

# **KATSAUS PERIFEERISIIN T-SOLULYMFOOMIIN**

Tuomas Paananen  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen laitos  
Syöpätaudit  
Tammikuu 2011

---

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen laitos  
Syöpätaudit

PAANANEN TUOMAS: KATSAUS PERIFEERISIIN T-SOLULYMFOOMIIN

Kirjallinen työ, 33 s.  
Ohjaaja: Osastonylilääkäri, dosentti Tuula Lehtinen

Tammikuu 2011

---

Avainsanat: kirjallisuuskatsaukset, tapauselostukset, luokitus, oireet ja löydökset, ennuste

Tiivistelmä:

Katsauksen tarkoituksena oli keskittyä kliinisesti merkittäviin perifeeristen T-solulymfomien kokonaisuuksiin. Keskeisin lähdeosio oli WHO:n hematopoeettisten ja imukudoksen kasvaimien luokitus. Jokaisesta tautikokonaisuudesta etsittiin uusinta tietoa MEDLINE-kirjallisuushaulla. Lisäksi T-solulymfomien tautikirjoja havainnollistetaan tapauselostuksin.

Non-Hodgkin-lymfoomiin kuuluvat perifeeriset T-solulymfoomat ovat harvinaisen ja hyvin heterogeenisen lymfoproliferatiivisen tautiryhmän. Niiden tunnistamisessa ja luokittelussa on viime vuosikymmeninä edistytty paljon. Vuoden 1994 REAL-luokituksessa (Revised European American Lymphoma classification) T-solulymfoomat luokiteltiin ensimmäistä kertaa kliinisen kuvan, molekyyli-tason poikkeavuuksien ja immunofenotyypin perusteella. Uusin luokittelu on WHO:n vuonna 2008 julkaisema hematopoeettisten ja imukudoksen kasvaimien luokitus.

Kehittyneistä hoidoista huolimatta osa perifeerisistä T-solulymfoomista on erittäin aggressiivisia ja ennuste on huono. Tämä koskee erityisesti lymfomia, joissa sairastavuus ja kuolleisuus liittyvät sytokiini- ja immuunivasteiden säätelyhäiriöihin ja hemofagosyyttiseen oireyhtymään. Yleisesti T-solulymfomia pidetään histologisesti vastaavia B-solulymfomia aggressiivisempina.

Perifeeristen T-solulymfomien hoitoon tarvitaan uusia parempia keinoja. Lukuisia tutkimuksia kokeellisista hoitomuodoista on käynnissä. Tavoitteena uusissa hoitomuodoissa on mahdollisimman tehokkaiden lääkeaineyhdistelmien löytäminen ja toisaalta niiden yhdistäminen autologiseen tai allogeeniseen kantasolujensiirtoon.

# SISÄLLYS

1	JOHDANTO .....	2
2	PERIFEERISTEN T-SOLULYMFOOMIEN ESIINTYVYYS JA ETIOLOGIA....	4
3	T-LYMFOSYYTTIEN PAHANLAATUISTEN KASVAINTEN YLEISIÄ PIIRTEITÄ.....	6
4	EKSTRANODAALISET LYMFOOMAT.....	7
4.1	Ekstranodaalinen NK/T-solulymfooma, nasaalityyppi (NKTCL) .....	7
4.2	Enteropatiaan liittyvä T-solulymfooma (EATL).....	8
4.3	Hepatospleeninen T-solulymfooma (HSTL).....	9
4.4	Subkutaaninen pannikuliitin kaltainen T-solulymfooma (SPTCL).....	10
5	IHOPERÄISET LYMFOOMAT .....	12
5.1	Mycosis fungoides ja Sézaryn oireyhtymä (MF ja SS).....	12
5.2	Primaaristi ihossa esiintyvät CD30-positiiviset T-solujen lymfoproliferatiiviset tautimuodot.....	13
5.3	Harvinaiset ihon T-solulymfoomien alatyypit .....	14
5.3.1	Primaarinen ihon $\gamma\delta$ -T-solulymfooma (PCGD-TCL) .....	14
5.3.2	Muut harvinaiset ihon T-solulymfoomien alatyypit .....	14
6	NODAALISET LYMFOOMAT .....	16
6.1	Epäspesifinen perifeerinen T-solulymfooma (PTCL-NOS).....	16
6.2	Angioimmunoblastinen T-solulymfooma (AITL).....	17
6.3	Anaplastinen suurisoluihin lymfooma (ALCL).....	18
7	LEUKEEMISET JA DISSEMINOITUNEET LYMFOOMATYYPIT .....	20
7.1	Prolymfosyyttileukemia (T-PLL).....	20
7.2	Suurten granulaisten lymfosyyttien leukemia (T-LGL).....	21
7.3	Muut leukeemiset ja disseminoituneet tautimuodot.....	21
8	PERIFEERISTEN T-SOLULYMFOOMIEN KEHITTYVÄT HOITOMUODOT	23
9	KANTASOLUJENSIIRROT PERIFEERISISSÄ T-SOLULYMFOOMISSA.....	24
10	TAPAUSSELOSTUKSIA .....	25
10.1	Anaplastinen suurisoluihin lymfooma, ALK-positiivinen .....	25
10.2	Angioimmunoblastinen T-solulymfooma .....	25
10.3	Enteropatiaan liittyvä T-solulymfooma.....	26
10.4	Mycosis fungoides .....	27
11	POHDINTA .....	28
	LÄHTEET .....	30

# 1 JOHDANTO

Lymfoomat jaetaan B-solujen non-Hodgkin-lymfoomiin, T-solujen ja luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) non-Hodgkin-lymfoomiin ja Hodgkinin lymfoomaan. T-soluiset lymfoomat jakautuvat kahteen ryhmään, T-soluesiasteen lymfoomiin ja perifeerisiin T-solulymfoomiin. Edellisiin kuuluu vain yksi tyyppi, T-lymfoblastinen lymfooma.

1990-luvun alkuun saakka T-solulymfoomat ryhmiteltiin pääosin yhdessä B-solulymfoomien kanssa (O'Leary & Savage 2009). Vuonna 1994 julkaistiin REAL-luokitus (Revised European American Lymphoma classification), jossa T-solulymfoomat luokiteltiin ensimmäistä kertaa kliinisen kuvan, molekyyylitason poikkeavuuksien ja immunofenotyypin perusteella (Harris ym. 1994).

WHO julkaisi hematologisten syöpien luokittelun vuonna 2001. Siinä perifeeriset T-solulymfoomat jaettiin laajoihin tautikokonaisuuksiin: pääasiassa leukeemisiin, pääasiassa nodaalisiin ja pääasiassa ekstranodaalisiin (Jaffe ym. 2001). Uusin luokittelu on WHO:n vuonna 2008 julkaisema hematopoiieettisten ja imukudoksen kasvaimien luokitus (Swerdlow ym. 2008) (taulukko 1).

Perifeeriset T-solulymfoomat ovat harvinaisen ja hyvin heterogeenisen lymfoproliferatiivisen tautiryhmän jäseniä. Nämä lymfoomat saavat alkunsa kateenkorvassa kypsyneistä eri erilaistumisasteissa olevista T-soluista. Nykyään myös luonnollisten tappajasolujen (NK-solut) lymfoomat luetaan samaan ryhmään solujen samankaltaisuuden takia (Swerdlow ym. 2008).

T-lymfosyyttien pahanlaatuisia kasvaimia pidetään yleisesti aggressiivisempina ja huonoennusteisempina kuin histologisesti vastaavia aggressiivisiä B-solulymfoomia. Perinteisillä solunsalpaajahoidoilla saadaan harvoin hyviä hoitotuloksia – poikkeuksena on muun muassa hyväennusteinen ALK-positiivinen anaplastinen suurisoluinen lymfooma.

<b>Taulukko 1: WHO:n kypsien T- ja NK-solujen pahanlaatuisten tautien luokitus 2008*</b>
<b>Ekstranodaaliset lymfoomat</b>
Ekstranodaalinen NK/T-solulymfooma, nasaalityyppi Enteropatiaan liittyvä T-solulymfooma Hepatospleeninen T-solulymfooma Subkutaaninen pannikuliitin kaltainen T-solulymfooma
<b>Ihoperäiset lymfoomat</b>
Mycosis fungoides Sézaryn oireyhtymä Primaaristi ihossa esiintyvät CD30 <sup>+</sup> T-solujen lymfoproliferatiiviset tautimuodot: Primaaristi ihossa esiintyvä anaplastinen suurisoluihin lymfooma Lymfomatoidi papuloosi** Borderline-leesiot <b>Harvinaiset ihon T-solulymfoomien alatyypit:</b> <b>Primaarinen ihon <math>\gamma\delta</math>-T-solulymfooma</b> <i>Primaarinen ihon CD8<sup>+</sup> aggressiivinen epidermotrooppinen T-solulymfooma</i> <i>Primaarinen ihon CD4<sup>+</sup> pieni/keskisuurisoluihin T-solulymfooma</i>
<b>Nodaaliset lymfoomat</b>
Epäspesifinen perifeerinen T-solulymfooma Angioimmunoblastinen T-solulymfooma Anaplastinen suurisoluihin lymfooma, ALK <sup>+</sup> Anaplastinen suurisoluihin lymfooma, ALK <sup>-</sup>
<b>Leukeemiset/disseminoituneet lymfoomatyypit</b>
Prolymfosyyttileukemia Suurten granulaisten lymfosyyttien leukemia Aggressiivinen NK-soluleukemia Aikuisen T-soluleukemia/lymfooma <b>NK-solujen krooniset lymfoproliferatiiviset sairaudet</b> <b>Lapsuusiän EBV<sup>+</sup> T-solujen lymfoproliferatiiviset sairaudet</b> <i>Lapsuusiän systeeminen EBV<sup>+</sup> T-solujen lymfoproliferatiivinen sairaus</i> <i>Hydroa vacciniiformen kaltainen lymfooma</i>
*WHO:n vuoden 2001 luokitukseen lisätyt uudet tautimuodot ovat lihavoidulla tekstillä, väliaikaiseksi luokitellut tautimuodot on lisäksi kursivoitu. ** Ei luokitella pahanlaatuiseksi kasvaimeksi ALK, anaplastinen lymfoomakinaasi; EBV, Epstein-Barrin virus; NK, luonnollinen tappajasolu

Mukailtu artikkelista O'Leary & Savage 2009.

