

©Borgis

*Krzysztof Warzocha, Ewa Lech-Marańda

Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarniczych

Diagnosis and treatment of non-Hodgkin lymphomas

Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha

Streszczenie

Chłoniaki nieziarnicze (ChN) to grupa układowych chorób nowotworowych, charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoksyczności. Ze względu na morfologiczną i funkcjonalną heterogenność komórek limfoidalnych, a także ze względu na ich obecność w wielu narządach organizmu, ChN są zróżnicowaną histopatologicznie i klinicznie grupą nowotworów. Leczenie zależy od typu histopatologicznego, stopnia zaawansowania klinicznego i czynników rokowniczych stwierdzanych na początku choroby. Dla celów klinicznych ułatwiających wybór leczenia, ChN możemy podzielić na chłoniaki o małym stopniu złośliwości (powolne), dużym stopniu złośliwości (agresywne) i chłoniaki bardzo agresywne.

Słowa kluczowe: chłoniak, chemioterapia, radioterapia, immunoterapia, radioimmunoterapia, transplantacja

Summary

Non-Hodgkin lymphomas are a group of malignancies characterized by a clonal expansion of lymphoid cells of B, T and natural killer cell lineages on various stages of their differentiation. Since lymphoid cells are morphologically and functionally very heterogenous and present in many organs, lymphomas show various histological and clinical presentations. Therapy depends on their histology, clinical stage and prognostic factors at presentation. For clinical purposes allowing to establish an optimal therapeutic strategy, this group of malignancies could be divided into low grade (indolent), high grade (aggressive) and very aggressive lymphomas.

Key words: lymphoma, chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, radioimmunotherapy, transplantation

EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania ChN jest zmienna zależnie od stref geograficznych i wynosi odpowiednio 2-18 przypadków na 100 000 mężczyzn i 1-11 przypadków na 100 000 kobiet. W Polsce odsetek nowych zachorowań szacuje się na kilkanaście nowych przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. NHL są szóstym z kolei nowotworem pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych. Większość to rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%), natomiast chłoniaki wywodzące się z komórek naturalnej cytotoksyczności (NK) stanowią 2%. Częstość zachorowań stale rośnie (3-4% w skali roku), ale przyczyna tego zjawiska nie jest poznana (1, 2).

OBJAWY

Większość chorych na ChN zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych i/lub obecności

guza w obszarze pozawęzłowym, a także z powodu obecności objawów ogólnych choroby, takich jak gorączka, poty nocne lub utrata masy ciała. Z wyjątkiem chłoniaka Burkitta (BL – *Burkitt lymphoma*) i chłoniaka wielkokomórkowego rozlanego (DLCL – *diffuse large cell lymphoma*), węzły chłonne w przebiegu innych ChN powiększają się zazwyczaj powoli. Są zwykle niebolesne, skóra nad nimi pozostaje niezmieniona, rozmiarami przekraczają średnicę 2 cm i wykazują tendencję do zrastania się w pakiety. Niektóre objawy kliniczne zależą od zajęcia procesem chorobowym innych, niż obwodowe węzły chłonne, narządów limfatycznych i pozalimfatycznych. Znaczne, a zwłaszcza szybkie powiększanie się śledziony lub wątroby może wywołać bóle brzucha. Znaczna splenomegalia może prowadzić do niedokrwistości, małopłytkowości i leukopenii. Nacieczenie wątroby może spowodować żółtaczkę. ChN często naciekają szpik kostny, a ich komórki mogą stanowić znaczny odsetek komórek krą-

żących we krwi obwodowej (tzw. obraz białaczkowy chłoniaka). Oprócz zwiększonej leukocytozy, zajęcie szpiku kostnego może objawiać się niedokrwistością i małopłytkowością. **Niedokrwistość towarzysząca ChN nie zawsze świadczy o zajęciu procesem chorobowym szpiku.** Może być spowodowana zespołem wielu czynników prowadzących do niedokrwistości chorób przewlekłych (ACD – *anemia of chronic disorders*), niedokrwistością o podłożu hemolitycznym lub sekwestracyjnym w przebiegu powiększenia śledziony (hipersplenizm), a także wskutek ostrej lub przewlekłej utraty krwi w przypadku lokalizacji chłoniaka w obrębie przewodu pokarmowego i/lub towarzyszącej skazy krwotocznej małopłytkowej (1, 2).

Znacznie powiększone węzły chłonne w śródpiersiu mogą spowodować wystąpienie zespołu żyły głównej górnej i pojawienie się płynu w jamach opłucnowych. ChN często rozwijają się w pierścieniu gardłowym Waldeyera i w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego, zazwyczaj w żołądku oraz rzadziej w jelicie cienkim i grubym. Często obserwuje się współistnienie zmian nowotworowych w obu odcinkach jelita. Chłoniaki rozwijające się w przewodzie pokarmowym mogą powodować bóle brzucha, krwawienia, objawy niedrożności, zespoły złego wchłaniania. Znaczne powiększenie węzłów chłonnych jamy brzusznej może powodować także ucisk na żyłę główną dolną wywołując wodobrzusze i obrzęki kończyn dolnych. W przebiegu ChN mogą być zajęte węzły chłonne przestrzeni zaotrzewnowej. Z tej okolicy nacieki mogą wnikać do kanału kręgowego powodując ucisk rdzenia i korzeni nerwowych. Objawy neurologiczne pochodzenia obwodowego mogą być także spowodowane naciekami chłoniakowymi i złamaniami patologicznymi kręgów kręgosłupowych, zespołami paraneoplastycznymi i gammopatią monoklonalną. Zajęcie ośrodkowego układu chłonnego może przebiegać z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych, a także w postaci litych nacieków śródmózgowych, do których dochodzi zwykle u chorych z upośledzoną odpornością.

