

Facultad de Ciencias  
Departamento de Biología Fundamental y  
Ciencias de la Salud

**Título de Tesis Doctoral:**

***PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS Y EL  
TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES  
HEMATOPOYÉTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS  
LINFOMAS T PERIFÉRICOS NODALES O  
EXTRANODALES NO CUTÁNEOS***

Presentada por: Antonio Manuel Gutiérrez García

Palma de Mallorca

**UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS**



FACULTAD DE CIENCIAS  
Departamento de Biología Fundamental  
y Ciencias de la Salud

Tesis doctoral presentada para optar al grado de  
Doctor en Medicina

Antonio Manuel Gutiérrez García  
Licenciado en Medicina y Cirugía

Palma de Mallorca, Octubre de 2007



El presente trabajo: **“PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS Y EL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS T PERIFÉRICOS NODALES O EXTRANODALES NO CUTÁNEOS”**, presentado por Antonio Manuel Gutiérrez García para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizado bajo mi dirección en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Son Dureta y Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de las Islas Baleares.

Revisado el texto, estoy conforme con su presentación para ser juzgado.

En Palma de Mallorca, 25 de Octubre del 2007

Los co-directores de la Tesis

Dr. Joan Besalduch Vidal

Dr. José Rodríguez Díaz-Pavón

## **AGRADECIMIENTOS**

El presente trabajo se ha realizado bajo la dirección de los Dres. José Rodríguez Díaz-Pavón y Joan Besalduch Vidal de los Servicios de Oncología y Hematología del Hospital Universitario Son Dureta a los que deseo expresar mi más profunda gratitud por su inestimable apoyo, confianza y colaboración, incluso cuando las circunstancias fueron adversas para todos, lo cual si cabe da más valor a su labor e incrementa sustancialmente mi agradecimiento.

Quiero agradecer también a todos los que de alguna forma han estado a mi lado y me han hecho crecer como persona y como científico: a mis padres y hermanas por su ejemplo durante toda la vida; al Dr. Adolfo Campos de la Universidad Miguel Hernández de Alicante por iniciarme en la ciencia; al Dr. Carlos Solano del Servicio de Hematología y Oncología Médica del Hospital Clínico de Valencia por desarrollarme como Hematólogo y al Dr. Jordi Martínez Serra del Servicio de Hematología del Hospital Son Dureta, por conseguir que sea feliz haciendo

día a día mi trabajo y como él solía decir: ser lo más parecido a un “amigo” científico. Agradezco también al grupo GEL-TAMO, liderado primero por el Dr. Eulogio Conde y actualmente por la Dra. María Dolores Caballero, porque su extraordinaria labor durante muchos años en el estudio de los síndromes linfoproliferativos y su tratamiento, ha permitido que yo disponga del material adecuado para la realización de la presente tesis.

Gracias también a los Dres. Lucio Pallarés, Arantxa Gorospe, John Susac y Rob Rennebohm por su ayuda en la consecución del objetivo de que siga aquí y lo haga “intacto”. Al equipo científico del Grupo de Onco-Hematología Clínica y Molecular de la Universidad de las Islas Baleares: Dra. Regina Alemany, Dr. Oliver Voegler y Dr. Javier Martín. Finalmente, aunque los primeros de todos, a Loles, Guillermo e Irene por su diario apoyo, comprensión y por proporcionarme un motivo sólido para seguir viviendo.





**A mis padres.**

**A Loles, Guillermo e Irene**



**“Todo lo que vivamente imaginamos,  
ardientemente deseamos,  
sinceramente creamos,  
y entusiastamente emprendamos...  
...inevitablemente sucederá.”**

**Paul J. Meyer**



## INDICE:

1.- INTRODUCCIÓN.....	15
1.1 Diagnóstico y clasificación de los linfomas T periféricos .....	15
1.1.1 Linfoma T periférico, no caracterizado de otro modo .....	18
1.1.2 Linfoma Anaplásico de célula grande T/nula sistémico y primario cutáneo .....	20
1.1.3 Linfoma de célula T angioinmunoblástico.....	24
1.1.4 Linfoma Extranodal de Célula T/NK, tipo Nasal ...	27
1.1.5 Linfoma de Célula T tipo Enteropático .....	29
1.1.6 Linfoma de Célula T tipo Paniculitis subcutánea ..	30
1.1.7 Linfoma Hepatoesplénico de célula T gamma-delta .....	32
1.2 Factores pronósticos en linfomas T periféricos.....	33
1.3 Tratamiento de los linfomas T periféricos .....	39
1.3.1 Terapias convencionales: quimioterapia y radioterapia .....	39
1.3.2 Quimioterapia a altas dosis seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos ..	45
1.3.3 Inmunoterapia .....	53
1.3.3.1 Inmunoterapia humoral: anticuerpos monoclonales .....	53
1.3.3.2 Inmunoterapia celular.....	55
1.3.4 Nuevas alternativas terapéuticas .....	57
1.3.4.1 Experiencia con retinoides .....	57
1.3.4.2 Experiencia con inhibidores de la histona-deacetilasa .....	58
1.3.4.3 Nuevos antimetabolitos .....	59
2.- OBJETIVOS.....	60
2.1 Objetivo general.....	60
2.2 Objetivos específicos .....	60
3.- PACIENTES Y MÉTODOS. ....	62
3.1 Pacientes y subgrupos de análisis.....	62
3.1.1 Análisis retrospectivo.....	62
3.1.2 Análisis prospectivo.....	65
3.2 Esquemas de tratamiento por subgrupos de análisis	67
3.2.1 Análisis retrospectivo.....	67
3.2.2 Análisis prospectivo.....	69
3.3 Evaluación de respuesta y seguimiento.....	73

