

2.14. Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK

Krzysztof Warzocha

2.14.1. Wprowadzenie

Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (*mature T-cell and NK-cell neoplasms*) charakteryzują zróżnicowany obraz kliniczny i patomorfologiczny oraz częste lokalizacje pozawęzłowe. Stopień zróżnicowania komórkowego chłoniaków T pozwala na rozróżnienie postaci prekursorowych i wywodzących się z dojrzałych komórek T i komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killers*). Chłoniaki z dojrzałych komórek T są klonalnymi nowotworami wywodzącymi się z pograsiczych limfocytów T. Nowotwory z dojrzałych komórek NK pochodzą z limfoidalnych prekursorów różnicujących się w kierunku NK [1, 2]. Różnorodność cech morfologicznych, genotypowych, biologicznych i klinicznych stała się podstawą do ich podziału na jednostki histokliniczne (klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia [WHO, *World Health Organization*]) [3, 4].

W przeciwieństwie do B-komórkowych chłoniaków nie-Hodgkina (B-NHL, *B-cell non-Hodgkin lymphoma*) wśród chorych z nowotworami z dojrzałych komórek T i NK nie przeprowadzono wielośrodkowych badań klinicznych i brakuje wciąż schematów postępowania leczniczego dla tych pacjentów. Dla wielu z tych nowotworów, w tym przede wszystkim chłoniaków skórnych, stosuje się ponadto inne klasyfikacje stopnia zaawansowania choroby, a także inne podejście terapeutyczne, ukierunkowane przede wszystkim na zmiany miejscowe [5].

W zależności od obrazu klinicznego i dla celów praktycznych nowotwory z dojrzałych komórek T i NK można podzielić na nowotwory [4, 5]:

- o pierwotnej lokalizacji w węzłach chłonnych i/lub w innych narządach (T/NK-NHL), które szczegółowo omówiono w niniejszym rozdziale;
- przebiegające z obrazem białaczkowym, czyli pierwotnym zajęciem szpiku kostnego i krwi obwodowej. Należą do nich: białaczka prolimfocytowa T-komórkowa, białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T, przewlekła choroba limfoproliferacyjna z komórek NK i agresywna białaczka z komórek NK;
 - o pierwotnej lokalizacji skórnej, w tym: ziarniak grzybiasty, zespół Sezary'ego, chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej, pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, *lymphomatoid papulosis*, pierwotny skórny chłoniak z komórek T γ/δ dodatni, pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+, pierwotny skórny chłoniak z małych/średnich komórek T CD4+.

2.14.2. Epidemiologia

W Europie zachorowania na nowotwory z dojrzałych komórek T i NK występują z częstością 1,5–2 przypadków na 100 tys. rocznie. Mediana wieku zachorowania wynosi około 60 lat. Pośród wszystkich chorób nowotworowych układu chłonnego ich częstość występowania nie przekracza 10% i bardzo różni się w poszczególnych regionach świata [3]. W Europie i Ameryce Północnej 2/3 zachorowań w tej grupie stanowią T/NK-NHL, w tym: chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (PTCL, NOS, *peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*), chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (ALCL, *anaplastic large cell lymphoma*), chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny (AITL, *angioimmunoblastic T-cell lymphoma*). W Azji zdecydowanie częściej występują: pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL, *extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*) i inne nowotwory z komórek NK oraz białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych (ATLL, *adult T-cell leukemia/lymphoma*) [3, 6–8].

2.14.3. Patogeneza

Zaburzenia mechanizmów kontrolujących proces dojrzewania prawidłowych limfocytów T i komórek NK mogą prowadzić do zapoczątkowania transformacji nowotworowej. Proces ten jest wieloetapowy, a jego rozpoczęcie może zainicjować działanie różnych czynników — należą do nich czynniki zewnętrzne, w tym wirusy, bakterie i substancje chemiczne, a także czynniki endogenne, w tym pierwotne i wtórne niedobory immunologiczne oraz przewlekła stymulacja układu immunologicznego własnymi antygenami w przebiegu chorób autoimmunizacyjnych. Wiele przemawia również za istotną rolę rodzinnych predyspozycji genetycznych sprzyjających występowaniu chorób nowotworowych układu chłonnego.

Niezależnie od etiologii mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów są podobne i polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej z następczym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych. Aberracje chromosomowe zwykle nie występują przypadkowo i dotyczą obszarów cechujących się aktywną rearanżacją

materiału genetycznego zachodzącą w warunkach fizjologicznych. Dla limfocytów T i ich prekursorów obszarami tymi są genowe *loci* regulatorowych części genów kodujących podjednostki receptora T-komórkowego (TCR, *T-cell receptor*), w tym łańcuchy alfa i delta na chromosomie 14. oraz beta i gamma na chromosomie 7. [7, 9].

2.14.4. Diagnostyka

2.14.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Większość chorych zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych i/lub obecności guza w obszarze pozawęzłowym, a także w związku z obecnością objawów ogólnych choroby pod postacią stanów gorączkowych, potów nocnych i chudnięcia. Powiększone węzły chłonne są zwykle niebolesne, skóra nad nimi pozostaje niezmienną, rozmiarami przekraczając 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 porównaniu z B-NHL T/NK-NHL mają zwykle bardziej agresywny przebieg kliniczny, wyższy stopień zaawansowania klinicznego (CS, *clinical stage*) w momencie rozpoznania, częstsze lokalizacje pozawęzłowe i towarzyszące zespoły paraneoplastyczne oraz zespoły chorobowe, w tym zespoły eozynofilowe, hemofagocytowe i/lub autoimmunizacyjne [6, 10–12]. W konsekwencji chorzy są zwykle w gorszym stanie ogólnym, częściej prezentują objawy ogólne choroby i wyjściowo mają więcej obciążających czynników rokowniczych według *Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego* (IPI, *International Prognostic Index*) [13].

2.14.4.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

U każdego chorego z podejrzeniem T/NK-NHL należy przeprowadzić dokładne badania podmiotowe i przedmiotowe, a następnie laboratoryjne i obrazowe w celu ustalenia optymalnego miejsca do przeprowadzenia biopsji diagnostycznej, zaawansowania klinicznego choroby i czynników rokowniczych.

Chirurgiczne wycięcie lub biopsja wycinająca (*surgical excisional/incisional biopsy*) to zalecana metoda pozyskania materiału diagnostycznego. W przypadku braku takiej możliwości stosuje się biopsję gruboigłową (*core needle biopsy*) (IA), chociaż uzyskiwany w ten sposób materiał diagnostyczny jest zwykle niewystarczający. Biopsja cienkoigłowa (*fine needle aspiration*) jest przeciwwskazana.

W celu oceny materiału diagnostycznego zaleca się przeprowadzenie badania patologicznego przez doświadczonego hematopatologa oraz wykorzystanie 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 (ludzki wirus nabytego niedoboru odporności [HIV, *human immunodeficiency virus*], wirus zapalenia wątroby typu B [HBV, *hepatitis B virus*] i typu C [HCV, *hepatitis C virus*], wirus Epsteina-Barr [EBV, *Epstein-Barr virus*]) (IA). 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 ze stwierdzonymi kardiologicznymi chorobami w przeszłości. Ponadto u kobiet w okresie rozrodczym należy rozważyć działania mające na celu zachowanie płodności, a u mężczyzn — zamrożenie nasienia.

2.14.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Diagnostyka oraz różnicowanie T/NK-NHL powinno się odbywać w ramach MDT, z udziałem doświadczonego hematopata (IA). W przebiegu T/NK-NHL ocenę klonalności komórek chłoniakowych przeprowadza się na podstawie ich morfologii cytologicznej, immunofenotypu oraz rearanżacji genów ($\alpha\beta$ v. $\gamma\delta$) TCR [9]. Mają one nie tylko znaczenie diagnostyczne i rokownicze, ale także pozwalają na wybór określonych metod leczenia (tab. 2.14.1) [14]. Markery, takie jak TIA1, granzym B i perforyny, są charakterystyczne dla komórek cytotoksycznych, które mogą wskazywać na bardziej agresywny przebieg PTCL, NOS [15]. Obecność trzech spośród następujących markerów: CD10, BCL6, CXCL13, PD1, SAP, ICOS czy CCR5, sugeruje pochodzenie komórek chłoniakowych z grudkowych komórek T pomocniczych (FTH, *follicular T-helper*) [9, 16, 17]. Wraz z hiperplazją grudkowych komórek dendrytycznych (FDC, *follicular dendritic cells*), oligoklonalnymi limfocytami B EBV(+) i zatartą strukturą węzła chłonnego — w wyniku rozrostu naczyń oraz występowania licznych plazmocytów, neutrofilii, eozynofili i komórek nabłonkowych w miejscu zanikowych ośrodków rozmnażania — stanowią one podstawę rozpoznania AITL [7]. W preparatach histopatologicznych ENKTCL nacieki chłoniakowe są zlokalizowane wokół proliferujących naczyń, często z obecnością rozległej martwicy powstałej wskutek zamykania światła drobnych naczyń przez komórki nowotworowe, zwykle EBV(+). Komórki chłoniakowe charakteryzuje ekspresja antygenów T-komórkowych, w tym CD2+, CD5+/-, CD7+/- i często CD4+ i CD8+. Zwykle występuje wewnątrzcytoplazmatyczna ekspresja CD3 (łańcuch ϵ), w przeciwieństwie do innych PTCL, które wykazują powierzchniową ekspresję CD3 [3]. Obecność antygenu CD56 jest pomocna w różnicowaniu między postaciami EATL typu I (CD8+/CD56-) z typem II (CD8-/CD56+), który ma częściej fenotyp $\gamma\delta$ + i nie wiąże się z występowaniem celiakii [3]. Antygen CD30 odgrywa zasadniczą rolę w rozpoznawaniu ALCL; jego postać układowa jest zwykle PAX5(-), często EMA(+) i w 1/3 przypadków CD45(-). Dalsze różnicowanie polega na kategoryzacji przypadków ALK(+) *versus* ALK(-) zależnie od obecności lub braku klasycznej translokacji t(2;5) lub jej wariantów [3, 9]. Obecność antygenów CD20 i PAX5 pozwala na wykrycie w nacieku chłoniakowym komórek B, a tym samym — różnicowanie postaci ALCL ALK(-) z podtypem anaplastycznym PAX5(+) klasycznego chłoniaka Hodgkina (cHL, *classical Hodgkin lymphoma*). Ocena obecności genomu EBV (EBER, *Epstein-Barr encoding region*) jest ważna dla potwierdzenia rozpoznania niektórych postaci T/NK-NHL, zwłaszcza ENKTCL.

