

# Relabujúci a refraktérny difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu

MUDr. Miriam Ladická

Oddelenie onkohematológie I, Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ, Bratislava

Záchranná chemoterapia a vysokodávkovaná liečba s transplantáciou autológnych kmeňových buniek je v súčasnosti štandardom v liečbe chemosenzitivného relapsu difúzneho veľkobunkového lymfómu B-pôvodu. Najlepší štandardný záchranný režim nie je stanovený. Medzi nepriaznivé faktory, ktoré majú vplyv na prežívanie, patrí včasný relaps (< 12 mesiacov), predchádzajúca liečba rituximabom a skóre medzinárodného prognostického indexu v čase relapsu 2 – 3. Pacienti s ABC podtypom a *myc* translokáciou takisto zle odpovedajú na štandardnú liečbu. Alogénna transplantácia a režimy kombinované s novými liekmi môžu zlepšiť nepriaznivú prognózu pacientov, ktorí neprofitujú zo štandardnej liečby.

**Kľúčové slová:** difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu, relaps, chemoimunoterapia, transplantácia kmeňových buniek.

## Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma

Salvage chemotherapy and high-dose therapy with autologous stem cell transplantation are standard of treatment in chemosensitive relapses in diffuse large B-cell lymphoma. The best standard salvage treatment is not established. Adverse factors influenced survival: early relaps (< 12 months), prior treatment with rituximab and second international prognostic index score of 2 – 3. Moreover, patients with ABC subtype and *myc* translocation responded poorly to standard treatment. Allogeneic transplantation and regimens with new drugs can improve poor prognosis of patients, which don't take advantage from standard treatment.

**Key words:** diffuse large B-cell lymphoma, relaps, chemoimmunotherapy, stem cell transplantation.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(4): 232–235

## Úvod

Difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu (DLBCL) je najčastejší podtyp non-Hodgkinových lymfómov (NHL). U väčšiny pacientov je DLBCL, dokonca aj v najvyšších štádiách, vyliečiteľný chemoimunoterapiou. Najviac používaná iniciálna liečba je R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín a prednizón). Hoci výsledky liečby DLBCL sa pridaním rituximabu zlepšili, približne 10 – 15 % pacientov má primárne refraktérne ochorenie (ide o nedosiahnutie odpovede po liečbe, ktoré je definované ako redukcia veľkosti lézií menej ako 50 % alebo vznik nových lézií, respektíve relaps v priebehu troch mesiacov od ukončenia liečby) a ďalších 20 – 25 % pacientov relabuje po iniciálnej odpovedi po viac ako troch mesiacoch od ukončenia liečby. Relaps spravidla nastane v priebehu prvých dvoch rokov. Približne 10 % zo všetkých relapsov vzniká po viac ako piatich rokoch po liečbe (1). Tieto neskoré relapsy sú asociované s iniciálne lokalizovaným ochorením, priaznivým skóre medzinárodného prognostického indexu (International Prognostic Index; IPI) a extranodálnym postihnutím v čase diagnózy (napríklad DLBCL testes) (2). IPI, ktorý vznikol pred takmer 25 rokmi, ostal aj naďalej najdôležitejšou prognostickou schémou určujúcou prežívanie bez udalosti (event-free survival; EFS), prežívanie bez progresie (progression-free survival; PFS)

a celkové prežívanie (overall survival; OS) (3, 4). IPI však nezahŕňa biologickú heterogenitu DLBCL, ktorá vedie k rôznemu prežívaniu. Podľa analýzy profilu génovej expresie (GEP) sa rozoznávajú najmenej tri rôzne podtypy DLBCL: z aktivovaných B-buniek (ABC), z B-buniek germinálneho centra (GBC) a primárny mediastinálny DLBCL. DLBCL typu ABC má horšiu prognózu, čo má silnejšiu prediktívnu hodnotu ako IPI u pacientov liečených režimom podobným CHOPu. GEP poskytuje prognostické informácie aj v rituximbovej ére. V súčasnosti táto diagnostická metóda z ekonomických dôvodov nie je bežne dostupná a jej alternatívou je fenotypové (imunohistochemické) vyšetrenie, ktoré takisto poskytuje dôležité prognostické informácie o DLBCL (5). Napríklad expresia *c-myc* sa pri DLBCL vyskytuje v 10 – 20 % prípadov a je spojená s veľmi zlou prognózou, s 2-ročným OS 30 % (6). Často je asociovaný s inými abnormalitami vrátane *bcl2* translokácie alebo overexpresie, čo má za následok extrémne zlú prognózu na štandardnej liečbe (7).

