

©Borgis

\*Monika Świerkowska-Czeneszew, Michał Szymczyk, Joanna Romejko-Jarosińska, Ewa Paszkiewicz-Kozik, Anna Dąbrowska-Iwanicka, Jan Walewski

## Diagnostyka i leczenie chłoniaków z obwodowych limfocytów T ze szczególnym uwzględnieniem postaci enteropatycznej (EATL)

## Diagnosis and treatment of peripheral T-cell lymphoma (PTCL) including enteropathy associated T-cell lymphoma (EATL)

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii, Warszawa  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jan Walewski

### Streszczenie

Chłoniaki z obwodowych limfocytów T stanowią grupę rzadkich i niejednorodnych pod względem przebiegu klinicznego nowotworów wywodzących się z post-grasicznych limfocytów T. 5-letnie przeżycie wynosi około 30% z wyłączeniem chłoniaków anaplastycznych ALK dodatnich i przewlekłych postaci MF, które charakteryzują się dobrym rokowaniem. Standardem leczenia pomimo niezadowalających wyników pozostaje chemioterapia CHOP. Konsolidacja za pomocą auto-HSCT w pierwszej linii jest zalecana dla chorych z 3-5 niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Choroba oporna i nawrotowa powinna być leczona chemioterapią drugiej linii z uwzględnieniem auto/allotransplantacji. Nowe leki mają ugruntowaną pozycję w leczeniu choroby odpornej i nawrotowej. Chłoniak T-komórkowy jelitowy, postać enteropatyczna jest rzadkim podtypem chłoniaków T-komórkowych o bardzo złym rokowaniu. Często współistnieje z celiakią. Intensyfikacja leczenia pierwszej linii wpływa na poprawę wyników leczenia, ale postępowanie to wymaga potwierdzenia w badaniach klinicznych.

Słowa kluczowe: chłoniaki z obwodowych limfocytów T, chłoniak T-komórkowy jelitowy, postać enteropatyczna, leczenie systemowe

### Summary

The peripheral T-cell neoplasms are a biologically and clinically heterogeneous group of rare disorders that result from clonal proliferation of mature post-thymic lymphocytes. ALK positive anaplastic large cell lymphoma and indolent MF have a good outcome, however 5-year survival rate for other nodal and extranodal T-cell lymphomas is about 30%. CHOP-like therapy with or without an up-front auto-HSCT remains the standard therapy but still treatment outcomes are unsatisfactory and adoption of a more intensive approaches is a reasonable option in fitter patients. Relapse or refractory disease should be treated with second line therapy and allo-HSCT or novel agents should also be considered. Enteropathy associated T-cell lymphoma is an aggressive form of lymphoma, associated with celiac disease and poor prognosis. Standard CHOP therapy gives poor results and long-term survival is rare. Dose intensification is often attempted but it is yet to be confirmed as beneficial in clinical trials.

Key words: peripheral T-cell lymphomas, enteropathy associated T-cell lymphoma, treatment

### WPROWADZENIE

Chłoniaki z obwodowych limfocytów T są rzadkimi nowotworami wywodzącymi się z post-grasicznych limfocytów T, które pojawiają się w węzłach chłonnych i wielu innych lokalizacjach pozawęzłowych, takich jak: skóra, jelita, wątroba, śledziona. Komórki NK (naturalnej cyto-

toksyczności) są ściśle związane z komórkami T, a nowotwory wywodzące się z tych komórek są razem ujęte w klasyfikacji WHO. Częstość występowania chłoniaków T-komórkowych w populacji zachodniej Europy waha się od 10 do 15% chłoniaków nieziarnicznych, ale wśród populacji azjatyckiej sięga nawet 45% wszystkich

