenie skojarzone z immunochemioterapią. W wynikach jednoośrodkowej analizy retrospektywnej wykazano przewagę w zakresie PFS i OS po zastosowaniu uzupełniającej radioterapii u chorych z CR uzyskaną po 6–8 cyklach R-CHOP. U pacjentów z chorobą wczesną 5-letnie odsetki PFS i OS po zastosowaniu radioterapii wynosiły odpowiednio: 82% i 92%, a w grupie bez radioterapii — 68% i 73% [46]. Zalecenia grup roboczych zmierzają do ograniczenia zakresu obszaru i dawek stosowanej radioterapii, między innymi przez zastąpienie IFRT strategią radioterapii zajętej okolicy (ISRT, *involved site radiation treatment*) [47].

Podsumowując, zastosowanie radioterapii prowadzi do zmniejszenia nawrotów miejscowych choroby. U pacjentów z chorobą wczesną w starszym wieku i u wybranych młodszych chorych 3–4 cykle R-CHOP wraz z uzupełniającą ISR są preferowaną strategią leczniczą, zwłaszcza w przypadku zajęcia obszarów wykazujących dobrą tolerancję na radioterapię (pachwina, pacha, szyja). Wyłączne zastosowanie 6–8 cykli R-CHOP jest strategią preferowaną wtedy, gdy radioterapia może się wiązać z późną toksycznością, na przykład u młodych kobiet z zajęciem śródpiersia, u których po napromienieniu wzrasta ryzyko wystąpienia raka piersi. Należy podkreślić, że większa liczba zastosowanych cykli R-CHOP stwarza jednak wyższe ryzyko wystąpienia niewydolności serca [48].

Rekomendacje:

- w przypadku wczesnej postaci DLBCL (CS I) bez zmiany masywnej (< 7,5 cm) w obszarach z dobrą tolerancją radioterapii (pachwina, pacha, szyja) zaleca się zastosowanie 3–4 cykli R-CHOP z uzupełniającą ISRT w dawce 30 Gy (IB). Alternatywą dla leczenia skojarzonego w przypadku lokalizacji choroby w obszarach predestynowanych do wystąpienia wczesnej lub późnej toksyczności po radioterapii może być wyłączna immunochemioterapia 6 cyklami R-CHOP (IA);
- u osób chorych na wczesną postać DLBCL (CS II) bez zmiany masywnej (< 7,5 cm) należy zastosować 6 cykli R-CHOP (IA);
- pacjentów chorych na wczesną postać DLBCL (CS I-II) ze zmianą masywną należy leczyć tak jak w przypadku choroby zaawansowanej, czyli 6 cyklami R-CHOP z uzupełniającą ISRT w dawce 30 Gy na obszary *bulky* (IB).

2.13.5.1.2. Zaawansowane stadia choroby

W przypadku zaawansowanych postaci DLBCL (CS III i IV) wyniki wielu badań (GELA LNH 98-5, ECOG/CALGB 9703 [*Cancer and Leukemia Group B*], RICOVER-60 [*Rituximab With CHOP Over Age 60 Years*]) wykazały, że dołączenie rytuksymabu do CHOP poprawia uzyskiwane rezultaty leczenia u chorych w starszym wieku [49–52], a także u pacjentów młodszych (badanie MInT) z niskim ryzykiem IPI [45]. Z kolei znaczenie intensywności dawki immunochemioterapii było badane przez NCRI UK (*National Cancer Research Institute UK*) i GELA (badanie LNH03-6B) za pomocą porównania schematu R-CHOP podawanego co 2 tygodnie (R-CHOP-14) z klasycznym schematem R-CHOP podawanym co 21 dni (R-CHOP-21) [53, 54]. W obu badaniach nie wykazano różnic w PFS i OS między badanymi ramionami, dlatego R-CHOP-21 wciąż pozostaje standardem leczenia u tych chorych.

W badaniu GELA LNH03-2B porównywano 4 cykle immunochemioterapii R-ACVBP z następczą konsolidacją metotreksatem, ifosfamidem i etopozydem oraz cytarabiną, z 8 cyklami R-CHOP u młodszych chorych (< 60. rż.) z niskim ryzykiem IPI [55]. Mimo że wykazano przewagę w odsetkach przeżyć w ramieniu z R-ACVBP, wyniki uzyskane w tym badaniu za pomocą R-CHOP były jednak istotnie gorsze, niż można było założyć z badań historycznych dla dobrze rokującej grupy chorych, ponadto obserwowano istotnie większą toksyczność po zastosowaniu R-ACVBP. Schemat *dose-adjusted* EPOCH (etopozyd, prednizolon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) z rytuksymabem (DA-EPOCH-R) wykazał w wieloośrodkowym badaniu II fazy CALGB znaczną skuteczność, zwłaszcza w podtypie GCB-DLBCL [56, 57].

Chorzy na DLBCL z wysokim ryzykiem IPI wciąż wykazują niesatysfakcjonujące rokowanie po R-CHOP — odsetki 5-letnich przeżyć wynoszą 50–55%. Wiele badań było ukierunkowanych na poprawę wyników leczenia w tej grupie pacjentów, w tym przez zastosowanie w pierwszej linii leczenia bardziej intensywnych protokołów immunochemioterapii lub wykorzystanie auto-HSCT w konsolidacji pierwszej remisji (CR1). Ostatnio opublikowano 4 randomizowane badania porównujące immunochemioterapię z wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą auto-HSCT. W dwóch z nich wykazano korzyść dla PFS po zastosowaniu auto-HSCT, bez wpływu jednak na OS (*US and Canadian Intergroup SWOG S9704*, *Italian Lymphoma Foundation DLCL04*) [58], natomiast w dwóch pozostałych nie stwierdzono różnic (DSHNHL 2002-1, GOELAMS 075) [59, 60]. Niemiecka grupa *Deutsche Studiengruppe für Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome* (DSHNHL) w badaniu DSHNHL 2002-1 wykazała 3-letni EFS na poziomie 69,5% po zastosowaniu R-CHOP-14 z etopozydem (R-CHOEP-14). Chociaż nie było to randomizowane porównanie ze schematem R-CHOP, taki wynik uzyskany w randomizowanym badaniu III fazy wydaje się wskazywać na istotną poprawę skuteczności wobec strategii wyłącznego leczenia za pomocą R-CHOP u chorych na DLBCL wysokiego ryzyka. Wczesne wyniki prospektywnego badania II fazy NCRI UK z wykorzystaniem *dose-intense* R-CODOX-M/R-IVAC (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, metotreksat/rytuksymab, etopozyd, ifosfamid, cytarabina) również wskazują na korzyść zwiększenia intensywności dawki w tej grupie chorych [61].

Chorzy na DLBCL typu DHL/THL są szczególnie źle rokującą grupą pacjentów. Zwiększenie intensywności dawki chemioterapii przez wprowadzenie schematów, takich jak R-CODOX-M/R-IVAC lub DA-EPOCH-R, było w przeszłości stosowane w przypadku chło-

niaków z cechami pośrednimi między DLBCL a chłoniakiem Burkitta. Konsolidacja CR1 z wykorzystaniem procedury auto-HSCT była również wykorzystywana w tym wskazaniu klinicznym. Chociaż obecnie nie ma bezpośrednich dowodów na skuteczność intensyfikacji leczenia w takich przypadkach, wyniki analiz retrospektywnych wydają się obiecujące w tym zakresie [62].