Vzhľadom na náročnosť liečby relapsu, či už ekonomickú, ako aj jej toxicitu, u pacientov s podozrením na relaps sa odporúča odobrať aktuálnu bioptickú vzorku, aby sa vylúčili iné ochorenia, akými sú napríklad sarkoidóza, infekcia, karcinóm. Navyše, aktuálna biopsia prináša informácie o prítomnosti CD20+, alebo

či nedošlo k relapsu v podobe indolentného lymfómu, napríklad folikulový lymfóm. Potreba histologizácie je významnejšia pri relapse po viac ako 12 mesiacoch.

Po dokázaní relapsu či progresie ochorenia pred začatím liečby sa odporúča zrealizovať štandardné „stagingové“ vyšetrenia vrátane zobrazovacích vyšetrení (najčastejšie počítačová tomografia; CT), trepanobiopsie a aspirátu kostnej drene (KD). Vyšetrenie pozitronovou emisnou tomografiou (PET) s CT je presnejšie a môže lepšie odhaliť extranodálne postihnutie. Pacienti s prejavmi postihnutia centrálného nervového systému (CNS) by mali mať zrealizované zobrazovacie vyšetrenie CNS a punkciu likvoru s jeho cytologickým vyšetrením a vyšetrením prietokovou cytometriou. CNS progresia spravidla nastáva v priebehu alebo bezprostredne po indukčnej liečbe, neskorá progresia s postihnutím CNS je menej častá (8). IPI stanovený v čase relapsu má aj naďalej prediktívny význam pre výsledok liečby (9).

## Liečba

Vysokodávkovaná chemoterapia (high-dose chemotherapy; HD CHT) s autológnou transplantáciou kmeňovými bunkami (autologous stem cell transplantation; ASCT) sa podľa štúdie PARMA stala jedinou kuratívnu modalitou u pacientov s chemosenzitivným ochorením (10).

Asi polovica pacientov z dôvodu vysokého veku alebo komorbidít nemôže podstúpiť takúto liečbu. Z ostatných pacientov približne polovica má chemosenzitívne ochorenie a menej ako polovica z nich ostane vyliečená.

V štúdií PARMA pacienti s chemosenzitívnym relapsom boli randomizovaní do ramena s tromi cyklami DHAP (dexametazón, vysokodávkovaný cytozínarabinozid a cisplatina) alebo do ramena, v ktorom dva cykly DHAP boli kombinované s HD CHT a ASCT. Obidva parametre EFS a OS boli signifikantne lepšie v transplantovanom ramene (46 % a 53 % versus 12 % a 32 %). Pacienti s chemosenzitívnym ochorením dosiahli lepšie výsledky ako pacienti s chemorezistentným ochorením (11). So zlepšením podpornej liečby mortalita HD CHT s ASCT klesla pod 5 %. Vylučovacími kritériami pre HD CHT sú vek nad 65 – 75 rokov (podľa skúseností pracovísk), pridružené komorbidity, ako je napríklad ťažké poškodenie pľúc, zníženie funkcie ľavej komory srdca či činnosti obličiek, ako aj zlá spolupráca zo strany pacienta počas liečby. Analýzou „starších“ pacientov z registra EBMT (European blood and marrow transplantation) s mediánom iba 63 rokov sa zistila vyššia mortalita spojená s liečbou (treatment related mortality; TRM), ako aj znížená efektívnosť liečby (12). Podľa inej štúdie bola ASCT po podaní HD CHT režimu BEAM (karmustín, etopozid, cytozínarabinozid a melfalan) efektívna a dobre tolerovaná u pacientov s vekom vyšším ako 60 rokov. V tejto štúdií malo skóre indexu komorbidít vyššiu prediktívnu hodnotu pre TRM ako vek samotný (13). Rozhodnutie o tom, ktorý pacient je vhodný na agresívny prístup liečby, by preto malo byť individualizované priamo na transplantačnom pracovisku.

