

# Rzadkie postacie chłoniaków T-komórkowych – aktualne postępowanie

## Rare subtypes of T-cell lymphoma – what's changed

### Article history:

Received: 21.07.2019

Accepted: 31.07.2019

Ewa Chmielowska\*

Specjalistyczny Szpital Onkologiczny NU-MED,  
Dział Onkologii Klinicznej  
Tomaszów Mazowiecki, Polska

### Streszczenie

Chłoniaki T-komórkowe stanowią ok. 10% chłoniaków nieziarnicznych. Obserwuje się zależność terytorialną występowania podtypów chłoniaków T w Europie, Stanach Zjednoczonych i Azji. Najczęstszym na świecie jest obwodowy chłoniak T (PTCL), w USA częściej niż w innych regionach występuje anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy (ALCL), a w Azji chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL). W Europie spotykamy częściej chłoniaka angioimmunoblastycznego (AITL). Do bardzo rzadkich o specyficznym przebiegu zalicza się chłoniaka T z enteropatią (EATL), chłoniaka wątrobowosledzionowego (HSTL) czy wreszcie białaczki: z ziarnistych limfocytów, prolifimfocytową, agresywną NK, ATLL. Osobną grupą są chłoniaki pierwotnie skórne: ziarniniak grzybiasty (MF) czy choroba Sezary'ego (SS). Zalecenia europejskie i polskie nie były aktualizowane od 2015 roku. Dostępne są zalecenia NCCN z 2019 roku obejmujące zmiany terapii dla chłoniaków CD30+. W zakresie leczenia ENKTCL należy korzystać także z aktualnych zaleceń azjatyckich. Choć schemat CHOP, stanowiący do niedawna terapię standardową, pozostaje jedną z opcji terapeutycznych, nie jest już ani jedyną ani zawsze rekomendowaną opcją pierwszej linii. Postępowanie jest zależne od podtypu chłoniaka, zaawansowania, a także od stanu pacjenta, jego schorzeń współistniejących. Niejasne jest miejsce autotransplantacji i allotransplantacji w leczeniu tych schorzeń, zwłaszcza jeśli rozważamy leczenie niepowodzeń, w tym kolejnych nawrotów.

### Abstract

T-cell lymphomas are a heterogenous group of rare entities accounting for 10% of non Hodgkin lymphomas. The frequency of the most common subtype of PTCL varies geographically. In Europe 80% is nodal subtype, including 28% of AITL, ALCL ALK+ is more common in North America, NK cell and EBV associated neoplasms in East Asia. Very rare T-lymphoma with enteropathy (EATL), HSTL hepatosplenic lymphoma, or different types of leukemia: with granular lymphocytes, prolymphocytic, aggressive NK, ATLL have differing clinical features. Primary cutaneous lymphoma are separate group. European and Polish recommendations have not been updated since 2015. NCCN recommendations of the year 2019 include changes of therapy for CD30+ lymphomas. The current Asian recommendations should also be used for ENKTCL treatment. Recent standard therapy, the CHOP scheme, remains only as option of therapy. Therapeutic decision depends on the subtype of lymphoma, stage, prognostic index and on the condition of the patient, his co-existing diseases. There is no clear role of autotransplantation and allotransplantation in the treatment especially of relapse and subsequent recurrences.

© 2019 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine. Published by Sciendo. All rights reserved.

### Słowa kluczowe:

chłoniaki T-komórkowe, brentuksymab vedotin, inhibitory HIDAC, chemioradioterapia