Konsolidacja leczenia pierwszej linii za pomocą IFRT w zaawansowanych stadiach klinicznych DLBCL była zwykle ograniczana w protokołach badań do obszarów zmian masywnych lub pozawęzłowych. W analizie wieloparametrycznej prognostycznego znaczenia maksymalnej średnicy guza (MTD, *maximum tumour diameter*) w badaniu MInT u pacjentów młodszych i o dobrym rokowaniu wykazano odsetki 3-letniego OS u chorych z MTD poniżej 5 cm na poziomie 98%, podczas gdy u pacjentów z MTD o wielkości co najmniej 10 cm — na 82,5% [45]. Wyniki te zapoczątkowały badanie UNFOLDER (NCT00278408), w którym chorzy ze zmianami masywnymi przekraczającymi 7,5 cm byli randomizowani do uzupełniającej IFRT w dawce 36 Gy lub jedynie obserwacji. Badanie zostało przerwane w 2012 roku z powodu istotnej poprawy PFS u pacjentów poddawanych uzupełniającej radioterapii. W badaniu RICOVER-60 skuteczność IFRT (36 Gy) na obszary wyjściowych zmian masywnych (> 7,5 cm) lub lokalizacji pozawęzłowych była również oceniana w analizie podgrup; chorzy poddani radioterapii wykazywali dłuższe EFS, PFS i OS. Duże, prospektywne badanie porównujące dawki radioterapii (30 Gy v. 40–45 Gy) nie wykazało różnic w obu badanych ramionach [63], dlatego dawka 30 Gy pozostała rekomendowaną dawką konsolidującą w procedurze ISRT [47]. Odstąpienie od uzupełniającej radioterapii u chorych uzyskujących metaboliczną CR pozostaje przedmiotem prowadzonych obecnie badań.

W przypadku chorych wykazujących oporność na wcześniejszą chemioterapię dawki radioterapii powinny być wyższe (45–55 Gy) i zależeć od określonej sytuacji klinicznej.

Rekomendacje:

- u chorych na DLBCL w zaawansowanych stadiach choroby zaleca się podanie 6–8 cykli R-CHOP-21, których wariantami jest 6 cykli R-CHOP-21 lub R-CHOP-14, z następczymi 2 dodatkowymi dawkami rytuksymabu (IA);
- nie ma ustalonego standardu postępowania u pacjentów wysokiego ryzyka według IPI, a także u chorych na DHL/THL; najczęściej stosuje się schemat R-CHOP, którego alternatywą mogą być protokoły R-CHOEP-14, R-CODOX-M/R-IVAC lub DA-EPOCH-R (IIC). Można rozważyć zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HSCT w celu konsolidacji CR1, zwłaszcza w ramach badań klinicznych (IC);
- po zakończeniu immunochemioterapii zaleca się zastosowanie uzupełniającej ISRT na wyjściowe zmiany masywne (> 7,5 cm) lub lokalizacje pozawęzłowe (IB);
- u niektórych chorych należy rozważyć profilaktykę zmian w OUN [64] (IIB);
- różnicowanie podtypów molekularnych na GCB-DLBCL w porównaniu z ABC-DLBCL, poza protokołami badań klinicznych, nie powinno mieć wpływu na podejmowane decyzje terapeutyczne (IC).

2.13.5.2. Choroba oporna lub nawrotowa

W przypadku wystąpienia oporności lub nawrotu DLBCL zaleca się przeprowadzenie biopsji potwierdzającej rozpoznanie wraz z oceną stopnia zaawansowania choroby. Czynniki prognostyczne w okresie nawrotu obejmują: powtórny IPI dostosowany do wieku (saalPI, *secondary age-adjusted IPI*) [65, 66] oraz nawrót choroby, który wystąpił w ciągu roku od zakończenia leczenia I linii [67]. U chorych w dobrym stanie ogólnym i kwalifikujących się do intensywnego leczenia zaleca się wysokodawkowaną chemioterapię wspomaganą auto-HSCT. Głównym celem leczenia ratunkowego jest zmniejszenie masy nowotworu i wykazanie chemiowrażliwości przed procedurą auto-HSCT. Chociaż uzyskanie CR nie jest warunkiem koniecznym do przeprowadzenia auto-HSCT, to wynik badania PET przed przeszczepieniem jest istotnym czynnikiem predykcyjnym dalszego rokowania [68–70]. Najlepsze wyniki uzyskuje się w przypadku uzyskania metabolicznej CR przed auto-HSCT [71, 72].

Większość protokołów leczenia drugiej linii zawiera związki platyny i/lub ifosfamid [67]. W wynikach badania randomizowanego CORAL (*Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma*) nie wykazano istotnych różnic w skuteczności i toksyczności terapii ratujących R-DHAP w porównaniu z R-ICE (rytuksymab, etopozyd, karboplatyna, ifosfamid), konsolidowanych w przypadku uzyskania odpowiedzi wysokodawkowaną chemioterapią BEAM (BCNU, etopozyd, cytarabina, melfalan) i auto-HSCT. Po transplantacji chorzy byli w tym badaniu ponownie randomizowani do leczenia uzupełniającego rytuksymabem przez 12 miesięcy w porównaniu z obserwowanymi bez leczenia; 63% poddanych randomizacji pacjentów otrzymało wcześniej rytuksymab w ramach leczenia I linii. Całkowity odsetek odpowiedzi uzyskanych dzięki leczeniu ratunkowemu wynosił 63% (63,5% R-ICE v. 62,8% R-DHAP), w tym CR uzyskało 38% badanych. Czynniki predykcyjnymi gorszej odpowiedzi na leczenie ratunkowe były: nawrót/progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia I linii (46% v. 88%), obecność w okresie nawrotu/progresji co najmniej 2 czynników obciążających rokowanie według saalPI (52% v. 71%) i wcześniejsze zastosowanie rytuksymabu (51% v. 83%). Nie stwierdzono ponadto istotnych różnic między badanymi schematami leczenia ratunkowego w zakresie skuteczności mobilizacji autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepienia. Chociaż dołączenie rytuksymabu do chemioterapii ratunkowej poprawiło odsetki odpowiedzi u chorych, którzy nie otrzymali wcześniej tego przeciwciała [73, 74], nie ma dowodów na to, że efekt taki udaje się uzyskać u pacjentów leczonych wcześniej rytuksymabem. Niemniej zaleca się, aby protokoły leczenia ratunkowego zawierały przeciwciało anti-CD20. Wybór schematu leczenia II linii powinien zależeć od spodziewanego profilu toksyczności, możliwości skolekcjonowania krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepienia i ponoszonych kosztów leczenia.

Rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest złe — odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10% [75, 76]. W takim przypadku pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami. U chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie polatuzumabu vedotin (przeciwciało anti-CD79b sprzężone z lekiem antymitotycznym — aurystatyną E), zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Odsetek uzyskiwanych CR

u tak leczonych chorych wynosi około 40%, a mediany PFS i OS odpowiednio 9,5 i 13 miesięcy [77]. Inną opcją terapeutyczną dla chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, może być piksantron — pochodna antracyklin o zredukowanej toksyczności kardiologicznej. W grupie leczonych nim chorych uzyskano wyższy odsetek remisji oraz wydłużenie mediany PFS i OS o około 3 miesiące w porównaniu z komparatorami [78].

W okresie sprzed stosowania rytuksymabu obserwowano poprawę wyników leczenia ratunkowego przez konsolidację CR procedurą auto-HSCT [79]. Wyniki badań wskazywały na to, że 1/3 chorych uzyskujących częściową remisję (PR, *partial remission*) również odnosi taką korzyść [73, 80, 81]. Chociaż odsetki odpowiedzi na leczenie ratunkowe są obecnie niższe niż uzyskiwane przed stosowaniem immunochemioterapii, rokowanie po auto-HSCT wydaje się podobne u chorych z zachowaną chemiowrażliwością [82–84], dlatego rekomendacje dotyczące zastosowania auto-HSCT w tych przypadkach pozostają niezmienione.

