

Linfoma no Hodgkin T periférico: un reto terapéutico

M.^a DOLORES CABALLERO BARRIGÓN, ALEJANDRO MARTÍN GARCÍA-SANCHO,
MÓNICA CABRERO CALVO

Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca

Introducción

Los linfomas T periféricos (LTP), subgrupo diferente de los linfomas T cutáneos, son un grupo heterogéneo de neoplasias T maduras que, en general, tienen un pronóstico desfavorable. La baja incidencia de los linfomas T y su complejidad se pone de manifiesto en la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽¹⁾, donde se establecen 18 categorías de neoplasias T maduras (Tabla 1). Nosotros, en la presente revisión, nos centraremos en las formas nodales y extranodales, pero no en las leucémicas ni cutáneas puras.

Incidencia e influencia geográfica

Recientemente, el Proyecto Internacional para los Linfomas T, que ha reunido a 22 instituciones en Europa, América y Asia, ha realizado un análisis retrospectivo de 1.314 pacientes⁽²⁾. Según el mismo, el

linfoma T periférico no especificado (LTPNE) es el subtipo más frecuente (25,9%), seguido del linfoma T angioinmunoblástico (LTAI) (18,5%). El linfoma anaplásico de células grandes (LACG) representa un grupo morfológicamente homogéneo pero dividido en dos subtipos en función de la expresión de ALK (ALK+ y ALK-) y de otras características moleculares; su frecuencia es del 6,6% y 5,5%, respectivamente.

El grupo extranodal incluye entidades más raras que tienen tropismo tisular: el linfoma hepato-esplénico gamma/delta representa el 1,4% de todos los LTP; el linfoma T asociado a enteropatía (LTAE), el 4,7%; el linfoma extranodal T/NK nasal, el 10,4% y, finalmente, el linfoma T paniculítico, el 0,9%. De este último existen dos subtipos, el alfa/beta y el gamma/delta, habiendo sido el linfoma T paniculítico gamma/delta reclasificado en la última clasificación de la OMS como linfoma cutáneo T gamma/delta.

Respecto a la incidencia geográfica, el LTPNE es el más frecuente en Europa y América del Norte, mientras que el linfoma T/NK nasal y la leucemia linfoma T del adulto (que no se tratará en este capítulo) son más frecuentes en Asia. Asimismo, el LACG ALK+ es más frecuente en América del Norte y el LTAE es más frecuente en Europa (Noruega) y América del Norte.

Tabla 1. Neoplasias de células T maduras (Clasificación de la OMS 2008)

1. Leucemia prolinfocítica T
2. Leucemia de linfocitos grandes granulares
3. Trastorno linfoproliferativo crónico de células NK
4. Leucemia agresiva de células NK
5. Trastorno linfoproliferativo crónico VEB+ de la infancia
6. Leucemia/linfoma T del adulto
7. Linfoma de células T/NK nasal
8. Linfoma T asociado a enteriopatía
9. Linfoma T hepato-esplénico
10. Linfoma T subcutáneo paniculítico (like) alfa/beta
11. Micosis fungoide
12. Síndrome de Sezary
13. Linfoma cutáneo primario CD30+
14. Linfoma primario cutáneo T gamma/delta
15. Linfoma T periférico no especificado (LTPNE)
16. Linfoma T angioinmunoblástico (LTAI)
17. Linfoma de células grandes anaplásico ALK+ (LACG ALK+)
18. Linfoma de células grandes anaplásico ALK- (provisional) (LACG ALK-)

Diagnóstico

La clasificación de la OMS para los linfomas T combina características morfológicas, inmunofenotípicas, genéticas y clínicas, intentando correlacionar cada enfermedad con su contrapartida celular normal. A diferencia de las neoplasias de células B, donde las traslocaciones específicas han servido para definir varias de las entidades, en los Linfomas T, con la excepción del LACG ALK+, no se han encontrado lesiones genéticas o moleculares recurrentes. Además, las características celulares en los linfomas T/NK son muy variables, no existiendo en la mayoría de los LTP un perfil inmunofenotípico específico, con gran solapamiento entre unas entidades y otras. Por otro lado, los datos clínicos y la localización de la enfermedad son críticos para establecer el diagnóstico.