V liečbe pacientov vhodných na HD CHT s ASCT sa používajú neskrížene rezistentné záchranné režimy. Hlavnou úlohou tejto liečby je znížiť rozsah nádorového ochorenia a dokázať chemosenzitivitu ochorenia pred HD CHT, ktorá má veľký prognostický význam. Pacienti s dokázaným PET negatívnym nálezom pred ASCT dosiahli najlepšie výsledky v porovnaní s pacientmi s PET pozitívnym nálezom (14).

Záchranné liečebné režimy môžeme rozdeliť do dvoch základných skupín:

- *platinové režimy*, ktoré majú lepší počet odpovedí (response rate; RR) za cenu hematologickej aj nehematologickej toxicity. V režimoch sa používajú lieky, ktoré majú minimálny vplyv na kmeňovú krvotvornú bunku, čím sa zvyšuje pravdepodobnosť zaisťovania dostatočného množstva kmeňových

**Tabuľka.** Nové ciele lieky v liečbe DLBCL s predpokladaným cieľom a podskupinou pacientov, ktorá by mala najväčší benefit z liečby (podľa 26)

Liek	Cieľ	Molekulová podskupina
Bortezomib	NK-κB	ABC
Fostamatinib	SYK	ABC
Ibrutinib	BTK	ABC
Enzastaurín	PKCβ	ABC
Idelalisib	PI3K	(?) GCB
ABT-199	BCL2	(?) GCB, duálne expresory
EZH2 inhibítory	EZH2	GCB
BCL6 inhibítory	BCL6	GCB
Lenalidomid	Mikroprostredie, NK-κB	ABC
Obinutuzumab	CD20	Všetky
Ofatumomab	CD20	Všetky
Polatuzumabvedotín	CD79b	Všetky

krvotvorných buniek (KKB) na potreby HD CHT s ASCT. Režimy neobsahujú antracyklíny (znižuje sa riziko kumulatívnej kardiotoxicity). Tieto režimy sú preferované u pacientov, ktorým sa plánuje HD CHT s ASCT;

- *neplatinové režimy* sú preferované u pacientov s nízkou rezervou kostnej drene, napríklad pacienti nevhodní na HD CHT z dôvodu veku či komorbidít a pacienti po ASCT.