3.4 Métodos estadísticos .....	75
4.- RESULTADOS .....	76
4.1 Grupo de QAD/TAPH como tratamiento de rescate: ..	76
4.1.1 Evolución .....	76
4.1.2 Factores pronósticos con influencia sobre la supervivencia .....	79
4.1.3 Modelo pronóstico .....	84
4.2 Grupo de tratamiento de primera línea: .....	88
4.2.1 Evolución .....	88
4.2.2 Factores pronósticos con influencia sobre la supervivencia .....	88
4.3 Grupo análisis prospectivo .....	94
4.3.1 Respuesta a MegaCHOP .....	94
4.3.2 Respuesta a IFE y al TAPH .....	96
4.3.3 Evolución y toxicidad .....	97
4.3.4 Factores pronósticos .....	100
5.- DISCUSIÓN .....	105
6.- CONCLUSIONES .....	121
7.- REFERENCIAS .....	123

# **1.- INTRODUCCIÓN.**

## ***1.1 Diagnóstico y clasificación de los linfomas***

### ***T periféricos***

Los linfomas de origen T o NK (T/NK) maduras constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias, de diagnóstico complejo(1) e incidencia relativamente reducida (entre el 10 y el 15% de los linfomas no Hodgkin en el mundo occidental) dentro del conjunto de los síndromes linfoproliferativos(2, 3). Esto ha dificultado la definición de muchas de las entidades que conforman este grupo de linfomas. Aunque las clasificaciones de Lukes-Collins(4) (1974) y Kiel(5, 6) (actualizaciones de 1988 y 1992) ya subdividieron los síndromes linfoproliferativos en neoplasias de origen B y T, no fue hasta el pleno desarrollo de las técnicas de inmunofenotipado y biología molecular, cuando se pudieron realizar clasificaciones focalizadas en la célula neoplásica origen del cuadro linfoproliferativo. En este sentido, el Grupo Internacional para el Estudio de los Linfomas generó en 1994 la

clasificación REAL(7) y en el 2001 la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), vigente en la actualidad(8).

Es de destacar que los síndromes linfoproliferativos originados en el linaje T/NK no pueden ser definidos con precisión a partir exclusivamente de la anatomía patológica, el inmunofenotipo o la biología molecular. Por el contrario, la combinación de dichos datos con los parámetros clínicos ha sido fundamental para la definición de las principales entidades diagnósticas recogidas en las clasificaciones REAL y de la OMS. La Tabla 1 muestra la actual clasificación de la OMS de los síndromes linfoproliferativos T/NK postímicos en función de su afectación clínica preferentemente nodal, extranodal o leucémica. Tal y como muestra la Tabla 2, los síndromes linfoproliferativos T/NK postímicos pueden ser subdivididos en función de su comportamiento clínico en tres grandes grupos: indolentes, agresivos y muy agresivos.



---

## **Predominio nodal**

Linfoma T Periférico, no caracterizado de otro modo o no específico

Variante linfoepitelioide o de Lennert

Variante de zona T

Linfoma de Célula T Angioinmunoblástico

Linfoma Anaplásico de Célula Grande, Célula T/Nula sistémico

Variante linfohistiocítica

Variante de célula pequeña

---

## **Predominio extranodal**

Micosis fungoides / Síndrome de Sezary

Enfermedades linfoproliferativas cutáneas primarias T CD30+

Linfoma anaplásico de célula grande primario cutáneo

Papulomatosis linfomatoide (no neoplásica)

Variantes límite

Linfoma Extranodal de Célula T/NK, tipo Nasal

Linfoma de Célula T tipo Enteropático

Linfoma de Célula T tipo Paniculitis subcutánea

Linfoma Hepatoesplénico de célula T gamma-delta

## **Predominio leucémico diseminado:**

Leucemia prolinfocítica de célula T

Leucemia linfocítica granular de célula T

Leucemia agresiva de célula NK

Leucemia / linfoma de célula T del adulto (HTLV-I+)

---

**Tabla 1.** Síndromes linfoproliferativos T/NK maduros (periféricos) o postímicos según la clasificación de la OMS.

Los mayores problemas diagnósticos y de clasificación que presentan los linfomas T/NK estriban en la ausencia de marcadores inmunofenotípicos de clonalidad, su heterogeneidad morfológica y la falta de correlación entre la morfología y la clínica. No obstante, en la actualidad se

están realizando esfuerzos dirigidos a precisar en mayor medida el inmunofenotipado y la caracterización molecular de estas neoplasias. En este sentido se han evaluado nuevos marcadores de superficie, como los receptores de citoquinas o quimoquinas(9-13), con valor diagnóstico y pronóstico así como estudios de perfiles de expresión génica capaces de subdividir los linfomas T/NK en distintas entidades con valor pronóstico y terapéutico(14-20).