Linfoma T angioinmunoblástico (ITAI)

Sus características patológicas incluyen un infiltrado polimorfo con un número variable de linfocitos neoplásicos T de mediano tamaño mezclados con linfocitos pequeños, histiocitos, células epitelioides, inmunoblastos, eosinófilos y células plasmáticas. Destacan la infiltración vascular, la proliferación perivascular por células dendríticas foliculares y la presencia de grandes células blásticas B, a menudo infectadas por el VEB1. Las células neoplásicas son linfocitos maduros CD4+/CD8-. Estudios recientes indican que este linfoma deriva de una subpoblación de linfocitos CD4+ normalmente encontrados en los centros germinales reactivos (linfocitos T helper foliculares)⁽³⁾. El VEB es detectado en la mayoría de los casos, pero infecta los linfocitos B, por lo que no parece tener un papel iniciador de la linfomagénesis.

Linfoma anaplásico de células grandes (IACG) ALK+

Representa una entidad bien definida por una característica genética, el reordenamiento del gen ALK en el cromosoma 2p23. La traslocación más frecuente es la (2;5) (p23;q35), que une el gen ALK al gen de la nucleofosmina en el cromosoma 54. Existen distintas variantes morfológicas, sin correlación con las variables genéticas. Todas contienen las células típicas del LACG, caracterizadas por un núcleo excéntrico y un prominente cuerpo de Golgi eosinófilo. Además de la expresión de CD30 y ALK, la mayoría de los casos expresan EMA. El LACG tiene un fenotipo T aberrante, a menudo "nulo", con ausencia de la mayoría de los antígenos pan-T. Sin embargo, al realizar el estudio molecular, se confirma su origen T, con un reordenamiento molecular de la cadena gamma y del receptor beta de la célula T (TCR beta). La mayoría de los casos expresan antígenos citotóxicos (TIA-1, granzima B, perforina). Su contrapartida normal parece ser una célula T citotóxica activada⁽¹⁾.

Linfoma anaplásico de células grandes (LACG) ALK-

Sus características morfológicas e inmunofenotípicas son similares al ALK+, diferenciándose principalmente por la ausencia de ALK. La expresión de antígenos T suele ser más frecuente, mientras que es menos frecuente la expresión de marcadores citotóxicos y de EMA5. En dos tercios de los pacientes hay alteraciones cromosómicas, que son diferentes de las encontradas en los linfomas ALK+.

Linfoma T periférico no especificado (LTPNE)

Morfológicamente contiene una mezcla de células atípicas pequeñas y grandes; la presencia de células con citoplasma claro, el aumento de vascularización y la eosinofilia son hechos frecuentes en esta entidad; los antígenos T se expresan de forma variable, con ausencia frecuente de CD7 y, más raramente, de CD3, CD5 y/o CD2; la mayoría son CD4+/CD8-, no citotóxicos. En un pequeño número de casos hay expresión variable del VEB. Se han descrito dos variantes morfológicas, sin clara repercusión clínica hasta la fecha: a) la variante linfoepitelial o linfoma de Lennert contiene un fondo característico de histiocitos epiteliales y está compuesto por linfocitos pequeños CD8+; b) la variante folicular muestra un patrón de crecimiento íntimamente relacionado con la estructura folicular, cuestionándose su posible relación con el LTAI. Recientemente se ha descrito en este tipo de linfoma la presencia de la traslocación t(5;9)(q32;q22), que incluye ITK y SIK tirosín kinasa⁽⁶⁾.

Linfoma extranodal T/NK nasal y extranasal

No hay diferencias significativas en fenotipo o perfil genético entre ambos grupos, excepto por una mayor expresión de CD30 en la forma extranasal. Es obligada la expresión de EBERs y CD56. Las moléculas citotóxicas (TIA1, granzyme B) se expresan muy frecuentemente. Los marcadores T CD4, CD5 y CD8 están generalmente ausentes, con presencia de CD2 y CD3 y expresión baja de TCR F1. Se demuestra reordenamiento T por biología molecular en el 38% de las formas nasales y en el 27% de las extranasales. El VEB se encuentra en casi todos los casos, pero no parece ser el único agente oncogénico⁽⁷⁾.

Linfoma T hepatoesplénico gamma/delta

Las células tumorales son CD2+, CD3+, CD7+, CD8-/+ , CD4-, CD5- y pueden expresar marcadores NK. El tumor deriva de las células T no activadas gamma/delta que infiltran los sinusoides de hígado, bazo y médula ósea. Es característica la presencia de un isocromosoma 7q⁽¹⁾.