Najczęściej stosowanym schematem kondycjonowania poprzedzającego auto-HSCT jest BEAM, chociaż z powodzeniem wykorzystuje się także inne protokoły [85]. Ze względu na toksyczność późną radioterapii całego ciała (TBI, *total body irradiation*) preferuje się stosowanie wyłącznej chemioterapii [86] z możliwością zastosowania miejscowej radioterapii uzupełniającej na zmiany rezidualne [87]. Wykorzystanie metod radioimmunoterapii w kondycjonowaniu wciąż pozostaje metodą eksperymentalną, która nie powinna być stosowana poza protokołami badań klinicznych [88]. Nie wykazano przewagi stosowania leczenia podtrzymującego rytuksymabem po auto-HSCT [89] ani strategii opartej na transplantacji tandemowej [90].

Rola konsolidującej radioterapii przed auto-HSCT lub po nim również nie została określona. Niektóre wyniki badań wskazują na korzyść z jej stosowania w przypadku rezidualnych zmian masywnych [70, 87], ale inne nie zalecają jej wykorzystania w tym wskazaniu klinicznym [91, 92]. Racjonalnym celem radioterapii wydają się natomiast zmiany rezidualne PET(+) po zakończeniu leczenia ratunkowego. W leczeniu tym dawka powinna być zindywidualizowana, chociaż w przypadkach lokoregionalnej wznowy lub choroby odpornej winna być wyższa (< 55 Gy) niż w radioterapii zmian pierwotnych. Nie ma jednoznacznych dowodów przemawiających za tym, czy radioterapia powinna być przeprowadzona przed auto-HSCT czy po nim.

Rokowanie u chorych z nawrotem po auto-HSCT jest złe [93]. Tylko nieliczni pacjenci wykazują odpowiedź na leczenie ratunkowe kolejnej linii, a tym samym mogą być potencjalnymi kandydatami do procedury przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) [94–99]. Czas do nawrotu choroby po auto-HSCT i chemiowrażliwość na leczenie ratunkowe kolejnej linii są najważniejszymi czynnikami predykcyjnymi powodzenia leczenia. Chorzy, którzy nie uzyskali co najmniej PR, nie powinni być kwalifikowani do allo-HSCT.

Nie są znane czynniki kliniczno-laboratoryjne pozwalające określić podgrupę chorych z nawrotem DLBCL wysokiego ryzyka, która odniosłaby szczególną korzyść po allo-HSCT. Czasy przeżycia pacjentów po auto- i allo-HSCT są podobne, ponieważ wysoka śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby (NRM, *non-relapse mortality*) po allo-HSCT jest rekompensowana wyższym odsetkiem nawrotów po auto-HSCT [100, 101]. Wydaje się jednak, że kandydatami do allo-HSCT od dawców konwencjonalnych powinni być zwłaszcza chorzy młodszy (< 40.–50. rż.) wysokiego ryzyka lub pacjenci, u których przeprowadze-

nie auto-HSCT jest niemożliwe ze względu na brak wystarczającej liczby autologicznych komórek krwiotwórczych do przeszczepienia.

Wybór przygotowania mieloablacyjnego w porównaniu z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced-intensity conditioning*) przed allo-HSCT jest trudny, ponieważ dostępne badania w tym zakresie stosowały zróżnicowane kryteria włączenia [98, 102, 103]. Co do zasady postępowanie mieloablacyjne ogranicza się do chorych młodszych (< 40. rż.), u których nie przeprowadzono wcześniej auto-HSCT, a u pozostałych pacjentów preferowaną strategią postępowania jest RIC-allo-HSCT.

Rekomendacje:

- w każdym przypadku podejrzenia nawrotu DLBCL zaleca się wykonanie biopsji potwierdzającej (IA);
- chorzy kwalifikujący się do transplantacji powinni otrzymać leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków, a po uzyskaniu CR należy przeprowadzić auto-HSCT (IA);
- pacjenci uzyskujący PR po leczeniu ratunkowym powinni otrzymać chemioterapię kolejnej linii, a w przypadku uzyskania CR — konsolidację za pomocą auto-HSCT; auto-HSCT należy także rozważyć u osób uzyskujących PR (IIB);
- przed auto-HSCT zaleca się przeprowadzenie badania PET (IIB);
- w przypadku lokoregionalnych nawrotów choroby, zwłaszcza będących zmianami PET(+) po zakończeniu leczenia ratunkowego, należy rozważyć przeprowadzenie okołotransplantacyjnej radioterapii (IIB);
- nie ma jednoznacznych wytycznych stosowania procedury allo-HSCT zamiast auto-HSCT, mimo to opcję tę należy rozważyć w przypadku chorych młodszych wysokiego ryzyka, niemających wystarczającej liczby autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych do auto-HSCT (IIC);
- niektórzy pacjenci z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB).

2.13.5.3. Ocena odpowiedzi na leczenie

Międzynarodowa Grupa Robocza przyjęła w 2014 roku w Lugano ujednoczone kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki (fludeoksyglukozo-awidne [FDG-awidne] i FDG-nieawidne) i te kryteria są obecnie obowiązujące u wszystkich chorych. Ocena PET-CT dokonywana jest na podstawie 5-punktowej wielkości wychwytu FDG w stosunku do puli naczyniowej śródpiersia na koniec leczenia. Całkowita odpowiedź metaboliczna oznacza całkowitą remisję choroby nawet w przypadku utrzymywania się mas resztkowych w badaniu CT.

Ujemny wynik badania PET po zakończeniu leczenia ma silne negatywne znaczenie predykcyjne (NPV, *negative predictive value*), przewidywany odsetek 2-letniego PFS wynosi 90–100%, natomiast pozytywne znaczenie prognostyczne (PPV, *positive predictive value*) takiego wyniku jest istotnie niższe i wynosi 50–82% [104–106]. W związku z tym zaleca się przeprowadzenie biopsji zmian PET(+) przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia alternatywnego lub wykonanie powtórnego badania PET po 3 miesiącach w przypadku mniejszego prawdopodobieństwa istnienia zmian resztkowych [6, 26].

Etapowe badanie PET w trakcie leczenia I linii ma mniejsze znaczenie predykcyjne niż badanie końcowe [107–111], dlatego na podstawie wyniku badania etapowego nie powinno się podejmować decyzji o zmianie leczenia. Wyniki badania PET powinny być interpretowane w kontekście pozostałych danych kliniczno-laboratoryjnych.

Rekomendacje:

- do oceny odpowiedzi na leczenie należy zastosować ujednoczone kryteria według Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano i 5-stopniową skalę Deauville (IA);
- przeprowadzenie badania PET zaleca się po zakończeniu leczenia (IA);
- znaczenie predykcyjne etapowego badania PET nie pozwala na podjęcie decyzji o zmianie terapii, dlatego wykonanie takiego badania nie jest zalecane (IC);
- znaczenie predykcyjne zmian PET(+) jest zróżnicowane, dlatego zaleca się wykonanie biopsji tych zmian przed podjęciem decyzji o zmianie leczenia. W przypadku niewielkiego ryzyka zmian rezidualnych alternatywą może być przeprowadzenie powtórnego badania PET po 3 miesiącach (IB). W wyjątkowych i klinicznie uzasadnionych przypadkach (brak możliwości wykonania biopsji lub przeciwwskazania do jej przeprowadzenia) można rozważyć zastosowanie ISRT rezidualnej zmiany PET(+) (IIC).

2.13.5.4. Obserwacja po leczeniu

Po zakończeniu leczenia chorzy na DLBCL w CR powinni być oceniani za pomocą badania podmiotowego i przedmiotowego, a także na podstawie badań dodatkowych (morfologii krwi obwodowej, badań biochemicznych i aktywności LDH) co 3 miesiące w pierwszych 2 latach, co 6 miesięcy w trzecim roku, a następnie nie rzadziej niż raz na rok lub wtedy, gdy pojawiają się uzasadnione wskazania kliniczne. Kontrolne wykonywanie badań PET-CT nie jest wskazane.

Ryzyko nawrotu choroby po 2 latach od zakończenia leczenia I linii nie przekracza 10% [112, 113], dlatego w przypadku utrzymywania się CR pacjent może być przekazany pod opiekę lekarza rodzinnego.