Grupo buen pronóstico	Grupo intermedio	Grupo mal pronóstico
- Linfoma anaplásico ALK+ - Leucemia / linfoma T del adulto (formas “smoldering” y crónica)	- Linfoma T periférico, no caracterizado de otro modo - Linfoma anaplásico ALK- - Linfoma T angioinmunoblástico	- Linfoma T/NK, tipo nasal - Linfoma T hepatoesplénico - Linfoma T tipo enteropático - Leucemia / linfoma T del adulto

**Tabla 2.** Clasificación clínica de los linfomas T/NK postímicos

### 1.1.1 Linfoma T periférico, no caracterizado de otro modo

La categoría de Linfoma T periférico, no caracterizado de otro modo (LTP-nc) representa la entidad más común y, por definición, más heterogénea de los síndromes

linfoproliferativos T. No en vano en ella se incluyen todos aquellos linfomas T que no se pueden clasificar dentro de los grupos o entidades definidas por la OMS. Se trata por tanto de un cajón de sastre que abarca linfomas mayoritariamente agresivos, pero también algunos indolentes, con una mayor tendencia a la afectación extranodal, a presentarse en estadios más avanzados con una mayor afectación del estado general, a asociar cuadros paraneoplásicos, tales como la hemofagocitosis o la hipereosinofilia (21), o bien síntomas B así como a presentar factores pronósticos más desfavorables que los linfomas agresivos B. En las series occidentales éste es el grupo más numeroso, constituyendo junto con el linfoma anaplásico de célula grande T/nula sistémico la mayoría de los síndromes linfoproliferativos T(22-26). Las células T neoplásicas de este linfoma presentan de forma habitual un fenotipo aberrante(27), asociándose normalmente la positividad para el antígeno CD4 a las formas nodales y para el antígeno CD8 a las formas extranodales, que presentan peor pronóstico(28).

### **1.1.2 Linfoma Anaplásico de célula grande T/nula sistémico y primario cutáneo**

Los linfomas anaplásicos de célula grande T/nula (LACG) son un conjunto de entidades de morfología y clínica heterogéneas, frecuente afectación extranodal y con tendencia a presentar un buen pronóstico. Aunque inicialmente fueron descritos como enfermedades linfoproliferativas CD30 positivas, esta molécula es expresada también en la enfermedad de Hodgkin o en el carcinoma embrionario(29). La clasificación de la OMS distingue tres variantes de la forma sistémica (clásica, de célula pequeña y linfohistiocítica) y una forma primaria cutánea(8). Aunque se pueden presentar a cualquier edad son más frecuentes en niños o adultos jóvenes.

En las últimas dos décadas se ha ahondado de forma importante en el conocimiento de la patogenia del LACG. En 1989(30, 31) se describió la presencia en un número importante de casos de la traslocación 2;5 y en 1994(32)

se dilucidaron los genes implicados en dicha traslocación: *NPM* en 5q35 y *ALK* en 2p23. El resultado es una proteína de fusión “de novo” *NPM/ALK*, transcrita a partir de las regiones codificantes fusionadas de ambos genes, sobreexpresada por acción de las secuencias promotoras del gen *NPM* y que se traduce en un estímulo de la proliferación así como una inhibición de la apoptosis de las células afectadas(33-35). Dado que el gen *ALK* no se expresa en células linfoides normales, la detección de su proteína por inmunohistoquímica se correlaciona con la presencia de la t(2;5). La importancia de la valoración de la expresión de *ALK* en un LACG radica en su valor pronóstico. Varios autores han observado un peor pronóstico para los linfomas *ALK* negativos, algunos de ellos de forma independiente de la edad(36-40). Estos linfomas suelen presentarse a edades más tardías y morfológicamente muestran un mayor pleomorfismo nuclear, lo que finalmente se traduce en que estos casos puedan representar una patología diferente con una patogenia también independiente de los casos *ALK* positivos(41). En los casos *ALK* positivos se ha descrito un

perfil proapoptótico mayor, relacionado con una menor expresión de factores antiapoptóticos, lo que se traduce en un mejor pronóstico clínico(42). También se ha demostrado el valor pronóstico del IPI(36, 39) o el desfavorable pronóstico que otorga la presencia de determinados marcadores inmunohistoquímicos como el CD56(43) o la presencia de marcadores o sustancias típicas de linfocitos T citotóxicos como el granzyme B(42).

De forma global, los LACG tienden a responder mejor a regímenes basados en antraciclinas que el resto de linfomas T agresivos, a expensas fundamentalmente del subgrupo ALK positivo(36-40, 44). Los linfomas ALK negativos deben de ser tratados de forma más intensa con estrategias terapéuticas propias de linfomas agresivos de mal pronóstico. Los casos de LACG tipo Hodgkin(45) representan una variante agresiva de la enfermedad de Hodgkin clásica relacionada con los linfomas B de célula grande primarios mediastínicos de la zona gris(46). Estos casos deben ser tratados como linfomas de célula grande B primarios mediastínicos.

Los linfomas anaplásicos primarios cutáneos CD30 positivos parecen ser una entidad independiente de los LACG ALK positivos, dado que de forma habitual no presentan la t(2;5), el reordenamiento NPM/ALK ni la sobreexpresión de la proteína ALK(47). Por definición se suelen presentar en forma de una o más lesiones cutáneas sin evidencia de afectación extracutánea al menos durante 6 meses y su pronóstico es bueno(48-50). Se ha de hacer diagnóstico diferencial con la papulomatosis linfomatoide cuyas lesiones típicamente aparecen y desaparecen recurrentemente en ciclos de 3 a 6 semanas. En el linfoma anaplásico primario cutáneo CD30 positivo, las lesiones cutáneas pueden desaparecer también espontáneamente en un 25% de los casos. En función de la evolución clínica puede ser necesario realizar cirugía local de las lesiones y/o radioterapia local(51). De forma ocasional estas lesiones cutáneas se pueden generalizar o bien extenderse hasta ganglios linfáticos, en cuyo caso la administración de poliquimioterapia basada

en antraciclina puede ser una buena alternativa aunque generalmente asociada a recurrencias(50).