## 2 PERIFEERISTEN T-SOLULYMFOOMIEN ESIINTYVYYS JA ETIOLOGIA

Non-Hodgkin-lymfoomat olivat vuonna 2002 naisten viidenneksi ja miesten kuudenneksi yleisin syöpä Suomessa. Uusia tapauksia todettiin yhteensä 936 (Teerenhovi ym. 2007). Suomen Syöpärekisterin mukaan vuosina 2004–2008 miehillä ja naisilla todettiin yhteensä keskimäärin 1 043 non-Hodgkin-lymfoomaa vuodessa ([www.cancer.fi/syoparekisteri/](http://www.cancer.fi/syoparekisteri/)). Viime vuosikymmeninä lymfoomien ilmaantuvuus on kasvanut. 1960-luvulta lähtien uusien potilaiden määrä on lisääntynyt kolminkertaiseksi (Teerenhovi ym. 2007).

T/NK-solulymfoomat ovat B-solukasvaimia harvinaisempia ja muodostavat 10–20 % kaikista non-Hodgkin-lymfoomista (Teerenhovi ym. 2007). Perifeerisistä T-solulymfoomista yleisimpiä maailmanlaajuisesti ovat epäspesifinen T-solulymfooma, angioimmunoblastinen T-solulymfooma ja ekstranodaalinen NK/T-solulymfooma (kaavio 1).

Perifeeristen T-solulymfoomien esiintyvyydessä on maantieteellisiä eroja. Noin 10–12 % kaikista Euroopassa todettavista non-Hodgkin-lymfoomista on T-soluisia (Jantunen & Vornanen 2005, O'Leary & Savage 2009). Endeemisillä alueilla, kuten Japanissa ja Kaukoidässä, T-soluisten lymfoomien osuus on jopa kolmasosa. Endeemisillä alueilla merkittävä osa T-solulymfoomista liittyy virusinfektioihin, kuten Epstein-Barrin viruksen (EBV) tai ihmisen T-soluleukemiaviruksen tyyppi 1:n (HTLV-1) aiheuttamiin infektoihin. (Jantunen & Vornanen 2005.)

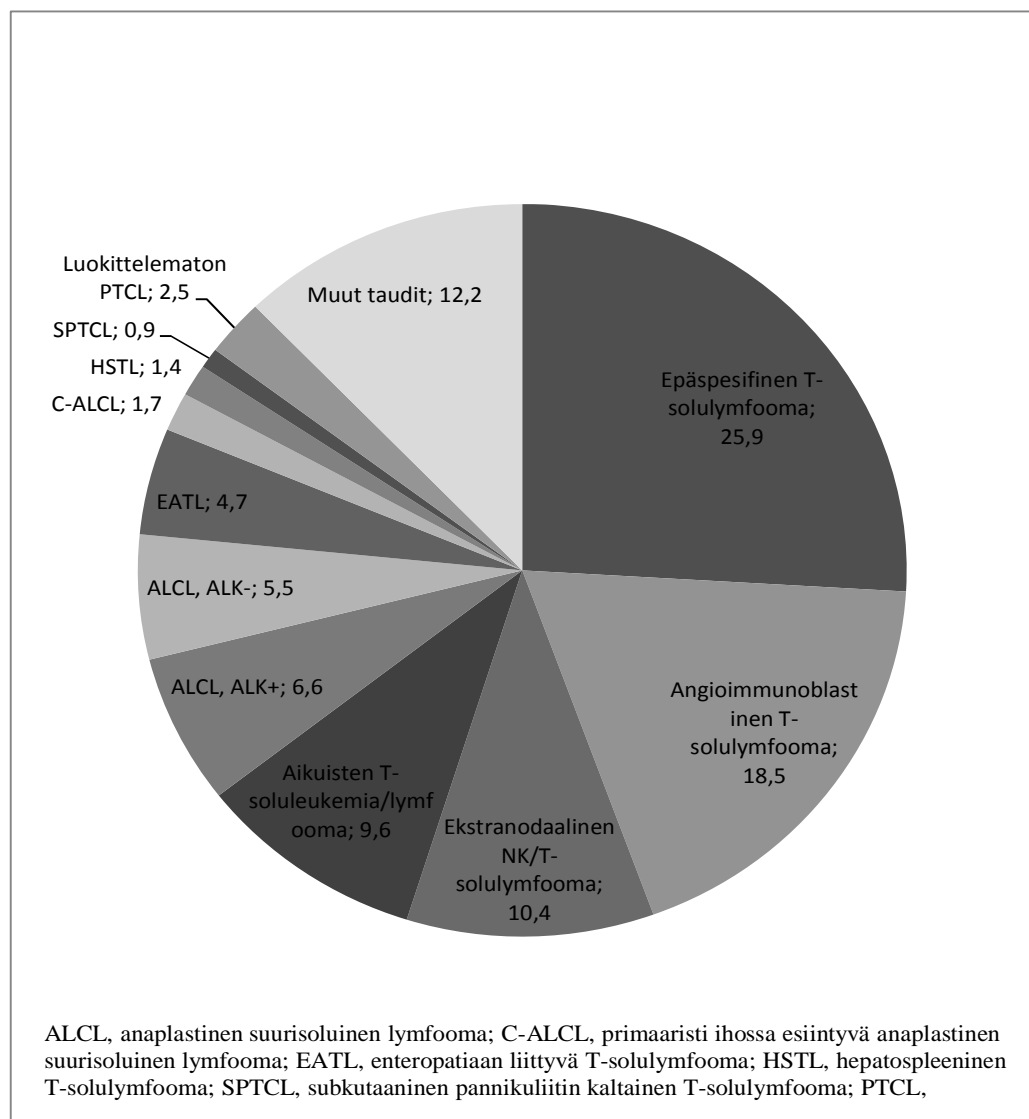
EBV-infektio liitetään T-solulymfoomista angioimmunoblastiseen T-solulymfoomaan ja Suomessa harvoin esiintyvään nasaaliseen NK/T-solulymfoomaan. HTLV-1-virus aiheuttaa Japanissa ja Karibian alueella esiintyvää T-solulymfoomaa ja -leukemiaa. Keliakia altistaa enteropatiaan liittyvälle T-solulymfoomalle ja myös muille non-Hodgkin-lymfoomille. (Teerenhovi ym. 2007.)

Harvinaiset synnynnäiset immuunipuutostilat suurentavat lymfoomavaaraa. Nämä lymfoomat ovat kuitenkin valtaosin suurten B-solujen lymfoomia. Myös *Helicobacter pylori*, *Chlamydia psittaci*, *Borrelia burgdorferi* ja Hepatiitti C -viruksen

aiheuttamiin infektioihin voi liittyä B-solulymfooma. Myös autoimmuunitauteihin liittyy suurentunut non-Hodgkin-lymfooman riski. (Teerenhovi ym. 2007.)

Hankinnaisiin immuunipuutostiloihin, kuten HIV-infektioon ja elinsiirtojen jälkeiseen immunosuppressiotilaan, liittyy suurentunut lymfoomariski. Elinsiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen tauti (PTLD) on pelätty elinsiirtoon liittyvä komplikaatio, jonka merkitys korostuu elinsiirtojen lisääntyessä.

Non-Hodgkin-lymfoomien ennaltaehkäisyyn ei tunneta keinoja.



Kaavio 1: Perifeeristen T-solulymfoomien maailmanlaajuinen esiintyvyys prosentteina. Mukailtu kirjasta Swerdlow ym. 2008.

### 3 T-LYMFOSYTTIEN PAHANLAATUISTEN KASVAINTEN YLEISIÄ PIIRTEITÄ

Perifeerisille T-solulymfoomille on tyypillistä solukon morfologian kirjavuus. Immunohistokemialliset piirteet vaihtelevat. Usein lymfoomasolut ovat menettäneet joitakin yleis-T-soluantigeeneja. Morfologian ja immunohistokemian lisäksi kliininen kuva on tärkeä; monien perifeeristen T-solulymfoomien sijainti on tyypillinen. (Teerenhovi ym. 2007.)

Immunohistokemiallisesti perifeeriset T-solulymfoomat ilmentävät yleensä leukosyyttien yleisantigeenia CD45 sekä osaa T-soluspesifisistä pinta-antigeeneista (kuten CD2, CD3 ja CD5). T-soluja on kahta luokkaa:  $\alpha\beta$ - ja  $\gamma\delta$ -T-soluja. Tämä erottelu perustuu erilaiseen T-solureseptorin (TCR) rakenteeseen. Useimmat imusolmukeperäiset kasvaimet ovat CD4-positiivisia mutta CD8-negatiivisia, monet ekstranodaaliset lymfoomat päinvastoin CD4-negatiivisia ja CD8-positiivisia. (Jaffe ym. 2008a, Teerenhovi ym. 2007.)

Perifeeristen T-solulymfoomien DNA-tutkimuksissa voidaan useimmissa tapauksissa osoittaa T-reseptorigeenien klonaalinen uudelleenjärjestymä. TCR:n tutkiminen on diagnostiikassa tärkeää: sen avulla voidaan usein erottaa hyvänlaatuiset reaktiiviset muutokset pahanlaatuisista kasvaimista. Klonaalisen uudelleenjärjestymän puuttuminen ei kuitenkaan poissulje lymfoomaa.

Luuydintutkimuksessa saattaa löytyä makrofageja, jotka fagosytoivat punasoluja ja trombosyyttejä (hemofagosytoosi), mikä aiheuttaa anemiaa ja trombosytopeniaa. Taustalla ajatellaan olevan pahanlaatuisien lymfosyyttien aiheuttama häiriö sytokiinien ja kemokiinien erityksessä. Tästä aiheutuva hemofagosyyttinen oireyhtymä näyttää liittyvän moniin T- ja NK-solulymfoomiin. (Jaffe ym. 2008a, Teerenhovi ym. 2007.)



