

## Нодальные Т-клеточные лимфомы

Нодальные периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) представляют довольно редкую группу лимфопролиферативных заболеваний, субстратом которых является зрелый (посттимический) активированный Т-лимфоцит. Несмотря на различные патоморфологические и биологические особенности, нодальные Т-клеточные лимфомы за редким исключением представляют собой агрессивные заболевания с крайне неблагоприятным прогнозом.

Согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2016 г., Т-клеточные лимфомы разделены на 29 самостоятельных нозологических единиц. Среди ПТКЛ чаще всего встречаются лимфома из периферических Т-лимфоцитов, неуточненная (ПТКЛн, 25,9% среди всех ПТКЛ), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ, 18,5%), экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип (10,4%), анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ): ALK-позитивная (6,6%) и ALK-негативная (5,5%), интестинальная Т-клеточная лимфома (4,7%).

Частота встречаемости некоторых Т-клеточных лимфом зависит от географического расположения. Так, в странах Азии намного чаще диагностируются НК/Т-клеточные лимфомы, в то время как Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией, эндемична для стран Европы и Северной Америки.

### Классификация и диагностика

#### Классификация

Периферические Т-клеточные лимфомы в классификации ВОЗ 2016 г. разделены следующим образом: лейкемические формы, нодальные, экстранодальные и кожные (табл 1).

Таблица 1.

Классификация Т-клеточных лимфом ВОЗ 2016 г.

<b>Лейкемические формы</b>	Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
	Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов
	Хроническое НК-клеточное лимфопролиферативное заболевание*
	Агрессивный НК-клеточный лейкоз
	Системное EBV-позитивное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание детского возраста
	Лимфопролиферативное заболевание типа вакциноформной гидроа
	Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых

<b>Экстранодальные формы</b>	<p>Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип</p> <p>Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией</p> <p>Мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома</p> <p>Индолентное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание ЖКТ *</p> <p>Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома</p> <p>Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома</p>
<b>Кожные формы</b>	<p>Грибовидный микоз</p> <p>Синдром Сезари</p> <p>Первичные кожные CD30+ Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания</p> <p>Лимфоматоидный папулез</p> <p>Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома</p> <p>Первичная кожная <math>\gamma\delta</math> Т-клеточная лимфома</p> <p>Первичная кожная CD8-позитивная агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома*</p> <p>Первичная кожная CD8+ Т-клеточная лимфома конечностей*</p> <p>Первичное кожное CD4+ Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание из мелких и средних клеток*</p>
<b>Нодальные формы</b>	<p>Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная</p> <p>Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома</p> <p>Фолликулярная Т-клеточная лимфома*</p> <p>Нодальная периферическая Т-клеточная лимфома с иммунофенотипом Т-хелперов фолликулярного центра*</p> <p>Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная</p> <p>Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная</p> <p>Анапластическая крупноклеточная лимфома, ассоциированная с грудными имплантами*</p>
<p>* варианты, временно выделенные в классификации, однако до сих пор не имеющие достаточно оснований для однозначного признания в качестве нозологической формы</p>	

### Диагностика

Одновременно с гистологической верификацией диагноза, пациент проходит комплексное клинико-инструментальное обследование согласно рекомендациям по обследованию пациентов с лимфомами, в том числе ПЭТ/КТ.

Отдельные формы Т-клеточных лимфом с экстранодальной локализацией имеют некоторые особенности при первичном стадировании.

В случаях достоверной верификации экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы целесообразно исследование образцов крови методом количественной ПЦР для определения копий ДНК вируса Эпштейна-Барр (EBV) до начала и на момент завершения специфической терапии. Также, при стадировании обязательно выполнение эзофагогастродуоденоскопии даже при отсутствии клинической симптоматики, так как второй по частоте локализацией экстранодальных поражений при данном варианте лимфом является ЖКТ.

В случаях ALK-позитивной АККЛ при возможности желательно определять в крови наличие химерного транскрипта NPM-ALK в случае специфической транслокации t(2;5)(p23;q35).

Стадирование осуществляется по классификации Ann Arbor.