### **1.1.3 Linfoma de célula T angioinmunoblástico**

El linfoma de célula T angioinmunoblástico (LAI) combina un cuadro clínico y anatomopatológico característico. Clínicamente su expresión consiste en un cuadro poliadenopático generalizado con hepatoesplenomegalia, severa afectación constitucional con síntomas B, hipergammaglobulinemia policlonal, rash cutáneo, anemia hemolítica autoinmune y una mayor susceptibilidad a las infecciones(52, 53).

Los linfocitos T neoplásicos se encuentran inmersos en un fondo inflamatorio marcado, con presencia de células plasmáticas policlonales o monoclonales y frecuentes inmunoblastos B grandes. Dicho infiltrado inflamatorio se acompaña por una proliferación florida arborescente de vasos sanguíneos y por el depósito amorfo de un material



acidófilo entre las células(54, 55). Se trata de una enfermedad heterogénea desde el punto de vista clonal dado que se ha descrito la presencia de reordenamientos TcR e IgH clonales heterogéneos(56, 57). Por otro lado se ha descrito la presencia de células B positivas para el genoma del VEB, sin que ello parezca guardar relación con la supervivencia(58), lo cual se ha atribuido a la inmunodeficiencia que asocia la enfermedad(59).

El inmunofenotipo de los linfocitos T neoplásicos es CD4<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup> y, en ocasiones, BCL6<sup>+</sup>, lo cual indica que esta neoplasia deriva de linfocitos T del centro germinal (linfocitos T foliculares adyuvantes)(60, 61). Esta hipótesis se apoya también en el hecho de que los linfocitos T neoplásicos del LAI expresan CXCL13, una quimoquina relacionada con la migración de los linfocitos B al centro germinal, a diferencia de otros linfomas T periféricos(11, 12). Estos datos tienen valor tanto diagnóstico como patogénico al aportar gran información sobre los mecanismos de actividad de esta enfermedad, particularmente en relación con la

hipergammaglobulinemia y proliferación policlonal de células plasmáticas asociadas.

Su curso clínico es también bastante variable habiéndose descrito remisiones espontáneas así como respuestas con fármacos inmunomoduladores como los corticoides(62), interferón(63), talidomida(64) o ciclosporina(65-67). No obstante, lo habitual es un cuadro rápidamente progresivo para el cual los esquemas convencionales de quimioterapia basados en antraciclinas han demostrado cierta efectividad(62, 68). Dado que habitualmente la incidencia de recaídas es alta se ha propuesto la utilización de regímenes más intensos o bien TAPH con resultados esperanzadores(68-71). Sin embargo la aplicabilidad de estos protocolos es limitada ya que la edad mediana de presentación de este linfoma es avanzada. La clave puede estar en analizar con detenimiento los factores pronósticos en cada caso con el objetivo de individualizar la intensidad de tratamiento a administrar.

### **1.1.4 Linfoma Extranodal de Célula T/NK, tipo**

#### **Nasal**

La definición del linfoma extranodal T/NK de tipo nasal por la clasificación de la OMS incluye una entidad clinicopatológica caracterizada por una presentación habitualmente extranodal, de evolución agresiva y con un patrón histológico angiocéntrico y angiodestructivo con abundante necrosis. Esta neoplasia deriva de los linfocitos NK o, más raramente, de una subpoblación linfoide T citotóxica(72). Por ello, inmunofenotípicamente es CD2+ CD3- CD56+, CD3 citoplasmático positivo, CD16+, CD57+ y con marcadores de gránulos citotóxicos positivos (granzyme B y TIA-1)(73). Es endémico de Asia(74, 75) y de determinadas áreas de Centro y Sudamérica(76), y tiene una relación patogénica importante con el virus de Epstein-Barr (VEB)(77-84), siendo aquellos casos VEB+ de peor pronóstico(85). La afectación extranodal más frecuente es la nasal o facial de línea media, aunque también puede presentarse a nivel cutáneo, gastrointestinal, tejidos blandos o testículos(86).

Molecularmente es frecuente detectar el reordenamiento del receptor T con predominio  $\gamma\delta$ (79, 87) y se han implicado alteraciones en genes como p53, k-ras, p14, p15, p16 o c-Kit(73, 88-90). A nivel cromosómico se han objetivado deleciones en los cromosomas 6 y 13(91).

Incluso en situaciones de enfermedad muy localizada el tratamiento exclusivamente con radioterapia está desaconsejado debido a la elevada tasa de recaídas. Por este motivo se recomienda la administración conjunta de regímenes quimioterápicos basados en antraciclinas y radioterapia en estadíos localizados(92, 93). Los resultados con esquemas de quimioterapia convencional son muy pobres en el caso de enfermedad sistémica(86, 93, 94) por lo que se deben valorar esquemas más intensos, consolidados o no con altas dosis de quimioterapia, trasplante alogénico o bien nuevas estrategias terapéuticas(95-99).