Rekomendacje:

- do monitorowania chorych na DLBCL po zakończeniu leczenia stosuje się badanie lekarskie i podstawowe badania laboratoryjne, bez konieczności wykonywania rutynowych badań obrazowych (IB).

2.13.6. Rokowanie

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

Większość nawrotów choroby pojawia się w pierwszych 3 latach jej trwania, a tylko 10% z nich występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. Intensywna terapia

ratunkowa wspomagana auto-HSCT możliwa jest do przeprowadzenia u nie więcej niż 50% chorych z nawrotem DLBCL i tylko u części z nich (ok. 30%) daje przewagę nad konwencjonalną chemioterapią, a u niewielkiego odsetka (ok. 10%) prowadzi do wyleczenia. U pozostałych pacjentów jedyną szansą na uzyskanie trwalszych odpowiedzi jest przeprowadzenie allo-HSCT.

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

2.13.7. Szczególne sytuacje kliniczne

2.13.7.1. Postępowanie u chorych w starszym wieku i/lub w złym stanie ogólnym

Działania niepożądane immunochemioterapii są większe w przypadku pacjentów na DLBCL z obecnością chorób towarzyszących i/lub zaburzeń czynnościowych [114–117], a także w starszych grupach wiekowych [118, 119]. W praktyce klinicznej tylko nieliczni chorzy powyżej 80. roku życia są leczeni za pomocą R-CHOP w pełnych dawkach. Z kolei w przypadku uzyskania CR u tych pacjentów rokowanie jest podobne do obserwowanego u młodszych chorych [120], co czyni decyzję o zastosowaniu określonej intensywności dawki szczególnie istotną. Nie ma jednoznacznej granicy wieku dyskryminującej starszych chorych, ponieważ w różnych badaniach stosowano w tym celu inną granicę (> 60., > 65., > 70. rż.); wiek przekraczający 80. rok życia jest zwykle traktowany jako sędziwy (*very elderly*).

Narzędziami pozwalającymi na obiektywną ocenę stanu ogólnego chorego do zastosowania immunochemioterapii w odpowiednich dawkach są: całościowa ocena geriatryczna (CGA, *comprehensive geriatric assessment*), funkcjonalna ocena podstawowych czynności życiowych (ADL, *activities of daily living*) [121, 122], które należy przeprowadzić u każdego pacjenta w podeszłym wieku (> 75.–80. rż.), i uproszczony indeks chorób towarzyszących według Charlson [118, 119]. W 2 badaniach prospektywnych, przeprowadzonych u chorych na DLBCL powyżej 70. roku życia, leczonych za pomocą R-CHOP, odsetek 5-letniego OS w całej badanej grupie chorych wyniósł 46% [121], przy czym odsetki te były istotnie różne w przypadkach chorych *fit*, *unfit* i *frail* (odpowiednio: 76%, 53% i 29%) [122]. Zaleca się, aby ostatecznej oceny w tym zakresie dokonać po prefazie poprzedzającej zasadnicze leczenie cytoredukcyjne za pomocą zastosowania przez kilka dni steroidów, w połączeniu z winkrystyną i/lub cyklofosfamidem lub bez tych leków [123, 124]. W przypadku występowania przewlekłych schorzeń układu oddechowego należy wykonać także badania spirometryczne.

Po ukończeniu prefazy, którą coraz częściej zaleca się u wszystkich chorych w podeszłym wieku, pacjentów należy podzielić na 2 zasadnicze grupy: 1) osób kwalifikujących się do leczenia prowadzonego z intencją wyleczenia; 2) pacjentów zakwalifikowanych jedynie do leczenia paliatywnego. W pierwszym przypadku leczenie nie odbiega od terapii prowadzonej u młodszych chorych, poza koniecznością rozważenia stosowania profilaktyki przeciwinfekcyjnej za pomocą lewofloksacyliny, kotrimoksazolu, acyklowiru i granulocytarnego

czynnika wzrostu (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) [125]. Konieczne mogą być monitorowanie stanu chorego i częstsze wizyty kontrolne między kolejnymi cyklami chemioterapii, zwłaszcza na początku leczenia, w celu szybszego wychwycenia powikłań narządowych, w tym gorączki neutropenicznej, zespołu lizy guza i innych. Ponadto należy rozważyć stosowanie hydrokortyzonu między cyklami immunochemioterapii i przez pewien czas po zakończeniu leczenia w celu uniknięcia objawów niewydolności kory nadnerczy.

W przypadku leczenia paliatywnego strategia postępowania powinna być modyfikowana w zależności od aktualnej sytuacji klinicznej. W razie braku przeciwwskazań do podawania antracyklin można zastosować immunochemioterapię według schematu mini-R-CHOP, który poza rytuksymabem zakłada zmniejszenie dawek wszystkich leków cytostatycznych wchodzących w skład standardowego schematu CHOP. Francuska grupa GELA raportowała odsetki 2-letnich PFS i OS po zastosowaniu schematu mini-R-CHOP u chorych powyżej 80. roku życia, bez istotnych chorób towarzyszących, wynoszące odpowiednio: 47% i 59%; odsetek śmiertelności związanej z transplantacją (TRM, *treatment-related mortality*) w tym badaniu wyniósł 21% [126]. W 2 innych badaniach retrospektywnych również wykazano przydatność zmniejszenia dawki R-CHOP u chorych w wieku 60–80 lat [127, 128].

Choroby towarzyszące mogą być wskazaniem do zastąpienia cytostatyków wchodzących w skład CHOP innymi lekami [122]. W przypadku przeciwwskazań do zastosowania doksorubicyny (frakcja wyrzutowa < 50%, istotna choroba serca w wywiadzie) należy rozważyć zastąpienie jej innymi lekami stosowanymi w badaniach II fazy, w tym R-GCVP (rytuksymab, gemcytabina, winkrystyna, prednizolon) [129], R-COMP-14 (rytuksymab, cyklofosamid, winkrystyna, liposomalna doksorubicyna, prednizon) [130] lub R-CEOP (rytuksymab, cyklofosamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon). W przypadku wystąpienia polineuropatii należy rozważyć odstawienie winkrystyny (R-CHP, rytuksymab, cyklofosamid, doksorubicyna, prednizon), a u chorych na cukrzycę powinno się unikać steroidów (R-CHO, rytuksymab, cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna).

Należy pamiętać o konieczności redukcji dawek stosowanych cytostatyków zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, zależnie od zmniejszenia wskaźnika przesączania kłębuszkowego, innych powikłań narządowych i/lub zmniejszenia wydolności czynnościowej organizmu ocenianego według ADL.

Rekomendacje:

- nie ma jednoznacznej granicy wieku definiującej starszych chorych. Decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane na podstawie nie tylko wieku pacjenta, ale także stanu ogólnego i chorób towarzyszących (IA);
- chorzy kwalifikujący się do leczenia radykalnego powinni otrzymać R-CHOP w pełnych należnych dawkach (IB);
- zmodyfikowany protokół R-CHOP, w tym polegający na zmniejszeniu dawki należnej cytostatyków i/lub zastąpieniu ich innymi lekami, powinien być rozważony u chorych niekwalifikujących się do leczenia standardowego (IIC);
- przed podjęciem decyzji o leczeniu standardowym lub zmodyfikowanym protokołem R-CHOP pacjenci w podeszłym wieku, zwłaszcza w złym stanie ogólnym (WHO > 2), powinni otrzymać przedleczenie steroidami (IIB);

- pierwotna profilaktyka za pomocą G-CSF jest zalecana u chorych powyżej 65. roku życia, w złym stanie ogólnym i z istotnymi chorobami towarzyszącymi (IA).