Прогноз при нодальных Т-клеточных лимфомах неблагоприятный. Прогностический индекс для Т-клеточных лимфом (PIT), включающий возраст, концентрацию ЛДГ, соматический статус и количество экстранодальных поражений, разделяет пациентов с 0, 1, 2 и более 2 факторов риска на прогностические группы с общей выживаемостью 62%, 53%, 33% и 18% для каждой группы соответственно (табл. 2).

Таблица 2

Прогностический индекс для периферических Т-клеточных лимфом (PIT)

Факторы риска (по 1 баллу)	Прогностические группы	Общая выживаемость
Возраст >60 лет	Группа 1 – 0 баллов	62%
Концентрация ЛДГ > норма	Группа 2 – 1 балл	53%
Соматический статус ECOG 2-4	Группа 3 – 2 балла	33%
Вовлечение костного мозга	Группа 4 – 3 или 4 балла	18%

Результаты лечения ALK-позитивной АККЛ у детей по современным протоколам химиотерапии (ХТ) достигают 75% общей выживаемости. На результат влияют такие прогностические факторы, как стадия, гистологический вариант и наличие минимальной диссеминированной болезни (транскрипт NPM-ALK) в крови или костном мозге.

## Лечение

### **Лимфома из периферических Т-лимфоцитов, неутонченная.**

В настоящее время режим индукции ремиссии при ПТКЛн не определен. Применение стандартных режимов ХТ по программе CHOP-21/14 позволяет достичь 5-летней общей

выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) 35% и 29% соответственно, что не позволяет рекомендовать данный режим ХТ у пациентов моложе 60 лет. Проведенные несколько серий проспективных исследований немецкой группы по изучению агрессивных лимфом DSHNHL определили преимущество дополнения этопозиды к курсам СНОР (СНОЕР) у пациентов с нормальным уровнем ЛДГ и возрастом менее 60 лет. Проспективное исследование группой ученых Nordic Lymphoma Group, основывающееся на проведении пациентам моложе 60 лет индукционных курсов по программе СНОЕР с последующей консолидацией высокодозной химиотерапией (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в случае достижения ремиссии после терапии первой линии, позволило достичь общего ответа в 82%, из них 63% полные ремиссии (ПР), что позволяет рассматривать данный вариант терапии для пациентов с промежуточно-высоким и высоким риском по РИТ как опцию, при условиях возможного его выполнения.

Больные с впервые установленным диагнозом ПТКЛн старше 60 лет чаще всего не включаются в протокол интенсифицированной ХТ. Исследования, оценивающие роль антрациклинов в лечении этой группы пациентов, остаются противоречивыми, но не позволяют на сегодняшний день исключить эти препараты из терапии первой линии, в связи с чем режим СНОР остается терапией выбора. Добавление этопозиды не улучшает результаты лечения пожилых пациентов.

#### **Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома**

Терапевтическая тактика при АИТЛ идентична вышеописанным рекомендациям при периферической Т-клеточной лимфоме.

Неуточненной при данном заболевании остается роль высокодозной ХТ с аутоТГСК и ее преимущества по сравнению с поддерживающей терапией L-аспарагиназой.

#### **Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная**

Лечение ALK-позитивной АККЛ у взрослых:

- пациентам моложе 60 лет с РИТ 0-2 рекомендованы курсы СНОЕР;
- пациентам моложе 60 лет РИТ 3-4 рекомендованы курсы СНОЕР с консолидацией аутоТГСК;
- пациентам > 60 лет рекомендованы курсы СНОР-21.

#### **Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная**

Лечение ALK-негативной АККЛ у взрослых больных аналогично лечению пациентов с ПТКЛн.

Проведение пилотных исследований по эффективности ВДХТ с высокими дозами метотрексата, L-аспарагиназы, ифосфамида с последующей аутоТГСК показало потенциальную эффективность: общий ответ (ОО) 90%, из них >80% ПР, однако данных этих исследований недостаточно для рекомендации широкого внедрения подобной тактики в терапевтическую практику.