### Keywords:

T-cell lymphoma, brentuximab vedotin, HIDAC inhibitors, chemioradiotherapy

## Wprowadzenie

Chłoniaki T-komórkowe stanowią ok. 10% chłoniaków nieziarnicznych, wśród nich wyróżniamy postaci węzłowe, białaczkowe oraz chłoniaki pierwotnie skórne. Częstość występowania poszczególnych podtypów jest zależna geograficznie oraz etnicznie, obserwuje się także związek występowania chłoniaków z endemicznymi zakażeniami wirusowymi HTLV-1 oraz wirusem Epsteina-Barr (EBV) czy HHV6B. Wirus HTLV-1 jest identyfikowany w całej grupie białaczek limfatycznych dorosłych (*adult T-cell leukemia/lymphoma* – ATLL). Zaliczamy do nich poza postacią klasyczną; (i) postać tłącą się (*smoldering ATLL*), która charakteryzuje się małą liczbą krążących komórek leukemicznych bez zajęcia węzłów chłonnych, (ii) węzłową (*lymphoma ATLL*), która charakteryzuje się nieobecnością komórek białaczkowych w krwi

obwodowej oraz (iii) przewlekłą (*chronic ATLL*) [1, 2]. Wirus EBV jest uważany za czynnik indukujący chłoniaki NK (*natural killer T-cell lymphoma* – NKTL) niezależnie od podtypu. Klonalne formy wirusa występują zarówno w chłoniakach pozawęzłowych (*extranodal natural killer T-cell lymphoma* – ENKTCL), jak i w białaczce NK o bardzo agresywnym przebiegu. Wirus EBV może również wspomagać transformację subpopulacji limfocytów pomocniczych grudkowych (Tfh) w limfadenopatii angioimmunoblastycznej (*angioimmunoblastic T-cell lymphoma* – AITL). Wirus HHV6B jest wykrywany w połowie przypadków AITL i, mimo iż jego rola w patogenezie jest niejasna, moduluje funkcje cytokin i błonowych receptorów [1-3]. To, co uznamy za rzadkie postaci chłoniaków T-komórkowych zależy od regionu czy kontynentu [1, 2]. W Europie najczęściej występują chłoniaki węzłowe T-komórkowe (*peripheral T-cell lymphoma* – PTCL), stanowiąc

\* Corresponding author: Ewa Chmielowska, Specjalistyczny Szpital Onkologiczny NU-MED, Dział Onkologii Klinicznej, ul. Jana Pawła 35, 92-700 Tomaszów Mazowiecki, tel.: 447868160, e-mail: [ewa.chmielowska@nu-med.pl](mailto:ewa.chmielowska@nu-med.pl)

80% wszystkich chłoniaków T. Wśród nich dominują chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (*peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified* – PTCL-NOS) – 34%, AITL – 28%, natomiast chłoniaki anaplastyczne wielkokomórkowe (*anaplastic large cell lymphoma* – ALCL) zarówno ALK dodatnie (6%), jak i ALK ujemne (9%) są rzadko rozpoznawane. Podobnie rzadko rozpoznajemy chłoniaka T-komórkowego związanego z enteropatią (*enteropathy associated T-cell lymphoma* – EATL) – 9,1% czy guzy typu nosowego (*extranodal NK/T-cell lymphoma* – ENKTCL) – 2%. Do ultra rzadkich postaci zaliczamy chłoniaka wątrobowo-śledzionowego (*hepatosplenic T-cell lymphoma* – HSTCL) oraz od niedawna rozpoznawane MEITL (*monomorphic epitheliotropic T-cell lymphoma*) oraz chłoniaka zależnego od Tfh (*Tfh related lymphoma*) czy wreszcie chłoniaka BIA-ALCL (*breast implant associated ALCL*) [1, 2]. Kolejno przedstawiono graficznie podział i główne podtypy chłoniaków T-komórkowych (Tab. I) oraz częstość występowania poszczególnych jednostek w obrębie Europy (Tab. II). Diagnostyka zawsze zawiera 2 elementy, zaawansowanie choroby oraz ocenę histopatologiczną i molekularną. Ocena stopnia zaawansowania zawiera te same elementy, co diagnostyka pozostałych chłoniaków, ze szczególnym zwróceniem uwagi na skrining dla zakażeń wirusowych oraz z rozszerzonymi wskazaniem do badania płynu mózgowo-rdzeniowego i rezonansu mózgu. Diagnostyka patomorfologiczna i cytometryczna jest kluczowym elementem wyjściowej oceny, determinuje rokowanie oraz wybór terapii. W tej grupie niezbędnym elementem przed rozpoczęciem leczenia jest korelacja obrazu klinicznego, morfologii zmian, immunohistochemii, cytometrii