2.13.7.2. Chłoniak rozlany z dużych komórek B związanych z zakażeniem HIV

Zachorowania na DLBCL związane z zakażeniem HIV są częstsze u osób starszych, u których nie stosowano wcześniej skojarzonej terapii antyretrowirusowej (cART *combined antiretroviral therapy*) i wykazujących małą liczbę komórek CD4 we krwi obwodowej [131]. Pacjenci prezentują zwykle zaawansowane stadia choroby i lokalizacje pozawęzłowe, przy czym rokowanie wydaje się nie odbiegać od obserwowanego u chorych HIV(-) [132]. Immunochemioterapia jest prowadzona zazwyczaj według protokołu R-CHOP lub R-EPOCH, ale brakuje wyników badań randomizowanych dowodzących przewagi któregoś z nich. Ostatnio opublikowana analiza retrospektywna potwierdza wysoką skuteczność R-CHOP w tym wskazaniu klinicznym [132]. Mimo że wcześniejsze badanie randomizowane III fazy wykazało zwiększone ryzyko powikłań infekcyjnych po dołączeniu do CHOP rytuksymabu u chorych z liczbą komórek CD4(+) we krwi poniżej 0,05 G/l [133], kolejne badania II fazy i metaanaliza potwierdziły korzyść z zastosowania immunochemioterapii [134, 135], która jest obecnie zalecana u wszystkich chorych w połączeniu z profilaktyką przeciwinfekcyjną za pomocą kotrimoksazolu, flukonazolu i acyklowiru oraz G-CSF. Schematy o zredukowanej intensywności należy rozważyć u pacjentów z liczbą komórek CD4+ poniżej 100/mm³ we krwi obwodowej. Szczególną uwagę trzeba poświęcić profilaktyce zmian w OUN i leczeniu dokanałowemu oraz terapii wspomagającej w trakcie chemioterapii. Jednoczesowe prowadzenie cART i immunochemioterapii jest przedmiotem dyskusji, chociaż przeważają opinie, aby stosować je łącznie z pominięciem, o ile to możliwe, pulsacyjnego podawania inhibitorów proteazy w wysokich dawkach [136, 137].

Pacjenci z nawrotem DLBCL powinni być leczeni tak samo jak chorzy HIV(-); zachowanie chemiowrażliwości stwarza szanse na uzyskanie podobnych wyników leczenia z konsolidacji za pomocą auto-HSCT jak u chorych HIV(-) [138–140].

Rekomendacje:

- chorzy na DLBCL związanego z zakażeniem HIV powinni być jednocześnie leczeni za pomocą R-CHOP i cART (IA); alternatywnym schematem immunochemioterapii może być R-EPOCH (IIB);
- wszyscy pacjenci powinni otrzymać profilaktykę przeciwinfekcyjną z wykorzystaniem kotrimoksazolu, flukonazolu i acyklowiru oraz G-CSF (IA);
- osoby z nawrotem choroby powinny być leczone jak pacjenci z HIV(-), w tym przez zastosowanie auto-HSCT w przypadku chemiowrażliwego nawrotu (IB).

2.13.7.3. Zakażenie HCV lub HBV

U każdego chorego na DLBCL przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić kompleksową diagnostykę wirusologiczną na obecność przebytego lub aktywnego zakażenia HCV i HBV. W razie stwierdzenia przeciwciał anti-HCV pacjent powinien być skierowany na badania w celu pogłębienia diagnostyki wirusologicznej, w tym w celu oceny

wiremii i stopnia uszkodzenia wątroby. W przypadku nieprawidłowości w biochemicznej ocenie czynności wątroby zaleca się biopsję gruboigłową tego narządu w celu wykluczenia między innymi marskości. Jest to szczególnie ważne u osób, u których planuje się immunochemioterapię i/lub auto-HSCT, i/lub allo-HSCT. O włączeniu leczenia przeciwwirusowego decydują typowe kryteria dla leczenia infekcji HCV, tak jak w populacji bez NHL. Jeśli nie stwierdza się wskazań do terapii przeciwwirusowej, leczenie przeciwcłoniakowe należy przeprowadzić tak jak u osób bez tej infekcji. Ryzyko konsekwencji groźnych dla życia reaktywacji HCV i wirusowego zapalenia wątroby jest na tyle znikome, że nie powinno wpływać na decyzje o leczeniu przeciwnowotworowym. Należy jednak pamiętać o tym, że w trakcie immunochemioterapii u osób z przebyłym zakażeniem może dojść do zwiększenia wiremii w okresach cyklicznych limfopenii. Po ukończeniu leczenia następuje zwykle ponowny spadek wiremii, ale paradoksalnie może także dojść do zapalenia wątroby w mechanizmie zależnym od rekonstrukcji immunologicznej (IRH, *immune reconstitution hepatitis*). Należy podkreślić, że zapalenie wątroby w mechanizmie IRH w przebiegu infekcji HCV rzadko jest groźne dla chorego i ryzyko tego powikłania nie powinno wpływać na decyzję o zastosowaniu immunochemioterapii. U chorych z przewlekłą infekcją HCV ryzyko choroby wenookluzyjnej wątroby po auto-HSCT jest zwiększone.

Przebyta lub przewlekła infekcja HBV stanowi czynnik ryzyka reaktywacji i związanej z nią śmiertelności u chorych leczonych z powodu NHL. Dodatkowo w okresie regeneracji układu odpornościowego może dochodzić do masywnego niszczenia zakażonych wirusem hepatocytów. Stopień nasilenia objawów destrukcji wątroby jest proporcjonalny do wzrostu namnażania wirusa i w skrajnych przypadkach może doprowadzić do piorunującej niewydolności wątroby, obciążonej bardzo wysoką śmiertelnością. Dlatego profilaktyka przeciwwirusowa powinna być przeprowadzana rutynowo u chorych z przewlekłym zakażeniem HBV, a czas jej trwania obejmuje od 7 dni przed rozpoczęciem immunochemioterapii do 6 miesięcy po jej zakończeniu. Przedłużenie tego leczenia można rozważyć u pacjentów z wysokim wyjściowym stężeniem HBV DNA, zdefiniowanym jako ponad 2×10^4 kopii/ml. U osób bez wcześniejszego kontaktu z HBV należy rutynowo zalecać czynną immunizację przed rozpoczęciem leczenia, o ile wcześniej nie zostali oni poddani szczepieniom.

Rekomendacje:

- u każdego chorego na DLBCL przed rozpoczęciem immunochemioterapii należy przeprowadzić diagnostykę wirusologiczną na obecność przebitego lub aktywnego zakażenia HCV i HBV (IA);
- rozpoczęcie leczenia przeciwwirusowego w przypadku zakażenia HCV zależy od wskazań takich jak w populacji bez NHL, bez konieczności odraczania immunochemioterapii; profilaktyka przeciwwirusowa nie jest potrzebna u chorych z przebyłym zakażeniem w przeszłości (IIB);
- rozpoczęcie leczenia przeciwwirusowego w przypadku zakażenia HBV zależy od wskazań takich jak w populacji bez NHL, a rozpoczęcie chemioterapii, zwłaszcza w połączeniu z przeciwciałem anty-CD20, powinno być odroczone do czasu opanowania infekcji; profilaktyka przeciwwirusowa winna być rutynowo stosowana u chorych z przewlekłym zakażeniem HBV (IB).

2.13.7.4. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego

W przebiegu DLBCL może dojść do pierwotnego lub wtórnego zajęcia OUN ze zmianami o charakterze oponowym, mięszszowym lub mieszanym. Takie umiejscowienie choroby stanowi bezpośrednie zagrożenie życia i wymaga pilnego podjęcia odpowiedniego leczenia. W przypadku zwłoki lub nieodpowiedniej terapii istnieje duże ryzyko utrwalenia ubytków neurologicznych. Kluczowym badaniem w ustaleniu rozpoznania jest ocena cytomorfologiczna CSF uzupełniona o immunofenotypizację z zastosowaniem cytometrii przepływowej. W przypadku obecności wyłącznie zmian mięszszowych badanie CSF może dać negatywny wynik. W takiej sytuacji należy wykonać MRI i w razie stwierdzenia zmian budzących podejrzenie nacieku chłoniaka — dążyć do potwierdzenia histopatologicznego z materiału uzyskanego drogą biopsji stereotaktycznej. W wyjątkowych przypadkach rozpoznanie zajęcia OUN następuje wyłącznie na podstawie symptomatologii.