#### **Анапластическая крупноклеточная лимфома, ассоциированная с грудными имплантами**

Отдельные терапевтические стратегии применяются при АККЛ, ассоциированной с грудными имплантами, так как данная форма имеет индолентное течение и, как правило, характеризуется благоприятным прогнозом:

- в случае возникновения заболевания в виде выпота вокруг молочной железы рекомендовано хирургическое удаление импланта, дополнительной лекарственной терапии не требуется;
- при очаговом поражении паренхимы молочной железы и/или вовлечении региональных лимфоузлов рекомендовано проведение антрациклинсодержащих режимов ХТ (СНОР).

#### **Анапластическая крупноклеточная лимфома у детей и подростков**

АККЛ у детей и подростков составляют 10-15% от всех детских и подростковых неходжкинских лимфом. Более 90% системных АККЛ у детей относятся к ALK-позитивным АККЛ.

Клинически АККЛ характеризуются увеличением периферических лимфоузлов, средостения, внутрибрюшных лимфоузлов; часто бывают В-симптомы и экстранодальное поражение – кожа, кости, легкие, печень, селезенка.

Лечение этой группы пациентов осуществляется по протоколу ALCL 99 с поправками 2012 года. Существуют следующие терапевтические группы:

- группа низкого риска: стадия I, полностью резецированная
- группа стандартного риска: более чем стадия I, полностью резецированная, отсутствие поражения кожи, средостения, печени, селезенки, легких
- группа высокого риска: пациенты с любым проявлением из нижеперечисленных:
  - гистологически доказанное поражение кожи (кроме очагов над увеличенными л/у или при количестве очагов менее 5)
  - поражение средостения
  - поражение печени и/или селезенки и/или легких

Лечение для группы низкого риска – предфаза и 3 блока AM1-BM1-AM2 с метотрексатом 3 г/м<sup>2</sup> за 24 часа.

Лечение для стандартной и высокой групп риска – предфаза и 6 блоков AM1-BM1-AM2-BM2-AM3-BM3 с метотрексатом 3 г/м<sup>2</sup> без интратекального введения.

Наличие остаточной опухоли после терапии в объеме менее 30% от исходной не рассматривается как неудача и не подразумевает каких-либо модификаций лечения.

При сохранении транскрипта после 3-го блока ХТ должен рассматриваться вопрос о трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) в 1-й ремиссии.

При исходном поражении ЦНС пациенты получают лечение по блоковому протоколу для агрессивных неходжкинских лимфом – 6 блоков с высокими дозами метотрексата (5 г/м<sup>2</sup>), двумя интратекальными введениями на блоке, с последующей краниальной лучевой терапией (ЛТ) 18 Гр.

### **Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома**

Выбор терапевтической тактики при экстранодальной НК/Т-клеточной лимфоме зависит от стадии заболевания, а также варианта – назальный или неназальный тип.

К факторам риска при ранних стадиях экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы относят: возраст >60 лет, стадия III-IV, отдаленное вовлечение лимфоузлов, неназальный тип заболевания.

Существующие в настоящее время варианты лечения:

1. ЛТ в самостоятельном варианте СОД 50-60 Гр – используется локальных формах назального типа (I-IIЕ) без факторов риска и при наличии противопоказаний к ХТ, однако системные рецидивы развиваются в 25-40% случаев.
2. Одновременная химиолучевая терапия:
  - ЛТ СОД 44-54 Гр и одновременное выполнение редуцированного (2/3) курса DeVIC; суммарно до 3 курсов;
  - ЛТ СОД 44-54 Гр и еженедельное введение цисплатина (930 мг/м<sup>2</sup>), с последующей консолидацией – 3 курса VIPD.
3. Последовательная химиолучевая терапия:
  - локальные стадии – ХТ по схеме VIPD с последующей ЛТ 45-50 Гр;
  - стадии II-IV – ХТ по схеме SMILE (2-4 цикла) с последующей ЛТ 45-50 Гр; консолидация аутоТГСК при достижении частичной/полной ремиссии.
4. режимы ХТ, основанные на L-аспарагиназе – используются при распространенных стадиях заболевания и не назальной форме заболевания:
  - AspaMetDex;
  - SMILE.