Do innych narządów, w których dochodzi do nacieków chłoniakowych należą skóra, zwłaszcza w przebiegu chłoniaków T-komórkowych, gruczoły wydzielania zewnętrznego, takie jak tarczyca, ślinianka oraz rzadziej serce wraz z osierdziem, nerki i nadnercza, narządy rozrodcze, oko i okolica oczodołowa, gruczoły piersiowe i inne (1, 2).

Część chorych z ChN zgłasza występowanie objawów ogólnych choroby, w tym stanów gorączkowych, potów nocnych i chudnięcia. W przypadku ich wystąpienia, istotne jest wyłączenie innych przyczyn poza podstawową chorobą nowotworową. Jest to szczególnie trudny problem diagnostyczno-różnicowy, gdyż większość chorych z ChN wykazuje upośledzenie odporności od początku trwania choroby, nasilone dodatkowo stosowaną chemio- i immunoterapią. Stany upośledzenia odporności humoralnej i komórkowej predysponują chorych z ChN do zwiększonej zapadalności na infekcje o różnej, nierzadko złożonej i atypowej etiologii (1, 2).

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Dane z wywiadu, badania przedmiotowego i badań laboratoryjnych mogą stanowić jedynie sugestie dla rozpoznania lub wykluczenia ChN. **Badaniem rozstrzygającym jest w każdym przypadku badanie histopatologiczne.** Jednak przeprowadzenie wstępnej diagnostyki różnicowej jest konieczne dla podjęcia decyzji o zakwalifikowaniu chorego do chirurgicznej biopsji diagnostycznej. Powiększenie węzłów chłonnych towarzyszy wielu chorobom, ale najczęściej jest wynikiem zakażenia. Zakażenia bakteryjne wywołują zwykle miejscową limfadenopatię, podczas gdy infekcje wirusowe (CMV, EBV, Herpes virus, HIV) często prowadzą do zmian uogólnionych. Choroby powodowane przez pierwotniaki (toksoplazmoza, pełzakowica, amebioza, schistosomatoza), poza uogólnioną limfadenopatią, prowadzą często do powiększenia śledziony. Odczyn węzłowy i śledzionowy obserwuje się także w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej (toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów) i reakcji polekowych (hydantoina, PAS). Za odczynowym charakterem zmian przemawia zwykle nagły początek z gorączką oraz stwierdzenie innych objawów zakażenia miejscowego, choroby zakaźnej lub autoimmunologicznej. Węzły chłonne są nieznacznie powiększone, miękkie, ruchome, tkliwe, a skóra nad nimi może być zaczerwieniona. Za nowotworowym charakterem zmian przemawia zwykle podstępny początek choroby, obecność węzłów chłonnych o większych rozmiarach, niebolesnych, twardych, o ograniczonej ruchomości z tendencją do zrastania się z podłożem i łączenia w pakiety. W przypadku powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia po jednej stronie lub przy wyraźnie zaznaczonej asymetrii należy brać pod uwagę gruźlicę i raka oskrzela, a przy zmianach obustronnych sarkoidozę. W przypadku izolowanego powiększenia węzłów chłonnych jamy brzusznej, należy wykluczyć nowotwory żołądka i jelit, a także brzuszną lokalizację gruźlicy. Izolowane powiększenie śledziony, zwłaszcza znacznego stopnia, rzadko ma charakter odczynowy. Po wykluczeniu zaburzeń krążenia w obrębie żył wątrobowych, żyły wrotnej i śledzionowej, z dużym prawdopodobieństwem należy brać pod uwagę obecność chłoniaka. W przypadku występowania jedynie objawów ogólnych choroby, należy w pierwszej kolejności wykluczyć zakażenie. Rozpoznanie ChN jest bardzo mało prawdopodobne, jeśli objawom tym nie towarzyszy limfadenopatia, hepatosplenomegalia i/lub obecność zmian w innych narządach (1, 2, 3).

ROZPOZNIANIE

Ostateczne rozpoznanie ChN opiera się wyłącznie na badaniu histopatologicznym. W tym celu należy pobrać cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. Klasyczną ocenę histopatologiczną po barwieniu hematoksyliną i eozyną należy rozszerzyć o badanie immunofenotypowe z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych. Pozwala ono na różnicowanie chłoniaków od zmian odczynowych, a także

od nowotworów wywodzących się z innych tkanek. Badanie immunofenotypowe pozwala także na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego, tj. B-komórkowego (markery pan-B: CD19, CD20, CD22, CD79a), T-komórkowego (markery pan-T: CD2, CD3, CD7) lub komórek NK (CD16, CD56) oraz na bardziej szczegółową ocenę w zakresie linii B- (CD5, CD10, CD23) i T-komórkowej (CD4, CD8). Niekiedy diagnostykę uzupełnia się badaniami cytogenetycznymi i molekularnymi (1, 2, 3).

OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA CHOROBY I CZYNNIKÓW ROKOWNICZYCH

Wybór metody leczenia ChN zależy od typu histopatologicznego (tab. 1) i stopnia zaawansowania klinicznego oraz od obecności określonych czynników rokowniczych na początku choroby. Ocena stopnia zaawansowania choroby według skali Ann Arbor (tab. 2) i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeks Prognostycznego (IPI – *International Prognostic Index*) (tab. 3) jest bardzo ważna nie tylko dla wyboru leczenia pierwszej linii, ale ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność i dalsze postępowanie terapeutyczne. U chorych z chłoniakami grudkowymi (FL – *follicular lymphoma*), wskaźnik IPI jest mniej przydatny niż w innych podtypach ze względu na niewielką liczbę chorych w grupie o niskim ryzyku i stosunkowo małą różnicę pomiędzy przeżyciem chorych w grupie o pośrednim i wysokim ryzyku. Dla tego podtypu chłoniaka opracowano wskaźnik rokowniczy FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*), który w miejsce liczby zmian pozawęzłowych IPI wprowadza poziom hemoglobiny (tab. 4) (4, 5).

LECZENIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH O MAŁYM STOPNIU ZŁOŚLIWOŚCI (POWOLNYCH)

Powolne ChN to grupa nowotworów, w której przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu lat. Występują głównie u osób w starszym wieku, zwykle od początku przebiegają z uogólnioną limfadenopatią, nacieczeniem szpiku kostnego i obecnością komórek chłoniakowych we krwi obwodowej oraz nierzadko z zajęciem wątroby i śledziony. Rzadziej występują objawy ogólne choroby. Do grupy tej zaliczamy większość chłoniaków B-komórkowych, w tym FL, przewlekłą białaczkę limfocytową/chłoniak z małych limfocytów (CLL/SLL), białaczkę prolimfocytową (PLL), chłoniaka limfoplazmocytozowego/chorobę Waldenstroma (LPL/MW), chłoniaka z komórek strefy brzeżnej (MZL), w tym systemu MALT (MALT – *mucosa-associated lymphoid tissue*) oraz niektóre chłoniaki linii T (ziarniniak grzybiasty, zespół Sézary'ego, białaczka z ziarnistych limfocytów). Wspólną cechą większości chłoniaków powolnych jest możliwość ich histopatologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, które wymagają leczenia jak w postaci agresywnej (1, 2, 5).

Tabela 1. Klasyfikacja chłoniaków wg WHO^a i względna częstość ich występowania.

Klasyfikacja chłoniaków wg WHO ^a i względna częstość ich występowania	(%)
Chłoniaki B-komórkowe	86,0
Chłoniaki B-komórkowe prekursorowi	
Prekursorowi B-limfoblastyczna białaczka/chłoniak	4,0
Chłoniaki B-komórkowe dojrzałe (obwodowe)	
Przewlekła białaczka limfatyczna/chłoniak z małych limfocytów	6,5
B-komórkowa białaczka prolimfocytowa	< 1,0
Białaczka włochatokomórkowa	< 1,0
Szpiczak plazmocytowy	15,0
Chłoniak limfoplazmocytozowy/Makroglobulinemia Waldenstroma	1,0
Chłoniak strefy brzeżnej śledziony	< 1,0
Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej systemu MALT ^b	7,5
Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej	1,5
Chłoniak grudkowy	20,0
Chłoniak z komórek płaszczka	6,0
Chłoniak wielkokomórkowy rozlany	30,0
Wielkokomórkowy chłoniak śródpiersia	1,5
Wielkokomórkowy chłoniak śródnaczyniowy	< 1,0
Pierwotny chłoniak wysiękowy	< 1,0
Chłoniak Burkitta	2,5
Chłoniaki T-komórkowe i z komórek NK^c	14,0
Chłoniaki T-komórkowe prekursorowi	
Prekursorowa T-limfoblastyczna białaczka/chłoniak	1,6
Chłoniaki T/NK-komórkowe dojrzałe (obwodowe)	
T-komórkowa białaczka prolimfocytowa	< 1,0
Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T	< 1,0
Białaczka z komórek NK	< 1,0
Białaczka/chłoniak T-komórkowa dorosłych	< 1,0
Pozawęzłowy chłoniak NK/T-komórkowy nosowy	1,4
Enteropatycki chłoniak T-komórkowy	< 1,0
Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy	< 1,0
Chłoniak T-komórkowy tkanki podskórnej	< 1,0
Ziarniniak grzybiasty i zespół Sézary'ego	< 1,0
Anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy	2,4
Angioimmunoblastyczny chłoniak T-komórkowy	1,2
Chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony	7,6
^a World Health Organization (Światowa Organizacja Zdrowia)	
^b Mucosa-associated lymphoid tissue	
^c Natural killers (komórki naturalnej cytotoxyczności)	

W ChN o małym stopniu złośliwości dostępne metody terapeutyczne nie umożliwiają wyleczenia. Wyjątkiem jest ograniczona lokalizacja procesu nowotworowego (I/II wg skali Ann Arbor). W tym stadium zaawansowania obserwuje się niekiedy spontaniczną regresję choroby lub możliwe jest wyleczenie za pomocą antybiotykowej eradykacji pierwotnego czynnika

Tabela 2. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków nieziarniczych wg skali Ann Arbor.

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

Brak lub obecność objawów ogólnych choroby, tj gorączki (> 38°C) trwającej bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub potów nocnych i/lub chudnięcia, tj. utraty co najmniej 10% wagi ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy oznacza się odpowiednio literą A lub B.

Tabela 3. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPI – *International Prognostic Index*)^a.

Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący
Wiek chorego	≤ 60 lat versus > 60 lat
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG ^b	< 2 versus ≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	I/II versus III/IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	≤ 1 versus > 1
Aktywność LDH ^c w surowicy	≤ normy versus > normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	≤ 1
Pośrednio małego	2
Pośrednio dużego	3
Dużego	≥ 4
Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chorych ≤ 60. roku życia	
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	< 2 versus ≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	I/II versus III/IV
Aktywność LDH w surowicy	≤ normy versus > normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	≤ 1
Dużego	≥ 2

^aMiędzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPI) został opracowany w oparciu o dane kliniczne chorych z chłoniakami wielkokomórkowymi rozlanymi (DLCL) dla każdej grupy wiekowej. Obserwacje kliniczne potwierdziły jego przydatność rokowniczą dla większości podtypów chłoniaków nieziarniczych, a dodatkowa analiza pozwoliła na jego uproszczenie dla chorych ≤ 60. roku życia (dolny panel). Indeks rokowniczy dla chłoniaków grudekowych przedstawiono w tabeli 4.