Tabela 2.14.1. Podtypy dojrzałych nowotworów z komórek T oraz NK z uwzględnieniem immunofenotypu oraz wyjściowej komórki pochodzenia (na podstawie [14])

Lokalizacja	Podtyp	Immunofenotyp	TCR	Komórki pochodzenia
Węzłowa	PTCL-NOS	CD4>CD8; częsta utrata CD5 oraz CD7; CD30+/-; CD56 +/-; częściowo cechy FTH; ziarnistości cytotoksyczne +/-	$\alpha\beta$, rzadko $\gamma\delta$	Zróżnicowane, przeważnie komórki T pomocnicze
	AITL	CD4+; CD10+/-; BCL+/-; CXCL13+; PD1+, ICOS+/-; SAP+/-; CCR5+/-; hiperplazja FDC; EBV+ blasty z komórek B	$\alpha\beta$	FTH
	ALCL ALK+	ALK+; CD30+; EMA+; CD25+; ziarnistości cytotoksyczne +; CD4+/-; CD3+/-	$\alpha\beta$	Komórki T cytotoksyczne
	ALCL ALK-	ALK-; CD30+; EMA+; CD25+; ziarnistości cytotoksyczne+; CD4+/-; CD3+/-	$\alpha\beta$	Komórki T cytotoksyczne
Pozawęzłowa	EATL, typ 1	CD8+/-; CD56-; HLA-DQ2/-DQ8	$\alpha\beta$	Śród nabłonkowe komórki T ($\alpha\beta$), wywiad enteropatii
	EATL, typ 2	CD8+; CD56+; HLA-DQ2/-DQ8	$\gamma\delta$ lub $\alpha\beta$	Śród nabłonkowe komórki T lub NK ($\alpha\beta$), bez wywiadu enteropatii
	NKTCL	CD2+; CD56+; powierzchniowe CD3-; cytoplazmatyczny CD3 ϵ +; granzym B+; TIA-1+; perforin+; EBV+; LMP1	TCR w układzie zarodkowym, rzadko $\alpha\beta$ lub $\gamma\delta$	Komórki NK, rzadko T cytotoksyczne
	HSTCL	CD3+, CD56+/-, CD4-, CD8+/-, CD5-, TIA1+, granzym M+, granzym B-, perforina-	$\gamma\delta$, rzadko $\alpha\beta$	Komórki T cytotoksyczne wrodzonego układu immunologicznego

PTCL, NOS (*peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony; ALCL (*anaplastic large cell lymphoma*) — chłoniak z dużych komórek anaplastyczny; AITL (*angiimmunoblastic T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny; ENKTCL (*extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*) — pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego; EATL (*enteropathy-associated T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T związany z enteropatią; HSTL (*hepatosplenic T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy; TCR (*T-cell receptor*) — receptor komórek T; FDC (*follicular dendritic cells*) — grudkowe komórki dendrytyczne; FTH (*follicular T-helper*) — grudkowe komórki T pomocnicze

2.14.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Obecnie obowiązującą klasyfikacją T/NK-NHL jest podział zaproponowany przez WHO w 2016 roku, przyjmujący za podstawę diagnostyczną kryteria histopatologiczne, immunohistochemiczne, metody cytogenetyczne, molekularne i obraz kliniczny choroby (IA) [4].

2.14.4.5. Określenie stopnia zaawansowania

Ocenę stopnia zaawansowania należy przeprowadzić na podstawie zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor [18]. Stopnie zaawansowania I i II określa się łącznie jako zaawansowanie ograniczone, a III i IV — jako zaawansowanie rozległe. Zmiany masywne oznaczają występowanie guza o wymiarach co najmniej 7,5 cm. Ze względu na większą czułość badania i lepszą ocenę skuteczności leczenia, a także zalecenia międzynarodowej grupy roboczej z Lugano [18] u wszystkich chorych zaleca się przeprowadzenie trepanobiopsji szpiku kostnego (IA) i badanie pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography-computed tomography*), zwłaszcza w przypadku występowania choroby pozawęzłowej (IB) [19–29]. Gdy nie ma dostępu do PET-CT, należy wykonać badanie CT ze wzmocnieniem kontrastowym okolic szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy (IA).

Badanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) w połączeniu z CT mózgowia, oczodołów i zatok jest zalecane u chorych z podejrzeniem zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub okolic twarzoczaszki. Diagnostyczna punkcja lędźwiowa, z analizą płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *cerebrospinal fluid*) za pomocą badania cytologicznego i cytometrii przepływowej, jest zalecana w przypadku podejrzenia zajęcia OUN lub wysokiego ryzyka wystąpienia takiej lokalizacji; jednocześnie należy podać dokanałowo metotreksat (MTX, *methotrexate*) (IA).

2.14.4.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Większość chorych na T/NK-NHL zalicza się do grup prognostycznych wysokiego ryzyka według IPI (> 2 obciążających czynników ryzyka), co ogranicza jego praktyczne zastosowanie (IB) [30–32]. Dla niektórych podtypów, w tym pierwotnych chłoniaków skóry, pozawęzłowego chłoniaka z komórek T (ETCL, *extranodal T-cell lymphoma*) czy ENKTCL, klasyfikacja IPI może w ogóle być nieprzydatna. Dlatego wciąż trwają poszukiwania bardziej specyficznych indeksów rokowniczych dla określonych podtypów T/NK-NHL [33]. Przykładem jest wskaźnik PIT (*Prognostic Index for PTCL*) [34, 35], oceniany na podstawie stanu ogólnego według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), aktywności LDH i zajęcia szpiku kostnego. Wymienione parametry definiują 4 grupy ryzyka (0, 1, 2 lub > 3 czynników obciążających), różniące się istotnie między sobą odsetkami 5-letniego całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*), wynoszącymi odpowiednio: 62%, 53%, 33% i 18% [34]. Innym przykładem jest indeks rokowniczy dla AITL, uwzględniający: wiek (< lub \geq 60 lat), stan ogólny według ECOG (< lub \geq 2), liczbę lokalizacji pozawęzłowych (\leq lub > 1), obecność lub brak objawów ogólnych (gorączka, utrata masy ciała, nocne poty), liczbę płytek krwi (> lub \leq 150 G/l); pozwala on na wyróżnienie grup chorych o niskim (5-letni OS 44%) i wysokim ryzyku (5-letni OS 24%) [36].

Do pozostałych czynników o znaczeniu rokowniczym dla NK/T-NHL zalicza się także: indeks proliferacyjny Ki-67, wyjściowe surowicze stężenia białka całkowitego, ekspresję molekuł cytotoksycznych (T1A-1, granzym B) i antygenu CD30 oraz zaburzenia cytogenetyczne. Do tych ostatnich należą aberracje o korzystnym [del(5q), del(10q), del(12q)] i złym rokowaniu (mutacje *TP53*). Niekorzystne czynniki rokownicze to również płeć męska i wysokie miano kopii DNA wirusa EBV w przypadku ENKTCL [37–39].

2.14.5. Leczenie

Zasadniczym celem terapii u chorych na T/NK-NHL kwalifikujących się do leczenia radykalnego jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi (CR, *complete response*) i wyleczenia, a u pozostałych — poprawa jakości życia oraz wydłużenie czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) i OS. Strategie terapeutyczne są głównie uwarunkowane wyjściowym zaawansowaniem choroby i czynnikami rokowniczymi, wiekiem i stanem ogólnym chorego oraz chorobami towarzyszącymi i wyborem pacjenta. W każdym przypadku należy rozważyć kwalifikowanie chorych do odpowiednich badań klinicznych.

2.14.5.1. Leczenie pierwszego rzutu

W klinicznych bazach danych, obejmujących około 1500 chorych na T/NK-NHL w *International T-cell Project* (ITCP) i *British Columbia Cancer Agency* (BCCA), ponad 85% protokołów leczenia początkowego opierało się na schematach podobnych do CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) [8, 31, 32, 36, 40, 41]. Intensywniejsze protokoły, w tym EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) czy hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, adriamycyna, deksametazon), nie tylko nie okazały się skuteczniejsze, ale były bardziej toksyczne w porównaniu z CHOP. Podobnie w innym badaniu III fazy GOELAMS (*Groupe Ouest-Est d'Étude des Leucémies Aigües et Autres Maladies du Sang*), porównującym CHOP z naprzemiennymi cyklami ICE (etopozyd, ifosfamid, cisplatyna)/ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna), nie uzyskano znaczących różnic w obu ramionach, które oscylowały wokół 70% całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) i 35% CR [42].

Skuteczność CHOP zwiększyła próba dołączenia etopozydu (CHOEP). W 7 różnych badaniach II i III fazy, przeprowadzonych przez DSHNHL (*Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome*) łącznie u 320 chorych na T/NK-NHL (78 na ALCL ALK+, 113 na ALCL ALK–, 70 na PTCL, NOS oraz 28 na AITL), wykazano przewagę schematu CHOEP u badanych poniżej 60. roku życia i z prawidłowymi wartościami LDH w zakresie PFS (75,4% v. 51%), ale bez wpływu na OS [43, 44]. Największą korzyść z dołączenia etopozydu obserwowano w grupie ALCL ALK(+) i chociaż podobny trend można było zauważyć przy innych podtypach histopatologicznych, znacząca nadreprezentacja tego rozpoznania wśród wszystkich leczonych pacjentów mogła mieć wpływ na globalne wyniki analiz [45]. W badaniach wykazano także, że dołączenie etopozydu wiązało się z istotnym nasileniem toksyczności w grupie chorych w starszym wieku (> 60. rż.) [43, 44].

Kolejną próbą poprawy wyników leczenia, po początkowej odpowiedzi uzyskanej za pomocą 6 cykli CHOEP podawanych co 14 dni (CHOEP-14), była konsolidacja wysokodawkowaną chemioterapią (CTH, *chemotherapy*) BEAM (karmustyna, etopozyd, arabinozyd

cytozyny, melfalan lub cyklofosamid) wspomaganą przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). W badaniu II fazy po zastosowaniu takiego protokołu (etopozydu nie podawano chorym > 60. rż.) uzyskano 82% ORR i 51% CR [46]. W innych badaniach II fazy, oceniających skuteczność i toksyczność protokołu CHOP i konsolidacji za pomocą auto-HSCT, ORR i CR wynosiły odpowiednio: 79% i 39% oraz 66% i 56% [38, 47].

