

Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK

Krzysztof Warzocha

Definicja

Chłoniaki z dojrzałych komórek T (*mature T-cell neoplasms*) są klonalnymi nowotworami wywodzącymi się z pograsiczych limfocytów T. Nowotwory z dojrzałych komórek NK (*mature NK-cell neoplasms*) pochodzą z limfoidalnych prekursorów różnicujących się w kierunku komórek naturalnej cytotoksyczności (*natural killers*) (patrz rozdział *Patogeneza nowotworów układu chłonnego*; ryc. 1).

Epidemiologia

W Europie zachorowania na nowotwory z dojrzałych komórek T i NK występują z częstością 1,5–2,0 przypadków na 100 000 rocznie. Mediana wieku zachorowania wynosi 61 lat. Pośród wszystkich chorób nowotworowych układu chłonnego ich częstość nie przekracza 10–12% i różni się bardzo w poszczególnych regionach świata. W Europie 3/4 zachorowań w tej grupie stanowią chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (PTCL NOS, *peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*), chłoniaki z dużych komórek anaplastycznych (ALCL, *anaplastic large cell lymphoma*), chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny (AITL, *angioimmunoblastic T-cell lymphoma*). W Azji zdecydowanie częściej występują nowotwory z komórek NK i białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych (ATLL, *adult T-cell leukemia/lymphoma*).

Etiopatogeneza

Proces różnicowania prawidłowych limfocytów T przechodzi fazę niezależną od antygeny i fazę antygenozależną. Faza niezależna od antygeny zachodzi w obrębie grasicy i polega na rearanżacji genów kodujących łańcuchy polipeptydowe wchodzące w skład receptora T-komórkowego

(TCR, *T-cell receptor*). Rearanżacja genów dla łańcuchów δ i γ poprzedza rearanżację genów dla łańcuchów β i α . Subpopulacja komórek T z dokonaną rearanżacją genów δ i γ różnicuje się w kierunku limfocytów T $\gamma\delta$ (CD4–, CD8–), stanowiących około 15% całkowitej populacji limfocytów T zasiedlających węzły chłonne, śledzionę i narządy pozalimfatyczne, w których pełnią funkcję niespecyficznych komórek cytotoksycznych. Pozostałe limfocyty T wywodzą się z komórek z rearanżacją genów α i β , różnicujących się następnie do komórek T pomocniczych (CD4+, CD8–) lub cytotoksycznych/supresorowych (CD4–, CD8+). Tak zróżnicowane limfocyty T dostają się drogą krążenia ogólnego do obwodowych narządów chłonnych, gdzie po zetknięciu się z obcym antygenem za pośrednictwem komórek prezentujących (komórki dendrytyczne, makrofagi i limfocyty B) dochodzi do aktywacji i proliferacji odpowiedniego klonu limfocytów T (faza antygenozależna). Pochodzenie komórek NK nie jest do końca znane. Przyjmuje się istnienie oddzielnej komórki macierzystej dla komórek NK, różnicującej się z limfoidalnej komórki prekursorowej w obrębie szpiku kostnego lub z podwójnie negatywnego tymocyta (CD4–, CD8–) opuszczającego grasnicę. W przeciwieństwie do limfocytów T, komórki NK mają zdolność cytotoksycznego niszczenia komórek docelowych bez uprzedniej aktywacji specyficznym antygenem (patrz rozdział *Patogeneza nowotworów układu chłonnego*; ryc. 1).

Zaburzenia mechanizmów kontrolujących proces dojrzewania prawidłowych limfocytów T i komórek NK mogą prowadzić do zapoczątkowania transformacji i rozrostu chłoniakowego. Proces ten jest wieloetapowy, a jego zapoczątkowanie może być spowodowane działaniem 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 autoimmunologicznych. Wiele faktów przemawia również za istotną rolą rodzinnych predyspozycji genetycznych sprzyjających występowaniu chorób nowotworowych układu chłonnego. Niezależnie od czynnika etiologicznego, 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 (anty-onkogenów). Aberracje chromosomowe zwykle nie mają charakteru przypadkowego 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 TCR, w tym łańcuchy α i δ na chromosomie 14. oraz β i γ na chromosomie 7. (patrz rozdział *Patogeneza nowotworów układu chłonnego*).