przepliwowej oraz badań cytogenetycznych i biologii molekularnej. W tabeli III przedstawiono podstawowe wymagania dla diagnostyki patomorfologicznej, a w tabeli IV biologiczne czynniki rokownicze wg aktualnego stanu wiedzy [4, 5]. Uwzględniając występowanie dużej liczby ognisk pozawęzłowych w chłoniakach T-komórkowych, rekomenduje się wykorzystanie badania PET TK przed rozpoczęciem leczenia w celu precyzyjnego ustalenia stopnia zaawansowania [3, 4]. Aktualnie istnieje kilka indeksów prognostycznych IPI, PIT, PIT zmodyfikowany oraz T cell score (Tab. V). Trzyletnie przeżycia w grupie 0 wynoszą 62-76%, w rokowaniu pośrednim ok. 40%, a przy niekorzystnym rokowaniu 11-18% [2, 6]. Pomimo tego, że postępowanie lecznicze nie zapewnia wyników, jakie uzyskujemy zwłaszcza w niektórych typach chłoniaków B-komórkowych, ulega w ostatnich latach zmianom powodującym powolną poprawę efektów leczenia. Omówione zostanie aktualne postępowanie w nosowym typie chłoniaków NK, agresywnej białaczce NK, BIA-ALCL oraz chłoniakach CD30+, a także w postaciach obejmujących głównie jamę brzuszną: EATL/ MEITL, HSTCL.

## Postępowanie w chłoniakach rzadkich

Chłoniaki NK typu nosowego to choroba o bardzo charakterystycznym obrazie klinicznym, mogącym jednak sugerować raka lub czerniaka obszaru głowy i szyi. Aktualne postępowanie zawiera 2 zasadnicze różnice w stosunku do wcześniejszej praktyki. Nie stosujemy w tym schorzeniu antracyklin, a przede wszystkim asparaginazę lub pochodne platyny, 2. zmiana polega na jednoczasowej

**Tabela I. Główne typy chłoniaków T-komórkowych wg klasyfikacji WHO**  
**Table I. Main types of T-cell lymphoma according to WHO classification**

Węzłowe	Pozawęzłowe	Białaczkowe	Pierwotnie skórne
PTCL-NOS	EATL	ATLL-HTLV-1	MF/SS
ALCL ALK +/ALK-/BIA-ALCL	MEITL (EATL typ 2)	agresywna białaczka z komórek NK	ALCL
AITL	ENKTCL	PLL	LyP
	HSTCL	LGLL	CD8+
	Chłoniak z komórek T tkanki podskórnej, typu zapalenia tkanki podskórnej		

PTCL-NOS – chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone, ALCL – anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy ALK dodatni, ALK ujemny lub zależny od implantu piersiowego, AITL – angioimmunoblastyczna limfadenopatia, EATL – pleomorficzny związany z enteropatią chłoniak T, MEITL – monomorficzny epiteliotropowy chłoniak jelita ( dawniej jako EATL typu 2), HSTCL – wątrobowośledzionowy chłoniak T, ATLL-HTLV-1 – białaczka dorosłych związana z wirusem HTLV-1, PLL – białaczka prolimfocytowa, LGLL – białaczka dużych ziarnistych limfocytów, MF – ziarniak grzybiasty, SS – zespół Sezay/rego, ALCL – anaplastyczny wielkokomórkowy chłoniak skóry, LyP – lymphomatoid papulosis, CD8+ – pierwotny chłoniak skóry

**Tabela II. Częstość występowania głównych podtypów PTCL węzłowych w Europie**  
**Table II. Incidence main T cell nodal subtypes in Europe**