Wyniki przedstawionych badań nad rolą auto-HSCT w konsolidacji początkowej odpowiedzi skłaniają do wykorzystywania procedury transplantacyjnej w pierwszej linii leczenia, choć brakuje w tym zakresie badań randomizowanych [48–51]. W badaniu d'Amore i wsp. [38], obejmującym 160 chorych (39% PTCL, NOS, 19% ALCL ALK(-), 19% AITL), u 71% pacjentów przeprowadzono auto-HSCT. Odsetki 5-letniego PFS (44%) i OS (51%) zależały od podtypu chłoniaka (w badaniu nie uczestniczyli chorzy na ALCL ALK+) i wynosiły odpowiednio: 61% i 70% (ALCL ALK-), 38% i 47% (PTCL, NOS), 49% i 52% (AITL). Podobne wyniki uzyskano u 83 osób chorych na T/NK-NHL po zastosowaniu CHOP i konsolidacji auto-HSCT (66% leczonych pacjentów): 3-letni OS w całej badanej grupie wyniósł 48%, w tym 71% u badanych poddanych auto-HSCT [47]. Analogiczne wyniki uzyskano w *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* u 62 chorych (mediana wieku: 58 lat) na PTCL, NOS, AITL lub ALCL ALK(-) — po początkowym zastosowaniu schematów podobnych do CHOP i konsolidacji odpowiedzi u 63% pacjentów za pomocą auto-HSCT 4-letnie PFS i OS wynosiły odpowiednio: 40% i 53% [52]. Czynnikiem o największym znaczeniu predykcyjnym dobrej odpowiedzi w tym badaniu był negatywny wynik PET po 4 cyklach leczenia początkowego; odsetek 5-letniego PFS u tych chorych wynosił 59%, wśród nich 53% stanowili pacjenci wysokiego ryzyka według IPI (> 2) [52].

Ograniczone możliwości udoskonalenia protokołów CTH pierwszej linii, w tym nieudokumentowana badaniami prospektywnymi rola auto-HSCT w konsolidacji, skłaniają badaczy do poszukiwania innych rozwiązań i nowych leków. Pralatreksat należy do nowej generacji antagonistów kwasu foliowego zaburzających syntezę DNA przez odwracalne zahamowanie reduktazy dihydrofolianowej [53]. W porównaniu z MTX działa silniej i bardziej wybiórczo na komórki nowotworowe. W badaniach klinicznych I i II fazy u wcześniej leczonych chorych na nawrotowe postaci PTCL, NOS, ALCL i AITL pralatreksat zastosowany w dawce 30 mg/m²/tydzień do czasu progresji choroby umożliwił uzyskanie 29–54% ORR, w tym długo trwających CR u chorych z pierwotnie chemioopornymi chłoniakami [53, 54]. Ze względu na toksyczność pralatreksatu (zapalenie błon śluzowych u ok. 70% chorych, nudności u ok. 40% i małopłytkowość u ok. 40%) jego jednoczesowe dołączenie do protokołów CTH nie wydaje się możliwe, ale obecnie jest prowadzone badanie III fazy wykorzystujące jego potencjał w konsolidacji początkowej odpowiedzi uzyskanej za pomocą CHOP (NCT01420679) [53, 54].

Inną obiecującą grupą leków są inhibitory deacetylaz histonów (HDAC, *histone deacetylase*), zwłaszcza romidepsyna, której zastosowanie w monoterapii w dawce 14 mg/m² (w dniach 1., 8. i 15. w cyklach co 28 dni do czasu progresji choroby) u chorych na nawrotowe PTCL, w tym PTCL, NOS, AITL i ALCL ALK(-), umożliwiło uzyskanie 25–38% ORR, w tym 15–18% CR [55, 56]. Wyniki tych badań były podstawą podjęcia prób skojarzenia romidepsyny z CHOP u wcześniej nieleczonych chorych, w tym w ramach randomizowanych

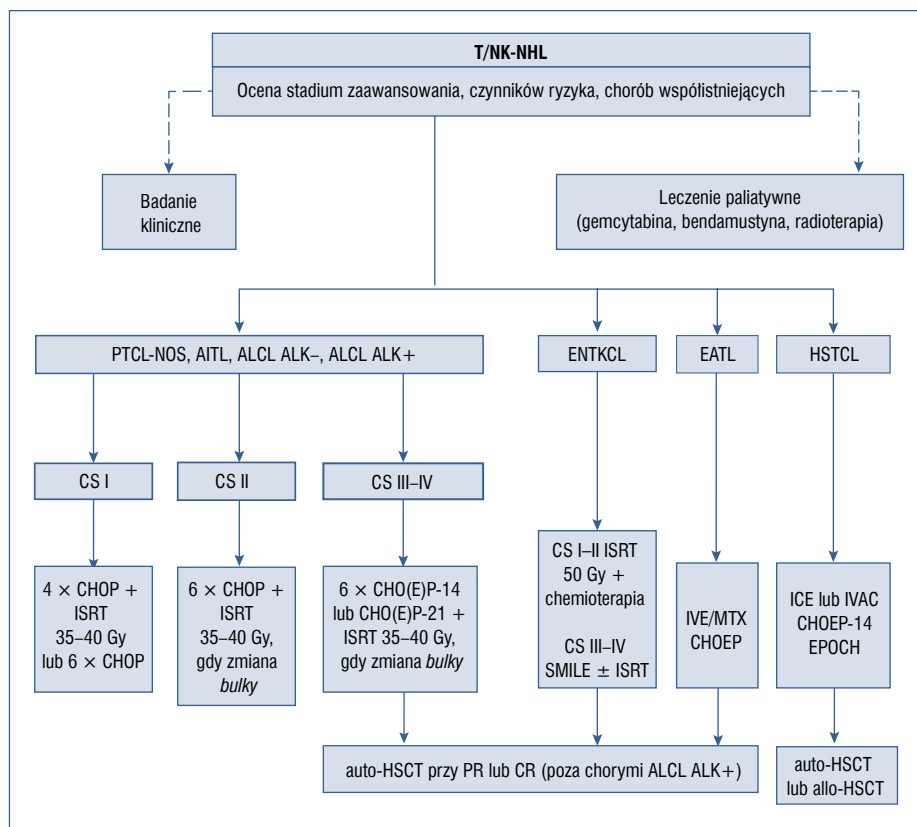
badań klinicznych III fazy (NCT01796002) [57]. Innymi lekami z grupy inhibitorów HDAC, testowanymi obecnie u chorych na PTCL, są belinostat i panobinostat [58].

Lekiem, z którym wiąże się największe nadzieje na poprawę wyników leczenia chorych na T/NK-NHL CD30+, jest brentuksymab vedotin (BV, *brentuximab vedotin*) — przeciwciało monoklonalne anty-CD30 skoniugowane z cząsteczką cytotoksyczną (monometyloaurystatyna E) o działaniu antytubulinowym, która po związaniu kompleksu z receptorem przedostaje się do wnętrza komórki docelowej, powodując zatrzymanie jej cyklu podziałowego i śmierć. W badaniu II fazy u 58 chorych z nawrotową (62% pierwotna chemiooporność) postacią ALCL (72% ALCL ALK⁻) BV podawany w monoterapii w dawce 1,8 mg/kg co 3 tygodnie (do 16 dawek) pozwolił na uzyskanie 86% ORR (57% CR), z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącą 12,6 miesiąca [59]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były przemijająca neuropatia (41%) i cytopenie (neutropenia i małopłytkowość) [59]. Skuteczność BV została także potwierdzona w terapii innych chłoniaków CD30+, w tym w nawrotowym chłoniaku Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*), AITL (54% ORR) i PTCL, NOS (33% ORR) [60, 61]. Obecnie trwa randomizowane badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i toksyczność skojarzenia BV z CHP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna) *versus* CHOP u wcześniej nieleczonych chorych na nowotwory z dojrzałych komórek T CD30+ (ECHELON-2, NCT01777152).

Pacjentom niekwalifikującym się do leczenia radykalnego można zalecać monoterapię gemcytabiną [62] lub bendamustyną [63].

Algorytm postępowania terapeutycznego w pierwszej linii przedstawiono na rycinie 2.14.1. Podsumowując:

- u chorych na wczesną postać (CS I) bez zmiany masywnej (< 7,5 cm) zaleca się zastosowanie 3–4 cykli CHOP z uzupełniającą radioterapią zajętej okolicy (ISRT, *involved site radiotherapy*) w dawce 35–40 Gy na okolice o dobrej tolerancji radioterapii (pachwina, pacha, szyja) (IB). W przypadku lokalizacji choroby w obszarach, w których występuje duże ryzyko pojawienia się wczesnej lub późnej toksyczności po radioterapii, alternatywą dla leczenia skojarzonego może być wyłączna chemioterapia 6 cyklami CHOP (IA) [64–66];
- u chorych na wczesną postać (CS II) bez zmiany masywnej (< 7,5 cm) zaleca się zastosowanie 6 cykli CHOP (IA);
- u chorych na wczesną postać (CS I–II) ze zmianą masywną (≥ 7,5 cm) zaleca się zastosowanie 6 cykli CHOP z uzupełniającą ISRT w dawce 35–40 Gy, na obszary *bulky* (IB) [66];
- w przypadku postaci zaawansowanej (CS III–IV) należy zastosować 6–8 cykli CHOP co 21 dni (CHOP-21), których wariantami u chorych poniżej 65. roku życia mogą być protokoły CHOEP-21 lub CHOEP-14 (IA). W celu konsolidacji remisji można rozważyć zastosowanie — z wyjątkiem chorych na ALCL ALK(+) — wysokodawkowanej CTH wspomaganą auto-HSCT, zwłaszcza w ramach protokołów badań klinicznych (IIIB);
- u chorych z czynnikami ryzyka zajęcia OUN powinno się rozważyć profilaktykę (IIB) [67].



Rycina 2.14.1. Algorytm leczenia pierwszej linii u chorych na chłoniaki z dojrzałych komórek T i NK o pierwotnej lokalizacji w węzłach chłonnych i/lub innych narządach (T/NK-NHL); PTCL, NOS (*peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony; ALCL (*anaplastic large cell lymphoma*) — chłoniak z dużych komórek anaplastyczny; AITL (*angioimmunoblastic T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny; ENTKCL (*extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*) — pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego; EATL (*enteropathy-associated T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T związany z enteropatią; HSTL (*hepatosplenic T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy; CS (*clinical stage*) — stadium zaawansowania; ISRT (*involved site radiotherapy*) — radioterapia zajętej okolicy; CHOP (*cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednisone*) — cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; CHO(E)P (*cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, etoposide, prednisone*) — cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon); SMILE (*steroid [dexamethasone], methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, etoposide*) — steroid (deksametazon), metotretksat, ifosfamid, L-asparaginaza, etopozyd; IVE/MTX (*ifosfamide, etoposide, high-dose methotrexate*) — ifosfamid, etopozyd, wysokodawkowany metotretksat; ICE (*etoposide, ifosfamide, cisplatin*) — etopozyd, ifosfamid, cisplatylna; IVAC (*ifosfamide, cytarabine, etoposide*) — ifosfamid, cytarabina, etopozyd; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź

2.14.5.2. Choroba oporna lub nawrotowa

W przypadku wystąpienia oporności lub nawrotu zaleca się przeprowadzenie biopsji potwierdzającej rozpoznanie wraz z oceną stopnia zaawansowania choroby. Oprócz T/NK-NHL CD30+ nie ma jednoznacznych wytycznych postępowania w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Wyjątkiem jest zastosowanie BV w przypadku nawrotu układowego ALCL, bez względu na status ALK [68]. W badaniu II fazy monoterapia BV u intensywnie przeleczonych chorych z tym rozpoznanem umożliwiła uzyskanie 86% ORR i 57% CR z medianą czasu twania odpowiedzi 12,6 miesiąca [59]. Takie postępowanie może być również skutecznym pomostowaniem do procedury przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), także w nawrotach innych chłoniaków CD30+, w tym AITL i PTCL, NOS.