### **1.1.5 Linfoma de Célula T tipo Enteropático**

El linfoma T de tipo enteropático es un linfoma que afecta de forma preferente a adultos en la quinta o sexta década de la vida con historia de enteropatía por gluten, de curso agresivo y localizado generalmente en intestino delgado de forma habitualmente multifocal con posible extensión a ganglios locorreregionales. Puede presentarse con o sin masa voluminosa asociada y con una distribución intestinal localizada o difusa(100-102).

Las células neoplásicas son habitualmente de tamaño medio o grande rodeadas de una profusa eosinofilia(103). A diferencia de los linfomas T  $\gamma\delta$  mucocutáneos y de los linfomas de células T/NK extranodales con afectación intestinal, las células neoplásicas son linfocitos T citotóxicos con reordenamiento del receptor T  $\alpha\beta$  y negativas para el VEB.

La administración de una dieta sin gluten reduce el riesgo de desarrollar este tipo de linfoma pero, sin embargo, no

es útil en su tratamiento una vez se ha desencadenado la enfermedad. La forma localizada puede beneficiarse de un tratamiento quirúrgico curativo aunque lo habitual es que la extensión sea importante y, en cualquier caso, su valor es controvertido teniendo en cuenta la experiencia clínica observada en pacientes con linfomas gástricos(104). Se ha documentado que la cirugía de las zonas mayoritariamente afectadas podría reducir el riesgo de perforación tras tratamiento quimioterápico. En cualquier caso, los regímenes quimioterápicos convencionales basados en antraciclinas ofrecen unos resultados pobres, con remisiones cortas y una supervivencia global escasa(102, 105).

### **1.1.6 Linfoma de Célula T tipo Paniculitis subcutánea**

El linfoma T tipo paniculitis subcutánea se manifiesta en forma de nódulos subcutáneos múltiples principalmente a nivel de las extremidades. Se trata de una neoplasia de fenotipo T citotóxico activado con gránulos citotóxicos

positivos (granzyme B, perforina y TIA-1)(106). Es frecuente también que esta entidad se complique con el desarrollo de un síndrome hemofagocítico que empobrece de forma importante el pronóstico, debido a la secreción por parte de las células neoplásicas de citoquinas y quimoquinas (21, 107, 108). En estos casos el curso evolutivo suele ser muy agresivo aunque, si el linfoma responde al tratamiento, también el síndrome hemofagocítico puede controlarse.

Las células neoplásicas derivan de linfocitos T CD8+ citotóxicos  $\alpha\beta$  activados(109) que infiltran fundamentalmente el tejido celular subcutáneo, sin afectación dérmica ni epidérmica, lo cual es útil para el diagnóstico diferencial con los linfomas T  $\gamma\delta$  mucocutáneos que infiltran el tejido celular subcutáneo(110). Deben de ser abordados como linfomas agresivos de mal pronóstico y recibir esquemas poliquimioterápicos de inducción convencionales, consolidados o no con altas dosis de quimioterapia(111). Aquellos casos que tienen una presentación mucho más

localizada e indolente pueden ser controlados sólo con radioterapia local(108).

### **1.1.7 Linfoma Hepatoesplénico de célula T**

#### **gamma-delta**

El linfoma hepatoesplénico T afecta de forma preferente a pacientes varones jóvenes con una importante hepatoesplenomegalia, aunque se han descrito casos sin afectación hepatoesplénica(72, 112). La gran mayoría están originados en linfocitos T con reordenamiento del receptor T  $\gamma\delta$  aunque un pequeño número de casos puede tener un reordenamiento del receptor T  $\alpha\beta$ (113, 114). Se asocia de forma habitual a la presencia de isocromosoma 7q normalmente junto a la trisomía 8(115-117). Se asocia a pacientes con antecedentes de estimulación antigénica crónica en el contexto de inmunosupresión, tales como tras trasplantes de órgano sólido(118) o enfermedad inflamatoria crónica(119). Los resultados con esquemas de quimioterapia convencionales, en altas dosis o incluso tras trasplante alogénico no son buenos con un alto índice



de recaídas y baja supervivencia global(120, 121). La mediana de supervivencia es inferior a 3 años aunque puede ser mayor tras trasplante alogénico(112, 121).

## ***1.2 Factores pronósticos en linfomas T periféricos***

El valor pronóstico del inmunofenotipo T en los síndromes linfoproliferativos ha sido un tema controvertido. Múltiples trabajos han demostrado un peor pronóstico para los linfomas T(3, 22, 24, 122-127) aunque con algunas excepciones(128-130). La Tabla 3 muestra un resumen de los principales estudios que han analizado el valor pronóstico del inmunofenotipo en los linfomas agresivos. Aunque algunos trabajos justificaron el peor pronóstico observado en linfomas de inmunofenotipo T por la coexistencia al diagnóstico de un mayor número de factores pronósticos negativos(124, 131), Melnyk et al y Gisselbrecht et al, basados en muestras de pacientes de mayor tamaño y en técnicas de análisis estadístico multivariante confirmaron que el inmunofenotipo se

comporta como un factor de mal pronóstico independiente dentro de los linfomas agresivos(3, 23).