Czynnikami predykcijnymi wystąpienia zmian w OUN w przebiegu DLBCL są: obecność co najmniej 2 zmian pozawęzłowych lub szczególne umiejscowienia choroby (jądra, oczodół, zatoki przynosowe, kręgosłup) oraz zwiększona aktywność LDH w surowicy i szczególne podtypy histologiczne chłoniaka (chłoniak pierwotny śródpiersia, chłoniak śródnaczyniowy z dużych komórek B). W takich przypadkach uzasadnione jest włączenie diagnostyki CSF do algorytmu oceny wyjściowego stopnia zaawansowania choroby i zastosowanie profilaktyki dokanałowej u wszystkich chorych na DLBCL z obecnością co najmniej 2 czynników ryzyka albo o obecności „szczególnych” lokalizacji lub podtypów histologicznych chłoniaka. W przypadku rozpoznania subklinicznego zajęcia OUN konieczne jest stosowanie terapii analogicznie jak w przypadkach klinicznie jawnych [64].

Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*) w czasie pierwszej profilaktycznej punkcji łądźwiowej wskazane jest podanie dokanałowe arabinozydu cytozyny (Ara-C) lub MTX. Po wykluczeniu zajęcia OUN, a przy istnieniu wymienionych czynników ryzyka istnieją wskazania do kontynuacji profilaktyki, to jest dodatkowego 2-krotnego podania Ara-C lub 3-krotnie MTX równolegle do leczenia systemowego [28].

W przypadku wykazania zajęcia OUN, w tym stwierdzenia komórek chłoniakowych w CSF w badaniu cytometrycznym, należy włączyć intensywne leczenie z uwzględnieniem cytostatyków stosowanych dokanałowo oraz dużych dawek MTX dożylnie. W przypadku oporności stosuje się napromienianie OUN. Wtórne zajęcie OUN jest także wskazaniem do zastosowania auto-HSCT wraz z TBI jako postępowania przygotowawczego do transplantacji [28, 64].

Rekomendacje:

- u wszystkich chorych na DLBCL z obecnością czynników predykcyjnych zajęcia OUN zaleca się włączenie diagnostycznej punkcji łądźwiowej do algorytmu oceny wyjściowego stopnia zaawansowania choroby i zastosowanie profilaktyki dokanałowej (IIB);
- w przypadku wykazania zajęcia OUN należy zastosować immunochemioterapię R-CHOP wraz z leczeniem dokanałowym (Ara-C, MTX) i dużymi dawkami MTX stosowanymi systemowo (IA).

Piśmiennictwo

1. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. i wsp. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–2390.
2. Rodriguez-Abreu D., Bordoni A., Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Ann. Oncol.* 2007; 18: i3–i8.
3. Cerhan J.R., Slager S.L. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood* 2015; 126: 2265–2273.
4. Fisher S.G., Fisher R.I. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004; 23: 6524–6534.
5. Juszczyński P. Struktura genetyczna chłoniaków rozlanych z dużych komórek B: od mikromacierzy DNA do celowanej terapii. *Hematologia* 2010; 1: 15–28.
6. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. i wsp. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 3059–3068.
7. Rosenwald A., Wright G., Chan W.C. i wsp. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1937–1947.
8. Staudt L.M. Molecular diagnosis of the hematologic cancers. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1777–1785.
9. Lenz G., Wright G., Dave S.S. i wsp. Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2313–2323.
10. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C. i wsp. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103: 275–282.
11. Choi W.W., Weisenburger D.D., Greiner T.C. i wsp. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 5494–5502.
12. Meyer P.N., Fu K., Greiner T.C. i wsp. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 200–207.
13. Culpin R.E., Sieniawski M., Angus B. i wsp. Prognostic significance of immunohistochemistry-based markers and algorithms in immunochemotherapy-treated diffuse large B cell lymphoma patients. *Histopathol.* 2013; 63: 788–801.
14. Obermann E.C., Csato M., Dirnhofer S., Tzankov A. Aberrations of the MYC gene in unselected cases of diffuse large B-cell lymphoma are rare and unpredictable by morphological or immunohistochemical assessment. *J. Clin. Pathol.* 2009; 62: 754–756.
15. Savage K.J., Johnson N.A., Ben-Neriah S. i wsp. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood* 2009; 114: 3533–3537.
16. Barrans S., Crouch S., Smith A. i wsp. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3360–3365.
17. Aukema S.M., Kreuz M., Kohler C.W. i wsp. Biological characterization of adult MYC-translocation-positive mature B-cell lymphomas other than molecular Burkitt lymphoma. *Haematologica* 2014; 99: 726–735.
18. Li S., Seegmiller A.C., Lin P. i wsp. B-cell lymphomas with concurrent MYC and BCL2 abnormalities other than translocations behave similarly to MYC/BCL2 double-hit lymphomas. *Modern Pathology* 2014; 28: 208–217.
19. Pedersen M.O., Gang A.O., Poulsen T.S. i wsp. MYC translocation partner gene determines survival of patients with large B-cell lymphoma with MYC- or double-hit MYC/BCL2 translocations. *Eur. J. Haematol.* 2014; 92: 42–48.

20. Green T.M., Young K.H., Visco C. i wsp. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3460–3467.
21. Johnson N.A., Slack G.W., Savage K.J. i wsp. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3452–3459.
22. Hu S., Xu-Monette Z.Y., Tzankov A. i wsp. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood* 2013; 121: 4021–4031; quiz 4250.
23. Xu-Monette Z.Y., Wu L., Visco C. i wsp. Mutational profile and prognostic significance of TP53 in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP: report from an International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood* 2012; 120: 3986–3996.
24. Meignan M., Gallamini A., Haioun C. Report on the first International Workshop on interim-PET-scan in lymphoma. *Leukaemia & Lymphoma* 2009; 50: 1257–1260.
25. Barrington S.F., Qian W., Somer E.J. i wsp. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2010; 37: 1824–1833.
26. Barrington S.F., Mikhaeel N.G., Kostakoglu L. i wsp. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 3048–3058.
27. Quarles van Ufford H., Hoekstra O., de Haas M. i wsp. On the added value of baseline FDG-PET in malignant lymphoma. *Mol. Imaging Biol.* 2010; 12: 225–232.
28. Giebel S., Walewski J., Krawczyk-Kuliś M. i wsp. Profilaktyka i leczenie zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w nowotworach układu chłonnego. *Hematologia* 2010; 1: 352–358.
29. Adams H.J., Kwee T.C., de Keizer B. i wsp. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. *EJNMMI* 2014; 41: 565–574.
30. Berthet L., Cochet A., Kanoun S. i wsp. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J. Nucl. Med.* 2013; 54: 1244–1250.
31. Khan A.B., Barrington S.F., Mikhaeel N.G. i wsp. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood* 2013; 122: 61–67.
32. Cerci J.J., Gyorke T., Fanti S. i wsp. Combined PET and biopsy evidence of marrow involvement improves prognostic prediction in diffuse large B-cell lymphoma. *J. Nucl. Med.* 2014; 55: 1591–1597.
33. Paone G., Itti E., Haioun C. i wsp. Bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: correlation between FDG-PET uptake and type of cellular infiltrate. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2009; 36: 745–750.
34. Campbell J., Seymour J.F., Matthews J. i wsp. The prognostic impact of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma varies according to the degree of infiltration and presence of discordant marrow involvement. *Eur. J. Haematol.* 2006; 76: 473–480.
35. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 987–994.
36. Pfreundschuh M., Ho A.D., Cavallin-Stahl E. i wsp. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncology* 2008; 9: 435–444.
37. Sehn L.H., Berry B., Chhanabhai M. i wsp. The revised International Prognostic Index (R-IPi) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP. *Blood* 2007; 109: 1857–1861.