^bEastern Cooperative Study Group

^cDehydrogenaza mleczanowa

Tabela 4. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny chłoniaków grudekowych (FLIP – *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*).

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

^aEastern Cooperative Study Group

^bDehydrogenaza mleczanowa

etiologicznego (np. *Helicobacter pylori* w przebiegu chłoniaka MALT żołądka) i/lub chirurgicznego usunięcia pierwotnego ogniska chłoniakowego (np. śledziony w przebiegu śledzionowej postaci MZL lub tarczycy/słiniarki w przebiegu MZL/DLCL), z uzupełniającą radio- i/lub chemioterapią. W tej grupie chorych najkorzystniejszym wydaje się podanie skróconego do około 3-4 cykli immunochemioterapii według zasad podanych poniżej, z następczą radykalną radioterapią obszarów pierwotnie zajętych (IF-RT – *involved field radiotherapy*). Należy dodać, że takie postępowanie nie jest jeszcze poparte wynikami badań randomizowanych, które są obecnie w toku (5).

W zdecydowanej większości przypadków chłoniaków powolnych, proces nowotworowy jest od początku zaawansowany (III-IV wg skali Ann Arbor). W przypadkach, które nie wymagają natychmiastowego rozpoczęcia leczenia, należy wstrzymać się z jego rozpoczęciem do czasu progresji choroby (strategia „watch and wait”). Wskazaniem do rozpoczęcia terapii może być pojawienie się objawów ogólnych choroby (gorączka, poty, chudnięcie), znaczne powiększenie węzłów chłonnych i/lub narządów wewnętrznych (hepatosplenomegalia), istotne nacieczenie szpiku kostnego oraz klinicznie „złośliwa” lokalizacja chłoniaka. Wybór leczenia I linii budzi bardzo liczne kontrowersje. Wprawdzie wyniki badań randomizowanych wskazują jednoznacznie na korzyść wynikającą z dołączenia do chemioterapii przeciwciała monoklonalnego (MoAb) przeciwko antygenowi CD20 – rytuksymabu (Rx), jednak optymalny schemat w tym skojarzeniu nie został jeszcze ustalony. Udowodniono, że dołączenie Rx poprawia wyniki (w zakresie całkowitego odsetka odpowiedzi, odsetka całkowitych remisji, przeżycia wolnego od progresji) w skojarzeniu z różnorodnymi schematami chemioterapii (tab. 5). Planując ewentualne leczenie analogami puryn (fludarabina, kladrybina), należy pamiętać, że schematy te wykazują podobną jak CVP (cyklofosfamid-Cy, winkrystyna-Vcr, prednizon), czy CHOP (Cy, doksorubicyna-Dox, Vcr, prednizon) skuteczność, natomiast ich toksyczność jest prawdopodobnie wyższa. Odnosi się ona szczególnie do długotrwałych cytopenii i głębokiego upośledzenia odporności przez okres wielu miesięcy od zakończenia leczenia. Istotnym jest również to, że u chorych leczonych uprzednio analogami puryn, występują często problemy z uzyskaniem odpowiedniej liczby komórek CD34 w trakcie mobilizacji przed wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT – *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Zatem leczenie analogami puryn należy zarezerwować dla chorych, u których leczenie auto-HSCT nie jest w przyszłości brane pod uwagę (6, 7, 8, 9).

Reasumując, obecnie najwłaściwszym postępowaniem indukującym odpowiedź u chorych z zaawansowanym ChN powolnym jest immunochemioterapia, oparta o schemat R-CVP lub R-CHOP,

natomiast u chorych, u których nie jest planowana intensyfikacja auto-HSCT, należy uznać za równorzędne schematy z analogami puryn, takie jak R-F, R-FC, czy R-CCdA (tab. 5). Liczba cykli powinna mieścić się pomiędzy 4 i 8, ale nie więcej niż 2 cykle po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na leczenie. Obecnie opublikowane wyniki badań randomizowanych udowodniły, że leczenie podtrzymujące Rx u chorych z FL przedłuża czas do progresji choroby. W dwóch badaniach uzyskano wydłużenie całkowitego czasu przeżycia, co w leczeniu FL jest przełomem. Stąd w chwili obecnej, istnieją przesłanki do stosowania leczenia podtrzymującego Rx w tym podtypie chłoniaka (10). W razie nawrotu po czasie krótszym niż 12 miesięcy zaleca się zastosowanie chemioterapii z użyciem innych niż w poprzedniej linii cytostatyków. Jeśli natomiast progresja ma miejsce w czasie dłuższym niż 12 miesięcy, warto rozważyć leczenie według schematu, w którym uzyskano wcześniejszą remisję choroby.

Celem zwiększenia efektu leczniczego przeciwciała anti-CD20, modyfikuje się jego cząsteczkę poprzez sprzężenie z radionuklidem, jakim może być Itr⁹⁰ lub J¹³¹. Radioimmunoterapia posiada jednak dość istotne ograniczenia, które sprowadzają się do postaci ChN wykazujących nie tylko obecność antygeny CD20, ale także przebiegających bez zajęcia szpiku kostnego lub z infiltracją, która nie przekracza 25% komórek jednokomórkowych. Takie ograniczenia mają na celu uniknięcie jatrogennej aplazji szpiku (11, 12). Zastosowanie immunoterapii w chłoniakach T-komórkowych ma mniejsze znaczenie, a najczęściej stosowanym przeciwciałem jest MoAb skierowane przeciwko antygenowi CD52. Głównym wskazaniem dla przeciwciała anti-CD52 jest T-komórkowa PLL, a ostatnio także odporne postaci CLL/SLL, które również mogą posiadać na powierzchni komórek chłoniakowych antygen CD52 (13, 14).