chłoniaków. Znacznie rzadziej występują nowotwory wywodzące się z komórek naturalnej cytotoxyczności (NK) – stanowią około 2% przypadków. Częstość występowania podtypów chłoniaków T-komórkowych jest różna w zależności od szerokości geograficznej. W Europie występują głównie chłoniaki z obwodowych limfocytów T (PTCL-NOS), anaplastyczne (ALCL) i angioimmunoblastyczne (AITL), natomiast w Azji przeważają chłoniaki z komórek NK, związane z wirusem Epstein-Barr (EBV). Chłoniaki T-komórkowe często współistnieją z infekcją wirusową. Wspomniany wirus EBV związany jest z chłoniakami z komórek NK i chłoniakiem angioimmunoblastycznym, natomiast wirus HTLV1 współistnieje z białaczką T-komórkową dorosłych (ATLL). Stosowana w chłoniakach B-komórkowych czysto morfologiczna klasyfikacja, oparta na klasycznych czynnikach, takich jak wielkość i wygląd komórki oraz typ jej wzrostu, nie ma zastosowania w diagnostyce tych nowotworów ze względu na dużą różnorodność cech w wielu podtypach chłoniaków T-komórkowych. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) definiuje podtypy chłoniaków T-komórkowych w oparciu o ich lokalizację pierwotną: postaci białaczkowe, węzłowe i pozawęzłowe (tab. 1).

Danych dotyczących występowania i rokowania w poszczególnych podtypach chłoniaków T-komórkowych dostarcza International T cell Lymphoma Project (ITLP), w którym przeanalizowano dane pochodzące od 1314 pacjentów z 22 ośrodków na świecie (6). Wyniki tego opracowania są podane zbiorczo w tabeli 2.

Tabela 2. Częstość występowania chłoniaków T-komórkowych i rokowanie.

Podtyp PTCL	% wszystkich chłoniaków T-komórkowych	5-letnie przeżycie bez niepowodzenia (%)	5-letnie przeżycie całkowite (%)
PTCL NOS	25,9	20	32
AITL	18,5	18	32
Chłoniak NK typ nosowy	10,4	nosowy 29 pozanosowy 6	nosowy 42 pozanosowy 9
ATLL	9,6	12	14
ALCL, ALK dodatni	6,6	60	70
ALCL, ALK ujemny	5,5	36	49
EATL	4,7	4	20
Pierwotny skórny ALCL	1,7	55	90
Wątrobowo-śledzionowy	1,4	0	7
Chłoniak T-komórkowy tkanki podskórnej	0,9	24	64

Podstawą rozpoznania chłoniaków jest badanie histopatologiczne, do którego należy pobrać cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. Diagnoza właściwego podtypu chłoniaka powinna być

Tabela 1. Klasyfikacja chłoniaków nieziarnicznych T/NK-komórkowych według WHO 2008.

Klasyfikacja chłoniaków nieziarnicznych T/NK-komórkowych według WHO 2008		
Chłoniaki T/NK-komórkowe dojrzałe (obwodowe) z objawami białaczki	Białaczka prolimfocytowa T-komórkowa (T-PLL)	
	Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów (T-LGL)	
	Agresywna białaczka z komórek NK	
	Chłoniak/białaczka T-komórkowa dorosłych (ATLL)	
Węzłowe chłoniaki z obwodowych limfocytów T (PTCL)	Chłoniak z obwodowych limfocytów T nieokreślony (PTCL-NOS)	
	Chłoniak angioimmunoblastyczny T-komórkowy (AITL)	
	Chłoniak anaplastyczny T-komórkowy (ALCL), kinaza chłoniaka anaplastycznego (ALK) dodatnia	
	Chłoniak anaplastyczny T-komórkowy (ALCL), kinaza chłoniaka anaplastycznego (ALK) ujemna	
Pozawęzłowe chłoniaki z obwodowych limfocytów T	Chłoniak T/NK-komórkowy typu nosowego	
	Chłoniak T-komórkowy jelitowy, postać enteropatyczna (EATL)	
	Wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy (HSTL)	
	Chłoniak T-komórkowy tkanki podskórnej alfa/beta (SPTCL)	
Skórne chłoniaki T-komórkowe	Ziarniniak Grzybiasty (MF)	
	Zespół Sezary'ego (SS)	
	Pierwotna skórna choroba limfoproliferacyjna T-komórkowa CD30+	Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny T-komórkowy (C-ALCL)
		<i>Lymphomatoid papulosis</i> (LYP)
	Pierwotny skórny chłoniak T-komórkowy z obwodowych limfocytów T (PTCL)	Chłoniak skórny T-komórkowy gamma/delta
		Chłoniak skórny z małych/średnich limfocytów T CD4+
Chłoniak T-komórkowy CD8+		