U pozostałych chorych — w dobrym stanie ogólnym i kwalifikujących się do intensywnego leczenia — zaleca się podanie CTH ratunkowej i auto-HSCT. Wybór schematu leczenia drugiej linii powinien zależeć od spodziewanego profilu toksyczności i możliwości skolekcjonowania krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepienia. Główne cele leczenia ratunkowego to zmniejszenie masy nowotworu i wykazanie chemiowrażliwości przed procedurą auto-HSCT [69]. Większość protokołów leczenia drugiej linii zawiera związki platyny i/lub ifosfamid [70], konsolidowanych w przypadku uzyskania odpowiedzi wysokodawkowaną chemioterapią BEAM (BCNU [karmustyna], etopozyd, cytarabina, melfalan) i auto-HSCT. Ze względu na późną toksyczność radioterapii całego ciała (TBI, *total body irradiation*) preferuje się podawanie wyłącznej chemioterapii [71], z możliwością zastosowania miejscowej radioterapii uzupełniającej na zmiany rezydualne [66, 72, 73]. Chociaż uzyskanie CR nie jest warunkiem koniecznym do przeprowadzenia auto-HSCT, wynik badania PET przed przeszczepieniem jest istotnym czynnikiem predykcyjnym dalszego rokowania [74–76]. Najlepsze wyniki uzyskuje się w przypadku osiągnięcia metabolicznej CR przed auto-HSCT [77, 78].

Rola konsolidującej radioterapii przed auto-HSCT lub po nim również nie została określona. W niektórych wynikach badań wskazuje się na korzyść z jej stosowania w przypadku rezydualnych zmian masywnych [72, 76], z kolei w innych nie zaleca się jej wykorzystania w tym wskazaniu klinicznym [79, 80]. Racjonalnym celem radioterapii wydają się natomiast zmiany rezydualne PET(+) po zakończeniu leczenia ratunkowego. Dawka powinna być zindywidualizowana, chociaż w przypadkach lokoregionalnej wznowy lub choroby odpornej powinna być wyższa (< 55 Gy) niż w przypadku radioterapii zmian pierwotnych. Nie ma jednoznacznych dowodów na to, czy radioterapia powinna być przeprowadzona przed auto-HSCT czy po nim.

Rokowanie u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie drugiej linii, jest złe, z odsetkami 1–3-letnich OS nieprzekraczającymi 10% [81, 82]. W takim przypadku pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami. Nie istnieją badania bezpośrednio porównujące skuteczność i toksyczność różnych schematów CTH w drugiej i kolejnych liniach leczenia, ale możliwość zastosowania allo-HSCT (3-letni PFS wynosi ok. 60%) jest ważna dla wyboru rodzaju CTH ratunkowej. W przypadku możliwości przeprowadzenia transplantacji zaleca się wykorzystanie schematów wielolekowych, takich jak ICE lub DHAP (deksametazon, arabinozyd cytozyny, cisplatyna), które mają duży potencjał cytoredukcyjny niezbędny do

uzyskania remisji, jednak ze względu na toksyczność liczba cykli, które można zastosować, zwykle nie przekracza 3–4. Rokowanie u pacjentów z nawrotem po auto-HSCT jest złe [83]. Tylko nieliczni wykazują odpowiedź na leczenie ratunkowe kolejnej linii, a tym samym — mogą być potencjalnymi kandydatami do procedury allo-HSCT [84–93]. 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 odpowiedzi częściowej (PR, *partial response*), nie powinni być kwalifikowani do allo-HSCT.

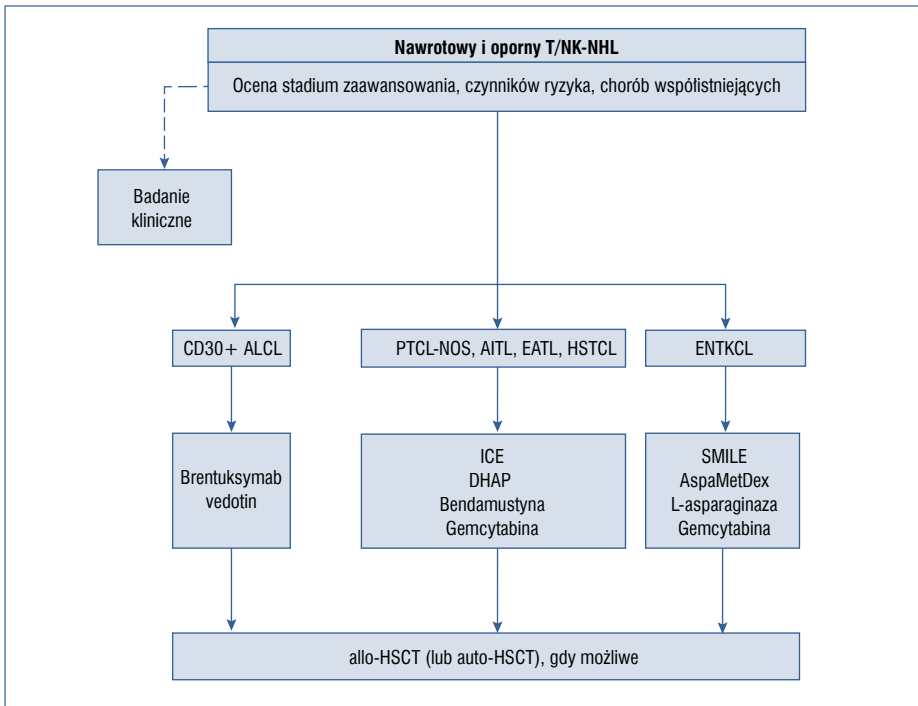
Wybór przygotowania mieloablacyjnego *versus* kondycjonowania o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced-intensity conditioning*) przed allo-HSCT jest trudny, ponieważ dostępne badania w tym zakresie stosowały zróżnicowane kryteria włączenia [88, 90–92, 94, 95]. Co do zasady postępowanie mieloablacyjne 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.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia allo-HSCT racjonalnym podejściem terapeutycznym jest zastosowanie mniej toksycznych protokołów, w tym opartych na uznanych cytostatykach (gemcytabina, bendamustyna) [62, 63, 96] i lekach immunomodulujących (lenalidomid) [97] lub nowych cząsteczkach (BV, pralatreksat, romidepsyna, belinostat) [54–56, 59–61, 98], które można podawać przez dłuższy czas. Ich wybór zależy przede wszystkim od dostępności, odsetki uzyskiwanych odpowiedzi są bowiem podobne i mieszczą się w przedziale 25–86% ORR (10–57% CR). Gemcytabina w monoterapii (1200 mg/m² w dniach 1., 8. i 15.) u chorych na nawrotowe PTCL pozwala na uzyskanie około 50% ORR, w tym 23% CR [62]. Skojarzenie jej z innymi cytostatykami, między innymi oksaliplatyną i deksametazonem lub etopozydem, cisplatyną i metylprednizolonem, chociaż dobrze tolerowane (także u chorych w podeszłym wieku), nie zwiększyło odsetków odpowiedzi [99, 100]. Podobnie bendamustyna zastosowana w monoterapii (120 mg/m² w dniach 1. i 2., co 3 tygodnie do 6 cykli) umożliwia uzyskanie około 50% ORR (28% CR) u pacjentów z nawrotową postacią PTCL, NOS i AITL, ale czas trwania odpowiedzi jest zwykle krótki (ok. 3,5 miesiąca) [63]. Podobnie krótko trwające odpowiedzi (30% ORR) w kolejnej linii leczenia uzyskano za pomocą lenalidomidu w monoterapii (25 mg/d. w dniach 1.–21., w cyklach co 28 dni) [97].

Warto także przyjrzeć się innym metodom leczenia, na przykład tym polegającym na zastosowaniu inhibitora kinazy ALK (kriزتynib) w ALCL ALK(+) [101, 102], inhibitorów HDAC (romidepsyna, belinostat) w AITL czy inhibitora szlaku kinazy Aurora A (alisertib) [103]. Trwa badanie kliniczne III fazy, w którym są porównywane w tych wskazaniach klinicznych alisertib z gemcytabiną, pralatreksatem lub romidepsyną (NCT01482962). U pozostałych chorych niekwalifikujących się do CTH i/lub badań klinicznych należy wdrożyć postępowanie objawowe (BSC, *best supportive care*).

Algorytm leczenia chorych w drugiej i kolejnej linii przedstawiono na rycinie 2.14.2. Podsumowując:

— w przypadku podejrzenia nawrotu T/NK-NHL zaleca się wykonanie biopsji potwierdzającej (IA);



Rycina 2.14.2. Algorytm leczenia drugiej i kolejnej linii u chorych na nawrotowe i oporne postaci chłoniaków z dojrzałych komórek T i NK o pierwotnej lokalizacji w węzłach chłonnych i/lub innych narządach (T/NK-NHL); PTCL, NOS (*peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony; ALCL (*anaplastic large cell lymphoma*) — chłoniak z dużych komórek anaplastyczny; AITL (*angiimmunoblastic T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny; ENKTCL (*extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*) — pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego; EATL (*enteropathy-associated T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T związany z enteropatią; HSTL (*hepatosplenic T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy; ICE (*etoposide, ifosfamide, cisplatine*) — etopozyd, ifosfamid, cisplatyna; DHAP (*dexamethasone, cytarabine, cisplatine*) — deksametazon, cytarabina, cisplatyna; SMILE (*steroid [dexamethasone], methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, etoposide*) — steroid (deksametazon), metotreksat, ifosfamid, L-asparaginaza, etopozyd; AspaMetDex (*L-asparaginase, methotrexate, dexamethasone*) — L-asparaginaza, metotreksat, deksametazon; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

- chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT powinni otrzymać leczenie ratunkowe na podstawie 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 chorych uzyskujących PR (IIB);
- przed auto-HSCT zaleca się przeprowadzenie badania PET-CT;
- w przypadku lokoregionalnych nawrotów choroby, zwłaszcza będących zmianami PET(+), po zakończeniu leczenia ratunkowego należy rozważyć przeprowadzenie okołotransplantacyjnej radioterapii (IIB);
- niektórzy chorzy z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB);
- zastosowanie przeciwciała anti-CD30 (BV) jest postępowaniem z wyboru w nawrotowych i opornych postaciach ALCL (IIIA);

2.14.5.3. 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). Kryteria te obecnie obowiązują u wszystkich chorych na T/NK-NHL (tab. 2.14.2) (IA) [18]. Ocena PET-CT dokonywana jest na podstawie 5-punktowej wielkości wychwytu FDG w stosunku do puli naczyniowej śródpiersia na koniec leczenia (skala Deauville) (IA). Całkowita odpowiedź metaboliczna oznacza całkowitą remisję choroby nawet w przypadku utrzymywania się mas resztkowych w badaniu CT.