Intensywna chemioterapia wspomaganą auto-HSCT lub allogenicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) nie należy do rutynowych sposobów leczenia chłoniaków powolnych. Wyjątkiem mogą być młodzi chorzy z FL w okresie pierwszego lub kolejnego nawrotu choroby, u których można rozważyć intensyfikację leczenia z wykorzystaniem auto-HSCT (15). W przypadku allo-HSCT, największe nadzieje wiąże się natomiast z wykorzystaniem procedury niemieloablacyjnej (RIC – *reduced-intensity conditioning*), zwłaszcza u chorych z CLL/SLL wysokiego ryzyka cytogenetycznego (16).

LECZENIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH O DUŻYM STOPNIU ZŁOŚLIWOŚCI (AGRESYWNYCH)

Agresywne ChN to grupa nowotworów, w której przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Do tej grupy zaliczamy chłoniaki B-komórkowe, w tym chłoniaka rozlanego z dużych komórek (DLCL) i jego warianty histopatologiczne oraz chłoniaka z komórek płaszczka (MCL – Mantle cell lymphoma) oraz większość obwodowych chłoniaków

Tabela 5. Leczenie chłoniaków nieziarniczych o małym stopniu złośliwości (powolnych).

Chemio-/immunoterapia	Dawka	p.o/i.v. ^a	Dzień/dni (d)
Chlorambucil	12 mg/m ²	p.o	d1-7
Cyklofosfamid	100 mg/m ²	p.o	Codziennie
Fludarabina	25 mg/m ²	i.v.	d1-5
2-CdA	0,12 mg/kg	i.v.	d1-5
COP (CVP): Cyklofosfamid Winkrystyna Prednizon	750 mg/m ² 1,2 mg/m ² 40 mg/m ²	i.v. i.v. p.o.	d1 d1 d1-5
CHOP (CHVP): Cyklofosfamid Doksorubicyna Winkrystyna Prednizon	750 mg/m ² 50 mg/m ² 1,4 mg/m ² 100 mg/m ²	i.v. i.v. i.v. p.o.	d1 d1 d1 d1-5
FC: Fludarabina Cyklofosfamid	20 mg/m ² 1000 mg/m ²	i.v. i.v.	d1-5 d1
CC: 2-CdA Cyklofosfamid	0,12 mg/kg 750 mg/m ²	i.v. i.v.	d1-5 d1
FMD: Fludarabina Mitoksantron Deksametazon	25 mg/m ² 10 mg/m ² 20 mg/m ²	i.v. i.v. p.o/i.v.	d1-3 d1 d1-5
Anty-CD52	30 mg	i.v.	D1, 3, 6
Anty-CD20	375 mg/m ²	i.v.	d1 ^b
Anty-CD20 + ¹³¹ I-Tositumomab) polegające na sekwencyjnym podaniu: Nieskonjugowanego Tositumomabu (450 mg, i.v., d0) Dozymetrycznej dawki ¹³¹ I-Tositumomabu (35 mg, i.v., d0) Nieskonjugowanego Tositumomabu (450 mg, i.v., jednorazowa dawka między 7-14 dniem) Terapeutycznej dawki ¹³¹ I-Tositumomabu (65-75 cGy, i.v., jednorazowa dawka między 7-14 dniem)			
Anty-CD20 + ⁹⁰ Y (⁹⁰ Y-Ibritumomab tiuxetan) polegające na sekwencyjnym podaniu: Nieskonjugowanego przeciwciała anty-CD20 (250 mg/m ² , i.v., d0) Nieskonjugowanego przeciwciała anty-CD20 (250 mg/m ² , i.v., d7) Terapeutycznej dawki ⁹⁰ Y-Ibritumomabu tiuxetanu (14,8 MBq/kg, i.v., d7)			
^a doustnie (p.o)/dożylnie (i.v.)			
^b przeciwciała anty-CD20 podawane jest w powolnym wlewie i.v., po wcześniejszej premedykacji niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i przeciwhistaminowymi. Jest stosowane w pierwszym dniu danego cyklu chemioterapii (np. R-COP, R-CHOP, R-FC, R-CC, inne) lub rzadziej w monoterapii (4 dawki w odstępach jednodobowych).			

T-komórkowych. Większość z nich występuje z podobną częstością u osób młodych, w średnim i starszym wieku. Najczęstszym podtypem jest DLCL, którego początek obejmuje zwykle pojedynczy region węzłowy lub poza-węzłowy, ale nieleczone szybko szerzy się drogą naczyń krwionośnych i limfatycznych do odległych węzłów chłonnych i innych narządów. Chłoniakom agresywnym często towarzyszą objawy ogólne choroby. Rzadziej natomiast, z wyjątkiem MCL i chłoniaków T-komórkowych, dochodzi do naciekania szpiku kostnego i krwi obwodowej (1, 2).

Chłoniaki o dużym stopniu złośliwości cechuje znaczna chemiowrażliwość. Odsetek uzyskiwanych całkowitych remisji (CR) przekracza 60%, a wyleczeń około 40-50%. Zaobserwowano jednak, że u chorych z DLCL z co najmniej 3 obciążającymi czynnikami rokowniczymi, odsetek CR nie przekracza 45%, a przeżycia 5-letnie stwierdza się jedynie u 25% chorych. U pacjentów dobrze rokujących, tj. posiadających nie

więcej niż 2 obciążające czynniki rokownicze, wyniki leczenia są znacznie lepsze. Odsetek CR przekracza w tej grupie 80%, a 5-letnich przeżyć około 70%. Wyniki leczenia są lepsze w chłoniakach B-komórkowych niż wywodzących się z linii T. Leczenie chłoniaków agresywnych, w przeciwieństwie do chłoniaków powolnych, powinno być wdrożone jak najwcześniej z intencją uzyskania CR i wyleczenia.