potwierdzona przez hematopatologa w referencyjnym ośrodku. Opiera się na badaniu immunofenotypowym z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych. Pomocna bywa również cytometria przepływowa, cytogenetyka i badania molekularne. Klonałność komórek potwierdza obecność rearanżacji genu dla receptora T-komórkowego (TCR) wykonane badaniami PCR.

**Rozpoznanie chłoniaka musi być w każdym przypadku uzupełnione o ocenę stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor (m.in. badania obrazowe CT biopsja szpiku) oraz identyfikację pozostałych parametrów kliniczno-biologicznych wpływających na przebieg choroby.** Wymagane są badania krwi: morfologia z rozmazem, badania biochemiczne ze szczególnym uwzględnieniem LDH, Beta2 mikroglobuliny, parametrów funkcji nerek i wątroby. Znaczenie badania PET-CT w diagnostyce chłoniaków T-komórkowych jest aktualnie przedmiotem badań klinicznych. Dostępne dane sugerują, że większość z tych nowotworów jest fludeoksyglukozo (FDG) – awidna, chociaż z różną intensywnością (2-4). **W związku z tym wykonywanie badania PET-CT w diagnostyce nie jest obecnie rekomendowane jako postępowanie rutynowe, może być natomiast pomocne w ocenie choroby resztkowej, pozostałej po chemioterapii, w przypadku niejednoznacznego opisu CT.** Gdy wynik badania PET sugeruje czynną chorobę, konieczne jest wykonanie biopsji, celem potwierdzenia obecności nowotworu (5). **Punkcja lędźwiowa i badanie obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (CT lub MRI) jest wymagane tylko wówczas, gdy istnieją podejrzenia zajęcia OUN, co w przypadku chłoniaków T-komórkowych zdarza się rzadko.** Konieczna jest dokładna ocena stanu chorego (PS) oraz chorób towarzyszących w celu podjęcia optymalnej decyzji co do sposobu leczenia pacjenta. Ustalenie rokowania w przypadku chłoniaków T/NK-komórkowych w oparciu o międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) bywa mylące, ponieważ większość chłoniaków w momencie rozpoznania jest w grupie średniego i wysokiego ryzyka i rokuje lepiej w stosunku do pacjentów z rozpoznaniem np. chłoniaka enteropatycznego EATL czy chłoniaka NK typu nosowego, będących w grupie niskiego ryzyka według IPI, a mających bardzo złe rokowanie. Dla chłoniaków T/NK-komórkowych zidentyfikowano cztery czynniki ryzyka: wiek, LDH, zajęcie szpiku oraz stan sprawności. Na podstawie tych czynników ryzyka powstały cztery grupy ryzyka: 0, 1, 2 lub > 3 czynników. 5-letnie przeżycia dla tych grup wynoszą odpowiednio 62%, 53%, 33% oraz 18% (7). Inny system oceny ryzyka uwzględnia wiek, stan sprawności, LDH i wskaźnik proliferacji komórek Ki67, wyróżnia trzy grupy ryzyka i w zależności od nich inne przeżycie (8). Rokowanie zależy również od lokalizacji choroby. Występująca często lokaliza-

cja pozawęzłowa w tego typu chłoniakach rokuje źle (wyjątkiem są niektóre chłoniaki skórne o dobrym rokowaniu). Inne biologiczne markery prognostyczne mające znaczenie w rokowaniu zostały przedstawione w tabeli 3.

Tabela 3. Biologiczne markery prognostyczne w chłoniakach T-komórkowych.