## 4 EKSTRANODAALISET LYMFOOMAT

### 4.1 Ekstranodaalinen NK/T-solulymfooma, nasaalityyppi (NKTCL)

Ekstranodaalinen NK/T-solulymfooma on sangen harvinainen lymfoomatyyppe Euroopassa mutta kohtalaisen tavallinen Aasiassa sekä Väli- ja Keski-Amerikassa, joissa se käsittää 5–10 % non-Hodgkin lymfoomista (Liang 2009, Jantunen & Vornanen 2005, Au ym. 2005). Tauti on selvästi yleisempi miehillä, ja sairastumisiän mediaani on 47 vuotta (Au ym. 2005). Nimensä mukaisesti kyseessä on pääosin ekstranodaalinen lymfooma, johon liittyy verisuonivaurioita, nekroosia, sytotoksinen fenotyyppi ja vahva assosiaatio Epstein Barrin virukseen sekä endeemisillä alueilla että sporadisissa tapauksissa (Chan ym. 2008, Jantunen & Vornanen 2005).

Ekstranodaalisen NK/T-solulymfooman tyypinpaikka on nenäontelossa, mutta tautia voi esiintyä myös muualla ylähengitysteiden ja ylemmän ruoansulatuskanavan alueella, kuten nenänielussa, poskionteloissa, tonsilloissa ja suulaessa. Toteamishetkellä tauti on yleensä paikallinen eikä luuydinaffisiota todeta. Tauti saattaa kuitenkin levitä nopeasti, tyypillisesti ihoon, pehmytkudoksiin, ruoansulatuskanavaan ja kiveksiin. Tyypillisiä oireita ovat nenän tukkoisuus ja nenäverenvuoto. Koska tautia todetaan monessa eri elimessä, oireet voivat olla moninaisia. Laaja kasvojen keskiosan tuhoutuminen on mahdollista. Osalla tautia komplisoi hemofagosyyttinen oireyhtymä. Ylähengitysteiden ja ylemmän ruoansulatuskanavan ulkopuolinen tautimuoto on tyypillisesti levinnyt laajalle jo toteamisvaiheessa. (Liang 2009, Chan ym. 2008.)

Ekstranodaalisen NK/T-solulymfooman ennuste on vaihteleva: osa potilaista reagoi hyvin hoitoon, toiset taas kuolevat levinneeseen tautiin aggressiivisesta hoidosta huolimatta. Aiemmin ennuste on ollut huono: vain 30–40 % on selvinnyt elossa. Viime vuosina intensiivisemmän hoidon myötä ennuste on parantunut. Paikallisessa, nenään rajoittuvassa taudissa sädehoito on tärkeää, ja usein hoitoon lisätään solunsalpaajahoido. Pysyvä remissio saavutetaan yli puolella näistä potilaista. Nenäontelon ulkopuolisessa ja levinneessä taudissa pääasiallinen hoito ovat solunsalpaajat, ja näissä tapauksissa ennuste on huono. Huonon ennusteen potilaille tulisi harkita varhaista autologista

kantasolusiirtoa. Allogeeninen kantasolusiirto on tehokas, mutta sen pulmana on korkea siirrännäiseen liittyvä kuolleisuus. (Liang 2009, Chan ym. 2008.)

## **4.2 Enteropatiaan liittyvä T-solulymfooma (EATL)**

Enteropatiaan liittyvä T-solulymfooma on harvinainen suurimmassa osassa maailmaa; niitä on alle prosentti kaikista non-Hodgkin-lymfoomista. Länsimaissa arvioitu ilmaantuvuus on 0.5–1 tapausta miljoonaa ihmistä kohti. EATL voidaan jakaa kahteen tyyppiin: yleisempi tyypin I tauti (80–90 % tapauksista) assosioituu vahvasti keliakiaan, kun taas tyypin II tauti on sporadinen, eikä sillä ole voitu osoittaa olevan yhteyttä keliakiaan. Tyypin I EATL on yleisempi erityisesti Pohjois-Euroopassa, jossa keliakian esiintyvyys on korkea. EATL:n esiintyvyys on miehillä korkeampi (64 %), vaikka komplisoitumaton keliakia on naisilla kaksi kertaa miehiä yleisempi. Keski-ikä diagnoosihetkellä on noin 64 vuotta. (Isaacson ym. 2008, van de Water ym. 2010.)

Pienellä osalla EATL-potilaista taustalla on lapsuudessa alkanut keliakia. Useimmilla on aikuisena alkanut keliakia tai keliakia diagnosoidaan lymfooman yhteydessä. Yhteensä potilaista noin puolella on keliakia. Keliakiapotilailla on muutaman prosentin riski sairastua ohutsuolilymfoomaan. Tauti ilmenee valtaosalla viiden vuoden kuluessa keliakiadiagnoosista. Osalla potilaista on lymfooman esiasteena pidetty refraktorinen keliakia, johon voi liittyä haavainen jejunoileitti. (Isaacson ym. 2008, Teerenhovi ym. 2007, van de Water ym. 2010.)

EATL:n sijaintipaikka on tyypillisesti ohutsuolen jejunumissa tai ileumissa, harvemmin duodenumissa, mahalaukussa, paksusuolella tai ruoansulatuskanavan ulkopuolella. Lymfooma aiheuttaa useimmiten erikokoisia, haavaisia kasvaimia pitkin ohutsuolta, mutta se voi esiintyä myös suurena massana. (Isaacson ym. 2008, Jantunen & Vornanen 2005.)

Yleensä EATL-potilailla esiintyy malabsorptiota, painonlaskua ja muita keliakiaan liittyviä oireita sekä yleisoireita, kuten kuumeilua ja yöhikoilua. Malabsorptio ei reagoi keliakiadieettiin (Teerenhovi ym. 2007). Tavallisesti potilaat ovat varsin huonokuntoisia. Toisenlainen ryhmä ovat potilaat, joilla ei aiemmin ole todettua keliakiaa; heillä taudinkuvana on yleensä ohutsuolen perforaatio tai obstruktio (van de

Water ym. 2010). EATL:n selvittelyissä tarvitaan laajoja tähytys- ja kuvantamistutkimuksia.

EATL-potilaita hoidetaan solunsalpaajilla ja kantasolujensiirrolla. Yleensä kasvain pyritään ensin poistamaan kirurgisesti. Kasvainalueen poistaminen kokonaan on vaikeaa, koska EATL on tyypillisesti multifokaalinen ja sen levinneisyyttä suolen alueella on vaikea arvioida. Hoidoista huolimatta ennuste on erittäin huono: viiden vuoden päästä elossa on 8–20 % potilaista. Hoitoa vaikeuttaa potilaiden huono ravitsemustila malabsorption vuoksi. Ennusteen parantamiseksi uusia hoitotutkimuksia tarvitaan. Solunsalpaajien, monoklonaalisten vasta-aineiden ja apoptoosia aiheuttavien molekyylien yhdistäminen saattaa olla potentiaalinen hoitomuoto lähitulevaisuudessa. (Teerenhovi ym. 2007, van de Water ym. 2010.)

Jos keliakian toteamisen ja gluteenittoman ruokavalion aloittamisen jälkeen oirekuva pahenee, tulisi lymfoomaa seuloa (van de Water ym. 2010). Hiljattain julkaistussa suomalaisessa tutkimuksessa selvitettiin keliakiavasta-ainepositiivisten ja -negatiivisten syöpäriskiä 20 vuoden seuranta-aikana. Kohonnutta syöpäriskiä ei todettu, ja täten varhaisempi keliakiadiagnoosi suuriin ihmisjoukkoihin kohdistuvilla serologisilla seulonnoilla ei näyttäisi olevan tarpeen. (Lohi ym. 2009.)

### **4.3 Hepatospleeninen T-solulymfooma (HSTL)**

WHO:n julkaisema perifeeristen T-/NK-solukasvainten luokittelu vuodelta 2008 jakaa  $\gamma\delta$ -T-solulymfoomat kahteen tautikokonaisuuteen: hepatospleeniseen T-solulymfoomaan ja primaariseen ihon  $\gamma\delta$ -T-solulymfoomaan. Hepatospleeninen T-solulymfooma on harvinainen; niitä on alle 1 % kaikista non-Hodgkin-lymfoomista. Tauti on miehillä yleisempi ja ilmaantuvuuden mediaani-ikä on 35 vuotta. (Gaulard ym. 2008.)

Jopa 20 %:iin HSTL-tapauksista liittyy krooninen immunosuppressio, esimerkiksi elinsiirron jälkeisenä hoitona (Gaulard ym. 2008). Tautitapauksia on myös tavattu nuorilla potilailla, jotka ovat saaneet Crohnin taudin hoitona TNF- $\alpha$ -salpaajaa (infliksiimabi) ja tiopuriineja (Mackey ym. 2007).

HSTL-potilailla on merkittävä pernan ja yleensä myös maksan suureneminen, mutta imusolmuke-suurentumia ei esiinny. Luuytimen affisio on tavallista. Potilailla on yleisoireita ja tavallisesti verenkuvassa sytopenioita. (Gaulard ym. 2008.)

Taudinkulku on aggressiivinen ja elossaolon mediaani on alle kaksi vuotta. Alussa potilaat saattavat saada hyvän vasten solunsalpaajahoidosta, mutta useimmiten tauti uusii. (Gaulard ym. 2008.)

#### **4.4 Subkutaaninen pannikuliitin kaltainen T-solulymfooma (SPTCL)**

Subkutaaninen pannikuliitin kaltainen T-solulymfooma on harvinainen sytotoksisten T-lymfosyyttien tauti. Se käsittää alle 1 %:n kaikista non-Hodgkin-lymfoomista ja on naisilla yleisempi kuin miehillä. Noin 20 % potilaista on alle 20-vuotiaita (mediaani 35 vuotta). Jopa 20 %:lla voi lisäksi olla autoimmuunitauti, useimmiten systeeminen lupus erythematosus (SLE). Aiemmin tähän ryhmään kuuluneet  $\gamma\delta$ -T-solureseptoria ilmentäneet tapaukset luokitellaan uudessa WHO-luokituksessa omaksi tautiryhmäkseen (primaarinen ihon  $\gamma\delta$ -T-solulymfooma). (Jaffe ym. 2008b.)

Tauti-infiltraatit muodostuvat pääosin erikokoisista atyyppisistä lymfosyyteistä, makrofageista ja usein rasvanekroosista, jotka rajoittuvat pääasiassa ihonalaiskudokseen. Lymfosyyteillä on kypsän  $\alpha\beta$ -T-solun fenotyyppi. Potilailla on tyypillisesti raajoissa ja vartalolla lukuisia ihonalaisia kyhmyjä, joiden läpimitta vaihtelee puolesta senttimetristä useihin senttimetreihin. Suuret kyhmyt saattavat nekrotisoitua, ihon haavautuminen taas on harvinaista. (Jaffe ym. 2008b.)