Linfoma T asociado a enteropatía (LTAE)

Existen dos variantes morfológicas, la forma pleomórfica, asociada a enfermedad celíaca (CD3+, CD7+ y CD56-) y la monomórfica (CD56+), no asociada en

general a enfermedad celíaca. Se postula que su origen está en los linfocitos T intraepiteliales del intestino⁽¹⁾.

Características clínicas

Todos los subtipos son más frecuentes en varones y, aunque la mediana de edad es de 62 años, en algunos subtipos su aparición es más temprana (en el LACG ALK+ y en el linfoma subcutáneo paniculítico la mediana de edad es de 33 años)⁽²⁾. Los LTP se diagnostican en estadio avanzado (III-IV) en más de la mitad de los casos, exceptuando el linfoma nasal T/NK, que suele estar localizado^(1,2).

Linfoma T angioinmunoblástico (LTAI)

El LTA afecta a adultos (mediana de edad superior a 60 años). Es una enfermedad sistémica que cursa con adenopatías generalizadas, fiebre y pérdida de peso. La mitad de los pacientes presentan rash cutáneo y artralgias, siendo también frecuentes las alteraciones inmunológicas como anemia hemolítica autoinmune Coombs positiva e hipergammaglobulinemia policlonal. La afectación extranodal es frecuente, incluyendo bazo, médula ósea, piel, hígado y pulmones. En más del 80% de los pacientes el estadio al diagnóstico es avanzado (III/IV). El pronóstico es desfavorable, con una supervivencia inferior a los 3 años, aunque se han descrito remisiones espontáneas⁽⁴⁾.

Linfoma anaplásico de células grandes (LACG)

Este linfoma tiene un pico de incidencia en niños y adultos jóvenes y otro en la edad adulta. Representa el 3% de todos los linfomas en adultos y el 10-20% en niños. Los pacientes generalmente debutan con adenopatías, siendo frecuente la afectación extranodal (piel, huesos y tejidos blandos), así como la sintomatología general, especialmente la fiebre. Los casos ALK+ (50-85%) tienen mejor pronóstico. Las formas ALK- aparecen en sujetos mayores, siendo la afectación extranodal más rara⁽⁵⁾.

Linfoma T periférico no especificado (LTPNE)

El diagnóstico de LTPNE es de exclusión, ya se incluyen en esta categoría los casos que no tienen características de ninguno de los subtipos de linfoma T periférico. Es el más frecuente y el más heterogéneo. La presentación es generalmente nodal, pero puede afectar a cualquier territorio extranodal. La edad mediana

de aparición es en la década de los 70 y el 65% de los pacientes se diagnostican en estadio IV. Puede cursar con eosinofilia, prurito y síndrome hemofagocítico. El curso clínico es agresivo, con frecuentes recaídas y mal pronóstico (supervivencia a los 5 años del 20-30%)⁽⁷⁾.

Linfoma extranodal T/NK nasal y extranasal

Entre los 1.153 pacientes incluidos en el Proyecto Internacional, 136 cumplían criterios de linfoma extranodal T/NK, de los cuales un 68% eran nasales y un 26% extranasales. En ambos tipos, los síntomas de presentación fueron locales (masa, úlcera, sangrado, dolor), variando la clínica según la localización. En los extranasales, los sitios de presentación fueron: intestino (37%), piel (26%), testículos (17%), pulmón (14%), ojos o partes blandas (6%), mama (3%) y lengua (3%), en general afectando a múltiples localizaciones. Las formas extranasales tienen peor pronóstico, se diagnostican con mayor frecuencia en estadio avanzado y suelen tener más citopenias, aunque la infiltración medular y los fenómenos de hemofagocitosis presentan una incidencia similar en ambos tipos⁽⁶⁾.

Linfoma T hepatoesplénico gamma-delta

Es una enfermedad propia de niños y adultos jóvenes. Los pacientes debutan con hepatoesplenomegalia y síntomas generales, siendo frecuentes las citopenias. La médula ósea está siempre afectada, aunque la expresión periférica suele ser escasa al diagnóstico. Su pronóstico es malo, con una supervivencia inferior a 2 años.