### Platinové režimy

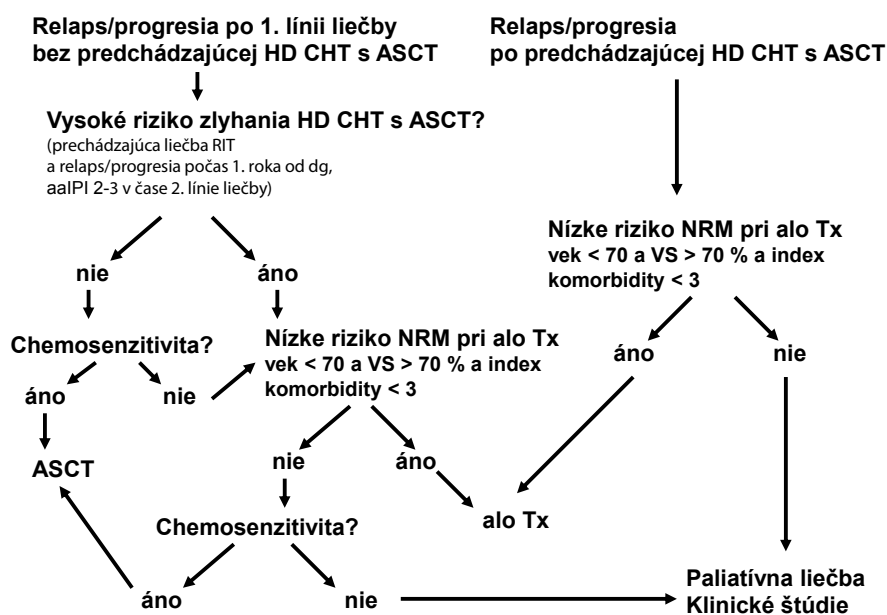
V súčasnosti sa najčastejšie pred HD CHT používajú režimy DHAP, ICE (ifosfamid, karboplatina, etopozid), respektíve GDP (gemcitabín, dexametazón, cisplatina) v kombinácii s rituximabom. Na základe výsledkov z dvoch randomizovaných štúdií nebol rozdiel medzi RR a úspešnosťou zberu PKB po ich podaní. Podľa subanalýzy randomizovanej štúdie CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) pacienti s GCB podtypom profitovali z režimu R-DHAP v porovnaní s pacientmi liečených v ramene s R-ICE (15). Pacienti s *myc* translokáciou mali v tejto štúdií horšie výsledky v porovnaní s pacientmi bez *myc* translokácie bez ohľadu na použitý režim (16). V druhej štúdií National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG), do ktorej boli zaradení aj pacienti s transformovanými formami NHL a T-bunkovými lymfómami, režim R-GDP mal lepší profil toxicity a pacienti mali lepšiu kvalitu života v porovnaní s režimom R-DHAP (17). Ani v jednej z týchto štúdií nebol dokázaný efekt udržiavacej liečby rituximabom (18, 19). Udržiavacia liečba rituximabom po ASCT bola navyše spojená s vyšším rizikom hypogamaglobulinémie a protrahovanej neutropénie (20). Štúdia CORAL potvrdila už predtým publikované výsledky, že pacienti po predchádzajú-

cej liečbe rituximabom a s včasným relapsom/ progresiou ochorenia (< 1 rok) po indukčnej liečbe majú najhoršiu prognózu. Kľúčovou otázkou je, či pacienti s ochorením refraktérnym na liečbu kombinovanú s rituximabom majú ním byť opakovane liečení. Hoci v súčasnosti nie sú dostupné jednoznačné výsledky, predpokladá sa benefit rituximabu cestou synergického účinku s chemoterapiou s relatívne nízkou liečebnou mortalitou (21). V budúcnosti sa očakávajú nové liečebné kombinácie. Základom môžu byť už dobre známe režimy, ktoré by sa kombinovali s novými liekmi v maximálnej tolerovanej dávke s akceptovateľnou toxicitou. Príkladom môže byť použitie nových derivátov platiny, akým je oxaliplatina, ktorá je testovaná v niekoľkých fázach II klinických štúdií (režim R-Gemox a R-DHAox). Ďalšou možnosťou je použitie nových cieleňých liekov uvedených nižšie.

### Neplatinové režimy

Medzi tieto režimy patrí MINE (metylprednizolón, ifosfamid, mitoxantrón, etopozid); IVAD (ifosfamid, etopozid, cytarabín, dexametazón); IEV (ifosfamid, epirubicín, etopozid) či Mini-BEAM (busulfan, etopozid, cytarabín, melfalan). Tieto režimy majú účinnosť porovnateľnú s platinovými režimami s RR (u pacientov bez liečby rituximabom) 64 – 75 %. Ďalšie režimy tejto skupiny sú režimy obsahujúce gemcitabín, ktorý je obzvlášť dobre tolerovaný hlavne u starších pacientov a pacientov s minimálnou rezervou kostnej drene (napríklad relaps po HD CHT s ASCT). Neutropénia a trombocytopenia 3 a 4 stupňa bola pozorovaná iba u 20 %, respektíve 10 – 25 % (22, 23).