При достижении полной ремиссии у пациентов с I-II стадией и без экстраназальной локализации рекомендовано динамическое наблюдение, а у пациентов с III-IV стадией и с вненазальным распространением целесообразна консолидация ремиссии аутоТГСК.

Крайне неблагоприятными формами являются генерализованные стадии с поражением кожи, что позволяет рассматривать выполнение аллоТГСК в первой линии терапии.

### **Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома**

Одна из форм Т-клеточных лимфом, которая имеет крайне неблагоприятный прогноз. СНОР и СНОР-подобные режимы ХТ неэффективны при данной нозологии: общая выживаемость даже у пациентов, получивших аутоТГСК, составила 13 месяцев.

Выполнение аллоТГСК в первой линии терапии – одно из потенциально эффективных терапевтических решений.

В качестве режима индукции ремиссии перед выполнением трансплантации костного мозга рекомендовано проведение курсов Hyper-CVAD и чередование высоких доз метотрексата ( $1 \text{ г/м}^2$ )/цитозара ( $3 \text{ г/м}^2$ ), а также режима ESHAP.

В отдельных случаях для снижения массы опухоли и цитопенического синдрома, которые могут мешать проведению ХТ, возможно выполнение спленэктомии.

### **Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз**

Течение заболевания агрессивное в большинстве случаев, медиана общей выживаемости 1-2 года.

Препаратами выбора в лечении данной нозологии являются пуриновые аналоги – монотерапия бендамустином или ХТ по программе FMC. В одном из исследований применение бендамустина в дозе  $70\text{-}120 \text{ мг/м}^2$  (предпочтительно использовать максимальную дозу) в 1, 2 дни 21-дневного цикла (суммарно 6 курсов) позволило достигнуть общего ответа у 53,3% пациентов, в том числе у половины бендамустин был использован в качестве терапии спасения.

Однако, учитывая непродолжительную медиану ВБП (5-12 месяцев), у пациентов, достигших ПР/частичной ремиссии, рекомендовано рассмотрение вопроса о выполнении аллоТГСК (аутоТГСК осуществляется только при отсутствии подходящего донора костного мозга).

### **Интестинальные Т-клеточные лимфомы**

Т/НК-клеточные лимфомы с первичным вовлечением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречаются редко, могут быть ассоциированы как с целиакией, так и с инфицированием EBV.

Как правило, характеризуются агрессивным течением и плохим прогнозом, за исключением индолентных лимфопролиферативных заболеваний ЖКТ.

Одним из вариантов данной группы заболеваний является Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией. Частота встречаемости данного заболевания составляет 0,1-0,14/100 000 человек в год, и, в среднем, она составляет 1,4% от всех неходжкинских лимфом. Медиана возраста больных колеблется от 57 до 64 лет, заболевают преимущественно мужчины (61-64%). На момент диагностики у большинства пациентов (до 88%) определяется неудовлетворительный соматический статус (ECOG >1), что связано, в первую очередь, с преимущественным вовлечением тонкой кишки, частой ассоциацией с целиакией, развитием тяжелой алиментарной недостаточности, перенесенным перитонитом и интенсивным болевым синдромом.

Клинические проявления заболевания чаще всего не зависят от подтипов Т-клеточных лимфом ЖКТ и представлены слабостью, появлением болевого синдрома в брюшной полости, анорексией, иногда клиникой перитонита вследствие перфорации кишки. Размер опухоли не зависит от предшествующего анамнеза целиакии. В 90% случаев вовлечена тонкая кишка, в 16% случаев – толстая кишка, в трети случаев – мезентериальные, парааортальные и подвздошные лимфатические узлы, в 5% –желудок. Поражение костного мозга выявляется редко. Оперативное вмешательство выполняется у 90% пациентов, так как в большинстве случаев причиной обращения к врачу является интенсивный болевой синдром в брюшной полости, имитирующий картину перфорации полого органа или кишечную непроходимость.

Стадирование осуществляется так же, как и при других лимфопролиферативных заболеваниях. В связи с высоким пролиферативным индексом опухолевых клеток целесообразно выполнение ПЭТ/КТ до и после завершения терапии. Ни одна из общепринятых прогностических систем, включая PIT, не позволяет разделить пациентов на группы по прогнозу.