Dentro de los linfomas T además se ha descrito un peor pronóstico para aquellos casos de origen citotóxico CD8+, con mayor tendencia a la afectación extranodal, con respecto a los casos CD4+, de localización habitualmente nodal(28). En consonancia con estos resultados, también parece ser peor el pronóstico de aquellos linfomas T que expresan moléculas citotóxicas tales como granzyme B o TIA(132). Por otro lado, algunos autores(133) han dividido estos linfomas en función de la presencia de antígenos de superficie o receptores de quimoquinas asociados a los fenotipos Th1 (CXCR3 y CCR5) o Th2 (CCR4 y CCR3), objetivándose un peor pronóstico para aquellos linfomas CCR4+ y para los que presentan un fenotipo T regulador (FoxP3+), que podrían asociarse con un mayor nivel de inmunodeficiencia(9, 134). Los fenotipos CXCR3+ tendrían un pronóstico intermedio, siendo los CCR3 los de mejor pronóstico(135).

Estudio	Población	Casos B / T	Tratamiento	Respuesta	Seguimiento	Observaciones
Lippman et al, 1988(122)	Linfoma difuso de célula grande	83 / 20 (n=103)	Basado antraciclinas		SLE mediana: B 42.7% vs T 10.8% (p=0.01) SLE a 2 años: B 55% vs T 0%	Fenotipo T: grupo de linfomas agresivos incurable
Armitage et al, 1989(123)	Linfomas agresivos B y T	91 / 19 (n=110)	Basado antraciclinas (CAP-BOP)	RC-B: 74% RC-T: 53% (p=NS)	SLE: B 75% vs T 70% SG: B 50% vs T 41% (p=NS) a 3 años	Fenotipo T y estadio IV: muy mal pronóstico
Cheng et al, 1989(129)	Linfomas agresivos B y T	36 / 34 (n=70)	Basado antraciclinas	RC-B: 67% RC-T: 62% (p=NS)	Similar si se estratifica por grado malignidad y tratamiento	Pronóstico similar con el mismo tratamiento
Coiffier et al, 1990(124)	Linfomas agresivos B y T	253 / 108 (n=361)	Basado antraciclinas (LNH-84)	Similar	Recaídas: B 43% vs T 29% (p<0.001)	Más recaídas y menor SLP en T
Kwak et al, 1991(130)	Linfomas agresivos B y T	77 / 21 (n=98)	Basados antraciclinas (CHOP, (M)BACOD y MACOP-B)	RC-B: 84% RC-T: 95% (p=NS)	SLP: B 38% vs T 53% SG: B 52% vs 79% (p=NS) a 5 años	No diferencias estadísticamente significativas; datos mejores en T
Melnik et al, 1997(3)	Linfomas agresivos B y T	492 / 68 (n=560)	Basados antraciclinas (6 ensayos clínicos)		SLP: B 55% vs T 38% SG: B 62% vs 39% (p<0.001) a 5 años	Análisis multivariable: valor independiente de fenotipo, IPI y TS
Gisselbrecht et al, 1998(23)	Linfomas agresivos B y T	1595 / 288 (n=1883)	Basados en antraciclinas (LNH-87)	RC-B: 63% RC-T: 54% (p=0.004)	SG: B 53% vs T 41% SLP: B 42% vs T 33% (p<0.0004) a 5 años	Análisis multivariable: valor independiente de fenotipo

**Tabla 3.** Valor pronóstico del inmunofenotipo T.

El VEB se encuentra implicado en la patogenia de múltiples neoplasias hematológicas, la mayoría de origen B(136). También se relaciona con múltiples casos de síndromes linfoproliferativos de origen T, en algunos tipos de forma sistemática como el LAI o el linfoma T/NK tipo nasal(80, 137), y en el caso de los LTP-nc afectando en torno a un 40% de los casos(138). La conclusión de los estudios sobre el VEB en linfomas T es que representa un factor de mal pronóstico(85, 138-140).

En la mayoría de los estudios se ha demostrado el valor de la aplicación al diagnóstico de los modelos pronósticos habituales de linfomas agresivos (Tabla 4), tales con el Índice Pronóstico Internacional (IPI)(25, 26, 131, 141) o el Tumor Score del M.D. Anderson Cancer Centre (TS)(3, 142-144). Un trabajo reciente determinó en linfomas T nodales que el valor pronóstico del IPI era independiente del subtipo histológico(141). En el 2004 Gallamini et al.(145) describieron un nuevo índice pronóstico de LTP (PIT) a partir de 385 casos de LTP-nc, que definió 4 grupos pronósticos diferentes a partir de cuatro factores de mal pronóstico: edad superior a los 60 años, LDH elevada, ECOG PS mayor de 1 y afectación de la médula ósea. El mismo grupo ha reportado de forma reciente un índice pronóstico que conjuga variables específicas del tumor con variables del huésped obtenido a partir de la tecnología de los microarrays de tejido. Dicho índice pronóstico, que define tres grupos pronósticos, es muy similar al PIT pero sustituyendo la afectación de médula ósea por la determinación inmunohistoquímica de la proteína asociada a la proliferación Ki-67, cuyo valor

pronóstico se definió como negativo cuando la positividad era igual o superior al 80%(146). A nivel molecular se ha objetivado que aquellos LTP que sobreexpresan p53 se asocian con un perfil de actividad proliferativa superior así como una peor supervivencia(147).