Ihonalaiset kyhmyt aiheuttavat pääosin potilaiden kokemat oireet. Myös yleisoireet, kuten kuumeilu, yöhikoilu ja painonlasku, ovat tyypillisiä. Poikkeavuuksia veriarvoissa, pääosin anemiamia, leukopeniamia, trombosytopeniamia tai kombinoituja sytopenioita ja kohonneita maksa-arvoja esiintyy yleisesti. 15–20 %:lla on hemofagosyyttinen oireyhtymä (HPS). Näillä potilailla oireina on kuumeilua, pansytopenia sekä maksan ja pernan suurentuminen. Imusolmuke-suurentumia ei yleensä ole. (Jaffe ym. 2008b.)

Vakiintunutta hoitoa SPTCL:aan ei ole. Aiemmin perinteisillä solunsalpaajayhdistelmillä päästiin harvoin hyvään hoitotulokseen (Jantunen & Vornanen 2005). Aiemmissä tutkimuksissa mukana ovat olleet myös huonomman

ennusteen  $\gamma\delta$ -fenotyypin tautitapaukset. Nykymääritelmän mukaisella  $\alpha\beta$ -SPTCL:lla on parempi ennuste, ja viiden vuoden elossaolon mediaani on 80 % (Jaffe ym. 2008b). Jos tautiin liittyy HPS, ennuste on edelleen huono. SPTCL:ssa, johon ei liity HPS:aa, ennuste on erinomainen. Näissä tapauksissa solunsalpaajayhdistelmä ensisijaisena hoitona on kyseenalaistettu, koska pelkällä kortikosteroidihoidolla on usein mahdollista saavuttaa pitkiä remissioita. (Willemze ym. 2008.)

## 5 IHOPERÄISET LYMFOOMAT

### 5.1 Mycosis fungoides ja Sézaryn oireyhtymä (MF ja SS)

Mycosis fungoides on tavallisin iholymfooma: niitä on lähes 50 % primaarisista ihon lymfoomista. Silti sen osuus kaikista non-Hodgkin-lymfoomista on alle prosentti. Yleensä sairastuneet ovat aikuisia ja tauti on miehillä kaksi kertaa naisia yleisempi. (Jantunen & Vornanen 2005, Ralfkiaer ym. 2008a.)

MF rajoittuu määritelmän mukaan ihoon. Histologisesti MF:ssa nähdään taudin alkuvaiheessa lymfaattista infiltraatiota dermiksen pinnallisissa osissa, myöhemmin myös syvemmällä dermiksessä. Tyypillisesti lymfooma leviää epidermikseen ja muodostaa sinne niin sanottuja Pautrierin mikroabsesseja. Immunofenotyyppi on yleensä CD4-positiivinen ja CD8-negatiivinen. (Teerenhovi ym. 2007.)

Taudinkuva on viaton ja tauti etenee hitaasti vuosien tai vuosikymmenten kuluessa. Alkuvaiheessa ilmaantuu plakkimaisia ihomuutoksia ja myöhemmässä vaiheessa ihokasvaimia, jotka voivat haavautua. Koko ihon alueen kattavaa erythrodermiaa voi esiintyä. Tauti voi levitä myös ihon ulkopuolisiin elimiin, kuten imusolmukkeisiin, maksaan, pernaan, keuhkoihin ja vereen sekä harvemmin luuytimeen. MF muuntuu osalla potilaista CD30-positiiviseksi suurisoluiseksi lymfoomaksi. (Jantunen & Vornanen 2005, Ralfkiaer ym. 2008a, Teerenhovi ym. 2007.)

Mycosis fungoidesin varianttia, systeemistä taudinmuotoa kutsutaan Sézaryn oireyhtymäksi. Kun erythrodermiavaiheessa veressä on yli 5 % tavallisen lymfosyytin kokoisia Sézaryn soluja, puhutaan Sézaryn oireyhtymästä.

MF:n ennuste riippuu pääosin ihomuutosten ja ihon ulkopuolisen taudin laajuudesta. Tauti leviää imusolmukkeisiin vasta myöhäisessä vaiheessa. Tyypillisesti potilailla, joilla tauti on rajoittunut, on erinomainen ennuste. Heillä tauti ei vaikuta elinajanodotteeseen (Ralfkiaer ym. 2008a). Elinaikaennuste plakkivaiheessa on yli kymmenen vuotta, kasvainvaiheessa noin viisi vuotta ja erythrodermiassa tai Sézaryn oireyhtymävaiheessa 3–5 vuotta (Teerenhovi ym. 2007).

Diagnostiikkaa vaikeuttavat MF:n epäspesifiset ihomanifestaatiot. Joskus vaaditaan tiheä seuranta ja toistetut ihobiopsiat. Optimaalisen hoidon valinta on ollut haastavaa, koska kontrolloituja tutkimuksia hoidosta on vähän ja hoitovaihtoehtoja on lukuisia. (Galper ym. 2010, Prince ym. 2009.)

Tyypillisesti varhaisvaiheen hoitona käytetään ihoon kohdistuvia hoitoja, kuten ulkoisia kortikosteroideja, valohoitoa (PUVA, UVB) tai sädehoitoa. Levinneemmissä ja muuntuneissa taudinmuodoissa voidaan käyttää systeemisiä hoitomuotoja, kuten retinoideja, interferonia ja solunsalpaajia. Epäonnistuneen ensilinjan hoidon jälkeen uusia tutkimuksenalaisia hoitomuotoja, kuten monoklonaalisia vasta-aineita ja proteasomi-inhibiittoreita kannattaa harkita ennen solunsalpaajahoidoa. (Prince ym. 2009.)

## **5.2 Primaaristi ihossa esiintyvät CD30-positiiviset T-solujen lymfoproliferatiiviset tautimuodot**

Primaaristi ihossa esiintyvä anaplastinen suurisoluihin lymfooma (C-ALCL) on harvinainen iholymfooma. Tauti koostuu suurista tuumorisoluihin, joista suurin osa ilmentää CD30-antigeenia. Näitä lymfoomia on noin kymmenesosa kaikista iholymfoomista (Jantunen & Vornanen 2005). Ihon T-solulymfoomista tauti on kuitenkin toiseksi yleisin. Sairastumisiän mediaani on 60 vuotta ja tauti on naisilla 2–3 kertaa yleisempi kuin miehillä. (Ralfkiaer ym. 2008b.)

Tautia löytyy yleisimmin vartalon, kasvojen, raajojen ja pakaroiden iholta. Tavallisesti potilailla on yksittäisiä tai paikallisia noduleita ja kasvaimia, jotka saattavat haavautua. Multifokaalisia leesioita on noin 20 %:lla. Kasvaimet saattavat itsestään pienentyä tai hävitä. Noin 10 %:lla tauti leviää ihon ulkopuolisiin elimiin, pääasiassa paikallisiin imusolmukkeisiin. (Ralfkiaer ym. 2008b.)

Taudinkulku on hidas ja ennuste hyvä, koska tauti etenee vain harvoin sisäelimiin (Teerenhovi ym. 2007). Ensisijainen hoito on paikallinen sädehoito. Monisolunsalpaajahoidoa käytetään, jos tauti on levinnyt imusolmukkeisiin tai laajalti ihoon.

Lymfomatoidi papuloosi on harvinainen papulainen ihosairaus, jossa ihoon kertyy runsaasti epätyypillisiä T-lymfosyyttejä. Papulat paranevat yleensä kuitenkin itsestään, ja taudinkulku on hyvänlaatuinen (Autio, Kariniemi & Ranki 2001). Pienelle osalle potilaista kehittyy systeeminen lymfooma, joten pitkäaikainen seuranta on suositeltavaa (Ralfkiaer ym. 2008b).

### **5.3 Harvinaiset ihon T-solulymfomien alatyypit**

#### **5.3.1 Primaarinen ihon $\gamma\delta$ -T-solulymfooma (PCGD-TCL)**

Primaarinen ihon  $\gamma\delta$ -T-solulymfooma on erittäin harvinainen, pääosin aikuisten tauti. Niitä on vain noin 1 % kaikista ihon T-solulymfomista. Taudin aiheuttavat kypsät klonalisesti proliferoituvat aktivoituneet  $\gamma\delta$ -T-solut. Aiemmin tauti kuului subkutaanisen pannikuliitin kaltaisen T-solulymfoman ryhmään. (Gaulard ym. 2008.)

PCGD-TCL:n taudinkuvaan kuuluvat yleistyneet iholeesiot pääosin raajoissa. Muutokset voivat olla ihonalaisia tai epidermaalaisia kyhmyjä tai kasvaimia, jotka usein haavautuvat (Willemze ym. 2008). Taudin leviäminen limakalvoille on mahdollista, mutta imusolmukkeisiin, pernaan tai vereen leviäminen on harvinaista (Gaulard ym. 2008). Tyypillisiä oireita ovat kuumeilu, yöhikoilu ja painonlasku. Hemofagosyyttistä oireyhtymää esiintyy noin puolella potilaista. (Willemze ym. 2008.)

PCGD-TCL on resistentti solunsalpaajayhdistelmä- ja sädehoidolle. Ennuste on huono: elossaolon mediaani on noin 15 kuukautta (Gaulard ym. 2008).

#### **5.3.2 Muut harvinaiset ihon T-solulymfomien alatyypit**

Primaarinen ihon CD8-positiivinen epidermotrooppinen sytotoksinen T-solulymfooma on erittäin harvinainen iholyymfooma. Niitä on noin 1 % kaikista ihon T-solulymfomista. Potilailla on yleistyneitä nekroottisia epidermaalaisia ihomuutoksia. Taudinkulku on useimmiten aggressiivinen ja elossaolon mediaani on 32 kuukautta. (Gaulard ym. 2008.)



Primaarinen ihon CD4-postiivinen pieni/keskisuurisoluinen T-solulymfooma on myös erittäin harvinainen tauti. Tämä tautiryhmä käsittää 2 % kaikista ihon T-solulymfoomista. Potilaat ovat yleensä oireettomia, ja tauti ilmenee tyypillisesti yksittäisenä kiinteänä nodulina kasvojen, kaulan tai ylävartalon iholla. Näiden lymfoomien ennuste on suotuisa: noin 80 % potilaista on elossa viiden vuoden kuluttua. (Gaulard ym. 2008.)