Referencje	Marker prognostyczny	Rokowanie
Gascoyne et al. (1999)	ALK dodatni	dobrze
Ishida et al. (2004)	CXCR3	dobrze
Nelson et al. (2008)	del(5q), del(10q), del(12q)	dobrze
Martinez-Delgado et al. (2005)	„podpis genowy” NF-kB	dobrze
Vose et al. (2008)	EBV	złe
Went et al. (2006)	Ki-67 > 80%	złe
Vose et al. (2008)	% stransformowanych komórek > 70%	złe
Asano et al. (2005)	Ziarnistości cytotoksyczne (TIA1, granzym B)	złe
Ishida et al. (2004)	CCR4	złe
Cuadros et al. (2007)	„podpis genowy” proliferacji	złe

**Rzadkość występowania poszczególnych podtypów chłoniaków T-komórkowych utrudnia przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych, co z kolei utrudnia ustalenie optymalnego postępowania terapeutycznego.** Rekomendacje i wytyczne postępowania w poszczególnych podtypach są ustalane w oparciu o doniesienia oparte na małych grupach pacjentów, badaniach II fazy, porównaniach z grupami historycznymi oraz opinii ekspertów.

Standardem leczenia, pomimo niezadowolających wyników, pozostaje nadal chemioterapia CHOP. Wobec niepomyślnych wyników leczenia chorych z chłoniakami T-komórkowymi i braku optymalnego postępowania leczniczego w pierwszej linii, konieczne jest kwalifikowanie pacjentów do badań klinicznych. Aktualnie w Europie prowadzone jest badanie III fazy ACT1 i ACT2, w którym chorzy randomizowani są do CHOP14 +/- alemtuzumab (przeciwciało anty CD52), a dla pacjentów < 60 roku życia jako konsolidację wykonuje się auto-HSCT. Grupa SWOG w USA prowadzi badanie II fazy, w którym w pierwszej linii leczenia podawany jest program PEGS (gemcytabina, cisplatyna, etopozyd i metylprednizon). Konsolidacja za pomocą auto-HSCT w pierwszej remisji dla pacjentów kwalifikujących się do leczenia mieloablacyjnego jest obecnie zalecana dla chorych z 3-5 niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi wg IPI. Nie ma jednak badań randomizowanych, które potwierdzałyby wydłużenie

czasu przeżycia pacjentów poddanych konsolidacji auto-HSCT w pierwszej remisji. Ważnym czynnikiem prognostycznym jest uzyskanie całkowitej remisji przed podaniem HDT/ASCT. W leczeniu nawrotów i postaci opornych wykorzystuje się wiele schematów chemioterapii podobnych do stosowanych w leczeniu chorych na chłoniaki B-komórkowe: DHAP, ESHAP, GDP, Gem/Ox, ICE, MINE, IVAC, romidepsyna, pralatrexat. Jeżeli w pierwszej linii nie zastosowano autoprzeszczepienia wskazana jest, po uzyskaniu remisji, kwalifikacja do auto- lub allotransplantacji. Wiele nowych leków jest obecnie w fazie badań klinicznych, niektóre z nich mają ugruntowaną pozycję w leczeniu chłoniaków T-komórkowych: romidepsyna (badanie II fazy) (9), pralatrexat (2007, 2008, badanie II fazy 2009) (9) czy brentuximab vedotin (skoniugowane z auriostatyną p-ciałem anty-CD30) w leczeniu opornych i nawrotowych postaci chłoniaka anaplastycznego (badanie II fazy) (11). U pacjentów wielokrotnie leczonych i opornych na leczenie po zastosowaniu nowych leków uzyskuje się obiektywne odpowiedzi u około 30% przypadków, po zastosowaniu brentuximab vedotin (SGN-35) w chłoniakach ALCL odpowiedzi rzędu 80%. Chłoniaki skórne T-komórkowe wymagają odrębnego podejścia terapeutycznego. Rekomendacje dotyczące postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych opracowała Sekcja Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (M. Sokołowska-Wojdyło, 2010).