Данная группа заболеваний прогностически неблагоприятна – применение СНОР-подобных схем терапии позволяет достигнуть 5-летней ОВ только в 9-22% случаев, медиана ВБП составляет около 7 месяцев. Эскалация терапии с использованием высоких доз метотрексата и аутоТГСК продемонстрировала высокую эффективность: 5-летняя ОВ достигла 60%. Таким образом, наиболее важными прогностическими факторами являются соматический статус и возраст больного – факторы, позволяющие проводить ВДХТ.

Хирургическое лечение неэффективно, оперативные вмешательства возможны при высоком риске обструкции, кровотечения или перфорации, и в тоже время, являются причиной задержки начала адекватной ХТ, особенно в случаях развития послеоперационных инфекционных осложнений.

Из-за редкой встречаемости заболевания рандомизированных клинических исследований, посвященных терапии интестинальных Т-клеточных лимфом на большой группе пациентов, не существует. Например, китайское мультицентровое исследование выявило



только 38 больных (тип, не ассоциированный с целиакией) за 19 лет наблюдения. В северном регионе Англии и Шотландии с 1994 по 1998 годы зарегистрировано 54 больных, а с 1998 по 2010 гг. для проведения ВДХТ IVE-MTX рекрутировано 26 пациентов, 14 из которых была выполнена аутоТГСК. На сегодняшний день это самое большое исследование эффективности какого-либо определенного вида терапии данной нозологической формы.

Применение ВДХТ (протокол ЛБ-М-04) с консолидацией аутоТГСК показало достаточно высокие результаты при данном типе Т-клеточных лимфом – 5-летняя ОВ достигла 66%, медиана выживаемости 46 месяцев.

### **Рецидивы, резистентные формы**

Основные мировые рекомендации при рецидиве или прогрессировании заболевания – терапия в рамках клинических исследований. Решающими в выборе тактики терапии 2 линии являются возраст, соматический статус пациента, возможность аллоТГСК. При наличии такой возможности в качестве режима индукции предпочтение отдают высокодозным программам (курсы с препаратами платины, гемцитабина, Dexa-BEAM).

Для CD30-позитивной АККЛ эффективность продемонстрирована при использовании брентуксимаба ведотина. На основании имеющихся недавних исследований применение данного препарата показано как в случае планируемого и/или возможного выполнения ауто или аллоТГСК на этапе консолидации, так и при невозможности выполнения данного вида терапии. Эффективность брентуксимаба не зависела от экспрессии ALK в опухоли.

При рецидивах или первично рефрактерном течении ALK-позитивных АККЛ к терапии возможно добавление селективного ингибитора ALK (кризотиниб<sup>1</sup> 165 мг/м<sup>2</sup> внутрь 2 раза в день) с продолжением его применения в случае достижения противоопухолевого ответа в поддерживающей терапии до 2 лет.

При рецидивах и резистентных формах экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы эффективны режимы ХТ на основе L-аспарагиназы (AspMetDex, SMILE).

### **Схемы лекарственного лечения**

#### ***Схемы 1 линии терапии неходжкинских лимфом***

##### **Монотерапия ритуксимабом**

- Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., 1 раз в неделю в течение 4 недель

---

<sup>1</sup> Препарат не зарегистрирован в России по данному показанию

**R-CHOP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 100 мг внутрь, дни 1-5  
Лечение возобновляется на 22 день

**R-CVP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5  
Лечение возобновляется на 22 день

**RB**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2  
Лечение возобновляется на 22 день

**R-miniCHOP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Доксорубицин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 400 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Винкристин 1 мг в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5  
Лечение возобновляется на 22 день

**R-CEPP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1

- Циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8
- Этопозид 70 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-3
- Прокарбазин 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-10
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5  
Лечение возобновляется на 29 день

#### **R-CEOP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Этопозид 75 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5  
Лечение возобновляется на 22 день

#### **CMED**

- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Метотрексат 300 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Лейковорин 15 мг в/в, через 24 часа после введения метотрексата и далее каждые 6 часов, всего 12 введений
- Этопозид 400 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 2
- Дексаметазон 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5