Linfoma T asociado a enteropatía (LTAE)

Es más frecuente en áreas con alta incidencia de enfermedad celíaca (Europa y América del Norte). Suele debutar con dolor, pérdida de peso y perforación intestinal. Su pronóstico es pobre.

Linfoma T subcutáneo paniculítico

Esta entidad se ha separado en dos variedades en la última clasificación de la OMS. La que conserva el nombre de linfoma T subcutáneo paniculítico tiene buen pronóstico (SG a los 5 años del 82%); su fenotipo es CD4-, CD8+, CD56-, F1- con RCT alfa/beta, siendo rara la asociación con síndrome hemofagocítico.

La otra entidad, denominada linfoma T cutáneo gamma/delta, conlleva muy mal pronóstico, con una

supervivencia del 11%; a diferencia de la otra entidad, suele ser CD56+⁽⁶⁾.

Factores pronósticos

Un factor pronóstico importante dentro de los LTP es el subtipo histológico; así, la supervivencia global (SG) estimada a los 5 años, según el Proyecto Internacional⁽²⁾, está en torno al 70% para el LACG ALK+; 49% para el LACG ALK-; 32% para el LTPNE y el LTAI; 42% y 9%, respectivamente, para el linfoma extranodal T/NK nasal y extranasal; 64% para el linfoma T subcutáneo paniculítico; 20% para el LTAE; y, finalmente, tan sólo 7% para el linfoma T hepatoesplénico gamma-delta.

Índices pronósticos

El índice pronóstico internacional (IPI) separa grupos pronósticos en pacientes con LTP⁽⁹⁾. Cuando se analiza el impacto del IPI en los distintos subtipos histológicos, la SG para pacientes con LTPNE y LTAI con IPI 0-1 es del 56% y 50%, respectivamente, mientras que aquellos con IPI 4,5 tienen una SG mucho peor (11% y 25%, respectivamente). En el LACG, el IPI también tiene valor pronóstico; así, la SG en los subtipos ALK+ y ALK- es del 90% y 74%, respectivamente, para los pacientes con IPI 0-1, y del 33% y 15%, respectivamente, para aquellos con IPI 4-5. Así pues, los pacientes con LACG ALK+ no tienen muy buen pronóstico si el IPI es elevado. En un estudio reciente del grupo alemán que incluye 343 pacientes con LTP incluidos en varios ensayos clínicos prospectivos, se observaron resultados similares a los descritos, en tanto que el pronóstico es favorable para todos los subtipos histológicos si el IPI es de 0-1; con IPI superior a 1, se observa influencia pronóstica en LTPNE, LTAI y LACG ALK-, pero no en los ALK+⁽¹⁰⁾.

Existe otro índice pronóstico diseñado para linfomas T, denominado PIT, que es similar al IPI. Incluye edad, LDH, estado general y añade la afectación de médula ósea⁽¹¹⁾. Este índice podría ser más útil en los LTPNE.

Recientemente, dentro del Proyecto Internacional, se han analizado los factores pronósticos en un grupo 340 pacientes con LTPNE⁽¹²⁾, demostrándose una vez más la influencia del IPI en este subtipo. En el análisis multivariante de la SG controlado por el IPI, se identificaron otros factores pronósticos adversos clínicos, en concreto la presencia de masa bulky > 10 cm y la trombopenia < 150 x 10⁹/L, y biológicos, en concreto la presencia de más del 70% de células tumorales transformadas, aunque sólo este último factor permaneció en el análisis definitivo conjunto de factores clínicos y biológicos. Así pues, estos dos factores

pronósticos (IPI y número de células tumorales transformadas) podrían ser suficientes para estratificar el tratamiento en estos pacientes. Otras variables biológicas que se han relacionado con un pronóstico adverso son la presencia de > 25% de células Ki-67+ ó > 10% de células CD8+, la expresión de CD56 y CD30, la infección por el VEB y la expresión de moléculas citotóxicas⁽⁷⁾.

Por último, estudios recientes sobre análisis de expresión génica han ayudado a conocer el origen de estas neoplasias, han mostrado la importancia del microambiente en el LTAI y, además, han descrito un subtipo de LTPNE con patrón citotóxico y peor pronóstico⁽⁷⁾.