Prognóza skupiny pacientov nevhodných na ASCT je nepriaznivá, s minimálnou pravdepodobnosťou kontroly ochorenia. Cieľom tejto

**Obrázok.** Navrhovaný terapeutický algoritmus, upravené podľa Lymphomas essentials for clinicians (podľa 32)

Vysvetlivky: HD CHT – vysokodávkovaná chemoterapia; ASCT – autológna transplantácia; aloTx – alogénna transplantácia; NRM – nerelapsová mortalita; RIT – rituximab; Dg – diagnóza; aalPI – age adjusted international prognostic index; VS – výkonnostný stav

spravidla paliatívnej liečby nemusia byť vyliečenie, ale zmiernenie prejavov ochorenia bez zbytočného zvyšovania toxicity liečby. Často sa používa monoterapia s prípadnou kombináciou s rituximabom. Liečba rituximabom má miernu a prechodnú účinnosť. Používajú sa lieky, akými sú gemcitabín alebo jednotlivé komponenty z už uvedených režimov. Jednou z terapeutických možností je podanie pixantrónu, nového aza-antracenedionového analógu (s redukovanou kardiotoxicitou asociovanou s antracyklínmi) (24).

Niektorí autori odporúčajú perorálne lieky v nízkych dávkach (tzv. „metronomická liečba“), ktoré sú dobre tolerované (25). Lokálna paliatívna rádioterapia sa môže indikovať pri symptomatickej veľkej nádorovej mase. Pri opakovaných relapsoch sa podávajú spravidla režimy obsahujúce lieky, ktoré neboli predtým aplikované.

Vysoká biologická heterogenita DLBCL viedla k výskumu nových liekov, ktoré cielene ovplyvnili nádorovú bunku s minimálnou celkovou toxicitou. Predpokladá sa ich prínos v kombinácii s už známymi režimami. Prehľad liekov, ich cieľov a podskupiny pacientov, pri ktorých sa očakáva ich účinnosť, je v tabuľke (26).

### Vysokodávkovaná liečba a ASCT

V súčasnosti neexistuje „štandardná“ schéma pre HD CHT s podporou ASCT. Najčastejšie sa používa BEAM, CBV (cyklofosfamid, karmustín, etopozid) a cyklofosfamid s celotelovou rádioterapiou (total body irradiation; TBI). Doteraz

neboli vykonané randomizované štúdie, ale na základe porovnaní výsledkov jednotlivých režimov sa predpokladá nižší výskyt sekundárneho myelodysplastického syndrómu/akútnej myeloblastovej leukémie či inej oneskorenej toxicity v čisto chemoterapeutických režimoch (27).

V aktuálne prebiehajúcich klinických štúdiách pridali k HD CHT rádioimunoterapiu (RIT), ktorá je alternatívou k TBI. RIT umožňuje cieľnú rádioterapiu pred ASCT s ušetrením normálnych zdravých tkanív. Vose et al. (28) priniesli výsledky fázy I štúdie, v ktorej sa 1131 tositumomab pridal k BEAM. Toxicita bola podobná s historickou kontrolnou skupinou s použitím štandardnej liečby BEAM.

### Relaps po HD CHT s ASCT

Ide o pacientov s veľmi nepriaznivou prognózou. Podľa historických analýz medián prežívania je tri mesiace a iba minoritná časť pacientov dosahuje dlhšie trvajúcu remisiu (29). U mladých a inak zdravých pacientov sa v takýchto prípadoch indikuje alogénna transplantácia KKB (alo SCT). Podľa historických výsledkov HD CHT s alo SCT bola spojená s vysokou TRM s limitovanou kontrolou ochorenia (30). Podľa analýzy databázy European Group for Blood and Marrow Transplantation selektovaná skupina pacientov (pacienti s dlhotrvajúcou remisiou po ASCT a chemosenzitivným ochorením pred alo SCT) môže z tejto liečby profitovať (31). Preto sa táto liečba indikuje iba v selektovaných prípadoch,

pri ktorých sa predpokladá účinok graft versus lymfóm efekt.

### Záver

I napriek zlepšeniu liečby DLBCL, pacienti s relabovaným/refraktérnym ochorením majú nepriaznivú prognózu. HD CHT s ASCT je naďalej terapeutická možnosť pre vhodných pacientov, hoci výsledky u pacientov predliečených rituximabom v 1. línii sú horšie v porovnaní s historickými. Analýza génovej expresie a nové cieľné lieky s nižšou toxicitou by mohli zmeniť nepriaznivý vývoj ochorenia. Aktuálny algoritmus liečby refraktérneho/relabovaného DLBCL je na obrázku (32).