#### **R-CHOEP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5  
Лечение возобновляется на 22 день

#### **R-CNOP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1

- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5  
Лечение возобновляется на 22 день

#### **R-FC**

- Ритуксимаб
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
  - Флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
  - Циклофосфамид 250 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Лечение возобновляется на 29 день

#### **R-FND**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Дексаметазон 20 мг в/в кап., дни 1-5  
Лечение возобновляется на 29 день

#### **R-FCM**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 150 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3  
Лечение возобновляется на 29 день

#### **R-BAC**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бендамустин 70 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2
- Цитарабин 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2, 3  
Лечение возобновляется на 29 день

#### **Ri-BVD**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса

- или
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
  - Бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-2
  - Бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к, дни 1, 4, 8, 11
  - Дексаметазон 40 мг в/в, день 2
- Лечение возобновляется на 29 день

#### VR-CAP

- Ритуксимаб
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
    - или
      - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
  - Бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к, дни 1, 4, 8, 11
  - Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. (короткая инфузия 20 мин), день 1
  - Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь или в/в, дни 1-5
- Лечение возобновляется на 22 день

#### R-MACOP-B

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
  - или
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Циклофосфамид 350 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1, нед. 2, 4, 6, 8, 10, 12
- Метотрексат 400 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, нед. 2, 6, 10
- Лейковорин
- Блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1, нед. 4, 8, 12
- Преднизолон 75 мг/сут. внутрь непрерывно 10 недель с постепенным снижением дозы в течение 11-12 недель или только недели 1, 3, 5, 7, 9, 11

#### DA-R-EPOCH

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0, все циклы курса
  - или
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0
- Этопозид 50 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Доксорубицин 10 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Винкристин 0,4 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 5
- Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день внутрь, дни 1-5

- Г-КСФ 300 мкг подкожно 6-15 дни

Лечение возобновляется на 22 день

*В данной дозировке проводится 1 курс. Далее дозы этопозид, доксорубицина и циклофосфана корректируются относительно предыдущего в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения курса, по следующей схеме:*

- нейтрофилы выше  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты выше  $25 \times 10^9/\text{л}$  – увеличение доз на 25%
- Нейтрофилы менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  при 1-2 измерениях, тромбоциты выше  $25 \times 10^9/\text{л}$  – сохранение доз предыдущего курса
- Нейтрофилы менее  $0,5 \times 10^9$  при 3 и более измерениях, тромбоциты ниже  $25 \times 10^9/\text{л}$  – редукция доз на 25%

**Режимы первой линии терапии, применяемые при НК/Т-клеточной лимфомы, назальный тип**

#### **DeVic**

- Карбоплатин  $200 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в, день 1
- Этопозид  $67 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в, дни 1-3
- Ифосфамид  $1,2 \text{ г}/\text{м}^2$  в/в, дни 1-3
- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-3

Лечение возобновляется на 22 день

#### **SMILE**

- Метотрексат  $2 \text{ г}/\text{м}^2$  в/в кап. 6 часов, день 1
- Ифосфамид  $1,5 \text{ г}/\text{м}^2$  в/в кап., дни 2-4
- L-аспарагиназа 6 000 МЕ/ $\text{м}^2$  в/в кап., дни 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20
- Этопозид  $100 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в кап., дни 2-4
- Дексаметазон 40 мг в/в кап., дни 2-4

Каждый очередной курс после восстановления уровня нейтрофилов

**Схемы рецидивов лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом для пациентов, кандидатов для ВДХТ с аутоТГСК**

#### **IGEV**

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-5
- Ифосфамид  $2000 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в кап., дни 1-4
- Винорельбин  $20 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в, день 1
- Гемцитабин  $800 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в кап., дни 1, 5

#### **GIDOX**

- Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8
- Оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 2
- Ифосфамид 2000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1 (с уромитексаном)
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

#### **DHAP**

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4
- Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 24-часовая инфузия, день 1
- Цитарабин 2 г/м<sup>2</sup> в/в кап. 2 раза в день, день 2