Kryteria rozpoznania

Podstawą rozpoznania nowotworów z dojrzałych komórek T i NK jest badanie histopatologiczne, do którego należy pobrać cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. W każdym przypadku należy dążyć do oceny immunofenotypowej nieprawidłowych komórek, którą można przeprowadzić z wykorzystaniem skrawków materiału bioptycznego (immunohistochemia) lub zawiesiny komórek w cytometrii przepływowej (immunocytochemia). Badania te pozwalają na oznaczenie przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego do limfocytów T (CD2, CD3, CD7, CD4, CD8) lub komórek NK (CD16, CD56). W przypadkach wątpliwych badania te można uzupełnić oceną immunologiczną z wykorzystaniem szerszego i bardziej specyficznego panelu przeciwciał monoklonalnych lub za pomocą badań cytogenetycznych i molekularnych pozwalających na identyfikację aberracji cytogenetycznych charakterystycz-

nych dla danego podtypu nowotworu (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3E–3G).

Przeprowadzenie wymienionych badań diagnostycznych pozwala na zaklasyfikowanie danego nowotworu do określonego podtypu histopatologicznego. Obecnie obowiązującą klasyfikacją chorób rozrostowych układu chłonnego jest klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Stanowi ona konsensus hematopatologów i klinicystów przyjmujących za podstawę diagnostyczną kryteria histopatologiczne, immunohistochemiczne, metody cytogenetyczne i molekularne oraz charakterystyczny obraz kliniczny choroby (patrz rozdziały *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*, *Pierwotne chłoniaki skóry*).

Ocena stopnia zaawansowania

Rozpoznanie nowotworu z dojrzałych komórek T i NK musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Podobnie jak w przypadku chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) składa się na nią ustalenie stopnia zaawansowania chłoniaka według skali Ann Arbor oraz identyfikacja czynników rokowniczych na podstawie kryteriów Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, *International Prognostic Index*). Pozyskanie tych informacji na początku choroby jest istotne dla wyboru optymalnej metody leczenia, a także dla oceny jej skuteczności (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*; tab. 34 i 35).

Czynniki rokownicze

Większość chorych na nowotwory z dojrzałych komórek T i NK należy do 3. i 4. grupy prognostycznej według IPI, co ogranicza jego praktyczne zastosowanie rokownicze w tych nowotworach. Ponadto dla wielu postaci histoklinicznych, w tym pierwotnych chłoniaków skóry, chłoniaka z komórek T związanego z enteropatią czy pozawęzłowego chłoniaka z komórek NK/T typu nosowego, klasyfikacja rokownicza IPI wydaje się w ogóle nieprzydatna. Dlatego wciąż trwają poszukiwania bardziej specyficznych indeksów rokowniczych dla nowotworów z dojrzałych komórek T i NK, w tym na podstawie wieku, stanu ogólnego według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) i zajęcia szpiku kostnego. Na podstawie wymienionych parametrów wyróżnia się 4 grupy ryzyka (0, 1, 2 lub > 3 czynników obciążających), różniące się istotnie między sobą odsetkami 5-letniego przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), odpowiednio w 62, 53, 33 i 18%.

Do innych czynników o znaczeniu rokowniczym dla nowotworów z dojrzałych komórek T i NK zalicza się: indeks proliferacyjny Ki67, wyjściowe surowicze stężenia białka całkowitego, ekspresję molekuł cytotoksycznych (T1A-1, granzym B) i zaburzenia cytogenetyczne. Do tych ostatnich należą aberracje o korzystnym [del(5q), del(10q), del(12q)] i złym rokowaniu (mutacje *TP53*).