Podtyp	Częstotliwość (%)
PTCL-NOS	25,9
AITL	18,5
ALCL ALK+	6,6
ALCL ALK-	5,5
ENKTCL	10,4
Chłoniak z komórek T związany z enteropatią	4,7
HSTCL	1,4

**Tabela III. Aktualne standardy diagnostyki patomorfologicznej**  
**Table III. Current standards of pathomorphological diagnosis**

Podstawowa diagnostyka	Badania szczegółowe
Blok parafinowy:	EBER ISH-NK i AITL
CD20, CD3, CD4, CD8	CD16, CD56, CD57-NK
Ki67	cytotoksyczna proteina-NK i PTCL-NOS
CD2, CD5, CD7, CD43	Beta F1 TCR gamma delta
	Cd10, BCL-6, PD1, CXCL13-AITL
Cytometria przepływową:	CD30, Cd15, ALK1, EMA-ALCL
CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD16, CD25, CD26, CD14, CD45, CD52, CD56, CD57, CD94	
TCR beta i gamma	CD103-EATCL
	CD1aCD43, TdT-T limfoblastyczna
Badanie genetyczne klonalności TCR	TCL-1, FoxP3, Cd25-ATLL, prolifocytarna TLL

Na podstawie MD Anderson Cancer Center Practice Algorithms

**Tabela IV. Biologiczne czynniki prognostyczne [5]**  
**Table IV. Biological prognostic factors [5]**

Niekorzystne	Korzystne	Znaczenie niejednoznaczne
p53	NK-kB	CXCR3
Ki67	CCR3	
BCL-2, BCL-XL	AKL-1	
CD26	TCR BF1	
EBV+		
MDR		
CCND2		
PRDM1		
TCR delta1		

**Tabela V. Obecnie stosowane indeksy prognostyczne dla chłoniaków T-komórkowych**  
**Table V. Currently used prognostic indexes for T-cell lymphoma**

System prognostyczny	Czynniki ryzyka – punkt za każdy czynnik
Międzynarodowy IPI	Wiek > 60 lat, III/IV, LDH wysokie, PS > 2, > 1 ognisko pozawęzłowe
Prognostyczny PIT (PTCL-NOS)	Wiek > 60 lat, podwyższone LDH, PS > 2, zajęcie szpiku
Zmodyfikowany PIT (mPIT)	Wiek > 60, podwyższone LDH, PS > 2, Ki67 > 80%
T cell score	Poziom albumin, PS > 2, zaawansowanie, liczba neutrofilii

chemioradioterapii, gdy proces jest zaawansowany loco regionalnie [7-9]. Tak prowadzone postępowanie pozwala na uzyskanie 60-80% odpowiedzi na leczenie oraz 80 % 2-letniego czasu do progresji. Tabela VI przedstawia schematy leczenia SMILE oraz DeVIC, ponadto są stosowane: GELOX z gemcytabiną i oksaliplatiną, AspMetDex oparty o asparaginę i metotreksat. Jest wymagana wysoka dawka radioterapii > 50 Gy/g. W przypadku guzów powyżej 7,5 cm należy zastosować chemioterapię indukcyjną 1-2 cykle, aby zastosowane pole napromieniane było jak najmniejsze, celem ograniczenia toksyczności leczenia. Radioterapia obejmuje zarówno guz, jak i okoliczne węzły chłonne. Możliwość ominięcia radioterapii w przypadku uzyskania całkowitej remisji po chemioterapii (badanie PET TK) nie jest polecane z uwagi na brak danych o ryzyku wznowy w tej grupie chorych [7-9]. Techniki kojarzenia chemio- i radioterapii