Wyniki wieloośrodkowych badań randomizowanych wskazują, że standardowa chemioimmunoterapia w oparciu o schemat CHOP lub cykle pochodne (tab. 6) w połączeniu z Rx jest wystarczającym postępowaniem leczniczym u chorych bez względu na wiek i z niskim ryzykiem wg IPI. Z drugiej strony, w grupie chorych wysokiego ryzyka, gdzie prawdopodobieństwo uzyskania remisji i wyleczenia za pomocą standardowej chemioimmunoterapii jest niewielkie, intensyfikacja leczenia I linii wysokodawkowaną chemioterapią wspomaga-

Tabela 6. Leczenie chłoniaków nieziarniczych o dużym stopniu złośliwości (agresywnych).

Chemo-/immunoterapia	Dawka	p.o/i.v. ^a	Dzień/dni (d)
CHOP (CHVP): Cyklofosfamid Dokсорubicyna Winkrystyna Prednizon	750 mg/m ² 50 mg/m ² 1,4 mg/m ² 100 mg/m ²	i.v. i.v. i.v. p.o.	d1 d1 d1 d1-5
CHOEP: Cyklofosfamid Dokсорubicyna Winkrystyna Etopozyd Prednizon	750 mg/m ² 50 mg/m ² 1,4 mg/m ² 100 mg/m ² 100 mg/m ²	i.v. i.v. i.v. i.v. p.o.	d1 d1 d1 d3-5 d1-5
CNOP: Cyklofosfamid Mitoksantron Winkrystyna Prednizon	750 mg/m ² 12 mg/m ² 1,4 mg/m ² 100 mg/m ²	i.v. i.v. i.v. p.o.	d1 d1 d1 d1-5
ACVBP: Cyklofosfamid Dokсорubicyna Windezyna Bleomycyna Prednizon	1200 mg/m ² 75 mg/m ² 2 mg/m ² 10 mg/m ² 60 mg/m ²	i.v. i.v. i.v. i.v. p.o.	d1 d1 d1 i 5 d1 i 5 d1-5
HYPER-CVAD (cykl 1 i 3): Cyklofosfamid Dokсорubicyna Winkrystyna Deksametazon MA (cykl 2 i 4): Metotreksat Cytarabina	300 mg/m ² 25 mg/m ² 2 mg 40 mg 1000 mg/m ² 3000 mg/m ²	i.v. i.v. i.v. i.v. i.v. i.v.	d1-3 d4-5 d4 d1-4 i 11-14 d1 d2-3
ICE: Etopozyd Karboplatyna Ifosfamid	100 mg/m ² maks. 800 mg 5000 mg/m ²	i.v. i.v. i.v.(24 godzinny wlew)	d1-3 d2 d2
IVE: Ifosfamid Etopozyd Epirubicyna	3000 mg/m ² 200 mg/m ² 50 mg/m ²	i.v. i.v. i.v.	d1-3 d1-3 d1
DHAP: Deksametazon Cytarabina Cisplatyna	40 mg 2000 mg/m ² 100 mg/m ²	i.v. i.v. i.v.	d1-4 d2 d1
ESHAP: Etopozyd Metylprednizolon Cytarabina Cisplatyna	60 mg/m ² 500 mg/m ² 2000 mg/m ² 25 mg/m ²	i.v. i.v. i.v. i.v.	d1-4 d1-4 d5 d1-4
Dexa-BEAM: Deksametazon BCNU Etopozyd Cytarabina Melfalan	8 mg 60 mg/m ² 75-150 mg/m ² 100 mg/m ² 20 mg/m ²	p.o. i.v. i.v. i.v. i.v.	d1-10 d2 d4-7 d4-7 d3
Anty-CD20	375 mg/m ²	i.v.	d1 ^b

^adoustnie (p.o)/dożylnie (i.v.)^bprzeciwciało anty-CD20 podawane jest w powolnym wlewie i.v., po wcześniejszej premedykacji niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i przeciwhistaminowymi. Jest stosowane w pierwszym dniu danego cyklu chemioterapii lub rzadziej w monoterapii (8 dawek w odstępach jednodobnych). Do najczęściej stosowanych cykli chemioterapii pierwszorazowej należą CHOP, CNOP, CHOEP, ACVBP, HYPER-CVAD/MA (+/- przeciwciało anty-CD20). Do kolejnych linii leczenia, w tym do mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych, wykorzystuje się zwykle chemioterapię wg ICE, IVE, DHAP, ESHAP, Dexa-BEAM (+/- przeciwciało anty-CD20).^adoustnie (p.o)/dożylnie (i.v.)^bprzeciwciało anty-CD20 podawane jest w powolnym wlewie i.v., po wcześniejszej premedykacji niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i przeciwhistaminowymi. Jest stosowane w pierwszym dniu danego cyklu chemioterapii (np. R-COP, R-CHOP, R-FC, R-CC, inne) lub rzadziej w monoterapii (4 dawki w odstępach jednodobnych).

na auto-HSCT jest usprawiedliwioną, choć nie przez wszystkich akceptowaną opcją terapeutyczną (17, 18, 19).