38. Zhou Z., Sehn L.H., Rademaker A.W. i wsp. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014; 123: 837–842.
39. Miller T.P., Dahlberg S., Cassady J.R. i wsp. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 21–26.
40. Shenkier T.N., Voss N., Fairey R. i wsp. Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 197–204.
41. Horning S.J., Weller E., Kim K. i wsp. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3032–3038.
42. Bonnet C., Fillet G., Mounier N. i wsp. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 787–792.
43. Reyes F., Lepage E., Ganem G. i wsp. ACVBP v. CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1197–1205.
44. Persky D.O., Unger J.M., Spier C.M. i wsp. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2258–2263.
45. Pfreundschuh M., Trumper L., Osterborg A. i wsp. CHOP-like chemotherapy plus rituximab v. CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 379–391.
46. Phan J., Mazloom A., Medeiros L.J. i wsp. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4170–4176.
47. Illidge T., Specht L., Yahalom J. i wsp. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 89: 49–58.
48. Mulrooney D.A., Yeazel M.W., Kawashima T. i wsp. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009; 339: b4606.
49. 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. Eng. J. Med.* 2002; 346: 235–242.
50. 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; 116: 2040–2045.
51. Habermann T.M., Weller E.A., Morrison V.A. i wsp. Rituximab-CHOP v. CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3121–3127.
52. Pfreundschuh M., Schubert J., Ziepert M. i wsp. Six v. eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncology* 2008; 9: 105–116.
53. Cunningham D., Hawkes E.A., Jack A. i wsp. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day v. 21-day cycles. *Lancet* 2013; 381: 1817–1826.
54. Delarue R., Tilly H., Mounier N. i wsp. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 525–533.

55. Recher C., Coiffier B., Haioun C. i wsp. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab v. standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1858–1867.
56. Wilson W.H., Dunleavy K., Pittaluga S. i wsp. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2717–2724.
57. Wilson W.H., Jung S.H., Porcu P. i wsp. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica* 2012; 97: 758–765.
58. Stiff P.J., Unger J.M., Cook J.R. i wsp. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1681–1690.
59. Dillhuyd M.S., Lamy T., Foussard C. i wsp.; Groupe Ouest-Est des Leucemies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). Front-line high-dose chemotherapy with rituximab showed excellent long-term survival in adults with aggressive large B-cell lymphoma: final results of a Phase II GOELAMS Study. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010; 16: 672–677.
60. Schmitz N., Nickelsen M., Ziepert M. i wsp. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (Mega-CHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol.* 2012; 13: 1250–1259.
61. McMillan A., Ardeshtna K.M., Gambell J. i wsp. Rituximab and CODOX-M/IVAC without stem cell transplantation for poor risk diffuse large B cell lymphoma (IPI3-5) and Burkitts lymphoma is feasible and gives a high response rate: preliminary results of a phase 2 UK National Cancer Research Institute Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2013; 122: 4348.
62. Petrich A.M., Gandhi M., Jovanovic B. i wsp. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014; 124: 2354–2361.
63. Lowry L., Smith P., Qian W. i wsp. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiotherapy and Oncology* 2011; 100: 86–92.
64. McMillan A., Ardeshtna K.M., Cwynarski K. i wsp.; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in Haematology. *Br. J. Haematol.* 2013; 163: 168–181.
65. Hamlin P.A., Zelenetz A.D., Kewalramani T. i wsp. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003; 102: 1989–1996.
66. Lerner R.E., Thomas W., Defor T.E., Weisdorf D.J., Burns L.J. The International Prognostic Index assessed at relapse predicts outcomes of autologous transplantation for diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma in second complete or partial remission. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2007; 13: 486–492.
67. Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N. i wsp. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4184–4190.
68. Spaepen K., Stroobants S., Dupont P. i wsp. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102: 53–59.
69. Derenzini E., Musuraca G., Fanti S. i wsp. Pretransplantation positron emission tomography scan is the main predictor of autologous stem cell transplantation outcome in aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2008; 113: 2496–2503.
70. Hoppe B.S., Moskowitz C.H., Zhang Z. i wsp. The role of FDG-PET imaging and involved field radiotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43: 941–948.
71. Johnston P.B., Wiseman G.A., Micallef I.N. Positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose pre- and post-autologous stem cell transplant in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41: 919–925.

72. Sauter C.S., Matasar M.J., Meikle J. i wsp. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2015; 125: 2579–2581.
73. Kewalramani T., Zelenetz A.D., Hedrick E.E. i wsp. High-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: an intention-to-treat analysis. *Blood* 2000; 96: 2399–2404.
74. Vellenga E., van Putten W.L., van't Veer M.B. i wsp. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood* 2008; 111: 537–543.
75. Ardeshtna K.M., Kakouros N., Qian W. i wsp. Conventional second-line salvage chemotherapy regimens are not warranted in patients with malignant lymphomas who have progressive disease after first-line salvage therapy regimens. *Br. J. Haematol.* 2005; 130: 363–372.
76. Elstrom R.L., Martin P., Ostrow K. i wsp. Response to second-line therapy defines the potential for cure in patients with recurrent diffuse large B-cell lymphoma: implications for the development of novel therapeutic strategies. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010; 10: 192–196.
77. Sehn L.H., Herrera A.F., Flowers C.R. i wsp. Polatumumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38: 155–165.
78. Pettengell R., Coiffier B., Narayanan G. i wsp. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 696–706.
79. Philip T., Guglielmi C., Hagenbeek A. i wsp. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1540–1545.
80. Vose J.M., Zhang M.J., Rowlings P.A. i wsp. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 406–413.
81. Rodriguez J., Caballero M.D., Gutierrez A. i wsp. Autologous stem-cell transplantation in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy: the GEL/TAMO experience. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 1504–1509.
82. Smith S.D., Bolwell B.J., Rybicki L.A. i wsp. Comparison of outcomes after auto-SCT for patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma according to previous therapy with rituximab. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46: 262–266.
83. Moore S., Kayani I., Peggs K. i wsp. Mini-BEAM is effective as a bridge to transplantation in patients with refractory or relapsed Hodgkin lymphoma who have failed to respond to previous lines of salvage chemotherapy but not in patients with salvage-refractory DLBCL. *Br. J. Haematol.* 2012; 157: 543–552.
84. Mounier N., Canals C., Gisselbrecht C. i wsp. High dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012; 18: 788–793.
85. Stockerl-Goldstein K.E., Horning S.J., Negrin R.S. i wsp. Influence of preparatory regimen and source of hematopoietic cells on outcome of autotransplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 1996; 2: 76–85.
86. Armitage J.O. The evolving role of autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of patients with lymphoma. *Current Hematology Reports* 2003; 2: 363–365.
87. Biswas T., Dhakal S., Chen R. i wsp. Involved field radiation after autologous stem cell transplant for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 77: 79–85.
88. Vose J.M., Carter S., Burns L.J. i wsp. Phase III randomized study of rituximab/carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) compared with iodine-131 tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: results from the BMT CTN 0401 trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 1662–1668.