2.14.5.4. Obserwacja po leczeniu

Po zakończeniu leczenia chorzy 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

Tabela 2.14.2. Pięciopunktowa skala pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) (kryteria Deuille) (na podstawie [18, 19])

Punkty	Wynik badania PET — wychwyty FDG
1	Bez wychwyty FDG powyżej tła
2	Wychwyty FDG poniżej lub równy wychwytywi śródpiersia
3	Wychwyty FDG powyżej wychwytywi śródpiersia, ale poniżej lub równy z wychwytem wątroby
4	Wychwyty FDG umiarkowany, powyżej wychwytywi wątroby
5	Wychwyty FDG znacznie wyższy niż wychwytywi wątroby

FDG (*fluorodeoxyglucose*) — fluorodeoksyglukoza

pojawia się uzasadnione wskazania kliniczne. Kontrolne wykonywanie badań PET-CT nie jest wskazane (IB).

2.14.6. Rokowanie

Rokowanie u chorych na T/NK-NHL zależy przede wszystkim od podtypu histopatologicznego, stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Analiza danych z rejestrów ITCP i BCCA wskazuje, że w podtypie ALCL ALK(+) 5-letni PFS wynosi około 60%, a OS — 70% [40]. Dla podtypów PTLC, NOS, AITL i ALCL ALK(-) odsetki 5-letnich PFS wynoszą odpowiednio: 20–30%, 13–18% i 28–36%, natomiast OS 30–35%, 32–36% i 34–49% [32, 36, 40, 104]. W przypadku występowania nie więcej niż jednego czynnika obciążającego rokowanie według IPI odsetki 5-letnich OS — zależnie od podtypu histopatologicznego — wynosiły 44–90%, a w przypadku wysokiego ryzyka (IPI > 2) nie przekraczały 33% [32, 36, 40, 104].

2.14.7. Szczególne sytuacje kliniczne

2.14.7.1. Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych

Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych to nowotwór z komórek T występujący endemicznie w Japonii, Korei, Nowej Gwinei, Afryce, na Wyspach Karaibskich i w Ameryce Południowej. Mediana wieku zachorowania wynosi 62 lata. Główną rolę patogenetyczną w tej chorobie odgrywa ludzki wirus T-limfotropowy 1 (HTLV-1, *human T-cell lymphotropic virus 1*), integrujący się z limfocytami CD4+ [1, 3]. Zakażenie następuje drogą płciową, przez mleko matki lub krew. Ujawnienie procesu nowotworowego występuje u około 1 na 2000 nosicieli wirusa. W badaniu cytologicznym krwi obwodowej stwierdza się zwiększoną limfocytozę z obecnością tak zwanych komórek kwiatowych o charakterystycznych jądrach z głębokimi wcięciami. Immunofenotypowo przeważają dojrzałe limfocyty T, wykazujące ekspresję antygenów CD2, CD3, CD5, CD4 i rzadko CD8. Charakterystyczna jest obecność antygeny CD25, odpowiadającego łańcuchowi alfa receptora dla interleukiny 2. Badanie kariotypu komórek chłoniakowych nie wykazuje charakterystycznych zaburzeń, najczęściej obserwowanymi nieprawidłowościami są natomiast trisomia 7, 6q- i 14q+, mutacje *TP53* [1]. Niezbędnym kryterium diagnostycznym dla ATLL jest wykazanie obecności genomu wirusowego w badaniach molekularnych lub stwierdzenie wysokiego miana przeciwciał anti-HTLV-1 [1]. Klinicznie ATLL rozpoczyna się zwykle zajęciem skóry i powiększeniem węzłów chłonnych. Chłoniak może również naciekać narządy wewnętrzne, w tym przede wszystkim śledzionę, wątrobę, płuca i OUN. Zmiany osteolityczne i hiperkalcemię obserwuje się u około 30% chorych. Charakterystyczne są głębokie niedobory odporności, przebiegające z zakażeniami oportunistycznymi, wirusowymi i grzybiczymi. Choroba może mieć postać ostrą (ok. 60%) przebiegającą z obrazem białaczkowym (wysoka limfocytoza), uogólnionym naciekaniem narządów wewnętrznych, zmianami kostnymi i hiperkalcemią. Postać chłoniakowa (ok. 20%) charakteryzuje się uogólnioną limfadenopatią, ale bez naciekania innych narządów i zajęcia krwi obwodowej [1]. Obie postaci wykazują znaczną dynamikę choroby, odsetek uzyskiwanych odpowiedzi na CTH (CHOP-14, VCAP [winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon]/

/AMP [doksorubicyna, ranimustyna, prednizon]/VECP [windezyna, etopozyd, karboplatyna, prednizon]), w tym konsolidację za pomocą auto-/allo-HSCT, nie przekracza 60–70% (3-letni OS 13–24%) [105]. U większości chorych dochodzi do szybkiej progresji lub nawrotu choroby, mediana czasu przeżycia dla postaci ostrej i chłoniakowej wynosi, odpowiednio: 6 i 10 miesięcy [1, 105].

W przeciwieństwie do postaci ostrej i chłoniakowej przewlekła ATLL (ok. 20%) charakteryzuje się tylko nieznacznie podwyższoną limfocytosą i limfadenopatią, a niekiedy także zajęciem skóry i płuc [1]. Nie obserwuje się w tej postaci naciekania innych narządów wewnętrznych ani zmian kostnych i hiperkalcemii. Poza profilaktyką i leczeniem zakażeń, przez dłuższy czas nie wymaga leczenia przeciwnowotworowego. Czas przeżycia chorych jest istotnie dłuższy w porównaniu z postacią ostrą i chłoniakową ATLL (mediana wynosi 2 lata), ale nie ma dowodów na to, że leczenie cytostatyczne wydłuża go jeszcze bardziej. Do tej pory najlepsze wyniki leczenia uzyskano w grupie pacjentów leczonych interferonem alfa (IFN α) w połączeniu z zidowudyną (70–90% ORR) [1]. Postać tłąca się ATLL (< 5%) przebiega z zajęciem skóry i zwykle nie wymaga leczenia. Postacie przewlekła i tłąca się mogą transformować do postaci ostrej po różnym czasie trwania choroby [1].

2.14.7.2. Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego

Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego jest rzadkim chłoniakiem, występującym przede wszystkim w Azji i Ameryce Środkowej i Południowej [3, 26]. Chorują najczęściej mężczyźni (3:1), w średnim i starszym wieku (mediana zachorowania 50–60 lat). Zachorowanie poprzedzone jest zwykle infekcją EBV lub/i stanem przewlekłej immunosupresji, ma zazwyczaj charakter ograniczony, ale przebiegający z destrukcją okolicznych tkanek. Należą do nich struktury nosa i zatok przynosowych, a także skóry, przewodu pokarmowego, układu oddechowego, nerek, jąder i oczodołu. Zajęcie obwodowych węzłów chłonnych, szpiku i krwi obwodowej należy do rzadkości. W takich przypadkach różnicowanie z agresywną białaczką z komórek NK może być trudne. W preparatach histopatologicznych ENKTCL nacieki chłoniakowe są zlokalizowane wokół proliferujących naczyń, często z obecnością rozległej martwicy powstałej wskutek zamykania światła drobnych naczyń przez komórki nowotworowe. Komórki chłoniakowe charakteryzuje ekspresja antygenów T-komórkowych, w tym CD2+, CD5+/-, CD7+/- i często CD4+ i CD8+. Zwykle nie występuje antygen CD3, natomiast często stwierdza się ekspresję CD56. W komórkach chłoniakowych w większości przypadków obserwuje się obecność DNA EBV. Miano kopii DNA EBV we krwi leczonych chorych służy jako biomarker odpowiedzi na leczenie, dlatego zaleca się jego monitorowanie [24]. Postępowaniem z wyboru w przypadkach choroby ograniczonej (CS I-II) jest zastosowanie ISRT w dawce 50 Gy [106, 107]. W celu systemowej kontroli choroby zaleca się uzupełniającą CTH 3 cyklami DeVIC (deksametazon, etopozyd, ifosfamid, karboplatyna) lub według protokołu koreańskiego obejmującego monoterapię cisplatyną z następczymi 3 cyklami VIPD (etopozyd, ifosfamid, cisplatyna, deksametazon) [26, 108, 109]. U chorych w podeszłym wieku lub w złym stanie ogólnym zaleca się jedynie radioterapię. Odsetek remisji jest wysoki, ale miejscowe nawroty występują często (> 50%) i mają tendencję do rozsiewu do innych tkanek i narządów (> 25%) [24, 110]. Sekwencyjna radiochemioterapia pozwala na uzyskanie 5-letniego OS na poziomie około 70%. W przypadku choroby zaawansowanej (CS

III–IV) oraz w okresie nawrotów stosuje się skojarzone leczenie radioterapią i protokoły CTH zawierające L-asparaginazę [24, 111]. Grupa robocza *The NK Cell Tumor Study* wykazała w badaniu klinicznym SMILE (*steroid [dexamethasone], methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, etoposide*) bardzo wysoką skuteczność schematu zawierającego steroidy, metotreksat, ifosfamid, L-asparaginazę i etopozyd, uzyskując ORR wynoszący 79% i 3-letni OS 50% [112]. Francuska GELA (*Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte*) i GOELAMS potwierdziły wysoką skuteczność schematu AspaMetDex (L-asparaginaza, metotreksat, deksametazon) w nawrotowej postaci ENKTCL, uzyskując ORR na poziomie 74% i 1-roczy OS wynoszący 47%, chociaż w pierwszej linii leczenia wyniki nie były już tak dobre jak po zastosowaniu protokołu SMILE [113]. Klinicznym problemem w przypadku dłuższego stosowania L-asparaginazy pozostaje nadwrażliwość na lek; prawie u wszystkich leczonych chorych można wykryć przeciwciała przeciwko asparaginazie. Protokoły na podstawie antracykliny (CHOP i schematy podobne) są nieskuteczne [114]. Rola auto-HSCT jako konsolidacji początkowej odpowiedzi w kontekście wymienionych wyników pozostaje dyskusyjna. Zaleca się jej przeprowadzenie jako konsolidacji pierwszej CR i w nawrocie. U chorych w podeszłym wieku i w złym stanie ogólnym zaleca się stosowanie L-asparaginazy w monoterapii lub zmodyfikowane protokoły AspaMetDex lub SMILE [24, 115]. W przypadku nawrotu konieczne jest przeprowadzenie biopsji weryfikującej ze względu na duży odsetek fałszywie dodatnich wyników badania PET, które mogą odpowiadać wrzodziejącym zmianom zapalnym. Wybór leczenia ratunkowego zależy od rodzaju postępowania i uzyskanej odpowiedzi na leczenie pierwszej linii. W przypadku nawrotów wczesnych (< 1 roku) po leczeniu z wykorzystaniem protokołów opartych na antracyklinach zaleca się schematy zawierające L-asparaginazę. U pacjentów od początku leczonych schematami zawierającymi L-asparaginazę należy zastosować CTH z gemcytabiną, na przykład GELOX (gemcytabina, L-asparaginaza, oksaliplatyna) [116]. W obu przypadkach należy rozważyć konsolidację z wykorzystaniem auto- i/lub allo-HSCT [26].