są rekomendowane we wszystkich ograniczonych postaciach PTCL-NOS i ALCL ALK ujemnych. Należy wyraźnie podkreślić, że obecnie ze względu na brak korzyści klinicznej nie zaleca się stosowania antracyklin w leczeniu tego typu chłoniaka. Jest to postępowanie suboptymalne. Z uwagi na wygodę stosowania oraz tolerancję leczenia forma pegylowanej asparaginazy jest obecnie preferowana, zwłaszcza w krajach, gdzie ten typ chłoniaka występuje częściej (Korea, Japonia, Chiny) [7-9]. W chorobie rozsianej stosujemy leczenie systemowe, zarówno w przypadku nawrotu po leczeniu choroby ograniczonej, jak i pierwotnie uogólnionej. Rekomenduje się połączenie metotreksatu z asparaginazą, schemat SMILE w leczeniu chorych w gorszym stanie ogólnym nie jest zalecany z uwagi na 7-10% śmiertelność zależną od leczenia. W chorobie zaawansowanej uzyskujemy odpowiedź u połowy chorych,

w tej grupie należy rozważyć zastosowanie konsolidującego przeszczepienia komórek macierzystych [7-9]. Szczególne nadzieje budzą w tej grupie rozrostów badania nad inhibitorami punktu kontrolnego oraz anty-PD1. W badaniu fazy IB z wykorzystaniem pembrolizumabu podawanego w dawce 100 mg co 14 dni uzyskano 2 całkowite remisje oraz 2 częściowe przy całkowitej eradykacji wirusa EB [10]. W leczeniu białaczek NK stosuje się przede wszystkim wysokie dawki asparaginazy z następową allogeniczną transplantacją szpiku, ale odsetek chorych, u których uzyskuje się długotrwałe przeżycie jest bardzo niski. Natomiast długotrwały czas do progresji i czas przeżycia możemy uzyskać w grupie chłoniaków wielkokomórkowych, zwłaszcza ALK dodatnich. Już dołączenie etopozydu do klasycznego schematu CHOP (CHOEP), szczególnie w grupie młodych dorosłych wiąże się z ewidentnym klinicznym benefitem [11]. Strategie autologicznej konsolidacji są przewidziane dla choroby odpornej i nawrotowej. Prowadzenie pacjentów powyżej 60. roku życia z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (wysokie LDH czy obecne ogniska pozawązłowe) wymaga zbalansowania potrzeby agresywnej terapii i bezpieczeństwa pacjenta. Chłoniaki ALK ujemne są wskazaniem do zastosowania schematu CHOEP (CHOEP vs CHOP EFS 75,4% vs 51%;  $p = 0,003$ ) i konsolidacji autologicznej w 1. remisji w grupie chorych w dobrym stanie ogólnym i bez przeciwwskazań [11]. Nowym standardem w leczeniu chłoniaków ALCL CD30+ jest stosowanie brentuksymabu vedotin. Brentuksymab vedotin – przeciwciało CD30 specyficzne, skoniugowane z toksyną (*monomethyl auristatin E*) w połączeniu ze schematem CHP w badaniu III fazy ECHELON-2 potwierdziło wydłużenie czasu do progresji w porównaniu ze schematem CHOP (3-letni PFS 57% vs 44%) oraz spadek o 34% całkowitej śmiertelności w porównaniu z komparatorem [12]. W przeprowadzonych dotychczas badaniach nie wykazano korelacji pomiędzy poziomem ekspresji CD30 a jakością odpowiedzi na brentuksymab vedotin. Schemat CHP w połączeniu z brentuksymabem A staje się standardem leczenia chłoniaków T CD30+, nie tylko ALCL, ale także PTCL-NOS. [12]. W listopadzie 2018 roku aprobatę uzyskał FDA dla leczenia 1. linii chłoniaków ALCL i PTCL-NOS z ekspresją CD30+. Decyzja EMA jest oczekiwana. Coraz więcej mówi się o chłoniaku ALCL piersi związanym z implantami silikonowymi, zwłaszcza wysoko teksturowanymi. Może mieć on postać wysiękową lub formę masy guzowatej. Zajęcie obustronne zdarza się w ok. 5% przypadków. Usunięcie implantu z chorej piersi jest pierwszym i podstawowym działaniem leczniczym, a dalsze postępowanie zależy od wyniku badania PET TK i ustalenia zasięgu choroby. W postaci wysiękowej niekiedy samo usunięcie protezy powoduje cofnięcie objawów. Obecnie nie zaleca się stosowania implantów wysokoteksturowanych, a nawet sugeruje się kobietom zdrowym wymianę implantów. Postaci loko regionalne są leczone z wykorzystaniem radioterapii, zwłaszcza gdy obserwujemy wyłączne zajęcie regionalnych węzłów chłonnych i piersi. W przypadku schorzeń uogólnionych stosujemy postępowanie jak w chłoniakach węzłowych ALCL ALK ujemnych [13]. Zaleca się też zgłaszanie każdego nowego zachorowania z uwagi na potrzebę poszerzenia bazy danych o tym nowo poznany schorzeniu. Agresywne chłoniaki jelitowe są kolejną grupą schorzeń, w której odstępuje się od wyłącznego stosowania schematu CHOP. U chorych, których stan biologiczny umożliwia stosowanie agresywnej chemioterapii, rekomenduje się złożony wielolekowy