#### CHŁONIAK T-KOMÓRKOWY POSTAĆ ENTEROPATYCZNA (EATL)

Chłoniak T-komórkowy enteropatyczny występuje bardzo rzadko. Po raz pierwszy został opisany przez Isaacson i Wright w 1978 roku. Stanowi 4,7% wszystkich chłoniaków i ok. 5% chłoniaków przewodu pokarmowego. Często współistnieje z celiakią (80% chorych), szczególnie narażeni na wystąpienie chłoniaka EATL są pacjenci w opornej fazie celiakii (RCD typ II). Dotyczy ona ludzi w średnim wieku (mediana = 57 lat), w większości mężczyzn (61%). Choroba rozwija się z limfocytów, wewnątrz nabłonka przewodu pokarmowego. Opiswane są 2 podtypy histologiczne chłoniaka EATL. Pierwszy podtyp, występujący u 80% przypadków, jest chłoniakiem pleomorficznym z dużych i średnich komórek, z towarzyszącym naciekiem złożonym z eozynofili, histiocytów i limfocytów. Komórki chłoniaka charakteryzują się CD3+, CD4-, CD8-, CD56- i HLA-DQ2 dodatnim fenotypem, najczęściej związany jest on z celiakią. Drugi podtyp to wariant monomorficzny z małych komórek CD3+, CD4-, CD8+, CD56+, rzadziej HLA-DQ2 dodatni, rzadziej lub wcale niezwiązany z celiakią. Obecność rearanzacji genu dla receptora T-komórkowego (TCR) wykonane metodą PCR jest silnym czynnikiem predykcyjnym, pomocnym w identyfikacji pacjentów w opornej fazie celiakii (RCD), u których istnieje wysokie ryzyko rozwoju chłoniaka EATL. Obraz kliniczny obejmuje biegunkę, bóle brzucha, chudnięcie, niedożywienie spowodowane gorszym wchłanianiem z przewodu pokarmowego,

może wystąpić niedrożność przewodu pokarmowego lub perforacja. Stan ogólny chorego jest zwykle ciężki, często towarzyszą objawy ogólne (30%). Główna lokalizacja to jelito cienkie i grube, chociaż może się rozwinąć również w każdym odcinku przewodu pokarmowego, np. w żołądku. Występuje zwykle w postaci wieloogniskowych zmian wrzodziejących, guzków mnogich, rzadziej są to guzy większych rozmiarów. Często nacieka kreskę i węzły chłonne okołokrezkowe, rzadko dochodzi do rozsiewu choroby poza układ pokarmowy. Rokowanie jest bardzo złe, przeżycie całkowite szacuje się na około 7 miesięcy. Wyniki leczenia pogarszają dodatkowo zły stan ogólny chorych i zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego. Diagnoza postawiona jest zwykle podczas laparotomii, możliwe jest również wykonanie badania endoskopowego z pobraniem wycinków. Leczenie chirurgiczne ma znaczenie w przypadku dużych guzów, kiedy istnieje potrzeba usunięcia masy nowotworu ze względu na ryzyko wystąpienia niedrożności, krwawienia lub perforacji przewodu pokarmowego. Stopień zaawansowania choroby określa klasyfikacja z Lugano i Manchester, opracowana dla pierwotnych chłoniaków przewodu pokarmowego. Ustalenie rokowania chłoniaka EATL w oparciu o międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) nie jest do końca użyteczne, ponieważ większość chorych w momencie rozpoznania jest w grupie niskiego ryzyka według IPI (ograniczone zaawansowanie choroby, CS I-IIe), a mimo to rokuje bardzo źle. Leczenie z zastosowaniem chemioterapii CHOP nie daje zadowalających wyników (5-letnie przeżycie na poziomie 9-22%), chociaż pozostaje leczeniem z wyboru. Dla pacjentów młodszych, w dobrym stanie ogólnym, jako konsolidacja proponowane jest auto-HSCT w pierwszej linii leczenia. Autoprzeszczepienie jest stosowane także u pacjentów z oporną celiakią i wyniki są porównywalne do tych, uzyskiwanych u pacjentów bez towarzyszącej celiakii. Grupa SNLG (Scotland and the Northern Region of England) proponuje bardziej agresywny schemat leczenia CHOP x 1 kurs, IVE x 3 kursy, HD MTX + auto HSCT (kondycjonowanie z zastosowaniem chemioterapii BEAM lub Melfalanu z TBI). W porównaniu do grupy kontrolnej CHOP wyniki są znacznie lepsze – 5-letnie przeżycie 60%, w porównaniu z 22% (12). Ponieważ opiswane są przypadki długiego przeżycia, istotna jest intensyfikacja leczenia I linii u pacjentów nadających się do tego typu leczenia.