2.14.7.3. Chłoniak z komórek T związany z enteropatią

Chłoniak z komórek T związany z enteropatią (EATL, *enteropathy-associated T-cell lymphoma*) jest rzadko występującym chłoniakiem obejmującym jelito cienkie [3]. Jego wystąpienie zwykle poprzedzają: objawy glutenozależnego zespołu złego wchłaniania jelitowego, biegunka, bóle brzucha i postępująca utrata masy ciała, chociaż zachorowania na EATL nie zawsze są poprzedzone chorobą trzewną. Zachorowania dotyczą osób w wieku dorosłym (mediana 57 lat) i rzadko są konsekwencją zachorowania na chorobę trzewną w dzieciństwie. Choroba dotyczy zwykle nosicieli antygeny *HLA DQ2* lub *8*. Naciek chłoniakowy wywodzi się ze śródnabłonkowych dużych, atypowych limfocytów T występujących w otoczeniu licznych komórek odczynowych, między innymi histiocytów, komórek plazmatycznych i eozynofili. Komórki chłoniakowe wykazują ekspresję antygenów CD3 i CD7 i zwykle nie mają antygenów CD4 ani CD8. W miarę progresji choroby naciek nowotworowy szerzy się przez ciągłość na całą śluzówkę jelit, otaczającą sieć i regionalne węzły chłonne. Zmiany w przewodzie pokarmowym są wieloogniskowe i mają postać owrzodzeń, łatwo krwawiących i ulegających perforacji. Dochodzi do zaniku kosmków błony śluzowej jelita cienkiego i znacznie nasilonych objawów zaburzeń wchłaniania jelitowego. Mimo intensywnego odżywiania pozajelitowego i diety bezglutenowej chorzy

są zwykle wyniszczeni i w złym stanie ogólnym. W końcowych fazach choroby dochodzi do uogólnienia procesu chłoniakowego, głównie do wątroby. Powikłaniem choroby mogą być także niedrożność przewodu pokarmowego i śmiertelność spowodowana wieloogniskowymi i nawracającymi perforacjami przewodu pokarmowego [117]. Mimo prób stosowania różnych schematów CTH, między innymi CHOP, CHOEP, IVE/MTX (ifosfamid, etopozyd, wysokodawkowany metotreksat), większość chorych wykazuje pierwotną oporność na leczenie lub wczesne wznowy choroby; odsetek pacjentów przeżywających 5 lat nie przekracza 20%, a mediana OS wynosi 7 miesięcy. Protokół IVE/MTX z następczą konsolidacją auto-HSCT pozwolił na uzyskanie lepszych 5-letnich odsetków PFS (52%) i OS (60%) [117]. Schemat CHOEP-14 z auto-HSCT wydaje się także skuteczniejszy niż CHOP [37]. Na podstawie retrospektywnej analizy danych z rejestru EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) stwierdzono, że zastosowanie auto-HSCT jako konsolidacji CTH pierwszej linii pozwala na uzyskanie lepszych odpowiedzi, z 4-letnimi odsetkami PFS i OS na poziomie odpowiednio 54% i 59% [118]. W przypadku nawrotu zaleca się leczenie jak w innych podtypach T/NK-NHL, w tym z wykorzystaniem auto- i/lub allo-HSCT.

2.14.7.4. Chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy

Chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy (HSTL, *hepatosplenic T-cell lymphoma*) jest bardzo rzadką postacią chłoniaka, występującą głównie u młodych mężczyzn (mediana 34 lata) [119]. Często wiąże się ze stanem przewlekłej immunosupresji, w tym po przeszczepieniu narządów, ale nie udokumentowano związku etiopatogenetycznego HSTL z zakażeniem EBV. Komórki chłoniakowe cechuje fenotyp limfocytów T γ/δ (CD4⁻, CD8⁻) z obecnością antygenu CD3 i niekiedy CD56. Bardzo rzadko występuje wariant wywodzący się z limfocytów T $\alpha\beta$ (CD4⁺, CD8⁻ lub CD4⁻, CD8⁺). Typowym zaburzeniem cytogenetycznym jest obecność izochromosomu 7q. Nacieki komórek chłoniakowych obejmują wątrobę i śledzionę oraz niekiedy szpik kostny [119]. Przebieg kliniczny charakteryzują: obecność objawów ogólnych choroby, powiększenie wątroby i śledziony, niekiedy limfadenopatia i pancytopenia we krwi obwodowej [119]. Mimo początkowej dobrej odpowiedzi na leczenie splenektomią lub za pomocą CTH (analogi puryn, CHOP), alemtuzumabu i auto-HSCT, remisje są krótkotrwałe, z 5-letnim odsetkiem PFS i OS nieprzekraczającym 10%. Mediana czasu przeżycia chorych wynosi około 16 miesięcy [119, 120]. Pojedyncze dłuższe przeżycia obserwowano po allo-HSCT (5-letni OS 50%), dlatego u każdego pacjenta po uzyskaniu remisji należy rozważyć konsolidację z wykorzystaniem auto- i/lub allo-HSCT [119, 121, 122]. Zalecanymi protokołami leczenia pierwszej linii są: ICE, IVAC (ifosfamid, cytarabina, etopozyd) lub *dose-dense* CHOEP/EPOCH (etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon) [38, 122]. W przypadku nawrotu zaleca się leczenie jak w innych podtypach T/NK-NHL, w tym z wykorzystaniem auto- i/lub allo-HSCT.

2.14.7.5. Chłoniak z komórek T, angioimmunoblastyczny

Chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny występuje rzadko (0,1/100 tys./rok nowych zachorowań), zwykle u osób starszych (mediana wieku 59–64 lata), z nieznacz-

ną przewagą mężczyzn [3, 123]. Stwarza duże trudności diagnostyczne w różnicowaniu z limfadenopatią odczynową ze względu na zróżnicowany obraz kliniczny przebiegający z objawami ogólnymi choroby, towarzyszącymi zaburzeniami autoimmunizacyjnymi, powikłaniami infekcyjnymi oraz jednoczesną proliferacją monoklonalnych limfocytów T i monoklonalnych limfocytów B, w których zwykle obecny jest genom EBV. Struktura węzła chłonного jest zatarta przez rozrost naczyń i polimorficzne nacieki z limfocytów T (CD3+, CD4+ i CD8-), skupienia komórek dendrytycznych (CD21+ i CD35+) w miejscu zanikowych ośrodków rozmnażania oraz liczne plazmocyty, neutrofile, eozynofile i komórki nabłonkowe. Charakterystycznymi zaburzeniami cytoogenetycznymi w AITL są trisomie chromosomów 3., 5., dodatkowy chromosom X oraz strukturalne aberracje w obrębie krótkiego ramienia chromosomu 1. [3]. Od początku choroby stwierdza się zaawansowany stan kliniczny, objawy ogólne, niespecyficzne zmiany skórne, uogólnioną limfadenopatię oraz skłonność do ciężko przebiegających zakażeń. Często dochodzi do zajęcia szpiku kostnego, wątroby, śledziony i narządów pozalimfatycznych, przede wszystkim przewodu pokarmowego. Mogą wystąpić objawy zapalenia wielostawowego, zapalenia naczyń, autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy, obrzęki i przesięki do jam ciała. W badaniu morfologii krwi obwodowej obecne są limfopenia, eozynofilia i niedokrwistość, często o podłożu autoimmunohemolitycznym, rzadziej pancytopenia. U większości chorych stwierdza się poliklonalną hipergammaglobulinemię, obecność autoprzeciwciał, w tym ciepłych i zimnych aglutynin i krążących kompleksów immunologicznych [3, 123].

Nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia chorych na AITL. Wynika to po części z trudności diagnostycznych w różnicowaniu AITL z limfadenopatią odczynową. W takich przypadkach leczenie rozpoczyna się zwykle od kortykosteroidów, które powodują ustąpienie objawów ogólnych choroby i limfadenopatii u większości chorych. W przypadku jednoznacznych cech potwierdzających rozpoznanie AITL leczenie opiera się na strategii podobnej jak w innych T/NK-NHL [36, 45, 123–125]. Odpowiedzi uzyskuje się u większości chorych, ale są one krótkotrwałe (także po konsolidacji auto-HSCT), bez względu na rodzaj CTH początkowej (CHOP v. ACVBP [doksorubicyna, cyklofosfamid, windezyna, bleomycyna, prednizon] v. mBACOD [metotreksat, bleomycyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, deksametazon]), o czym świadczą dane uzyskane przez GELA na podstawie *T-cell Lymphoma Project* [36, 123]. Istnieją doniesienia wskazujące na skuteczność — w monoterapii lub w połączeniu z CTH — lenalidomidu, inhibitorów HDAC, bortezomibu, alemtuzumabu i *denileukin diftiox* [49, 126–131]. Trwają badania kliniczne III fazy nad skojarzonym leczeniem CHOP z lenalidomidem (NCT01553786) i romidepsyną (NCT01796002). W przypadkach przebiegających z powikłaniami autoimmunizacyjnymi istnieją wskazania do leczenia immunosupresyjnego, w tym podawania małych dawek metotreksatu i prednizonu, a także cyklosporyny. Rytuksymab — samodzielnie lub w połączeniu z CHOP (R-CHOP) — jest stosowany w przypadkach przebiegających z cytopeniami autoimmunizacyjnymi i/lub obecnością w nacieku chłoniakowym wysokiego odsetka dużych komórek B CD20+. Całkowity odsetek uzyskiwanych odpowiedzi po R-CHOP wynosi 80%, w tym CR na poziomie 44% i PR 36%, z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącą około 2 lat i 2-letnim OS wynoszącym 62% [132].

Wyniki leczenia chorych na AITL nie są dobre; odsetek uzyskiwanych CR wynosi około 50%, ale nawroty są częste [36, 45, 123]. Mediana czasu przeżycia nie przekracza

3 lat, odsetek 5-letniego OS wynosi około 30–35%, w tym 44% w grupie niskiego i 24% w grupie wysokiego ryzyka [36]. Większość chorych umiera z powodu progresji choroby zasadniczej lub powikłań infekcyjnych.