cykl leczenia, gdzie kondycjonowanie schematem BEAM stanowi całość w leczeniu I linii. CHOP jest podawany w 1. dniu leczenia, w 21. dniu rozpoczynamy schemat IVE, a w 42. metotreksat (MTX) w dawce pośredniej 1500 mg/m<sup>2</sup>, IVE i MTX podajemy jeszcze 2-krotnie w dniach 49., 70., 77. oraz 98. i rozpoczynamy konsolidację. Układ leczenia przedstawia tabela VII. Nie wszystkie chłoniaki z tej grupy przebiegają w równym stopniu agresywnie, zwłaszcza MEITL może mieć przebieg powolny [14]. Podobny schemat postępowania może być zastosowany w HSTCL, bo i tu staramy się nie stosować schematu CHOP, preferujemy te z wykorzystaniem etopozydu, a w grupie odpowiadających na leczenie stosujemy jak najszybciej po uzyskaniu pierwszej odpowiedzi na leczenie transplantację allogeniczną [2, 3, 5]. W pozostałej grupie chorych czas przeżycia rzadko przekracza 12 miesięcy. Białaczka T-komórkowa dorosłych również charakteryzuje się gwałtownym przebiegiem, złą odpowiedzią na konwencjonalną chemioterapię oraz bardzo często złym wyjściowym stanem ogólnym chorych. Zastosowanie w początkowej fazie leczenia schematu CHOP-14 daje 70% odpowiedzi, ale nie chroni chorych przed szybkim nawrotem, przeszczepy autologiczne nie przynoszą chorym korzyści. Poprawę wyników leczenia można uzyskać poprzez jak najwcześniejsze zastosowanie leków przeciwtretowirusowych, jak zidovudine czy interferon alfa. Leczenie antywirusowe przynosi najlepszy efekt w ostrej postaci białaczkowej [15]. Obecnie trwają badania nad potwierdzeniem wartości mogamulizumabu, monoklonalnego przeciwciała anty-CD194 i przeciwko CCR4 (jeden z receptorów chemokin). W badaniach na populacji japońskiej wykazano odpowiedź 50% i 13,7 miesiąca czasu przeżycia w niepowodzeniu po 1. linii leczenia. W podobnym badaniu przeprowadzonym w USA wykazano przewagę mogamulizumabu nad wyborem lekarza 28% vs 8% [16]. Podobnie badania nad efektywnością lenalidomidu są w toku. Z uwagi na bardzo rzadkie występowanie ATLL rekomenduje się, aby wszyscy chorzy od początku byli objęci badaniami klinicznymi [16].