#### **ESHAP**

- Этопозид 40 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-4
- Метилпреднизолон 500 мг в/в кап., дни 1-5
- Цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup>/сут. в/в непрерывная инфузия, дни 1-4
- Цитарабин 2000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 5

#### **MINE**

- Ифосфамид 1330 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Месна 1330 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Этопозид 65 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 8 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1

#### **IVAM**

- Ифосфамид 1500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-5
- Этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Метотрексат 3000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 5

#### **ICE**

- Вепезид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Ифосфамид 5000 мг/м<sup>2</sup> в/в 24-часовая инфузия, день 2
- Карбоплатин 400 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 2

#### **BeGEV**

- Гемцитабин 800 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1 и 4
- Винорельбин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 2 и 3
- Преднизолон 100 мг в день, дни 1-4
- Г-КСФ подкожно в плановом порядке и независимо от количества лейкоцитов с 8 до 12 дня или до восстановления показателей лейкоцитов

Лечение возобновляется на 22-29 день

Всего 4 цикла

**VBR**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла
  - или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла
- Бортезомиб 1,6 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8, 15, 22
- Бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2  
Лечение возобновляется на 29 день  
Всего 5 курсов

**GEM-P**

- Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8, 15
- Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 15
- Метилпреднизолон 1000 мг в/в кап., дни 1-5  
Лечение возобновляется на 29 день

**AspMetDex (режим лечения НК/Т-клеточной лимфомы, назальный тип)**

- L-аспарагиназа 6 000 МЕ/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 2, 4, 6, 8
- Метотрексат 3000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Дексаметазон 40 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-4  
Лечение возобновляется на 29 день

**Схемы рецидивов лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом для пациентов, не кандидатов для ВДХТ с аутоТГСК**

**GDP**

- Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

**GemOx**

- Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Оксалиплатин 120 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1

**ViGePP**

- Винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1, 8
- Гемцитабин 800 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8, 15
- Прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, 1-7
- Дексаметазон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-15

**CEM**



- Ломустин 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, день 1
- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-3, 21-23
- Метотрексат 30 мг/м<sup>2</sup> в/м, дни 1, 8, 21, 23

#### **DEXA-BEAM**

- Дексаметазон 24 мг внутрь, дни 1-10
- Кармустин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 2
- Мелфалан 20 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 3
- Этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 4-7
- Цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 2 раза в день, дни 4-7

#### **miniBEAM**

- Кармустин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Этопозид 75 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 2-5
- Цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 2 раза в день, дни 2-5
- Мелфалан 30 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 6

#### **BAEM**

- Ломустин 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, 1 день
- Цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 2 раза в день, дни 1-5
- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 3-5
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5

#### **PERC**

- Преднизолон 20 мг внутрь
- Циклофосфамид 50 мг внутрь
- Этопозид 50 мг внутрь
- Прокарбазин 50 мг внутрь

Препараты принимаются ежедневно до снижения уровня лейкоцитов ниже  $3 \times 10^9/\text{л}$ , и возобновляется после восстановления показателей крови в ежедневном режиме, через день или в фракционированном режиме (5 дней в неделю, 2 дня перерыв) в зависимости от индивидуальной переносимости. Ежедневная доза препаратов всегда остается постоянной, возможно только изменение количества дней в неделю, которые принимаются препараты.

#### **Библиография**

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th edition). Lyon: IARC Press, 2008: 285-288.
2. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Feldman AL. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. Blood. 2014;124(9):1473-80