#### PODSUMOWANIE

Chłoniaki z obwodowych komórek T są grupą rzadkich i niejednorodnych pod względem przebiegu klinicznego nowotworów. Rokowanie jest gorsze niż dla podobnej grupy nowotworów z komórek B, 5-letnie przeżycie wynosi około 30%. Chemioterapia CHOP pozostaje standardem leczenia, pomimo niezadowalających wyników. Intensyfikacja leczenia I linii jest obecnie kierunkiem poprawy wyników



leczenia, ale wymaga potwierdzenia w randomizowanych badaniach klinicznych. Autotransplantacja wykonana w I linii leczenia stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Choroba oporna lub nawrotowa powinna być leczona chemioterapią II linii, z uwzględnieniem auto-/alotransplantacji. Nowe leki (pralatreksat, romidepsyna) mają ugruntowaną pozycję w

leczeniu choroby odpornej lub nawrotowej. Chłoniak T-komórkowy jelitowy, enteropatyczny (EATL) jest bardzo rzadkim typem chłoniaków T-komórkowych, o bardzo złym rokowaniu. Często współistnieje z celiakią. Leczenie pierwszej linii to chemioterapia CHOP. Intensyfikacja leczenia wpływa na poprawę wyników leczenia, ale postępowanie to wymaga dalszego potwierdzenia w badaniach klinicznych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC. Lyon 2008.
2. Elstrom R, Guan L, Baker G et al.: Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003; 101: 3875-3876.
3. Khong PL, Pang CB, Liang R et al.: Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in mature T-cell and natural killer cell malignancies. *Annals of Hematology* 2008; 87: 613-621.
4. Tsukamoto N, Kojima M, Hasegawa M et al.: 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.
5. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M et al.: Role of (18F)fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27: 1781-1787.
6. Vose J, Armitage J, Weisenburger D: International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 4124-4130.
7. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R et al.: Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCLU): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004; 103: 2474-2479.
8. Went P, Agostinelli C, Gallamini A et al.: Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24: 2472-2479.
9. Piekarczyk RL, Robey RW, Zhan Z et al.: T-cell lymphoma as a model for the use of histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: impact of depsipeptide on molecular markers, therapeutic targets, and mechanisms of resistance. *Blood* 2011; 103: 4636-4643.
10. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L et al.: PROPEL: a multi-center phase 2 open-label study of pralatreksate (PDX) with vitamin B12 and folic acid supplementation in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008; 112: 261.
11. Shustov AR, Advani R, Brice P et al.: Complete remissions with brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapse or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2010; 116: Abstract 961.
12. 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: 3664-3670.
13. NCCN Guidelines, Version 2.2012
14. Dearden CE et al.: British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for management of mature T-cell and NK cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma). *British Journal of Haematology* 2011; 153: 451-485.

otrzymano/received: 20.06.2012  
zaakceptowano/accepted: 18.07.2012

Adres/address:  
\*Monika Świerkowska-Czeneszew  
Klinika Nowotworów Układu Chłonnego,  
Centrum Onkologii-Instytut  
ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
tel.: +48 (22) 546-20-00  
e-mail: monikas@coi.waw.pl