Kryteria odpowiedzi na leczenie

W celu oceny skuteczności leczenia nowotworów z dojrzałych komórek T i NK stosuje się kryteria zaproponowane przez *International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphomas* z 1999 roku. Opierają się one na badaniu podmiotowym i przed-

miotowym oraz pomiarach rozmiarów węzłów chłonnych za pomocą tomografii komputerowej (KT) i zajęcia szpiku kostnego w trepanobiopsji. Całkowita remisja (CR) oznacza prawidłowe badanie przedmiotowe, całkowite ustąpienie limfadenopatii i organomegalii w badaniu KT, brak nacieku chłoniaka w szpiku kostnym w badaniu histopatologicznym. Całkowita remisja niepotwierdzona (CRu, *complete remission unconfirmed*) oznacza prawidłowe badanie przedmiotowe, całkowite ustąpienie limfadenopatii i organomegalii lub zmniejszenie o więcej niż 75% w stosunku do zmian wyjściowych w badaniu KT i brak nacieku szpiku w badaniu histopatologicznym lub nieokreślone zajęcie szpiku przez chłoniaka. Częściowa remisja (PR, *partial remission*) zakłada prawidłowe badanie przedmiotowe lub zmniejszenie śledziony/wątroby, zmniejszenie o 50% lub więcej limfadenopatii i organomegalii w badaniu KT lub obecność nacieku w szpiku przy prawidłowym badaniu przedmiotowym, całkowitym ustąpieniu limfadenopatii i organomegalii w badaniu KT. Nawrót lub progresja to w badaniu przedmiotowym powiększenie śledziony/wątroby lub pojawienie się nowych zmian, powiększenie się limfadenopatii, organomegalii w badaniu KT lub pojawienie się nowych zmian chorobowych, ponowny naciek w szpiku.

W przeciwieństwie do DLBCL i chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*), kryteria odpowiedzi na leczenie dla nowotworów z dojrzałych komórek T i NK nie zostały zaktualizowane przez *International Harmonization Project* w 2007 roku, co oznacza, że pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) nie należy do obligatoryjnych badań oceniających skuteczność leczenia i wciąż aktualna pozostaje kategoria CRu.

Po zakończeniu leczenia chorzy na nowotwory z dojrzałych komórek T i NK w CR i CRu powinni być oceniani za pomocą badania podmiotowego i przedmiotowego co 3 miesiące w pierwszym roku, co 6 miesięcy w drugim roku, a następnie nie rzadziej niż raz na rok. Badania dodatkowe, w tym morfologię krwi obwodowej i aktywność LDH, powinno się przeprowadzać w 3., 6., 12. i 24. miesiącu od zakończenia leczenia, a następnie tylko wtedy, gdy pojawią się uzasadnione wskazania kliniczne. Badania KT w 6., 12. i 24. miesiącu od zakończenia leczenia, chociaż nie są obligatoryjne, mogą ułatwić wczesne wychwycenie wznowy choroby. Kontrolne wykonywanie badania PET nie jest wskazane.

Obraz kliniczny, różnicowanie, leczenie, rokowanie

Nowotwory z komórek T i NK charakteryzuje zróżnicowany obraz kliniczny i patomorfologiczny oraz częste lokalizacje pozawęzłowe. Naciekom nowotworowym często towarzyszy odczyn ze strony komórek prawidłowych oraz obszary martwicy. Powoduje to duże problemy diagnostyczne, zwłaszcza w diagnostyce różnicowej nowotworów T i NK oraz zmian o charakterze reaktywnym (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3E–3G). Dla wielu z nich, w tym przede wszystkim chłoniaków skórnych, stosuje się ponadto inne klasyfikacje stopnia zaawansowania, a także inne podejście terapeutyczne, ukierunkowane głównie na leczenie zmian miejscowych.