<b>Modelo pronóstico</b>	<b>Factores pronósticos adversos</b>
Índice pronóstico internacional (IPI)	Edad > 60 años Estado general ECOG > 1 Estadio Ann-Arbor III-IV LDH elevada
M.D. Anderson Tumor Score (TS)	Más de una localización extraganglionar Estadio Ann-Arbor III-IV Síntomas B LDH elevada
Índice pronóstico para LTP (PIT)	$\beta$ 2-microglobulina elevada Enfermedad voluminosa Edad > 60 años Estado general ECOG > 1 LDH elevada Infiltración de médula ósea

**Tabla 4.** Principales índices pronósticos clínicos en LTP

En relación con los factores pronósticos genéticos y citogenéticos en LTP queda un gran trabajo pendiente. A pesar de que se han definido varias alteraciones cromosómicas recurrentes en LTP(148), afectan a regiones genómicas muy amplias y ello hace que se desconozcan genes importantes incluidos en estas áreas así como sus principales implicaciones clínicas y

pronósticas(16). Por otro lado en su mayoría no son alteraciones específicas, con la excepción de la t(2;5) que implica la generación de la proteína de fusión NPM/ALK, de valor pronóstico favorable en LACG(30-32).

Como ya ocurrió en el caso de los linfomas difusos de célula grande, la información procedente de los microarrays ha permitido ahondar en la clasificación clínica de los LTP, aportando algo de luz también a nivel pronóstico. No obstante, a diferencia de en el caso de las neoplasias de origen linfoide B, los LTP son un grupo más heterogéneo de síndromes linfoproliferativos, con abundante presencia de células infiltrantes reactivas y muy escasas y poco representativas líneas celulares específicas establecidas(16). En un artículo reciente, Ballester et al. realizaron un análisis de perfiles de expresión génica en 56 muestras de LTP subclasificando los LTP-nc en 3 grandes perfiles de expresión: el grupo U1 con expresión de genes de mal pronóstico como el CCND2 y una mayor inmunodepresión, el grupo U2 que incluye LTP que sobreexpresan genes de activación

linfoide T y apoptosis, tales como el NFkB y BCL-2, y, por ultimo, el grupo U3 compuesto por LTP caracterizados por la sobreexpresión de genes de la vía IFN $\gamma$ /JAK2/STAT1 así como genes del linaje histiocito-macrófago, dado que en este subgrupo se encuadran los LTP-nc ricos en histiocitos(20). En dicho estudio se observó una tendencia del grupo U1 a presentar una evolución más desfavorable, aunque dicho extremo está pendiente de ser comprobado. Otro trabajo confirmó el mejor pronóstico de aquellos casos caracterizados por la sobreexpresión de NFkB frente a los que carecen de ella(17).

### ***1.3 Tratamiento de los linfomas T periféricos***

#### **1.3.1 Terapias convencionales: quimioterapia y radioterapia**

La conclusión directa de los estudios es que los linfomas T periféricos pueden ser tratados con esquemas de poliquimioterapia basados en antraciclinas, similares a los usados en los linfomas B agresivos, con resultados

inferiores, es decir, con un menor número de respuestas completas y un mayor porcentaje de recaídas tempranas(149). Esto hace que los tratamientos convencionales basados en antraciclinas tales como el CHOP, que está establecido como el estándar para linfomas agresivos, podrían ser adecuados para aquellos casos que pertenezcan a los grupos de mejor pronóstico, siendo sin embargo insuficiente para los grupos de mal pronóstico(150). De forma global, salvo casos con buenos factores pronósticos y los LACG ALK positivos, la supervivencia global a 5 años no es superior al 30%.

Para mejorar estos resultados se han propuesto las mismas soluciones que se han probado en los linfomas agresivos de origen B (administración de regímenes de inducción con dosis de ciclofosfamida o adriamicina superiores(144, 151) o adicionando nuevas drogas al esquema(152-154)) con resultados variables pero globalmente poco esperanzadores. Al mismo tiempo de forma reciente se ha reportado la ausencia de eficacia en este tipo de linfomas de las antraciclinas(155), lo que de



confirmarse convierte a este subgrupo de drogas en poco recomendables como base de los esquemas poliquimioterápicos para LTP a diferencia de lo que ocurre con los linfomas agresivos de origen B.

Uno de los motivos de la mayor quimiorresistencia observada en los LTP puede relacionarse con la mayor expresión de p-glicoproteína en los linfocitos T(156). Esto, unido a las diferencias celulares y moleculares existentes entre los linfomas B y T, ha obligado a la búsqueda de nuevas drogas o esquemas de tratamiento con actividad específica contra los síndromes linfoproliferativos T maduros. Una vez más su heterogeneidad y baja incidencia dificultan esta tarea. No obstante en los últimos años se han ido comunicando resultados de nuevos tratamientos entre los que destacan el uso de los análogos de los nucleósidos y antimetabolitos.

Varios análogos de los nucleósidos han demostrado actividad en síndromes linfoproliferativos T. Por un lado los análogos de las purinas 2'-deoxicoformicina o

pentostatina, 2-clorodeoxiadenosina (2CdA), la fludarabina y la nelarabina; por otro lado un análogo de las pirimidinas, la 2'2-difluorodeoxi-citidina (gemcitabina). La pentostatina es un potente inhibidor de la adenosina deaminasa (ADA) lo cual hace que sea una terapia potencialmente eficaz en linfomas T dada la elevada concentración de esta enzima en los linfocitos T. Varios estudios han valorado la eficacia de la pentostatina en monoterapia en el tratamiento de linfomas T cutáneos(157-160) y linfomas T periféricos refractarios(161, 162) con entre un 32 y un 71% de respuestas según las series. Sin embargo la mediana de duración de estas respuestas es inferior a 6 meses aunque se han descrito intervalos libres de progresión superiores a los 5 años.