## 6 NODAALISET LYMFOOMAT

### 6.1 Epäspesifinen perifeerinen T-solulymfooma (PTCL-NOS)

Epäspesifisen perifeerisen T-solulymfooman ryhmään kuuluu heterogeeninen joukko nodaalisia ja ekstranodaalisia T-solulymfoomia, jotka eivät nykymääritelmän mukaan sovi spesifisiin tautikokonaisuuksiin. Tauti on yleisin perifeerinen T-solulymfooma länsimaissa: niitä on noin 30 % kaikista tautitapauksista (Pileri ym. 2008). Kaikista non-Hodgkin-lymfoomista tauti muodostaa 6 % (Teerenhovi ym. 2007). Suurin osa potilaista on aikuisia, lapsilla tauti on erittäin harvinainen. Miehillä tauti on kaksi kertaa naisia yleisempi (Pileri ym. 2008). Sairastumisiän mediaani on 55–60 vuotta (Savage ym. 2010).

Epäspesifinen perifeerinen T-solulymfooma esiintyy useimmilla potilailla symmetrisinä ja pienikokoisina imusolmuke-suurentumina. Todettaessa tauti on yleensä levinnyt ja saattaa infiltroida luuydintä, maksaa, pernaa ja ekstranodaalisia kudoksia, kuten ihoa ja ruoansulatuskanavaa. Leukeeminen taudinkuva ja hemofagosyyttinen oireyhtymä ovat harvinaisia. Kuumeilu, laihtuminen, yöhikoilu ja kutina ovat taudin tavallisia oireita. (Pileri ym. 2008, Teerenhovi ym. 2007.)

Histologisesti tauti on kirjava. Lymfoomasolujen proliferaatio on tyypillisesti nopeaa. Korkea proliferaatioaste (Ki-67 > 70 %) on huonon ennusteen merkki (Pileri ym. 2008). Epstein-Barrin virus on positiivinen noin 30 %:lla potilaista, ja tämä saattaa liittyä aggressiivisempaan taudinkulkuun (Savage 2008). Kuitenkin potilaiden tärkein ennustetekijä on IPI-luokitus (Savage ym. 2010). Erotusdiagnostiikassa täytyy luonnollisesti ottaa huomioon lukuisat perifeerisen T-solulymfooman muodot. Angioimmunoblastinen T-solulymfooma, anaplastinen suurisoluinen lymfooma ja Hodgkinin lymfooma erottuvat epäspesifisestä perifeerisestä T-solulymfoomasta fenotyypiprofiiliin ja solujen morfologian avulla (Pileri ym. 2008). Neoplastiset solut ilmentävät T-solureseptorin  $\beta$ -ketjua, ja tämän avulla tauti voidaan erottaa  $\gamma\delta$ -T-solulymfoomista ja NK-lymfoomista (Pileri ym. 2008).

Taudinkulku on vaihteleva, mikä ainakin osittain johtuu siitä, että kyseessä on sangen heterogeeninen tautiryhmä. Yleistäen tämä lymfoomatyyppi on aggressiivinen. Tautisolukon kasvu on usein nopeaa, ja tauti pyrkii uusiutumaan hoitojen välillä, joten tiheä, tarvittaessa valkosolukasvutekijöillä tuettu hoito on tärkeää mahdollisimman hyvän hoitotuloksen saavuttamiseksi. Potilaille esiintyy tavanomaista enemmän lääkeaineallergioita ja infektioita, mikä hankaloittaa hoidon toteutusta. Remissio saavutetaan harvemmin ja relapsit ovat yleisempiä kuin vastaavankaltaisissa B-solulymfoomissa. (Teerenhovi ym. 2007.)

Ensisijainen hoito on antrasykliinipohjainen solunsalpaajalääkitys. Osa potilaista voidaan hoitaa myös sädehoidolla (Savage ym. 2010). Yli 70 % potilaista saa hoitovasteen (Savage ym. 2010), mutta viiden vuoden elossaoloennuste on vain 20–30 % (O'Leary & Savage 2009). Suuriannoksisen solunsalpaajahoidon jälkeen tehdyllä autologisella tai allogeenisella kantasolujensiirrolla noin 40 % potilaista on ollut elossa neljän vuoden jälkeen (Savage ym. 2010). Uusia lääkkeitä, kuten gemsitabiinia ja alemtutsumabia tutkitaan.

## **6.2 Angioimmunoblastinen T-solulymfooma (AITL)**

Angioimmunoblastinen T-solulymfooma on yleisimpiä perifeerisen T-solulymfooman alatyyppejä; niitä on 15–20 % tapauksista. Non-Hodgkin-lymfoomista AITL käsittää 1–2 %. Tauti on miehillä ja naisilla yhtä yleinen ja tyypillisesti siihen sairastuvat keski-ikäiset ja vanhukset. (Dogan ym. 2008.)

AITL on diagnoosihetkellä yleensä jo levinnyt. Tauti esiintyy pääasiassa yleistyneenä lymfadenopatiaa, jossa imusolmukkeet ovat pieniä. Potilaille on myös suurentunut maksa ja perna, yleisoireita ja polyklonaalinen hypergammaglobulinemia. Luuydinaffisio, kutisevat ihottumat, pleuramuutokset, askites ja niveleireet ovat tavallisia. Laboratoriolöydöksiin kuuluvat muun muassa kiertävät immuunikompleksit, positiivinen reumatekijä ja sileälihasvasta-aineet. (Dogan ym. 2008, Teerenhovi ym. 2007.)

Tyypillisesti AITL alkaa subakuutisti tai akuutisti, ja se voi ilmentyä esimerkiksi antibioottikuurin tai virusinfektion jälkeen. Myös yhteys bakteeri- ja sieni-infektioihin

on raportoitu, ja tämän ajatellaan olevan seurausta AITL-potilaiden immuunijärjestelmän säätelyhäiriöistä. (De Leval ym. 2010.)

Tautia on usein vaikeaa erottaa erilaisista reaktiivisista tiloista, ja diagnoosiin vaaditaan yleensä histologisten kriteerien lisäksi osoitus T-solureseptorigeenin uudelleenjärjestymästä (Jantunen & Vornanen 2005). Tauti alkaa yleensä pienisoluisena muotona. Loppuvaiheessa voi tapahtua transformaatio suurisoluiseseen muotoon, jolloin tuumoreiden kasvunopeus kiihtyy (Teerenhovi ym. 2007).

Taudinkulku on aggressiivinen ja elossaolon mediaani on alle kolme vuotta (Dogan ym. 2008). Noin neljännes potilaista on elossa viiden vuoden kuluttua (Teerenhovi ym. 2007). Taudinkulku on kuitenkin vaihteleva ja spontaanejakin remissioita voi esiintyä (Teerenhovi ym. 2007). Potilaat ovat immuunijärjestelmän häiriöiden takia infektiokerkkyä, mikä vaikeuttaa aggressiivisten solunsalpaajahoitojen antamista. Myös allergiset reaktiot lääkaineille hankaloittavat hoitoa. Joissakin hoitosarjoissa potilaista suurempi osa on menehtynyt hoidon komplikaatioihin kuin lymfoomaan. (Jantunen & Vornanen 2005.)

AITL:n hoitoon ei ole vakiintunutta käytäntöä. Kortikosteroidihoitoa on suositeltu iäkkäille potilaille, joskin useimmilla hoitovasteet ovat lyhytaikaisia. Solunsalpaajayhdistelmähoidoillakaan ei olla päästy hyvään lopputulokseen. Antrasykliiniä sisältävä monisolunsalpaajahoito on kuitenkin suositeltava hoito. Nuorilla potilailla on saatu lupaavia tuloksia allogeenisestä kantasolujensiirrosta, mutta tutkimusaineistot ovat olleet pieniä. (De Leval ym. 2010, Teerenhovi ym. 2007.)

### **6.3 Anaplastinen suurisoluisen lymfooma (ALCL)**

Anaplastinen lymfomakinaasi (ALK) -positiivinen anaplastinen suurisoluisen lymfooma on heterogeeninen tautikokonaisuus. ALK-positiivisessa ALCL:ssa kasvainsoluissa on todettavissa translokaatio ALK-geenissä, sekä ALK-proteiinin ja CD30:n ekspressio. ALCL, jossa ALK-geenin translokaatiota tai ALK-proteiinia ei ilmenny, kuuluu erilliseen tautiryhmään (ALCL, ALK-negatiivinen). On myös primaaristi iholla esiintyvä ALCL-tautityyppi.

ALK-positiivinen ALCL on yleisimpiä perifeerisiä T-solulymfoomia. Aikuisten non-Hodgkin-lymfoomista niitä on noin 3 % ja lasten lymfoomista 10–20 %. Tauti on yleisin alle 30-vuotiailla ja se on miehillä hieman naisia yleisempi. ALK-positiivinen ALCL affisioi usein sekä imusolmukkeita että ekstrapodaalisia kudoksia. Yleisimmin tautia löytyy imusolmukkeiden lisäksi iholta, luustosta, pehmytkudoksista, keuhkoista ja maksasta. Luuytimessä tautia on noin kolmasosalla. Suurimmalla osalla tauti todetaan levinneessä vaiheessa. Yleisoireet, erityisesti korkea kuume, ovat tyypillisiä. (Delsol ym. 2008.)

ALK-negatiivinen ALCL on yleisin 40–65-vuotiailla. Tämäkin lymfoomatyyppi affisioi imusolmukkeita ja ekstrapodaalisia kudoksia, kuten luustoa, pehmytkudoksia ja ihoa, joskin jälkimmäisiä harvemmin kuin ALK-positiivinen tauti. Iholla esiintyvät tautitapaukset pitää erottaa primaaristi iholla esiintyvistä ALCL:sta. Toteamisvaiheessa tauti on yleensä levinnyt. (Mason ym. 2008.)

ALK-positiivisen ALCL:n ennuste on selvästi parempi kuin ALK-negatiivisen. ALK-positiivista tautia sairastavien viiden vuoden elossaoloennuste on noin 80 %, kun taas ALK-negatiivista sairastavista elossa on 48 % (Delsol ym. 2008). Molempia tautimuotoja tulisi hoitaa solunsalpaajayhdistelmillä. Lasten ALCL on lähes aina ALK-positiivinen, ja hoitotulokset nykyisillä intensiivisillä solunsalpaajayhdistelmillä ovat erinomaiset (Jantunen & Vornanen 2005). Allogeenista ja vähemmässä määrin myös autologista kantasolujensiirtoa voidaan käyttää hoitona taudin relapsissa, mutta kantasolujensiirron hyödyllisyydestä ensilinjan hoitona ei ole vielä selvyyttä (Querfeld ym. 2010). Uusiutuneessa taudissa voidaan käyttää vinblastiinia sisältäviä solunsalpaajayhdistelmiä (Querfeld ym. 2010). Lisäksi uusia lääkkeitä, kuten anti-CD30-vasta-aineita, tutkitaan parhaillaan.