W zależności od obrazu klinicznego i dla celów praktycznych nowotwory z dojrzałych komórek T i NK można podzielić na:

- nowotwory 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. Ich szczegółowe omówienie jest przedmiotem

- rozdział poświęconego rzadkim postaciom przewlekłych białaczek limfoidalnych (patrz rozdział *Białaczka włochatokomórkowa i inne rzadsze postacie białaczek limfoidalnych*);
- nowotwory o pierwotnej lokalizacji skórnej, w tym: ziarniniak grzybiasty, zespół Sézary'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 $\gamma/\delta+$, pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+, pierwotny skórny chłoniak z małych/średnich komórek T CD4+ (patrz rozdział *Pierwotne chłoniaki skóry*);
 - nowotwory o pierwotnej lokalizacji w węzłach chłonnych i/lub innych narządach, które zostały szczegółowo omówione w dalszej części rozdziału. W porównaniu z chłoniakami agresywnymi B-komórkowymi, nowotwory z dojrzałych komórek T i NK mają zwykle bardziej agresywny przebieg kliniczny, większy stopień zaawansowania w momencie rozpoznania, częstsze lokalizacje pozawęzłowe i towarzyszące zespoły paraneoplastyczne, w tym eozynofilię, zespoły hemofagocytowe i autoimmunizacyjne. Chorzy są zwykle w gorszym stanie ogólnym, często prezentują objawy ogólne choroby, większość ma więcej niż 2 obciążające czynniki rokownicze według IPI, a także wykazuje oporność na leczenie pierwszej i kolejnych linii. W przeciwieństwie do chłoniaków B-komórkowych, nowotwory z dojrzałych komórek T i NK nie doczekały się wielośrodkowych badań klinicznych i brakuje dla nich wciąż schematów postępowania leczniczego. Odsetek 5-letniego OS jest również mniejszy niż w DLBCL i wynosi w tej grupie nowotworów około 30%.

Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych

Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych (ATLL, *adult T-cell leukemia/lymphoma*) jest nowotworem z komórek T występującym endemicznie w Japonii, Korei, Nowej Gwinei, Afryce, na Karaibach i w Ameryce Południowej. Mediana wieku zachorowania wynosi 62 lata. Główną rolę patogenetyczną w tej chorobie odgrywa wirus HTLV-1 (*human T-cell lymphotropic virus 1*), integrujący się z limfocytami CD4+. Zakażenie następuje drogą płciową, z mlekiem matki lub przez zakażoną krew. Proces nowotworowy ujawnia się 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 antygenu CD25, odpowiadającego łańcuchowi α receptora dla interleukiny-2 (IL-2). Badanie kariotypu komórek chłoniakowych nie wykazuje charakterystycznych zaburzeń, a najczęściej obserwowanymi nieprawidłowościami są trisomia 7, 6q- i 14q+, mutacje *TP53*. Niezbędnym kryterium diagnostycznym dla ATLL jest wykazanie obecności genomu wirusowego badaniami molekularnymi lub stwierdzenie wysokiego miana przeciwciał anti-HTLV-1 (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3E–3G).

Klinicznie ATLL rozpoczyna się zwykle zajęciem skóry i powiększeniem węzłów chłonnych. Chłoniak ten może również naciekać narządy wewnętrzne, w tym przede wszystkim śledzionę, wątrobę, płuca i ośrodkowy układ nerwowy (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. 55%), 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. Obie postaci choroby wykazują znaczną dynamikę, odsetek uzyskiwanych remisji po wielolekowej chemioterapii, w tym konsolidacji za pomocą autologicznego lub allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*), nie przekracza 60–70%. U większości chorych dochodzi do szybkiej progresji lub nawrotu choroby, mediana czasu przeżycia wynosi odpowiednio 6 i 10 miesięcy dla postaci ostrej i chłoniakowej. W przeciwieństwie do postaci ostrej i chłoniakowej, postać przewlekła ATLL (ok. 20%) charakteryzuje się tylko nieznacznie podwyższoną limfocytozą i limfadenopatią, a niekiedy także zajęciem skóry i płuc. Nie obserwuje się w tej postaci choroby naciekania innych narządów wewnętrznych ani zmian kostnych i hiperkalcemii. Poza profilaktyką i leczeniem zakażeń, przez dłuższy czas nie wymaga ona 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. Jak dotąd najlepsze wyniki leczenia uzyskano w grupie chorych leczonych interferonem α (IFN- α) w połączeniu z zidowudyną. Postać tłąca się ATLL (ok. 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.

Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego

Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL, *extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*) występuje rzadko, przede wszystkim w Azji i Ameryce Środkowej i Południowej. Chorują najczęściej mężczyźni (3:1) w średnim i starszym wieku (mediana zachorowania 50–60 lat). Zachorowanie poprzedzone jest zwykle infekcją wirusem Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) i/lub stanem przewlekłej immunosupresji, ma zwykle 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 zlokalizowane są 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 stwierdza się w większości przypadków obecność DNA EBV (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3E–3G).

Postępowaniem z wyboru w przypadkach choroby ograniczonej (Ann Arbor I–II) jest zastosowanie miejscowej radioterapii (IF-RT, *involved field radiotherapy*) w dawce 50–55 Gy i profilaktyka zmian w OUN w przypadku lokalizacji sprzyjającej ich występowaniu (jama nosowa, zatoki przynosowe, oczodoły, jądra). Odsetek remisji jest wysoki, ale miejscowe nawroty są częste (> 50%), z tendencją do rozsiewu procesu chłoniakowego do narządów pozalimfatycznych (> 25%). Odsetek przeżyć 5-letnich wynosi około 40%. W przypadkach bardziej zaawansowanej choroby (Ann Arbor III–IV) oraz w okresie nawrotów stosuje się skojarzone leczenie radioterapią i chemioterapią według programu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkry-

styna, prednizon) albo za pomocą schematów wielolekowych zawierających L-asparaginazę lub etopozyd. Skuteczność leczenia jest ograniczona. Odsetek chorych przeżywających 5 lat nie przekracza 25%.

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. Jego wystąpienie poprzedzają zwykle objawy glutenozależnego zespołu złego wchłaniania jelitowego, biegunka, bóle brzucha i postępująca utrata masy ciała, chociaż zachorowania na EATL nie zawsze są poprzedzone chorobą trzewną (5%). Zachorowania dotyczą osób dorosłych (mediana 57 lat) i rzadko są konsekwencją zachorowania na chorobę trzewną w dzieciństwie. Choroba dotyczy zwykle nosicieli antygenu HLA DQ2 lub 8. Naciek chłoniakowy wywodzi się ze śródna-błonkowych dużych, atypowych limfocytów T występujących w otoczeniu licznych komórek od-czynowych, w tym histiocyty, komórek plazmatycznych i eozynofili. Komórki chłoniakowe wy-kazują ekspresję antygenów CD3 i CD7 i zwykle nie posiadają antygenów CD4 ani CD8 (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3E–3G).

W miarę progresji choroby naciek nowotworowy szerzy się przez ciągłość na całą śłu-zówkę 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. W końcowych fazach choroby dochodzi do uogólnienia pro-cesu chłoniakowego, głównie do wątroby. Powikłaniem może być także niedrożność przewo-du pokarmowego. Pomimo prób stosowania różnych schematów chemioterapii, w tym CHOP, IVE (ifosfamid, etopozyd, epirubicyna) w połączeniu z wysokodawkowanym metotreksatem i auto-HSCT, większość chorych wykazuje pierwotną oporność na leczenie lub wczesne wzno-wy choroby. Obserwuje się ponadto wysoką śmiertelność spowodowaną wieloogniskowymi i nawracającymi perforacjami przewodu pokarmowego. Mimo intensywnego odżywiania po-zajelitowego i stosowania diety bezglutenowej chorzy są zwykle wyniszczeni i w złym stanie ogólnym. Odsetek chorych przeżywających 5 lat nie przekracza 20%, mediana OS wynosi 7 miesięcy.