W leczeniu nawrotów choroby pojawia się coraz więcej nowych leków, co znajduje odzwierciedlenie w aktualnych zaleceniach NCCN, zaprezentowanych w skróconej wersji w tabeli VIII. Wśród nowych leków warto poświęcić chwilę na inhibitory deacetylazy histonowej, z których 2 mają rejestrację FDA do leczenia zarówno chłoniaków skóry T-komórkowych, jak i do leczenia postaci węzłowych. Romidepsyna uzyskała rejestrację w 2011 roku, a belinostat w 2014 roku. Efektywność romidepsyny w monoterapii wynosi ok. 30% odpowiedzi (RR) dla AILT, a 29% w PTCL-NOS. Belinostat wykazuje 49% RR w AILT. Dla porównania RR po zastosowaniu brentuksymabu vedotin w ALCL to 85%, w AILT 50% [17-19]. Do głównych objawów ubocznych należy zaliczyć nudności, osłabienie i wymioty. Objawy ciężkie niepożądane występują jedynie u ok. 3% pacjentów. W 1., rejestracyjnym dla romidepsyny badaniu przebadano 130 pacjentów z chłoniakami węzłowymi opornymi na wcześniejsze leczenie, uzyskując średnio 28% RR, ale podkreśla się, że 30% z grupy badanej było opornych na wszelkie inne wcześniejsze linie leczenia [18]. Do nowych badanych leków należy zaliczyć także PI3K inhibitory, leki obecnie także szeroko badane w guzach litych. Duvelisib w badaniach I fazy w grupie chłoniaków T pierwotnie węzłowych i pierwotnie skórnych wykazał 50% RR, 2. lekiem z tej grupy jest copanlisib, posiadający już rejestrację FDA do leczenia nawrotowych chłoniaków grudkowych. Kombinacje nowych cząstek,

**Tabela VI. Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chłoniaków NK**  
**Table VI. Regimens for NK-cell lymphomas**

Schemat	Leki	Dawka	Dzień cyklu
SMILE	Metotreksat	2000 mg/m <sup>2</sup>	1
	Ifosfamid	1500 mg/m <sup>2</sup>	1
	Deksametazon	40 mg	2-4
	Etopozyd	100 mg/m <sup>2</sup>	2-4
	L-asparaginaza	6000 U/m <sup>2</sup>	8, 10, 12, 14, 16, 18, 20
DeVIC	Karboplatyna	200 mg/m <sup>2</sup>	1
	Etopozyd	67 mg/m <sup>2</sup>	1-3
	Ifosfamid	1000 mg/m <sup>2</sup>	1-3
	Deksametazon	40 mg	1-3

**Tabela VII. Leczenie konsolidujące EATL i MEITL**  
**Table VII. EATL/MEITL consolidation**

Dzień 1.	Dzień 21.	Dzień 42.	Dzień 49.	Dzień 70.	Dzień 77.	Dzień 98.
CHOP	IVE: Ifosfamid 3,0 mg/m <sup>2</sup> 1-3 Epirubicyna 50 mg/m <sup>2</sup> 1x Etopozyd 200 mg/m <sup>2</sup> 1-3	ID-MTX 1500 mg/m <sup>2</sup>	IVE	ID-MTX	IVE	ID-MTX

**Tabela VIII. Leczenie nawrotowych i opornych chłoniaków T-komórkowych, postaci węzłowych wg NCCN**  
**Table VIII. Proposed by NCCN regimens for relapsed and recurrent nodal T-cell lymphoma**

	Monoterapia – I wybór	Monoterapia – pozostałe	Policheioterapia
PTCL-NOS, EATL, Tfh zależne LM	Belinostat*	Alemtuzumab	DHAP
	<i>Brentuksymab vedotin</i>	Bendamustyna	ESHAP
	Pralatreksat *	Gemcytabina	GDP
	Romidepsyna *	Lenalidomid	GemOx ICE GVD
AITL	Belinostat	Alemtuzumab	DHAP
	<i>Brentuksymab vedotin</i>	Bendamustyna	ESHAP
	Romidepsyna	Gemcytabina	GDP
		Lenalidomid Pralatreksat	GemOx ICE
ALCL	Belinostat		DHAP
	Bendamustyna		ESHAP
	Bortezomib		GDP
	<i>Brentuksymab vedotin</i>		GemOx
	Gemcytabina		ICE
	Pralatreksat		GVD
	Romidepsyna		

\*leki mające jedynie rejestrację FDA, niedopuszczone przez EMA

np. lenalidomidu i romidepsyny, w badaniu II fazy potwierdzają swoją efektywność, RR u chorych z PTCL wynosi 67% [16, 20, 21].