## 7 LEUKEEMISET JA DISSEMINOITUNEET LYMFOOMATYYPIT

### 7.1 Prolymfosyyttileukemia (T-PLL)

Prolymfosyyttileukemia on aggressiivinen ja harvinainen T-soluleukemia. Se käsittää noin 2 % kypsistä lymfosyyttileukemioista yli 30-vuotiailla aikuisilla. Sairastumisen mediaani-ikä on 65 vuotta. Leukeemisia T-soluja löytyy verestä, luuytimestä, imusolmukkeista, pernasta, maksasta ja joskus iholta. Useimmilla potilailla taudinkuvaan kuuluu maksan ja pernan suurentuminen sekä imusolmuke-suurentumia. Anemia ja trombosytopenia ovat yleisiä ja veren lymfosyyttimäärä on huomattavasti koholla, useimmiten yli  $100 \times 10^9/l$ . Ihossa tautia on 20 %:lla potilaista, sen sijaan elimistön seröoseillä kalvoilla, lähinnä pleurakalvolla, tauti on harvinaisempi. Seerumin immunoglobuliinit ovat normaaleja ja HTLV-1-serologia negatiivinen. (Catovsky, Müller-Hermelink & Ralfkiaer 2008.)

Diagnostiikassa keskeistä on veren sivelyvalmisteen tutkiminen: siinä todetaan pieniä tai keskikokoisia lymfaattisia soluja, joissa tumajyvänen on selvästi nähtävissä (Jantunen & Vornanen 2005). Tauti infiltroi laajasti luuydintä, mutta diagnoosiin on vaikea päästä yksin luuytimen histologisella tutkimisella (Catovsky ym. 2008).

Taudinkulku on tavallisesti aggressiivinen: mediaanielinaika diagnoosin jälkeen on yleensä alle vuosi (Catovsky ym. 2008). Perinteisesti krooniseen lymfaattiseen leukemiaan käytetyt hoidot (klorambusiili, fludarabiini) ovat tehonneet huonommin tähän tautityyppiin (Jantunen & Vornanen 2005).

Hoito puriinianalogeilla ja monoklonaalisella vasta-aineella alemtutsumabilla on selvästi parantanut ennustetta. Lääkevasteet ovat kuitenkin ohimeneviä ja allogeeninen kantasolujensiirto on ainoa kuratiivinen hoitomahdollisuus. Potilaiden korkean iän vuoksi perinteinen kantasolujensiirto on sopiva hoito vain harvoille. Ei-myeloablatiivinen kantasolujensiirto on lupaava vaihtoehto, joka kaipaava lisätutkimuksia. (Khot & Dearden 2009.)

## 7.2 Suurten granulaisten lymfosyyttien leukemia (T-LGL)

Suurten granulaisten lymfosyyttien T-LGL-leukemia on kohtalaisen harvinainen lymfoproliferatiivinen tauti. Se käsittää 2–3 % kypsistä lymfosyyttileukemioista. Tauti on yhtä yleinen miehillä ja naisilla ilman selvää ikäpiikkiä ilmaantuvuudessa. Nuorilla tauti on kuitenkin harvinainen ja suurin osa tapauksista (73 %) keskittyy 45–75-vuotiaiden ikäryhmään. Taudin määritelmän mukaan potilaalla pitää olla veressä suuria granulaalisia lymfosyyttejä  $2\text{--}20 \times 10^9/l$  ilman selvää syytä vähintään kuuden kuukauden ajan. (Chan ym 2008.)

T-LGL-leukemia affisioi verta, luuydintä, maksaa ja pernaa. Imusolmukesuurentumat ovat harvinaisia. Lymfocytoosin lisäksi vaikea neutropenia on yleistä. Anemiaa on osalla potilaista, trombosytopenia on harvinaista. Kohtalaisesti suurentunut perna on pääasiallinen fyysinen poikkeavuus. Nivelreuma, autovasta-aineet, kiertävät immunokompleksit ja hypergammaglobulinemia ovat yleisiä, lisäksi osalla on taustalla muu pahanlaatuinen sairaus. (Chan ym 2008.)

Kortikosteroidihoitoa voidaan käyttää immunologisten pulmien hoidossa. Metotreksaatti tai siklosporiini voivat olla avuksi kroonisen neutropenian ja infektioalttiuden hoidossa ja neutropeenisen infektion yhteydessä granulosityttikasvutekijä on looginen lisähoito (Jantunen & Vornanen 2005). T-LGL-leukemian taudinkulku on hidas, ja usein tauti pysyy muuttumattomana vuosia. Sairastavuus ja kuolleisuus aiheutuvat lähinnä tilaan liittyvistä sytopenioista ja muista liitännäissairauksista. (Chan ym 2008.)

## 7.3 Muut leukeemiset ja disseminoituneet tautimuodot

Aggressiivinen NK-soluleukemia on harvinainen luonnollisten tappajasolujen tauti, jolla on vahva yhteys Epstein Barrin virukseen. Tautia on eniten aasialaisessa väestössä. Taudinkulku on yleensä erittäin fulminantti ja elossaolon mediaani on alle kaksi kuukautta. (Chan ym. 2008.)

Aikuisen T-soluleukemia/lymfooma on endeeminen tauti Japanissa, Karibian alueella ja osassa Keski-Afrikkaa. Taudin aiheuttaa HTLV-1-virus, joka on pitkään latenttina elimistössä ennen taudin puhkeamista. Todettaessa tauti on yleensä laajalle levinnyt. Elinaika akuuteissa ja lymfomatoottisissa tautimuodoissa vaihtelee kahdesta viikosta hieman yli vuoteen. Kroonisissa tautimuodoissa ennuste on parempi. (Ohshima, Jaffe ES & Kikuchi 2008.)

Harvinaisia NK-solujen kroonisia lymfoproliferatiivisia sairauksia tavataan keski-ään ylittäneillä. Kiertäviä pahanlaatuisia NK-soluja löytyy pääasiassa verestä ja luuytimestä. Taudinkulku on krooninen ja varsin hyväennusteinen. (Villamor ym. 2008.)

Lapsuusiän systeeminen EBV-positiivinen T-solujen lymfoproliferatiivinen sairaus on harvinainen lasten ja nuorten aikuisten henkeä uhkaava tila. Siihen liittyy EBV:n infektoimien T-solujen klonaalinen proliferaatio. Tyypillisesti fulminantti taudinkulku päättyy kuolemaan päivien tai viikkojen kuluessa. (Quintanilla-Martinez, Kimura & Jaffe 2008.)

Hydroa vacciniformen kaltainen lymfooma on EBV-positiivinen lasten iholymfooma, johon liittyy herkkyys auringonvalolle ja hyönteisten puremille. Potilaille voi olla toistuvia iholeesioita 10–15 vuoden ajan, ennen kuin tauti etenee aggressiiviseksi systeemisairaudeksi. (Quintanilla-Martinez, Kimura & Jaffe 2008.)



## 8 PERIFEERISTEN T-SOLULYMFOOMIEN KEHITTYVÄT HOITOMUODOT

Perifeeristen T-solulymfoomien parasta mahdollista, niin sanottua käypää hoitoa, ei tunneta. Näitä lymfoomia on perinteisesti hoidettu CHOP-solunsalpaajalääkityksellä (syklofosfamidi, doksorubiini, vinkristiini ja prednisoloni) ja sen variaatioilla. Hoitotulokset ovat useimmissa tapauksissa kuitenkin jääneet varsin vaatimattomiksi. Suurella osalla hoidetuista potilaista tauti relapoi ensilinjan hoidon jälkeen. (O'Leary & Savage 2008.)

Tehokkaiden hoitomuotojen tutkiminen perifeerisiä T-solulymfoomia sairastavilla on haasteellista, koska taudit ovat harvinaisia ja kontrolloitujen tutkimusten suorittaminen on hankalaa. Lukuisia tutkimuksia uusista hoitomuodoista on kuitenkin meneillään.

Pohjoismaisen lymfoomaryhmän satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa selvitetään monoklonaalisen vasta-aineen alemtutsumabin tehoa perifeerisiin T-solulymfoomiin nuorilla (ACT-1-tutkimus) ja iäkkäillä potilailla (ACT-2) ([www.nordic-lymphoma.org](http://www.nordic-lymphoma.org)). Tässä monikeskustutkimuksessa alemtutsumabia annetaan yhdessä CHOP-solunsalpaajakuurien kanssa. Vastetta verrataan ryhmään, joka saa pelkkää CHOP-hoitoa. Lisäksi nuorille potilaille annetaan konsolidaatiohoitona autologinen kantasolujensiirto. Tutkimuksen on tarkoitus valmistua vuonna 2014. Aiemmissä tutkimuksissa alemtutsumabilla on saatu lupaavia tuloksia perifeeristen T-solulymfoomien hoidossa. Tutkimusaineistot ovat kuitenkin olleet pieniä ja osa tutkimuksista on täytynyt lopettaa vakavien haittavaikutusten vuoksi. (O'Leary & Savage 2008.)

Solunsalpaajahoitoon yhdistetyllä nukleosidianalogi gemsitabiinilla on saatu hoitovasteita perifeerisissä T-solulymfoomissa. Gemsitabiini on melko hyvin siedetty. Sillä näyttäisi olevan synergistä vaikutusta sisplatiinin kanssa. Tämänkin lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta tarvitaan suurempia tutkimuksia. Muita kokeellisia hoitomuotoja ovat muun muassa anti-CD30-vasta-aineet, immunotoksiinit ja histonideasetylaasi-inhibiittorit. (O'Leary & Savage 2008.)