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 (me-diana wieku 34 lata). 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 $\gamma\delta$ (CD4–, CD8–) z obecnością antygenu CD3 i niekiedy CD56. Bardzo rzadko występuje wariant wywodzący się z limfocytów T z rearanżacją genów α i β (CD4+, CD8– lub CD4–, CD8+). Typowym za-burzeniem cytogenetycznym jest obecność izochromosomu 7q (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3E–3G).

Nacieki komórek chłoniakowych obejmują wątrobę i śledzionę oraz niekiedy szpik kostny. Przebieg kliniczny charakteryzuje obecność objawów ogólnych choroby, powiększenie wątro-by i śledziony, czasem limfadenopatia i pancytopenia we krwi obwodowej. Mimo początkowej

dobrej odpowiedzi na leczenie splenektomią lub za pomocą chemioterapii (analogi puryn, CHOP), alemtuzumabu i auto-HSCT remisje są krótkotrwałe. Pojedyncze dłuższe przeżycia obserwowano po allo-HSCT. Mediana czasu przeżycia chorych wynosi około 16 miesięcy.

Chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony

Chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (PTCL NOS, *peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) są heterogenną morfologicznie grupą chłoniaków, jednak o podobnym przebiegu klinicznym. Są najczęstszą postacią chłoniaków T-komórkowych i stanowią około 50% z nich oraz około 5% wszystkich nowotworów układu chłonnego. W obrazie histopatologicznym dominuje rozrost naczyń strefy T, a w ich otoczeniu nacieki z małych, średnich i dużych limfocytów T. Charakterystyczną cechą jest obecność dużego odsetka komórek odczynowych, w tym przede wszystkim makrofagów, eozynofili oraz komórek nabłonkowych. Często są obszary martwicy, zwłaszcza w przypadkach naciekania struktur pozawęzłowych. Komórki chłoniakowe cechuje zmienna ekspresja antygenów T-komórkowych, w tym CD2, CD3, CD5, CD7 i częściej CD4 niż CD8. Do wyjątków należą przypadki CD30+. Nie ma typowych zaburzeń cytogenetycznych w przebiegu PTCL NOS, a do najczęstszych należą delecje fragmentów chromosomów 9p, 5q i 12q (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3E–3G).

Choroba przebiega zwykle z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, hepatosplenomegalią, objawami ogólnymi i zajęciem szpiku kostnego. Nierzadkie są lokalizacje pozawęzłowe, obejmujące skórę i kości. Strategia pierwszej i kolejnych linii leczenia chorych na PTCL NOS, w tym postępowanie u osób w podeszłym wieku, profilaktyka i leczenie zmian w OUN, a także rodzaju schematów chemioterapii, jest podobna jak w przypadku DLBCL z wyjątkiem stosowania rytuksymabu (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*). Leczeniem z wyboru postaci o ograniczonym stopniu zaawansowania (I–II Ann Arbor, bez *bulky tumor*) jest zastosowanie 2–4 cykli immunochemioterapii według schematu CHOP co 21 dni oraz uzupełniająca IF-RT (35–40 Gy). Alternatywą jest przedłużenie immunochemioterapii do 6 cykli według schematu CHOP bez uzupełniającej radioterapii. W przypadku większego stopnia zaawansowania (II z *bulky tumor* oraz III–IV Ann Arbor) postępowaniem z wyboru jest zastosowanie 6–8 cykli chemioterapii CHOP co 21 dni. Uzupełniająca IF-RT na zajęte pola jest postępowaniem opcjonalnym i to jedynie wtedy, gdy choroba wyjściowa spełniała kryteria *bulky* (> 10 cm). Konsolidację leczenia indukującego remisję za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), wspomaganej auto-HSCT, należy rozważyć u chorych poniżej 65. roku życia, u których uzyskano CR. U chorych, którzy nie uzyskali CR po chemioterapii pierwszej linii, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej chemioterapii, zwykle opartej na schematach zawierających związki platyny (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*; tab. 36). Po zastosowaniu 2–4 cykli takiego leczenia chorego należy kwalifikować do auto-HSCT. Podobną strategię terapeutyczną zaleca się także u każdego chorego na PTCL NOS w przypadku nawrotu choroby. Pacjenci, u których intensywna chemioterapia i auto-HSCT nie są możliwe do przeprowadzenia ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do tej, jaka była zastosowana w pierwszej linii. Przeprowadzenie allo-HSCT rozważa się jedynie u chorych młodszych (< 55. rż.) w kolejnym nawrocie choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą auto-HSCT.