### Literatúra

1. Coiffier B, Thieblemont C, VanDen Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Grouped Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040–2045.
2. Larouche JF, Berger F, Chassagne-Clement C, et al. Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: clinical characteristics and outcome. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2094–2100.
3. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987–994.
4. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2373–2380.
5. Plank L, Balhárek T, Mičák J. Prehľad molekulej patológie lymfómov zo spektra difúzneho veľkobunkového B-lymfómu. *Onkológia (Bratisl)*. 2015;10(2):96–100.
6. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*. 2009;114(17):3533–3537.
7. Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood*. 2009;114(11):2273–2279.
8. Bernstein SH, Unger JM, Leblanc M, et al. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516—the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):114–119.
9. Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T, et al. 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(6):1989–1996.
10. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1540–1545.
11. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1540–1545.
12. Jantunen E, Canals C, Rambaldi A, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly patients (> or = 60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation registry. *Haematologica*. 2008;93(12):1837–1842.
13. Wildes TM, Augustin KM, Sempek D, et al. Comorbidities, not age, impact outcomes in autologous stem cell trans-

plant for relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(7):840–846.

**14.** Johnston PB, Wiseman GA, Micaleff IN. Positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose pre- and post autologous stem cell transplant in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(11):919–925.

**15.** Thieblemont C, Briere J, Mounier N, et al. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4079–4087.

**16.** Cuccuini W, Briere J, Mounier N, et al. MYC1 diffuse large B-cell lymphoma is not salvaged by classical R-ICE or R-DHAP followed by BEAM plus autologous stem cell transplantation. *Blood.* 2012;119(20):4619–4624.

**17.** Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. A randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, cisplatin and dexamethasone, cytarabine, cisplatin chemotherapy prior to autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCICCTG Study LY.12. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3490–3496.

**18.** Crump M, Kuruvilla J, Kouroukis CT, et al. A randomized trial of rituximab vs observation following autologous stem cell transplantation (ASCT) for relapsed or refractory CD20-positive B cell lymphoma: final results of NCIC CTG LY.12 [abstract]. *Blood.* 2013;122(21). Abstract 155.

**19.** Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. 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(36):4462–4469.

**20.** Lim SH, Zhang Y, Wang Z, et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplant for high-risk B-cell lymphoma induces prolonged and severe hypogammaglobulinemia. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(2):207–208.

**21.** Jonathan WF. Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Hematology.* 2011: 498–505.

**22.** Papageorgiou ES, Tsirogotis P, Dimopoulos M, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Eur J Haematol.* 2005;75(2):124–129.

**23.** Müller-Beissenhirtz H, Kasper C, Nüchel H, et al. Gemcitabine, vinorelbine and prednisone for refractory or relapsed aggressive lymphoma, results of a phase II single center study. *Ann Hematol.* 2005;84(12):796–801.

**24.** Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, et al. 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(7):696–706.

**25.** Coleman M., Martin P, Ruan J, et al. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: Low-dose metronomic, multidrug therapy. *Cancer.* 2008;112(10):2228–2232.

**26.** Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood.* 2015;125(1):22–31.

**27.** Armitage JO, Carbone PP, Connors JM, et al. Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Clin Oncol.* 2003;21(5):897–906.

**28.** Vose JM, Bierman PJ, Enke C, et al. Phase I trial of iodine-131tositumomab with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(3):461–467.

**29.** Vose JM, Bierman PJ, Anderson JR, et al. Progressive disease after high-dose therapy and autologous transplantation for lymphoid malignancy: clinical course and patient follow-up. *Blood.* 1992;80(8):2142–2148.

**30.** Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood.* 2002;100(13):4310–4316.

**31.** van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, et al. 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(10):1342–1348.

**32.** Chiappella A, Vitolo U. Diffuse large B-cell lymphoma. In: Ghielmini M, Montoto S, eds. *Lymphomas essentials for clinicians.* 2nd ed. ESMO. 2015: 31–36.

#### **MUDr. Miriam Ladická**

*Oddelenie onkohematológie I, Klinika onkohematológie LF UK  
Národný onkologický ústav  
Klenová 1, 833 10 Bratislava  
ladicka@nou.sk*