## 9 KANTASOLUJENSIIRROT PERIFEERISISSÄ T-SOLULYMFOOMISSA

Potilaan verestä tai luuytimeistä kerätyillä kantasoluilla tuettua intensiivistä solunsalpaajalääkitystä (autologinen kantasolujensiirto) on viime vuosina käytetty erityisesti suurisoluisessa B-solulymfoomassa ja Hodgkinin taudissa. Hoitomuoto on kohtalaisen hyvin siedetty, mutta sen merkittävin pulma on suuri relapsiriski. (Jantunen ym. 2010.)

Autologinen kantasolujensiirto on mahdollinen hoitokeino myös perifeeristä T-solulymfoomaa sairastavalle. Se on osoitettu tehokkaaksi hoitomuodoksi potilailla, joiden tauti on ensilinjan hoidon jälkeen uusiutunut. Vielä ei ole näyttöä, että autologinen intensiivihoido olisi ensilinjan hoitona perinteistä solunsalpaajalääkitystä parempi. Myös pitkäaikaisennusteesta tarvitaan lisätietoa. Autologista kantasolujensiirtoa tulisi harkita ensimmäisen remission saavuttaneille potilaille, joilla on pitkälle edennyt lymfooma tai riskitekijöitä taudin uusiutumiselle. (d'Amore, Jantunen & Relander 2009.)

Toisen henkilön kantasoluilla tehty allogeeninen kantasolujensiirto tarjoaa mahdollisuuden hoitaa huonoennusteista lymfoomaa, vaikka muut menetelmät olisivat pettäneet. Toisaalta allogeeniseen kantasolujensiirtoon liittyy huomattava kuolemanriski. Perifeerisiä T-solulymfoomia sairastaville kannattaa harkita allogeenista kantasolujensiirtoa, jos tauti uusiutuu ensilinjan hoidon jälkeen sekä ensilinjan hoidon jälkeen aggressiivisissa leukeemisissa tautimuodoissa. (Jantunen ym. 2010.)

## 10 TAPAUSSELOSTUKSIA

### 10.1 Anaplastinen suurisoluinen lymfooma, ALK-positiivinen

19-vuotiaalle aiemmin terveelle miehelle ilmaantui alaselkäkipuja. Kuvantamistutkimuksissa LII-nikamassa todettiin patologinen kompressiomurtuma. Lisäksi LII-nikamatason paravertebraalisissa imusolmukkeissa ja oikeassa kainalossa todettiin selvät imusolmukesuurentumat. Vähäisempiä imusolmukesuurentumia löytyi myös vasemmasta kainalosta, kaulalta ja mediastinumista. Kaulalta otetusta biopsiasta saatiin diagnoosiksi ALK-positiivinen suurisoluinen anaplastinen T-solulymfooma. Luuydinnäytteissä ei havaittu tautimuutoksia.

Hoitona potilaalle annettiin kaksi M-BACOD -kuuria ja kuusi CHOP-kuuria, sekä täydentävä sädehoito taudin affisioimille nikama-alueille. Kontrolli-PET -kuvauksessa tautia ei enää havaittu. Myöskään potilaan voinnissa ei todettu poikkeavaa.

Kolme vuotta myöhemmin potilaan vasempaan leukakulmaan ilmaantui kasvainmuutos, joka biopsiavastauksessa todettiin edelleen ALK-positiiviseksi ALCL-taudiksi. Taudin relapsiin potilas sai kantasolujensiirrolla tuetun intensiivihoidon.

### 10.2 Angioimmunoblastinen T-solulymfooma

56-vuotias varsin hyväkuntoinen verenpainetautia sairastava mies meni omalääkärin vastaanotolle oikean kainalon turpeuden takia. Muutaman päivän kuluttua potilaalle nousi korkea kuume ja ilmaantui kurkkukipua ja päänsärkyä. Omalääkäri lähetti potilaan sairaalaan jatkoselvittelyihin.

Laboratoriotutkimuksissa tulehdusparametrit olivat koholla: lasko oli 78 ja CRP 100. Potilaalla oli myös voimakasta eosinofiliaa. Keuhkojen röntgenkuvauksessa todettiin hilusseudun juostelisää ja potilasta alettiin hoitaa antibiootein keuhkokuumetta ajatellen. Myöhemmin epäiltiin myös eosinofiilistä pneumoniaa ja muita eosinofiilisiä tautitiloja.

Koko vartalon TT-kuvauksessa löytyi kuitenkin oikeasta kainalosta kookas 5 kertaa 4 cm:n kokoinen tuumorimainen muutos ja keuhkojen hilusalueelta 10–13 mm:n kokoisia imusolmuketehostumia. Kainalon imusolmukkeesta otettiin koepala, ja tässä vaiheessa myös jouduttiin kuumeilun, päänsäryn ja eosinofilian lisääntymisen vuoksi aloittamaan Prednisolon annoksella 80 mg päivässä. Kortisonin aloittamisen myötä potilaan eosinofilia rauhoittui ja vointi koheni huomattavasti. Vaikeasti tulkittavassa PAD:ssa patologi epäili angioimmunoblastista T-solulyymfoomaa, joka myöhemmin varmistui potilaan diagnoosiksi.

Potilas sai kuusi R-CHOEP -solunsalpaajakuuria. Vinkristiini jouduttiin jättämään kesken pois alaraajojen puutumisoireiden vuoksi. Kolmannen kuurin jälkeen potilas sairasti hankalan pneumonian, jota epäiltiin pneumocystis cariniin aiheuttamaksi, mutta mikrobiologista varmennusta asiasta ei saatu. Hoidon jälkeen potilas oli vartalon TT-kuvauksen perusteella osittaisessa remissiossa. Puolen vuoden päästä taudin toteamisesta potilaalle annettiin kantasolujensiirrolla tuettu intensiivihoido. Tämän jälkeen potilaan lymfooma on ollut kolme vuotta remissiossa.

### **10.3 Enteropatiaan liittyvä T-solulyymfooma**

74-vuotias nainen, jolla aiemmin oli todettu osteoporoosi sekä alaraajojen laskimotukostaipumusta, hakeutui tarkempiin tutkimuksiin hankalan ripulin ja anemisoitumisen vuoksi.

Ohutsuolen tähystyksessä todettiin refraktääriin keliakiaan viittaavaa voimakasta villusatrofiaa, lisäksi näytteissä todettiin intraepiteliaalista lymfosytoosia. PAD:ssa todettiin ulseratiiviseen jejuniittiin sopiva löydös, ja ulseraation kohdalla havaittiin epätyypillisiä lymfosyyttejä. TT-kuvissa mesenteriumissa, para-aortaalisesti ja mediastinumissa todettiin poikkeavia imusolmukkeita ja ohutsuolen seinämässä paksuuntumaa. Luuydinnäytteistä tautia ei löytynyt. Genetiikan tutkimuksissa todettiin T-solureseptorien gammaketjun uudelleenjärjestyminen, mikä sopi monoklonaaliseen T-solupopulaatioon. Potilaan diagnoosiksi asetettiin enteropatiaan liittyvä T-solulyymfooma.

Hoidoksi potilaalle annettiin kahdeksan CHOEP-solunsalpaajakuuria. Taudin alkuvaiheessa potilaan paino putosi noin 10 kg, mutta tämän jälkeen pysytteli vakaana.

Hoitoa komplisoi staphylococcus aureuksen aiheuttama pyelonefriitti. Kolmen solunsalpaajakuurin jälkeen vatsaontelon imusolmukemuutokset pienenivät huomattavasti. Gastroskopiassa ei makroskooppisesti todettu eroosioita eikä haavaumia, biopsioissa sen sijaan oli edelleen tulehdusmuutoksia. Lymfoomaan sopivia muutoksia näytteissä ei tullut esiin. Seuraavaksi potilaan tilannetta kontrolloidaan vartalon TT-tutkimuksella.

#### **10.4 Mycosis fungoides**

39-vuotiaalla miehellä oli ollut viiden vuoden ajan läiskäistä ja hieman ihosta koholla olevaa ihottumaa reisissä ja käsivarsissa. Ihottuma ei ollut kutisevaa. Osassa läiskiä oli todettavissa hyperpigmentaatiota ja hematoomia muistuttavia tummia alueita. Poikkeavia imusolmukkeita potilaalta ei ollut palpoitavissa. Ihottuma-alueille oli kokeiltu useita eri perus- ja kortisonivoiteita, mutta ihomuutokset säilyivät ennallaan. Omalääkäri otti reiden ihomuutoksesta koepalan. Histologisesti muutos herätti epäilyn mycosis fungoideksesta ja potilas lähetettiin erikoissairaanhoidon jatkotutkimuksiin.

Potilaan iholta otettiin lisänäytteitä, joista diagnoosiksi varmistui mycosis fungoides. TCR-koe jäi negatiiviseksi. Koko vartalon CT-tutkimuksessa ei todettu poikkeavia imusolmukkeita. Hoidoksi potilaalle aloitettiin vahva kortisonivoide ihottuma-alueille kuuriluonteisesti. Lisäksi potilaalle annettiin neljän kuukauden aikana 29 kertaa PUVA-valohoitoa yhdessä retinoidin kanssa. Hoitojen jälkeen ihottuma-alueet selkeästi rauhoittuivat, eikä koholla olevia läiskämuutoksia enää todettu. Ihottuma-alueille jäi kuitenkin hyperpigmentaatiota. Vuoden kuluttua hoidoista potilaan ihotilanne oli edelleen rauhallinen.

## 11 POHDINTA

Perifeeriset T-solulymfoomat ovat harvinaisia pahanlaatuisia tauteja, joiden hoitaminen on hankalaa monesta syystä. Suurin osa taudeista on aggressiivisia ja useimmiten ennuste on histologisesti vastaavia B-solulymfoomia huonompi. Lymfoomien ilmaantuvuudessa on viime vuosikymmeninä tapahtunut kasvua. Keinoja lymfoomien ennaltaehkäisyyn ei tunneta.

Perifeeristen T-solulymfoomien harvinaisuus hankaloittaa niiden diagnostiikkaa. Mikäli epäselvästi oireilevalla potilaalla ei ole imusolmuke-suurentumia, lymfoomaa ei välttämättä osata epäillä. Usein oireiden taustalta suljetaan pois lukuisia muita syitä. T-solulymfooma on harvoin ensisijainen diagnoosivaihtoehto. Esimerkiksi mycosis fungoides saattaa vaatia useita ihobiopsioita ennen oikeaan diagnoosiin pääymistä. Lymfoomadiagnoosi perustuu lymfaattisen solukon morfologian lisäksi enenevässä määrin myös muihin menetelmiin, kuten sytogenetiikkaan ja molekyyli-genetiikkaan. Potilaita hoitavilta klinikoilta ja näytteitä tutkivilta patologeilta edellytetään perehtyneisyyttä ja kokemusta.