Opisana strategia leczenia pozwala na uzyskanie CR u około 50% chorych z odsetkiem 5-letniego OS na poziomie około 30%. Większość nawrotów chłoniaka ma miejsce w ciągu pierwszych 2 lat od zakończenia leczenia pierwszej linii. Pewną nadzieję na poprawę dotychczasowych wyników wiąże się z zastosowaniem nowych form terapii uzupełniającej leczenie pierwszej i kolejnych linii, w tym alemtuzumabu, inhibitorów deacetylazy histonowej (depsipeptyd), toksyny skoniugowanej z interleukiną 2 (denileukin diftitox), lenalidomidu, inhibitorów szlaku mTOR, bortezomibu. Nadzieje rokują także nowe schematy chemioterapii z zastosowaniem gemcytabiny i praletreksatu.

Chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny

Chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny (AITL, *angioimmunoblastic T-cell lymphoma*) występuje rzadko (0,1 przypadku na 100 000 nowych zachorowań rocznie), zwykle u osób starszych (mediana wieku 59–64 lata), z równą częstością u kobiet i mężczyzn. 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 mono- lub oligoklonalnych limfocytów B. Struktura węzła chłonnego 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 cytogenetycznymi w AITL są trisomie chromosomów 3., 5., dodatkowy chromosom X oraz strukturalne aberracje w obrębie krótkiego ramienia chromosomu 1 (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3E–3G).

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, w tym przede wszystkim przewodu pokarmowego. Mogą wystąpić objawy zapalenia wielostawowego, zapalenia naczyń, autoimmunologicznego 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.

Nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia AITL. Wynika to po części z trudności diagnostycznych, jakie występują 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 nawrotu choroby i/lub jednoznacznych cech potwierdzających rozpoznanie AITL, leczenie opiera się na strategii podobnej jak w PTCL NOS (*patrz wyżej*). Istnieją doniesienia wskazujące na skuteczność analogów puryn (fludarabina, kładrybina), zwłaszcza stosowanych w połączeniu z cyklofosfamidem, oraz denileukin diftitox i alemtuzumabu. W przypadkach przebiegających z powikłaniami autoimmunizacyjnymi istnieją wskazania do leczenia immunosupresyjnego, w tym małymi dawkami metotreksatu i prednizonu, a także cyklosporyny. Rytuksymab jest stosowany w przypadkach przebiegających z cytopeniami autoimmunologicznymi i/lub obecnością w nacieku chłoniakowym dużego odsetka dużych komórek B CD20+. Wyniki leczenia AITL nie są dobre. Odsetek uzyskiwanych CR wynosi

około 50%, ale nawroty są częste. Mediana czasu przeżycia chorych nie przekracza 3 lat, odsetek 5-letniego OS wynosi około 33%. Większość chorych umiera z powodu progresji choroby zasadniczej lub powikłań infekcyjnych.

Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny

Klasyfikacja WHO z 2008 roku wyróżnia 3 podtypy chłoniaka z dużych komórek anaplastycznego (ALCL, *anaplastic large cell lymphoma*): 2 postaci systemowe — ALK-dodatni (ALCL ALK+) i ALK-ujemny (ALCL ALK-) — oraz pierwotny skórny ALCL (C-ALCL, *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*). Około 60% ALCL stanowią postaci ALK+, wiążące się z lepszym rokowaniem niż postaci ALK-, które i tak rokują korzystniej niż PTCL NOS. 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 nukleofosminy (NPM, *nucleophosmin*) w obrębie chromosomu 5., z powstaniem genu hybrydowego (NPM-ALK), którego białko wykazuje aktywność kinazy tyrozynowej. Obecność białka hybrydowego można wykazać za pomocą przeciwciał anty-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 dominują liczne histiocyty. Te przypadki wymagają różnicowania z klasyczną postacią HL ubogą w limfocyty, histiocytozą i innymi nowotworami. Charakterystyczną cechą komórek ALCL, choć nie specyficzną, jest obecność na ich powierzchni antygenu CD30 (*Ki-1*). W większości przypadków komórki te charakteryzuje także obecność innych markerów aktywacyjnych limfocytów T, w tym CD25, CD71 i CD45. W około 50% przypadków stwierdza się również ekspresję antygenów grupowych krwi klasy H i Y, wykrywanych za pomocą przeciwciała monoklonalnego BNH9. Postaci układowe charakteryzuje ponadto obecność na komórkach chłoniakowych antygenu EMA (*epithelial membrane antigen*), którego nie stwierdza się w C-ALCL. W tych ostatnich charakterystyczna jest natomiast ekspresja antygenu CLA (*cutaneous lymphocyte antigen*) (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3E–3G).

W przeciwieństwie do C-ALCL, występującego głównie u osób starszych, ALCL ALK+ występuje u ludzi młodych (mediana 30 lat, z przewagą mężczyzn) lub w średnim wieku (ALCL ALK-). 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 nawet lepsze niż adiustowane do IPI rokowanie w DLBCL. Chemioterapia 6–8 cyklami według programu CHOP co 21 dni umożliwia uzyskanie remisji choroby u około 80% chorych. 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 opartej na schematach zawierających związki platyny (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*; tab. 36). Leczenie postaci ALK- powinno przebiegać według strategii przyjętej dla PTCL NOS. Duże nadzieje na

dalszą poprawę wyników leczenia u chorych na ALCL wiąże się z zastosowaniem przeciwciał anty-CD30 (brentuksymab vedotin), anty-CD25 (daklizumab), anty-CD4 (zanolimumab). Postępowanie u chorych na C-ALCL omówiono w rozdziale poświęconym pierwotnym chłoniakom skóry (patrz rozdział *Pierwotne chłoniaki skóry*).

Zalecane piśmiennictwo

- 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.
- Corradini P., Doderio 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.
- 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.
- Dearden C. The role of alemtuzumab in the management of T-cell malignancies. *Semin. Oncol.* 2006; 33: S44–S52.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- O'Connor O.A., Horwitz S., Hamlin P. i wsp. Phase II-I-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.
- Oshimi K. Progress in understanding and managing natural killer-cell malignancies. *Br. J. Haematol.* 2007; 139: 532–544.
- Ravandi F., Aribi A., O'Brien S. i wsp. Phase II study of alemtuzumab in combination with pentostatin in patients with T-cell neoplasms. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5425–5430.
- Sallah S., Wan J.Y., Nguyen N.P. Treatment of refractory T-cell malignancies using gemcitabine. *Br. J. Haematol.* 2001; 113: 185–187.
- Schmitz N., Trumper 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.
- 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.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- The International Non-Hodgkin's Lymphoma Project: a predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 987–994.
- 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.
- 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.
- 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.