3. Chan JKC, Quintanilla-Martinez L, Ferry JA, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (4th edition). Lyon: IARC Press, 2008: 285-288
4. Mansoor A, Pittaluga S, Beck PL, et al. NK-cell enteropathy: a benign NK-cell lymphoproliferative disease mimicking intestinal lymphoma: clinicopathologic features and follow-up in a unique case series. *Blood* 2011;117:1447-1452
5. Tanaka T, Megahed N, Takata K, et al. A case of lymphomatoid gastropathy: An indolent CD56-positive atypical gastric lymphoid proliferation, mimicking aggressive NK/T cell lymphomas. *Pathol. Res. Pract.* 2011;207:786-789
6. 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):3664-3670
7. Gale J, Simmonds PD, Mead GM, et al. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol.* 2000;18(4):795-803
8. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1731-1743
9. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet.* 2000;356(9225):203-208
10. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, et al. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-center experience. *Gut.* 2007;56(10):1373-1378
11. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(3):413-424
12. Deleeuw RJ, Zettl A, Klinker E, et al. Whole genome analysis and HLA genotyping of enteropathy-type T-cell lymphoma reveals 2 distinct lymphoma subtypes. *Gastroenterology.* 2007;132(5):1902-1911
13. Delabie J, Holte H, Vose JM, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood.* 2011;118:148-155
14. Dube C, Rostom A, Sy R, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128(4 suppl 1):S57-S67.
15. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003;163(3):286-292
16. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut.* 2002;50:624-628
17. Bautista-Quach MA, Ake CD, Chen M, Wang J. Gastrointestinal lymphomas: Morphology, immunophenotype and molecular features *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(3):209-225
18. Musshoff K. Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Strahlentherapie.* 1977;153(4):218-221
19. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987-994
20. 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

21. Went P, Agostinelli C, Gallamini A, et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Orthod*. 2006;24(16):2472–9
22. Dearden CE, Johnson R, Pettengell R, et al. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphomas). *Br J Haematol*. 2011;153(4):451–85
23. Karakas T, Bergmann L, Stutte HJ, et al. Peripheral T-cell lymphomas respond well to vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, prednisone and etoposide (VACPE) and have a similar outcome as high grade B-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 1996;24(1–2):121–9
24. Karakas T, Bergmann L, Stutte HJ, et al. Peripheral T-cell lymphomas respond well to vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, prednisone and etoposide (VACPE) and have a similar outcome as high grade B-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 1996;24(1–2):121–9
25. Kim SJ, Kim WS. Treatment of localized extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. *Int J Hematol*. 2010;92(5):690–696
26. Cheung MM, Chan JK, Lau WH et al. Early stage nasal NK/T-cell lymphoma: clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54(1):182–190
27. Li YX, Yao B, Jin J, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):181–189
28. Wang ZY, Li YX, Wang WH, et al. Primary radiotherapy showed favorable outcome in treating extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma in children and adolescents. *Blood*. 2009;114(23):4771–4776
29. Yang Y, Zhu Y, Cao J-Z, et al. Risk-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: analysis from a multicenter study. *Blood*. 2015;126(12):1424–1432
30. 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):2973–2980
31. Egan LJ, Walsh SV, Stevens FM, et al. Celiac-associated lymphoma: a single institution experience of 30 cases in the combination chemotherapy era. *J Clin Gastroenterol*. 1995;21(2):123–129
32. Novakovic BJ, Novakovic S, Frkovic-Grazio S. A single-center report on clinical features and treatment response in patients with intestinal T cell non-Hodgkin's lymphomas. *Oncol Rep*. 2006;16(1):191–195
33. Daum S, Ullrich R, Heise W, et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003;21(14):2740–2746
34. Wohrer S, Chott A, Drach J, et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, vincristine and prednisone (CHOEP) is not effective in patients with enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2004;15(11):1680–1683
35. Sabatino A, Biagi F, Gobbi PG, Corazza GR. How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Blood*. 2012;119:2458–2468
36. Tse E., Gill H., Kim S.J. et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: multicenter analysis from the Asia Lymphoma study Group. *Am J Hematol*. 2012.;87(7):663–8.
37. Falchook GS, Vega NH, Dang F, et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. *Ann Oncol*. 20:1080–1085
38. Jantunen E, et al. Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT. *Blood*. 2013;121:2529–2532

39. Rashidi A, Cashen AF. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in hepatosplenic T-cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 2015;5:e318
40. Hopfinger G, Busch R, Pflug N, et al. Sequential immunochemotherapy of fludarabine, mitoxantron, and cyclophosphamide induction followed by alemtuzumab consolidation is effective in T-cell prolymphocytic leukemia. *Cancer.* 2013;199:2258-2267
41. Herbaux C, Genet P, Bouabdallah K, et al. Bendamustine is effective in T-cell prolymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology.* 2015;168,902-919