Leczeniem z wyboru agresywnych chłoniaków B-komórkowych o ograniczonym stopniu zaawansowania (I-II wg Ann Arbor) jest zastosowanie 2-4 cykli wg programu CHOP lub cykli pochodnych w odstępach 3-4 tygodni, w połączeniu z Rx i uzupełniającą radioterapią w miejscu pierwotnej lokalizacji chłoniaka (35-40 Gy). W chłoniakach T-komórkowych zaleca się podobny schemat postępowania, ale bez immunoterapii. Tak przeprowadzone leczenie pozwala na uzyskanie CR prawie w 100% przypadków oraz długoletnich przeżyć u ponad 85% chorych (15). Wyniki leczenia chłoniaków agresywnych o stopniu zaawansowania klinicznego choroby III-IV wg Ann Arbor są gorsze. W tym przypadku, standardem leczenia jest powtarzana co 3-4 tygodnie chemioterapia wg schematu CHOP lub schematów pochodnych (6-8 cykli) w połączeniu z Rx. W przypadku obecności nie więcej niż 2 obciążających czynników rokowniczych wg IPI i uzyskania CR, należy rozważyć po zakończeniu chemioterapii uzupełniającą radioterapię na obszary pierwotnie dużej masy guza (> 7-10 cm) (17, 18).

U chorych, którzy nie uzyskali CR po chemo-/chemioimmunoterapii pierwszorazowej, należy rozważyć naświetlania obszarów aktywnej tkanki chłoniakowej pozostałej po leczeniu i/lub zastosowanie alternatywnej chemioterapii (tab. 6). Po wykazaniu chemiowrażliwości i uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi przeciwnowotworowej, należy kwalifikować chorego do wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HSCT. Zastosowanie intensywnej chemioterapii i auto-HSCT należy także rozważyć jako konsolidację leczenia I linii, po której uzyskano CR u chorych poniżej 60.-65. roku życia, mających 3-5 obciążających czynników rokowniczych wg IPI stwierdzanych na początku choroby. Podobną strategię terapeutyczną zaleca się także u każdego chorego z agresywnym chłoniakiem w przypadku nawrotu choroby. Pacjenci, u których intensywna chemioterapia nie jest możliwa do przeprowadzenia ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące powinni być poddani chemioterapii alternatywnej (tab. 6). Nie ma jak dotąd ustalonych wskazań do radioimmunoterapii w leczeniu tej grupy chłoniaków, a przeprowadzone dotychczas badania obejmują przede wszystkim leczenie przygotowawcze przed auto-HSCT (19).

LECZENIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH BARDZO AGRESYWNYCH

Bardzo agresywne ChN to grupa nowotworów, w której przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu tygodni. Do tej grupy zaliczamy B- i T-komórkowe ostre białaczki limfoblastyczne/chłoniaki limfoblastyczne (ALL/LBL) oraz chłoniaka Burkitt'a (BL). Ze względu na znaczną dynamikę procesu nowotworowego, leczenie w oparciu o chemioterapię wielolekową i profilaktykę zmian w OUN należy rozpocząć

jak najszybciej. Dotychczasowe doświadczenia kliniczne z wykorzystaniem immunoterapii są ograniczone w tej grupie chłoniaków (1, 2, 20).

We wszystkich podtypach ALL/LBL stosuje się podobną chemioterapię indukującą i konsolidującą. Leczenie indukujące trwa 4 tygodnie i polega na dożylnym podaniu winkrystyny w dawce 2 mg i daunorubicyny w dawce 50mg/m² w dniach 1,8,15i22 i zastosowaniu pegylowanej asparaginazy (PEG-Asp) w dawce 1000 IU/m² w 13 dniu. Prednizon stosowany jest przez 4 tygodnie (w dniach 1-28), w dawce 60 mg/m² doustnie. W fazie konsolidacji stosuje się metotreksat, cyklofosfamid, L-asparaginazę, cytarabinę i etopozyd. Duże znaczenie ma konsekwentna profilaktyka zmian w OUN. W tym celu stosuje się dokałowo metotreksat i cytarabinę oraz profilaktyczne naświetlania OUN po zakończeniu chemioterapii. Duża masa guza (> 7-10 cm) wymaga ponadto uzupełniającej radioterapii w dawce 40 Gy (20). Dalsze leczenie, w tym wysokodawkowana chemioterapia wspomaganą auto-HSCT, zależy od występowania czynników ryzyka na początku choroby.

Do grupy o złym rokowaniu należą chorzy z B-ALL/LBL, u których występuje przynajmniej jeden z niekorzystnych czynników rokowniczych, w tym t(9;22), t(4;11), trisomia 8 lub wyjściowa leukocytoza przekraczająca 100 000/mm³. Do grupy o złym rokowaniu w przebiegu T-ALL/LBL należą chorzy, u których komórki chłoniakowe wykazują immunofenotyp pre-T (CD7, CD34) lub stwierdza się leukocytozę przekraczającą 30 000/mm³. Pacjenci z ALL/LBL wysokiego ryzyka to także chorzy, u których nie uzyskano remisji po 4-6 tygodniach konwencjonalnego leczenia indukującego. Leczeniem z wyboru tych chorych, po ukończeniu leczenia indukującego i konsolidacji, jest zastosowanie mieloablacyjnej chemioterapii wspomaganą allo-HSCT, a w przypadku braku dawcy rodzinnego należy rozważyć przeszczepienie komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego. W przypadku braku takich możliwości, należy rozważyć wysokodawkowaną chemioterapię wspomaganą auto-HSCT. Tak przeprowadzone leczenie umożliwia uzyskanie remisji ALL/LBL u około 80% chorych, a długoletnich przeżyć w około 50% przypadków (20).