## Podsumowanie

Chłoniaki T-komórkowe to schorzenia rzadkie o zróżnicowanym geograficznie występowaniu podtypów. Zakażenie wirusem HTLV-1, EBV jest związane z powstawaniem tych chłoniaków. Wymagana jest precyzyjna diagnostyka z immunofenotypowaniem, aby precyzyjnie

określić podtyp chłoniaka. PET TK stanowi główne narzędzie diagnostyczne zaawansowania choroby. Schemat CHOP-21 nie jest obecnie rekomendowany jako standardowa pierwsza linia leczenia. Leczenie uwzględniające podtyp choroby jest wymagane. Choroba zlokalizowana powinna być leczona skojarzeniem chemioterapii. Portfolio leków rekomendowanych zawiera platyny, gemcytabinę, asparaginazę, bendamustynę, metotreksat. Nowe leki to przeciwciała skoniugowane jak brentuksymab vedotin czy mogalizumab, inhibitory HDAC, lenalidomid, inhibitory PI3K oraz anty PD1.

### **Wkład autorów/ Authors' contributions**

ECH – opracowanie tekstu i przygotowanie piśmiennictwa

### **Konflikt interesu/ Conflict of interest**

Nie występuje.

### **Finansowanie/ Financial support**

Nie występuje.

### **Etyka/ Ethics**

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

### **Piśmiennictwo**

#### **References**

---

- [1] Wang SS, Vose JM. Epidemiology and prognosis of T cell lymphoma. *Contemporary Hematology*, Springer, 2013:25–39
- [2] Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4124–30.
- [3] D'Amore F, Galuard P, Trupmer L, et al. Peripheral T cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v 108–15.
- [4] MD Anderson Cancer Center. Peripheral T-cell Lymphomas (PTCL) practice algorithm. 2017.
- [5] Foss FM, Zinzani PL, Vose JM, et al. Peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2011;117:6756–67.
- [6] Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004;103(7):2474–9.
- [7] Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. 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(33):5594–600.
- [8] Kwong YL, Kim WS, Lim ST, et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. *Blood* 2012;120(15):2973–80.
- [9] Jaccard A, Gachard N, Marin B, et al. GELA and GOELAMS Intergroup. 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(6):1834–9.
- [10] Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2698–704.
- [11] Schmitz N, trumper L, Ziepert M, et al. 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;116:3418–25.
- [12] Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHOLON-2): a global double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:229–40.
- [13] Mehta-Shah N, Clemens MW, Horwitz SM. How I treat breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2018;132(18):1889–1898.
- [14] Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood* 2010;115(18):3664–70.
- [15] Hodson A, Crichton S, Montoto S, et al. Use of zidovudine and interferon alfa with chemotherapy improves survival in both acute and lymphoma subtypes of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29(35):4696–701.
- [16] Phillips AA, Fields PA, Hermine O, et al, 0761-009 Study Group. Mogamulizumab versus investigator's choice of chemotherapy regimen in relapsed/refractory adult T-cell leukemia/lymphoma. *Haematologica* 2019;104(5):993–1003.
- [17] O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, et al. 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(23):2492–9.
- [18] Piekarczyk RL, Frye R, Prince HM, et al. Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2011;117(22):5827–34.
- [19] Foss F, Pro B, Miles Prince H, et al. Responses to romidepsin by line of therapy in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Cancer Med* 2017;6(1):36–44.
- [20] Horwitz SM, Koch R, Porcu P, et al. Activity of the PI3K- $\delta,\gamma$  inhibitor duvelisib in a phase 1 trial and preclinical models of T-cell lymphoma. *Blood* 2018;131(8):888–898.
- [21] Broccoli A, Argnani L, Zinzani PL. Peripheral T-cell lymphomas: Focusing on novel agents in relapsed and refractory disease. *Cancer Treat Rev* 2017;60:120–129.