2.14.7.6. Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny

Klasyfikacja WHO z 2016 roku wyróżnia 3 podtypy ALCL, w tym 2 postaci systemowe (ALCL ALK+ i ALCL ALK-) oraz pierwotny skórny ALCL (C-ALCL, *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*) [4]. Około 60% ALCL stanowią postaci ALK+, mające lepsze rokowanie niż postaci ALK-, które z kolei rokują korzystniej niż PTCL, NOS [40, 45]. Molekularnym markerem ALCL ALK+ jest translokacja t(2;5) prowadząca do przeniesienia genu kodującego kinazę chłoniaka anaplastycznego (*ALK, anaplastic lymphoma kinase*) z chromosomu 2. w okolicę genu dla nukleofozminy (*NPM, nucleophosmin*) w obrębie chromosomu 5., z powstaniem białka hybrydowego (NPM-ALK) z aktywnością kinazy tyrozynowej. Obecność białka hybrydowego można wykazać za pomocą przeciwciał anti-ALK. Utkanie chłoniaka tworzą duże, polimorficzne komórki naciekające zatoki węzła, o różnokształtnych jądrach i wyraźnych jąderkach. Charakterystyczna jest obecność licznych granulocytów i makrofagów. Komórki chłoniakowe często przypominają komórki Reed-Sternberga i Hodgkina, choć nierzadko mogą imitować także komórki czerniaka lub nowotworów nabłonkowych. Niekiedy odsetek komórek chłoniakowych jest bardzo niewielki, a w obrazie histopatologicznym dominuje obecność licznych histiocytoz. Te przypadki wymagają różnicowania z klasyczną postacią HL ubogą w limfocyty, histiocytozą i z innymi nowotworami. Charakterystyczną cechą komórek ALCL, choć niespecyficzną, jest obecność na ich powierzchni antygenu CD30 (*Ki-1*). W większości przypadków komórki te charakteryzuje także występowanie innych markerów aktywacyjnych limfocytów T, w tym CD25, CD71 i CD45. W około 50% przypadków stwierdza się też ekspresję antygenów grupowych krwi klasy H i Y, wykrywanych za pomocą przeciwciała monoklonalnego BNH9. Postaci układowe charakteryzuje obecność antygenu EMA (*epithelial membrane antigen*) na komórkach chłoniakowych, którego nie stwierdza się w C-ALCL. W tych ostatnich charakterystyczna jest natomiast ekspresja antygenu CLA (*cutaneous lymphocyte antigen*) [3].

W przeciwieństwie do C-ALCL, występującej głównie u starszych osób, ALCL ALK+ stwierdza się u osób młodych (mediana 30 lat, z przewagą mężczyzn) lub w średnim wieku (ALK-) [40]. Postaci układowe przebiegają z objawami ogólnymi choroby (75%), uogólnioną limfadenopatią i zajęciem okolic pozawęzłowych, w tym skóry (20%), kości i tkanek miękkich (17%). Mimo to większość chorych na ALCL ALK+ ma dobre rokowanie według IPI ze względu na młody wiek, dobry stan ogólny i prawidłowe wartości LDH. Do rzadkości należy zajęcie szpiku kostnego i krwi obwodowej. Rokowanie w postaciach ALK+ jest nie tylko lepsze niż w ALK-, ale także lepsze niż adjustowane do IPI rokowanie w chłoniakach rozlanych z dużych komórek B [40, 45, 133]. Chemioterapia 6–8 cyklami według programu CHOP-21 dni umożliwia uzyskanie remisji choroby u około 80% pacjentów. Dlatego standardem postępowania w ALCL ALK+ jest odstępianie od auto-HSCT jako konsolidacji pierwszej linii leczenia i pozostawienie tej opcji jedynie w przypadku nawrotów po uprzednim zastosowaniu drugiej linii leczenia na podstawie schematów zawierających BV i/lub związku platyny [45, 65]. Leczenie postaci ALK- powinno przebiegać według strategii przyjętej dla innych podtypów T/NK-NHLK.

Rzadka odmiana ALCL ALK(-) gruczołu piersiowego po wszczepieniu implantów ma zwykle łagodny przebieg (postać wysiękowa) i wymaga jedynie ich usunięcia; w każdym takim przypadku należy wykluczyć obecność miejscowego naciekania i/lub choroby układowej wymagających leczenia systemowego [4, 134, 135].

Przypadki C-ALCL charakteryzują się łagodnym przebiegiem z 10-letnim odsetkiem przeżyć przekraczającym 90% [5]. W leczeniu pojedynczych zmian można zastosować wycięcie chirurgiczne lub radioterapię. W przypadku mnogich zmian skórnych stosuje się niskie dawki metotreksatu lub radioterapię. W przypadku braku skuteczności takiej terapii zaleca się systemowe leczenie pochodnymi retinoidów lub beksaroten. Ostatnie doniesienia wskazują na skuteczność brentuksymabu wedotinu w leczeniu przypadków nawrotowych [5].

Piśmiennictwo

1. Tsukasaki K., Hermine O., Bazarbachi A. i wsp. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 453–459.
2. Tse E., Kwong Y.L. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas. *J. Hematol. Oncol.* 2017; 10: 85.
3. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Wyd. 4. IARC, Lyon 2008.
4. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri A.S. i wsp. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–2390.
5. Willemze R., Hodak E., Zinzani P.L. i wsp. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (supl. 6): vi149–vi154.
6. Suzuki R., Takeuchi K., Ohshima K. i wsp. Extranodal NK/T-cell lymphoma: diagnosis and treatment cues. *Hematol. Oncol.* 2008; 26: 66–72.
7. de Leval L., Gaulard P. Pathology and biology of peripheral T-cell lymphomas. *Histopathology* 2011; 58: 49–68.
8. Vose J., Armitage J., Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4124–4130.
9. Gaulard P., de Leval L. Pathology of peripheral T-cell lymphomas: where do we stand? *Semin. Hematol.* 2014; 51: 5–16.
10. Tse E., Kwong Y.L. Diagnosis and management of extranodal NK/T cell lymphoma nasal type. *Expert Rev. Hematol.* 2016; 9: 861–871.
11. Coiffier B., Brousse N., Peuchmaur M. i wsp. Peripheral T-cell lymphomas have a worse prognosis than B-cell lymphomas: a prospective study of 361 immunophenotyped patients treated with the LNH-84 regimen. The GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes Aggressives). *Ann. Oncol.* 1990; 1: 45–50.
12. Sakata K., Fuwa N., Kodaira T. i wsp. Analyses of dose-response in radiotherapy for patients with mature T/NK-cell lymphomas according to the WHO classification. *Radiother. Oncol.* 2006; 79: 179–184.
13. Pedersen M.B., Hamilton-Dutoit S.J., Bendix K. i wsp. Evaluation of clinical trial eligibility and prognostic indices in a population-based cohort of systemic peripheral T-cell lymphomas from the Danish Lymphoma Registry. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: 120–128.
14. d'Amore F., Gaulard P., Trümper L. i wsp. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (supl. 5): v108–v115.
15. Asano N., Susuki R., Kagami Y. i wsp. Clinicopathologic and prognostic significance of cytotoxic molecule expression in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29: 1284–1293.

16. de Leval L., Rickman D.S., Thielen C. i wsp. The gene expression profile of nodal peripheral T-cell lymphoma demonstrates a molecular link between angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and follicular helper T (TFH) cells. *Blood* 2007; 109: 4952–4963.
17. Iqbal J., Weisenburger D.D., Greiner T.C. i wsp. Molecular signatures to improve diagnosis in peripheral T-cell lymphoma and prognostication in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood* 2010; 115: 1026–1036.
18. 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.
19. 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.
20. Meignan M., Gallamini A., Meignan M. i wsp. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2009; 50: 1257–1260.
21. 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.
22. 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.
23. Chan W.K., Au W.Y., Wong C.Y. i wsp. Metabolic activity measured by F-18 FDG PET in natural killer-cell lymphoma compared to aggressive B- and T-cell lymphomas. *Clin. Nucl. Med.* 2010; 35: 571–575.
24. Kwong Y.L., Anderson B.O., Advani R. i wsp. Management of T-cell and natural-killer-cell neoplasms in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1093–1101.
25. Zhou X., Lu K., Geng L. i wsp. Utility of PET/CT in the diagnosis and staging of extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e258.
26. Tse E., Kwong Y.L. How I treat NK/T-cell lymphomas. *Blood* 2013; 121: 4997–5005.
27. Moon S.H., Cho S.K., Kim W.S. i wsp. The role of 18F-FDG PET/CT for initial staging of nasal type natural killer/T-cell lymphoma: a comparison with conventional staging methods. *J. Nucl. Med.* 2013; 54: 1039–1044.
28. Tsukamoto N., Kojima M., Hasegawa M. i wsp. The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET) and a comparison of (18)F-FDG-pet with (67)gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. *Cancer* 2007; 110: 652–659.
29. Khong P.L., Pang C.B., Liang R. i wsp. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in mature T-cell and natural killer cell malignancies. *Ann. Hematol.* 2008; 87: 613–621.
30. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 987–994.
31. Suzumiya J., Ohshima K., Tamura K. i wsp. The International Prognostic Index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 715–721.
32. Weisenburger D.D., Savage K.J., Harris N.L. i wsp. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011; 117: 3402–3408.
33. Gutierrez-Garcia G., García-Herrera A., Cardesa T. i wsp. Comparison of four prognostic scores in peripheral T-cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 397–404.
34. Gallamini A., Stelitano C., Calvi R. i wsp. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004; 103: 2474–2479.
35. Went P., Agostinelli C., Gallamini A. i wsp. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2472–2479.