Tapausselostuksissa käsiteltiin yleisimpiä perifeerisiä T-solulymfoomia. Tapauksista käy ilmi T-solulymfoomiin liittyvät moninaiset ensioireet ja kudospäyteiden oikean tulkinnan tärkeys. Oikea diagnoosi on parhaan tiedossa olevan hoidon edellytys. Solunsalpaajahoidon haittavaikutuksiin kuuluvat kuumeiset infektiot komplisoivat hoitoa lähes kaikilla esimerkkipotilailla. Tapausselostuksissa ei käsitelty kaikkein aggressiivisimpia tauteja.

Lymfoomien luokitteluperusteet ovat täsmentyneet ja uusia T-solulymfoomien alatyyppejä on tunnistettu. Uusimmassa luokituksessa on myös väliaikaisia tautityyppejä (taulukko 1). Näiden tautien luokitus todennäköisesti täsmentyy, kun uusi lymfoomalukitus julkaistaan taas muutaman vuoden päästä.

Nykyinen WHO:n luokitus jakaa T-solulymfoomat niiden pääasiallisen ilmenemispaidan mukaan. Tämä lähestymistapa ja perinteiset non-Hodgkin-lymfoomien ennustetta kuvaavat pisteytykset, kuten IPI-luokitus, tarjoavat hyvin rajallisen määrän tietoa tautien ennusteesta. Tämä koskee erityisesti lymfoomia, joissa sairastavuus ja kuolleisuus liittyvät sytokiini- ja immuunivasteiden säätelyhäiriöihin ja

hemofagosyyttiseen oireyhtymään. Angioimmunoblastinen T-solulymfooma ja monet ekstranodaaliset T-solulymfoomat kuuluvat tähän ryhmään. Näiden tautien ennuste on usein huono, vaikka tautitaakka näyttäisi pieneltä. Onkin ehdotettu, että T-solulymfoomien uusissa luokituksissa sytokiinien ilmentymiseen ja T-solureseptorin signaalinvälitykseen kiinnitettäisiin lisähuomiota. (Jones 2010.)

Perifeeristen T-solulymfoomien hoitoon tarvitaan uusia, parempia keinoja. Taudit ovat tutkimuksissa reagoineet huonosti tavanomaisiin solunsalpaajayhdistelmiin. Lukuisia tutkimuksia kokeellisista hoitomuodoista on käynnissä. Koska tutkittava potilasjoukko on suppea, tutkimusten suorittaminen on ongelmallista. Monikansalliset tutkimukset ovat tarpeen erityisesti satunnaistettujen tutkimusten suorittamiseksi.

Tavoitteena uusissa hoitomuodoissa on mahdollisimman tehokkaiden lääkeaineyhdistelmien löytäminen ja toisaalta niiden yhdistäminen autologiseen tai allogeeniseen kantasolujensiirtoon siten, että potilaille aiheutuu mahdollisimman vähän vakavia sivuvaikutuksia. Tautiryhmät ovat heterogeenisiä, joten yhtä lääkettä, joka tehoaa hyvin useisiin T-solulymfoomiin, on todennäköisesti mahdoton kehittää. Tautien tarkan luokituksen avulla voidaan hoitomenetelmiä kehittää ja päästä yksilöllisempään ja tehokkaampaan hoitoon.

## LÄHTEET

Alemtuzumab and CHOP in T-cell lymphoma the ACT-1 and ACT-2 trials. Nordic Lymphoma Group. [www.nordic-lymphoma.org](http://www.nordic-lymphoma.org)

Au WY, Ma SY, Chim CS, Choy C, Loong F, Lie AK, Lam CC, Leung AY, Tse E, Yau CC, Liang R, Kwong YL. Clinicopathologic features and treatment outcome of mature T-cell and natural killer-cell lymphomas diagnosed according to the World Health Organization classification scheme: a single center experience of 10 years. *Annals of Oncology* 2005;16(2):206–14.

Autio P, Kariniemi AL, Ranki A. Lymfomatoidi papuloosi - lammas susien vaatteissa. *Duodecim* 2001;117(10):1049–51.

Catovsky D, Müller-Hermelink HK, Ralfkiaer E. T-cell prolymphocytic leukaemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC 2008;270–271.

Chan JK, Quintanilla-Martinez L, Ferry JA, Peh S-C. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC 2008; 285–8.

Chan JKC, Jaffe ES, Ralfkiaer E, Ko YH. Aggressive NK-cell leukaemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC 2008;276–277.

Chan WC, Foucar K, Morice WG, Catovsky D. T-cell large granular lymphocytic leukaemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC 2008;272–273.

d'Amore F, Jantunen E, Relander T. Hemopoietic Stem Cell Transplantation in T-Cell Malignancies: Who, When, and How? *Current Hematologic Malignancy Reports* 2009;4:236–244.

De Leval L, Gisselbrecht C, Gaulard P. Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *British Journal of Haematology* 2010;148: 673–689.

Delsol G, Falini B, Müller-Hermelink HK et al. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK-positive. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC 2008;312–316.

Dogan A, Gaulard P, Jaffe ES, Ralfkiaer E, Müller-Hermelink HK. Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC 2008;309–311.



Galper SL, Smith BD, Wilson LD. Diagnosis and management of mycosis fungoides. *Oncology (Williston Park)*. 2010;24(6):491–501.

Gaulard P, Berti E, Willemze R, Jaffe ES. Primary cutaneous peripheral T-cell lymphomas, rare subtypes. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, eds, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*. 4th ed. Lyon, France: IARC 2008;302–303.

Gaulard P, Jaffe ES, Krenacs L, Macon WR. Hepatosplenic T-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, eds, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*. 4th ed. Lyon, France: IARC 2008;292–293

Harris N, Jaffe E, Stein H, et al.: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361–1392.

Isaacson P, Chott A, Ott G, Stein H. Enteropathy-associated T-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, eds, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*. 4th ed. Lyon, France: IARC 2008;289–291.

Jaffe ES (b), Gaulard P, Ralfkiaer E, Cerroni L, Meijer CJLM. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC 2008;294–295.

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al.: World Health Organization Classification of Tumours. *Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC 2001.

Jaffe ES (a), Harris NL, Stein H, Campo E, Pileri SA, Swerdlow SH. Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC 2008;158–166.

Jantunen E, Jyrkkiö S, Kuittinen O, Lehtinen T, Janes R, Elonen E, Volin L. Lymfoomapotilaiden allogeniset kantasolujensiirrot. *Duodecim* 2010;2:167–173.

Jantunen E, Vornanen M. Perifeeriset T-solulymfoomat. *Suomen Lääkärilehti* 2005;60:3611–7.

Jones D. Functional classification of peripheral T-cell lymphomas as an approach to improve outcome prediction and therapy selection. *Seminars in Hematology* 2010;47 Suppl 1:1–4.

Khot A, Dearden C. T-cell prolymphocytic leukemia. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2009;9(3):365–71.

Liang R. Advances in the management and monitoring of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *British Journal of Haematology* 2009;147(1):13–21.

Lohi S, Maki M, Montonen J et al. Malignancies in cases with screening-identified evidence of coeliac disease: a long-term population-based cohort study. *Gut* 2009;58(5):643–647.

Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2007;44, 265–267.

Mason DY, Harris NL, Delsol G, Stein H, Campo E, Kinney MC, Jaffe ES, Falini B. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC 2008;317–319.

Non-Hodgkin-lymfooma. Suomen Syöpärekisteri. [www.cancer.fi/syoparekisteri/](http://www.cancer.fi/syoparekisteri/)

Ohshima K, Jaffe ES, Kikuchi M. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC 2008;281–284.

O'Leary HM, Savage KJ. Novel therapies in peripheral T-cell lymphomas. *Current Hematologic Malignancy Reports* 2008;3(4):213–20.

O'Leary HM, Savage KJ. Update on the World Health Organization classification of peripheral T-cell lymphomas. *Current Hematologic Malignancy Reports* 2009;4(4):227–35.

Pileri SA, Weisenburger DD, Sng I, Jaffe ES, Ralfkiaer E, Nakamura S, Müller-Hermelink HK. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC 2008;306–308.

Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2009;114(20):4337–53.

Querfeld C, Khan I, Mahon B, Nelson BP, Rosen ST, Evens AM. Primary cutaneous and systemic anaplastic large cell lymphoma: clinicopathologic aspects and therapeutic options. *Oncology (Williston Park)* 2010;24(7):574–87.

Quintanilla-Martinez L, Kimura H, Jaffe ES. EBV-positive T-cell lymphoproliferative disorders of childhood. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC 2008;278–280.

Ralfkiaer E (a), Cerroni L, Sander CA, Smoller BR, Willemze R. Mycosis fungoides. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, eds, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*. 4th ed. Lyon, France: IARC 2008;296–298.

Ralfkiaer E (b), Willemze R, Paulli M, Kadin ME. Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC 2008; 300–301.

Savage KJ. Prognosis and primary therapy in peripheral T-cell lymphomas. *Hematology* 2008;280–288.

Savage K, Ferreri AJ, Zinzani PL, Pileri SA. Peripheral T-cell lymphoma - Not otherwise specified. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2010;9.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC 2008.

Teerenhovi L, Franssila K, Lehtinen T, Jyrkkö S. Non-Hodgkin-lymfoomat. Kirjassa: Joensuu H, Roberts PJ, Teppo L, Tenhunen M. *Syöpätaudit*. 3. painos. *Duodecim* 2007;607–638.

van de Water JM, Cillessen SA, Visser OJ, Verbeek WH, Meijer CJ, Mulder CJ. Enteropathy associated T-cell lymphoma and its precursor lesions. *Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology* 2010;24(1):43–56.

Villamor N, Morice WG, Chan WC, Foucar K. Chronic lymphoproliferative disorders of NK cells. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC 2008;274–275.

Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, Berti E, Santucci M, Assaf C, Canninga-van Dijk MR, Carlotti A, Geerts ML, Hahtola S, Hummel M, Jeskanen L, Kempf W, Massone C, Ortiz-Romero PL, Paulli M, Petrella T, Ranki A, Peralto JL, Robson A, Senff NJ, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood* 2008;111(2):838–45.