W przypadku BL, przed rozpoczęciem właściwego leczenia przeciwnowotworowego należy chorego odpowiednio nawodnić i podać allopurinol w celu profilaktyki zespołu rozpadu guza. Aby uniknąć wystąpienia tego zespołu, a także powikłań chirurgicznych wynikających z nagłego rozpadu guza zlokalizowanego w przewodzie pokarmowym (krwawienia, perforacje), wskazana jest wstępna chemioterapia cytoredukcyjna wg programu COP lub CHOP. U chorych niskiego ryzyka wg IPI zaleca się następnie podanie 3 cykli CODOX-M, w odstępach

3-4 tygodni, zawierających wysokie dawki metotreksatu, cyklofosfamid, winkrystynę i doksorubicynę. Chorzy wysokiego ryzyka powinni otrzymać 2 cykle CODOX-M (cykl 1 i 3), naprzemiennie z 2 cyklami IVAC zawierającymi ifosfamid, etopozyd, cytarabinę (cykl 2 i 4). W każdym przypadku obowiązuje profilaktyka zmian w OUN z dokanałowym podaniem metotreksatu. W grupie chorych będących we wczesnym stadiach zaawansowania BL, odsetek CR sięga prawie 100% przypadków, a wyleczeń 70-80%. W III-IV stopniu zaawansowania klinicznego wg skali Ann Arbor, odsetek CR wynosi około 80%, a 2-letni okres wolny od nawrotu choroby obserwuje się w ponad 75% przypadków. Dalsza intensyfikacja leczenia wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą auto-HSCT wskazana jest u chorych z niepełną odpowiedzią na leczenie I linii. Jest to również postępowanie z wyboru w przypadkach nawrotu choroby (1, 20).

PODSUMOWANIE

Wybór metody leczenia ChN zależy od typu histopatologicznego (klasyfikacja WHO) i stopnia zaawansowania klinicznego (Ann Arbor) oraz od obecności określonych czynników rokowniczych (IPI lub FLIPI) na początku choroby. Ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność i dalsze postępowanie terapeutyczne.

Dla celów klinicznych ułatwiających wybór leczenia, ChN możemy podzielić na chłoniaki o małym stopniu złośliwości (powolne), dużym stopniu złośliwości (agresywne) i chłoniaki bardzo agresywne. Obowiązują w nich inne wskazania do rozpoczęcia leczenia, począwszy od strategii „watch and wait” w bezobjawowych przypadkach chłoniaków powolnych do natychmiastowej i wielolekowej chemioterapii wspomagananej przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych w chłoniakach agresywnych. Schematy chemioterapii, zwłaszcza te stosowane w pierwszej linii leczenia również znacznie różnią się w poszczególnych postaciach klinicznych, od monoterapii cytostatycznej chłoniaków powolnych, poprzez polichemioterapię chłoniaków agresywnych, w tym poprzedzoną wstępną fazą leczenia cytoredukcyjnego i pierwotną profilaktyką zmian w OUN w chłoniakach bardzo agresywnych. Wskazania do immunoterapii są również bardzo zróżnicowane i mogą obejmować fazę leczenia indukującego i/lub podtrzymującego w chłoniakach powolnych lub jedynie leczenie indukujące i/lub mieloablacyjne przed auto-HSCT, jak w chłoniakach agresywnych. O wyborze określonego przeciwciała monoklonalnego do immunoterapii decyduje przede wszystkim fenotyp komórek chłoniakowych, a w przypadku ustalania wskazań do radioimmunoterapii także rozmiary guza i stopień nacieczenia szpiku kostnego.

PIŚMIENNICTWO

1. Warzocha K, Lech-Marańda E: Chłoniaki nieziarnicze. [W:] Robak T red. Hematologia dla studentów i lekarzy, Łódź: Uniwersytet Medyczny w Łodzi 2007; p. 218-35.
2. Warzocha K, Robak T: Nieziarnicze chłoniaki złośliwe: Podstawy hematologii red. Dmoszyńska A, Robak T. Lublin: Wyd. Czelej 2003; p. 349-61.
3. Canellos GP: Lymphoma: present and future challenges. *Semin Hematol* 2004; 41(Suppl 7): 26-31.
4. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-94.
5. Gascoyne RD. Hematopathology approaches to diagnosis and prognosis of indolent B-cell lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 299-306.
6. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al.: Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725-32.
7. Marcus R, Imrie K, Belch A et al.: CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-23.
8. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB et al.: Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004; 104: 4416-23.
9. Jurczak W, Walewski J: Rola rituksymabu w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2006; 2: 117-26.
10. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW et al.: Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma--a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005; 23:1088-95.
11. Hagenbeek A, Lewington V et al.: Report of a European consensus workshop to develop recommendations for the optimal use of (90)Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) in lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 786-92.
12. Press OW, Unger J, Brazier R et al.: Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I-131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: five-year follow-up of Southwest Oncology Group Protocol S9911. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4143-49.
13. Dearden C: The role of alemtuzumab in the management of T-cell malignancies. *Semin Oncol*. 2006; 33 (2 suppl 5): 44-52.
14. Robak T: Alemtuzumab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *BioDrugs* 2005; 19: 9-22.
15. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S et al.: High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3918-27.
16. Thomson KJ, Mackinnon S: Role of allogeneic transplantation in low-grade lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2006; 13: 273-79.
17. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al.: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-42.
18. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al.: CHOP-like

chemotherapy plus rituximab versus 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: 379-91.

19. Coiffier B: State-of-the-art therapeutics: diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6387-93.

20. Jacobsen E, LaCasce A: Update on the therapy of highly aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6: 699-708.

otrzymano/received: 04.05.2011

zaakceptowano/accepted: 09.06.2011

Adres/address:

*Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii

ul. Indiry Gandhi 14, 02-776 Warszawa

tel.: (22) 349-63-34

e-mail: warzocha@ihit.waw.pl