89. Gisselbrecht C., Schmitz N., Mounier N. i wsp. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 4462–4469.
90. Haioun C., Mounier N., Quesnel B. i wsp. Tandem autotransplant as first-line consolidative treatment in poor-risk aggressive lymphoma: a pilot study of 36 patients. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 1749–1755.
91. Friedberg J.W., Neuberg D., Monson E. i wsp. The impact of external beam radiation therapy prior to autologous bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2001; 7: 446–453.
92. Wendland M.M., Smith D.C., Boucher K.M. i wsp. The impact of involved field radiation therapy in the treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma with high-dose chemotherapy followed by hematopoietic progenitor cell transplant. *Am. J. Clin. Oncol.* 2007; 30: 156–162.
93. Vose J.M., Anderson J.R., Kessinger A. i wsp. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 1846–1851.
94. Rezvani A.R., Norasetthada L., Gooley T. i wsp. Non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter experience. *Br. J. Haematol.* 2008; 143: 395–403.
95. Thomson K.J., Morris E.C., Bloor A. i wsp. Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 426–432.
96. Sirvent A., Dhedin N., Michallet M. i wsp. Low non-relapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010; 16: 78–85.
97. van Kampen R.J., Canals C., Schouten H.C. i wsp. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1342–1348.
98. Bacher U., Klyuchnikov E., Le-Rademacher J. i wsp. Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012; 120: 4256–4262.
99. Freytes C.O., Zhang M.J., Carreras J. i wsp. Outcome of lower-intensity allogeneic transplantation in non-Hodgkin lymphoma after autologous transplantation failure. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012; 18: 1255–1264.
100. Aksentijevich I., Jones R.J., Ambinder R.F., Garrett-Mayer E., Flinn I.W. Clinical outcome following autologous and allogeneic blood and marrow transplantation for relapsed diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2006; 12: 965–972.
101. Lazarus H.M., Zhang M.J., Carreras J. i wsp. A comparison of HLA identical sibling allogeneic v. autologous transplantation for diffuse large B cell lymphoma: a report from the CIBMTR. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010; 16: 35–45.
102. Rodriguez R., Nademanee A., Ruel N. i wsp. Comparison of reduced intensity and conventional myeloablative regimens for allogeneic transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2006; 12: 1326–1334.
103. Hamadani M., Saber W., Ahn K.W. i wsp. Impact of pretransplantation conditioning regimens on outcomes of allogeneic transplantation for chemotherapy-unresponsive diffuse large B cell lymphoma and grade III follicular lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013; 19: 746–753.
104. Spaepen K., Stroobants S., Dupont P. i wsp. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 414–419.

105. Micallef I.N., Maurer M.J., Wiseman G.A. i wsp. Epratuzumab with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2011; 118: 4053–4061.
106. Pregno P., Chiappella A., Bello M. i wsp. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood* 2012; 119: 2066–2073.
107. Yang D.H., Min J.J., Song H.C. i wsp. Prognostic significance of interim (1)(8) F-FDG PET/CT after three or four cycles of RCHOP chemotherapy in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 1312–1318.
108. Yoo C., Lee D.H., Kim J.E. i wsp. Limited role of interim PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Ann. Hematol.* 2011; 90: 797–802.
109. Zinzani P.L., Gandolfi L., Broccoli A. i wsp. Midtreatment 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2011; 117: 1010–1018.
110. Safar V., Dupuis J., Itti E. i wsp. Interim [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 184–190.
111. Cashen A.F., Dehdashti F., Luo J. i wsp. 18F-FDG PET/CT for early response assessment in diffuse large B-cell lymphoma: poor predictive value of international harmonization project interpretation. *J. Nucl. Med.* 2011; 52: 386–392.
112. Larouche J.F., Berger F., Chassagne-Clement C. i wsp. Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: clinical characteristics and outcome. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2094–2100.
113. Vose J.M., Weisenburger D.D., Loberiza F.R. i wsp. Late relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2010; 151: 354–358.
114. van de Schans S.A., Wymenga A.N., van Spronsen D.J. i wsp. Two sides of the medallion: poor treatment tolerance but better survival by standard chemotherapy in elderly patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 2012; 23: 1280–1286.
115. Boslooper K., Kibbelaar R., Storm H. i wsp. Treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone is beneficial but toxic in very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a population based cohort study on treatment, toxicity and outcome. *Leukaemia & Lymphoma* 2014; 55: 526–532.
116. Merli F., Luminari S., Rossi G. i wsp. Outcome of frail elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma prospectively identified by comprehensive geriatric assessment: results from a study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Leukaemia & Lymphoma* 2014; 55: 38–43.
117. Wieringa A., Boslooper K., Hoogendoorn M. i wsp. Comorbidity is an independent prognostic factor in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: a population-based cohort study. *Br. J. Haematol.* 2014; 165: 489–496.
118. Kobayashi Y., Miura K., Hojo A. i wsp. Charlson Comorbidity Index is an independent prognostic factor among elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2011; 137: 1079–1084.
119. Lin T.L., Kuo M.C., Shih L.Y. i wsp. The impact of age, Charlson comorbidity index, and performance status on treatment of elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *Ann. Hematol.* 2012; 91: 1383–1391.
120. Varga C., Holcroft C., Kezouh A. i wsp. Comparison of outcomes among patients aged 80 and over and younger patients with diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study. *Leukaemia & Lymphoma* 2014; 55: 533–537.
121. Olivieri A., Gini G., Bocci C. i wsp. Tailored therapy in an unselected population of 91 elderly patients with DLBCL prospectively evaluated using a simplified CGA. *The Oncologist* 2012; 17: 663–672.
122. Spina M., Balzarotti M., Uziel L. i wsp. Modulated chemotherapy according to modified comprehensive geriatric assessment in 100 consecutive elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *The Oncologist* 2012; 17: 838–846.

123. Pfreundschuh M., Trumper L., Kloess M. i wsp. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104: 634–641.
124. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2010; 116: 5103–5110.
125. Repetto L., Biganzoli L., Koehne C.H. i wsp. EORTC Cancer in the Elderly Task Force guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer. *Eur. J. Cancer* 2003; 39: 2264–2272.
126. Peyrade F., Jardin F., Thieblemont C. i wsp. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-mini-CHOP) 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.
127. Shin H.J., Chung J.S., Song M.K. i wsp. Addition of rituximab to reduced-dose CHOP chemotherapy is feasible for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2012; 69: 1165–1172.
128. Aoki K., Takahashi T., Tabata S. i wsp. Efficacy and tolerability of reduced-dose 21-day cycle rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone therapy for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukaemia & Lymphoma* 2013; 54: 2441–2447.
129. Fields P.A., Townsend W., Webb A. i wsp. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 282–287.
130. Corazzelli G., Frigeri F., Arcamone M. i wsp. Biweekly rituximab, cyclophosphamide, vincristine, nonpegylated liposome-encapsulated doxorubicin and prednisone (R-COMP-14) in elderly patients with poor-risk diffuse large B-cell lymphoma and moderate to high 'life threat' impact cardiopathy. *Br. J. Haematol.* 2011; 154: 579–589.
131. Engels E.A., Pfeiffer R.M., Landgren O., Moore, R.D. Immunologic and virologic predictors of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma in the highly active antiretroviral therapy era. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2010; 54: 78–84.
132. Coutinho R., Pria A.D., Gandhi S. i wsp. HIV status does not impair the outcome of patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the cART era. *AIDS* 2014; 28: 689–697.
133. Kaplan L.D., Lee J.Y., Ambinder R.F. i wsp. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood* 2005; 106: 1538–1543.
134. Ribera J.M., Oriol A., Morgades M. i wsp. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br. J. Haematol.* 2008; 140: 411–419.
135. Barta S.K., Lee J.Y., Kaplan L.D., Noy A., Sparano J.A. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2012; 118: 3977–3983.
136. William B.M., Allen M.S., Loberiza F.R. Jr. i wsp. Phase I/II study of bortezomib-BEAM and autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma, transformed, or mantle cell lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014; 20: 536–542.
137. Bower M., Palfreeman A., Alfa-Wali M. i wsp. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. *HIV Med.* 2014; 15: 1–92.
138. Balsalobre P., Diez-Martin J.L., Re A. i wsp. Autologous stem-cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2192–2198.
139. Diez-Martin J.L., Balsalobre P., Re A. i wsp. Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2009; 113: 6011–6014.
140. Krishnan A., Palmer J.M., Zaia J.A. i wsp. HIV status does not affect the outcome of autologous stem cell transplantation (ASCT) for non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010; 16: 1302–1308.