Tratamiento

Tratamiento de primera línea

Hasta la aparición del rituximab, tanto los linfomas B como los T se trataban con CHOP, y éste sigue siendo el tratamiento más utilizado en los linfomas T, a pesar de que ningún estudio aleatorizado haya demostrado su superioridad frente a otros esquemas. En un estudio retrospectivo, que incluyó más de 2.900 pacientes tratados con CHOP o similar, la SG a los 5 años fue del 37%⁽⁷⁾. Diferentes grupos han intentado mejorar estos resultados con terapias más intensivas o con la introducción de otros fármacos, sin obtener claros beneficios. En el estudio del grupo alemán que incluye 343 pacientes con LTP incluidos en varios ensayos clínicos prospectivos, los pacientes jóvenes con LDH normal parecen beneficiarse de la inclusión de etopósido en el régimen CHOP, ya que se observó mejoría en la supervivencia libre de evento (75% vs. 51%), aunque no en la SG, mientras que en los pacientes mayores no se observó ningún beneficio con regímenes más intensos, por lo que consideran que CHOP cada 3 semanas debe ser el estándar⁽¹⁰⁾.

Aunque el régimen CHOP sigue siendo el tratamiento estándar, la radioterapia puede ser de utilidad junto a la quimioterapia en estadios precoces. En los linfomas extranodales T/NK localizados, la terapia recomendada es la radioterapia ampliada asociada a quimioterapia; en las formas diseminadas, se han descrito buenos resultados con combinaciones que incluyen L-asparaginasa, vincristina, metotrexato y dexametasona⁽¹³⁾.

Papel del trasplante

El papel del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en los LTP es controvertido, pero debe ser considerado como consolidación en pacientes con LTPNE y LTAI⁽¹⁴⁻¹⁷⁾; con esta estrategia

se obtiene una SLE a los 3 años en torno al 30-50% según las series. El TAPH no se considera indicado en pacientes con LACG ALK+ (aunque según los últimos datos quizá deba indicarse en pacientes con IPI elevado) ni en pacientes con LTPNE e IPI 0-1. Un problema importante en los pacientes candidatos a autotrasplante es que casi el 50% de los pacientes no alcanzan RC con el tratamiento de inducción o progresan precozmente⁽¹⁶⁾.

En cuanto al trasplante alogénico, los estudios publicados indican que existe un claro efecto injerto contra tumor en los linfomas T^(18,19). En la serie del grupo francés⁽¹⁸⁾ se incluyeron 77 pacientes, siendo la SG y la SLE a los 5 años del 57% y 53%, respectivamente. Aunque en esta serie se incluyeron tanto acondicionamientos mieloablativos como de intensidad reducida, en la mayoría de series publicadas se utiliza la segunda modalidad. La toxicidad de este procedimiento no es desdeñable, pero puede ser una opción curativa en los LTP, por lo que debe ofrecerse a pacientes que no alcanzan RC o que recaen tras una primera línea de tratamiento y todavía mantienen la quimiosensibilidad.

Nuevos fármacos

Ante el pronóstico desfavorable de estas entidades, son necesarios nuevos fármacos que mejoren la tasa de respuestas y eviten las recaídas. A continuación, se enumeran algunos de los nuevos fármacos aprobados o en investigación⁽⁷⁾:

1. Antifolatos. Pralatrexato (aprobado en EEUU), con el que se han reportado respuestas globales en torno al 30% en pacientes con LTP refractario o en recaída.

2. Inhibidores de ALK. Crizotinib, con el que se han descrito dos casos de RC mantenida en dos pacientes con LACG ALK+ con enfermedad refractaria tras varias líneas de tratamiento⁽²⁰⁾.

3. Anticuerpos monoclonales. Alemtuzumab (anti-CD52), que se ha utilizado combinado a CHOP o EPOCH, obteniéndose una tasa de RC del 50%, pero con elevada toxicidad infecciosa. Otros anticuerpos monoclonales que se encuentran en investigación son: bevacizumab (anti-VEGF), iratumumab (anti-CD30), KW-0761 (anti-CCR4), SGN-30 (anti-CD30), siplizumab (anti-CD2) y zanolimumab (anti-CD4), entre otros.

4. Inmunotoxinas, como el LMB-2 (anti-CD25) unido a la toxina de pseudomonas y el denileukín diftérico (IL-2 unido a la toxina de la difteria).

5. Inmunomoduladores como la lenalidomida.

6. Inhibidores de histona deacetilasa: vorinostat, romidepsina (aprobados en EEUU en LNH-T cutáneos), belinostat y panobinostat.