36. Federico M., Rudiger T., Bellei M. i wsp. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 240–246.
37. Ellin F., Landström J., Jerkeman M. i wsp. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood* 2014; 124: 1570–1577.
38. d'Amore F., Relander T., Lauritzen G.F. i wsp. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3093–3099.
39. Suzuki R., Yamaguchi M., Izutsu K. i wsp. Prospective measurement of Epstein-Barr virus-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood* 2011; 118: 6018–6022.
40. Savage K.J., Harris N.L., Vose J.M. i wsp. ALK– anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2008; 111: 5496–5504.
41. Escalon M.P., Liu N.S., Yang Y. i wsp. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2005; 103: 2091–2098.
42. Simon A., Peoch M., Casassus P. i wsp. Upfront VIP-reinforced-ABVD (VIP-rABVD) is not superior to CHOP/21 in newly diagnosed peripheral T cell lymphoma. Results of the randomized phase III trial GOELAMS-LTP95. *Br. J. Haematol.* 2010; 151: 159–166.
43. Pfreundschuh M., Trümper 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.
44. Pfreundschuh M., Trümper L., Kloess M. i wsp. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104: 626–633.
45. Schmitz N., Trümper L., Ziepert M. i wsp. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010; 116: 3418–3425.
46. Mercadal S., Briones J., Xicoy B. i wsp. Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 958–963.
47. Reimer P., Rüdiger T., Geissinger E. i wsp. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 106–113.
48. Rodríguez J., Conde E., Gutiérrez A. i wsp. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from The Gel-Tamo Study Group. *Eur. J. Haematol.* 2007; 79: 32–38.
49. Corradini P., Vitolo U., Rambaldi A. i wsp. Intensified chemo-immunotherapy with or without stem cell transplantation in newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma. *Leukemia* 2014; 28: 1885–1891.
50. Zinzani P.L. High-dose therapy and stem cell transplantation. *Semin. Hematol.* 2010; 47 (supl. 1): S15–S17.
51. Feyler S., Prince H.M., Pearce R. i wsp. The role of high-dose therapy and stem cell rescue in the management of T-cell malignant lymphomas: a BSBMT and ABMTRR study. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40: 443–450.
52. Mehta N., Maragulia J.C., Moskowitz A. i wsp. A retrospective analysis of peripheral T-cell lymphoma treated with the intention to transplant in the first remission. *Clin/Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013; 13: 664–670.
53. O'Connor O.A., Horwitz S., Hamlin P. i wsp. Phase II-II study of two different doses and schedules of pralatrexate, a high-affinity substrate for the reduced folate carrier, in patients with relapsed

- or refractory lymphoma reveals marked activity in T-cell malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4357–4364.
54. O'Connor O.A., Pro B., Pinter-Brown L. i wsp. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1182–1189.
 55. Coiffier B., Pro B., Prince H.M. i wsp. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 631–636.
 56. Piekarczyk R.L., Frye R., Prince H.M. i wsp. Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2011; 117: 5827–5834.
 57. Dupuis J., Morschhauser F., Ghesquières H. i wsp. Combination of romidepsin with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma: a non-randomised, phase 1b/2 study. *Lancet Haematol.* 2015; 2: e160–e165.
 58. Duvic M., Dummer R., Becker J.C. i wsp. Panobinostat activity in both bexarotene-exposed and naive patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Eur. J. Cancer* 2013; 49: 386–394.
 59. Pro B., Advani R., Brice P. i wsp. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2190–2196.
 60. Fanale M.A., Shustov A.R., Forero Torres A. i wsp. Brentuximab vedotin administered concurrently with multi-agent chemotherapy as frontline treatment of ALCL and other CD30-positive mature T-cell and NK-cell lymphomas. *Blood* 2012; 120: 60.
 61. Younes A., Nancy L., Bartlett M.D. i wsp. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1812–1821.
 62. Zinzani P.L., Venturini F., Stefoni V. i wsp. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 860–863.
 63. Damaj G., Gressin R., Bouabdallah K. i wsp. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 104–110.
 64. Zhang X.M., Li Y.X., Wang W.H. i wsp. Survival advantage with the addition of radiation therapy to chemotherapy in early stage peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85: 1051–1056.
 65. Zhang X.M., Li Y.X., Wang W.H. i wsp. Favorable outcome with doxorubicin-based chemotherapy and radiotherapy for adult patients with early stage primary systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Eur. J. Haematol.* 2013; 90: 195–201.
 66. 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.
 67. McMillan A., Ardesna K.M., Cwynarski K. i wsp. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in Haematology. *Br. J. Haematol.* 2013; 163: 168–181.
 68. Forero-Torres A., Leonard J.P., Younes A. i wsp. A Phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2009; 146: 171–179.
 69. Smith S.M., Burns L.J., van Besien K. i wsp. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 3100–3109.
 70. 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.
 71. Armitage J.O. The evolving role of autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of patients with lymphoma. *Curr. Hematol. Rep.* 2003; 2: 363–365.
 72. 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.

73. Lowry L., Smith P., Qian W. i wsp. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother. Oncol.* 2011; 100: 86–92.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Ardeszna 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.
82. 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.
83. 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.
84. Rezvani A.R., Storer B., Maris M. i wsp. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 211–217.
85. 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.
86. Sirvent A., Dhedin N., Michallet M. i wsp. Low nonrelapse 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.
87. 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.
88. Bacher U., Klyuchnikov E., Le-Rademacher J. i wsp. Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? *Blood* 2012; 120: 4256–4262.
89. 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.
90. Corradini P., Doderio A., Farina L. i wsp. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lympho-

- mas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia* 2007; 21: 2316–2323.
91. Corradini P., Dodero A., Zallio F. i wsp. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2172–2176.
 92. Dodero A., Spina F., Nami F. i wsp. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. *Leukemia* 2012; 26: 520–526.
 93. Kim S.W., Tanimoto T.E., Hirobayashi N. i wsp. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. *Blood* 2006; 108: 382–389.
 94. 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.
 95. 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.
 96. Sallah S., Wan J.Y., Nguyen N.P. Treatment of refractory T-cell malignancies using gemcitabine. *Br. J. Haematol.* 2001; 113: 185–187.
 97. Dueck G., Chua N., Prasad A. i wsp. Interim report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide for T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2010; 116: 4541–4548.
 98. O'Connor O.A., Horwitz S., Masszi T. i wsp. Belinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results of the pivotal phase II BELIEF (CLN-19) Study. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 2492–2499.
 99. Zhou Z., Li X., Chen C. i wsp. Effectiveness of gemcitabine, pegaspargase, cisplatin, and dexamethasone (DDGP) combination chemotherapy in the treatment of relapsed/refractory extranodal NK/T cell lymphoma: a retrospective study of 17 patients. *Ann. Hematol.* 2014; 93: 1889–1894.
 100. Mahadevan D., Unger J.M., Spier C.M. i wsp. Phase 2 trial of combined cisplatin, etoposide, gemcitabine, and methylprednisolone (PEGS) in peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Study S0350. *Cancer* 2013; 119: 371–379.
 101. Gambacorti-Passerini C., Messa C., Pogliani E.M. Crizotinib in anaplastic large-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 775–776.
 102. Mosse Y.P., Lim M.S., Voss S.D. i wsp. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 472–480.
 103. Friedberg J.W., Mahadevan D., Cebula E. i wsp. Phase II study of alisertib, a selective Aurora A kinase inhibitor, in relapsed and refractory aggressive B- and T-cell non-Hodgkin lymphomas. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 44–50.
 104. Sonnen R., Schmidt W.P., Muller-Hermelink H.K., Schmitz N. The International Prognostic Index determines the outcome of patients with nodal mature T-cell lymphomas. *Br. J. Haematol.* 2005; 129: 366–372.
 105. Tsukasaki K., Utsunomiya A., Fukuda H. i wsp. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5458–5464.
 106. Huang M.J., Jiang Y., Liu W.P. i wsp. Early or up-front radiotherapy improved survival of localized extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the upper aerodigestive tract. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70: 166–174.
 107. Bi X.W., Li Y.X., Fang H. i wsp. High-dose and extended-field intensity modulated radiation therapy for early-stage NK/T-cell lymphoma of Waldeyer's ring: dosimetric analysis and clinical outcome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 87: 1086–1093.

108. Yamaguchi M., Tobinai K., Oguchi M. i wsp. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5594–5600.
109. Kim S.J., Kim K., Kim B.S. i wsp. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6027–6032.
110. Tse E., Kwong Y.L. Management of advanced NK/T-cell lymphoma. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2014; 9: 233–242.
111. Jaccard A., Petit B., Girault S. i wsp. L-asparaginase-based treatment of 15 western patients with extranodal NK/T-cell lymphoma and leukemia and a review of the literature. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 110–116.
112. Kwong Y.L., Kim W.S., Lim S.T. i wsp. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. *Blood* 2012; 120: 2973–2980.
113. Jaccard A., Gachard N., Marin B. i wsp. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood* 2011; 117: 1834–1839.
114. Kim W.S., Song S.Y., Ahn Y.C. i wsp. CHOP followed by involved field radiation: is it optimal for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma? *Ann. Oncol.* 2001; 12: 349–352.
115. Yang L., Liu H., Xu X.H. i wsp. Retrospective study of modified SMILE chemotherapy for advanced-stage, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T cell lymphoma, nasal type. *Med. Oncol.* 2013; 30: 720.
116. Yamaguchi M., Tobinai K., Oguchi M. i wsp. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan clinical oncology group study JCOG0211. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 4044–4046.
117. Sieniawski M., Angamuthu N., Boyd K. i wsp. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood* 2010; 115: 3664–3670.
118. Jantunen E., Boumendil A., Finel H., i wsp. Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT. *Blood* 2013; 121: 2529–2532.
119. Ferreri A.J., Govi S., Pileri S.A. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012; 83: 283–292.
120. Falchook G.S., Vega F., Dang N.H. i wsp. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1080–1085.
121. Tanase A., Schmitz N., Stein H. i wsp. Allogeneic and autologous stem cell transplantation for hepatosplenic T-cell lymphoma: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Leukemia* 2015; 29: 686–688.
122. Voss M.H., Lunning M.A., Maragulia J.C. i wsp. Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphoma: a single institution experience. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013; 13: 8–14.
123. Mourad N., Mounier N., Brière J. i wsp. Clinical, biologic, and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. *Blood* 2008; 111: 4463–4470.
124. Kyriakou C., Canals C., Goldstone A. i wsp. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of Outcome-Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 218–224.
125. Le Guill S., Milpied N., Buzyn A. i wsp. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2264–2271.
126. Dang N.H., Pro B., Hagemeister F.B. i wsp. Phase II trial of denileukin diftitox for relapsed/refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2007; 136: 439–447.

127. Dearden C., The role of alemtuzumab in the management of T-cell malignancies. *Semin. Oncol.* 2006; 33 (supl. 5): S44–S52.
128. Foss F.M., Sjak-Shie N., Goy A. i wsp. A multicenter phase II trial to determine the safety and efficacy of combination therapy with denileukin diftitox and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone in untreated peripheral T-cell lymphoma: the CONCEPT study. *Leuk. Lymphoma* 2013; 54: 1373–1379.
129. Gallamini A., Zaja F., Patti C. i wsp. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood* 2007; 110: 2316–2323.
130. Kim J.G., Sohn S.K., Chae Y.S. i wsp. Alemtuzumab plus CHOP as front-line chemotherapy for patients with peripheral T-cell lymphomas: a phase II study. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2007; 60: 129–134.
131. Zinzani P.L., Musuraca G., Tani M. i wsp. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4293–4297.
132. Delfau-Larue M.H., de Leval L., Joly B. i wsp. Targeting intratumoral B cells with rituximab in addition to CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. A clinicobiological study of the GELA. *Haematologica* 2012; 97: 1594–1602.
133. Sibon D., Fournier M., Brière J. i wsp. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3939–3946.
134. Clemens M.W., Medeiros L.J., Butler C.E. i wsp. Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 160–168.
135. Laurent C., Delas A., Gaulard P. i wsp. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann. Oncol.* 2016; 27: 306–314.