7. Análogos de nucleósidos: cladribina, clofarabina, forodesina, gemcitabina, fludarabina, nelarabina y pentostatina.

8. Inhibidores del proteasoma: bortezomib.

9. Inhibidores de la señalización: enzastaurina y R788 Syk inhibitor.

Conclusiones

En resumen, los LTP son un grupo de linfomas con un comportamiento clínico y biológico muy heterogéneo. En los últimos años, se han hecho grandes avances en su diagnóstico y caracterización biológica, pero los avances en el tratamiento han sido menores. La quimioterapia convencional cura solamente a un tercio de los pacientes, por lo que una opción razonable es hacer TAPH como consolidación en aquellos pacientes que alcanzan RC, excluyendo aquellos con IPI de bajo riesgo. En pacientes con enfermedad localizada, el tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia de consolidación es la opción más adecuada. Por último, recordar que el trasplante alogénico es una opción curativa que puede aplicarse a pacientes de hasta 60-65 años, utilizando células de donante emparentado, no emparentado e incluso otras fuentes como el cordón umbilical. Sin embargo, es un procedimiento con importante morbimortalidad y sólo podrá aplicarse a un número muy limitado de pacientes. En el futuro, es probable que algunos de los fármacos que están en investigación mejoren los resultados que se obtienen con la quimioterapia convencional y ayuden, por tanto, a mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.
2. 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(25):4124-4130.
3. Lee SS, Rudiger T, Odenwald T, Roth S, Starostik P, Müller-Hermelink HK. Angioimmunoblastic T cell lymphoma is derived from mature T-helper cells with varying expression and loss of detectable CD4. *Int J Cancer*. 2003; 103(1):12-20.
4. Leval L de, Gaulard P. Pathobiology and molecular profiling of peripheral T-cell lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008; 2008:272-279.
5. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM et al. ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma (ALCL) is clinically and immunophenotypically different from both ALK-positive ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2008;111(12): 5496-5504.
6. Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, Nakamura S, Kim WS, Sng I et al. Clinical differences between nasal and

- extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2009; 113(17): 3931-3937.
7. Foss FM, Zinzani PL, Vose JL, Gascoyne RD, Rosen ST, Tobinai K. Peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. In press 2011.
 8. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, Berti E, Santucci M, Assaf CH et al.- Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood*. 2008 (2);111: 838-845
 9. Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, Karube K, Uike N, Tobinai K et al. 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(4): 715-721.
 10. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010 (18); 116: 3418-3425
 11. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, Bellei M, Mattei D, Vitolo U et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 2004; 103(7): 2474-2479.
 12. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, Gascoyne RD, Jaffe ES, MacLennan KA et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011; 117(12): 3402-3408.
 13. Jaccard A, Gachard N, Marin B, Rogez S, Audrain M, Felipe Suarez F et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase II study. *Blood* 2011 Feb 10;117(6):1834-1839.
 14. Rodríguez J, Caballero MD, Gutiérrez A, Marín J, Lahuerta JJ, Sureda A et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: the GEL-TAMO experience. *Ann Oncol*. 2003 ;14(12):1768-1775.
 15. Rodríguez J, Conde E, Gutiérrez A, Arranz R, León A, Marín J et al. The results of consolidation with autologous stem-cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in first complete remission: the Spanish Lymphoma and Autologous Transplantation Group experience. *Ann Oncol*. 2007;18(4):652-657.
 16. Mercadal S, Briones J, Xicoy B, Pedro C, Escoda L, Estany C et al. Grup per l'Estudi dels Limfomes de Catalunya i Balears (GELCAB). 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(5): 958-963.
 17. Kyriakou C, Canals C, Goldstone A et al. Outcome-Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of Outcome. Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2008; 26(2): 218-224.
 18. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, Caballero D, Metzner B, Kobbe G et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol*. 2008; 26(2): 2264-2271.
 19. Murashige N, Kami M, Kishi Y, Kim SW, Takeuchi M, Matsue K et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a promising treatment for natural killer-cell neoplasms. *Br J Haematol*. 2005; 130(4): 561-567.
 20. Gambacorti-Passerini C, Messa C, Pogliani EM. Crizotinib in anaplastic large-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2011;364(8):775-6.