La experiencia clínica con el resto de análogos de los nucleósidos es reducida con pocas series publicadas de escaso número de pacientes. La 2cda ha mostrado tasas de respuesta ligeramente inferiores a la pentostatina (entre 24 y 47%) pero con medianas de duración similares en linfomas T cutáneos(163-165). Por otra parte la

fludarabina en monoterapia muestra resultados similares en linfomas T cutáneos(166, 167), existiendo evidencias de su actividad en linfomas T periféricos tanto sola como en combinación(168-171).

Probablemente las drogas más prometedoras dentro de este grupo son la nelarabina y la gemcitabina. La nelarabina es la prodroga del ARA-G que ha demostrado toxicidad selectiva contra linfocitos T normales y neoplásicos(172). Experiencias preliminares han permitido objetivar que esta droga tiene una actividad preferente sobre los síndromes linfoproliferativos T y se han descrito tasas de respuesta esperanzadoras tanto en leucemias agudas linfoblásticas T como linfomas T postmícos(173). En el caso de la gemcitabina, las series preliminares(174, 175) ofrecieron entre un 60 y un 70% de respuestas con medianas de duración superiores al año. Estos resultados proceden de pacientes con linfomas T cutáneos, siendo la experiencia menor en linfomas T periféricos nodales o extranodales no cutáneos. Estos resultados derivaron en el análisis de varios regímenes en combinación con otros

quimio o inmunoterápicos con resultados atrayentes: gemcitabina y vinorelbina(176); CHOP junto a etoposido y gemcitabina(153); gemcitabina, cisplatino y corticoides(177, 178); gemcitabina y oxaliplatino, etc.

La radioterapia tiene un lugar en el tratamiento de los LTP como en el resto de los linfomas agresivos, bien como tratamiento de inducción en casos localizados o como adyuvante de otras terapias. No obstante, los LTP parecen ser más radiorresistentes que los linfomas agresivos de origen B, siendo más difícil el control de las masas voluminosas y con escasa sinergia con los regímenes convencionales basados en antraciclinas(179). Sin embargo, la radioterapia de forma aislada ha demostrado ser un tratamiento tan eficaz como su combinación con quimioterapia en linfoma extranodal T/NK de tipo nasal en estadios localizados(180).

### **1.3.2 Quimioterapia a altas dosis seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos**

La administración de altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) parece ser la mejor alternativa actual para la consolidación de la respuesta tras recaída en linfomas agresivos, siempre y cuando el linfoma haya demostrado quimiosensibilidad a una nueva línea de tratamiento de rescate convencional(181, 182). Sin embargo, el papel de la quimioterapia a altas dosis seguida de TAPH no está tan claramente definido en el rescate de los linfomas agresivos de origen T. Aunque la mayoría de información procede de estudios retrospectivos, con esta estrategia terapéutica se obtienen básicamente en rescate los mismos resultados en linfomas agresivos T que en los correspondientes linfomas agresivos B, tal y como se desprende de trabajos recientes de investigadores americanos y europeos(183-187).

La Tabla 5 muestra los resultados de las principales series retrospectivas que han reportado resultados de TAPH en situación de rescate tras recaída o ausencia de RC tras primera línea de inducción(183, 185, 187-193). A pesar de los posibles sesgos derivados de la naturaleza retrospectiva de estos estudios, las principales conclusiones que se pueden obtener de ellos es que el TAPH parece tener un papel similar en rescate de LTP al que tiene en linfomas agresivos de origen B, con mejores resultados en LACG que en el resto de LTP y siendo una modalidad de tratamiento útil sólo en situación de quimiosensibilidad. La mortalidad relacionada con el trasplante se encuentra en la mayoría de los estudios en torno al 10%.

Otro tema de controversia es el valor del TAPH en la consolidación de RC tras la primera línea de tratamiento. De nuevo, la mayor serie publicada hasta la fecha procede del GEL-TAMO en sus trabajos del 2003 y 2007(194, 195) en el que se describe la evolución de 74 pacientes con

Estudio	Casos	% LACG	Evolución	Observaciones
Vose 1990 (187)	17	ND	SG a 2 años: 35% SLP a 2 años: 28%	Resultados equivalentes a linfomas B agresivos
Rodriguez 2001(183)	29	ND	SG a 3 años: 36% SLP a 3 años: 28%	Resultados equivalentes a linfomas B agresivos
Blystad 2001(185)	40	35%	SG a 3 años: 58% SLP a 3 años: 48%	Resultados mejores en LACG
Song 2003(188)	36	55%	SG a 3 años: 48% SLP a 3 años: 37%	Resultados equivalentes a linfomas B agresivos
Jantunen 2004(189)	19	38%	SG a 5 años: 45% SLP a 5 años: 28%	Resultados mejores en LACG
Kewalramani 2006(190)	24	0	SG a 5 años: 33% SLP a 5 años: 24%	Resultados equivalentes a linfomas B agresivos
Smith 2007(191)	32	65%	SG a 5 años: 34% SLE a 5 años: 18%	
Feyler 2007(192)	33	31%	SG a 2 años: 49% SLP a 2 años: 49%	
Rodríguez 2007(193)	123	25%	SG a 5 años: 45% SLP a 5 años: 34%	a-IP1 y beta-2-microglobulina pretrasplante predicen evolución

**Tabla 5.** Principales estudios retrospectivos del uso de TAPH en rescate en LTP.

LTP trasplantados en primera RC. En este trabajo con un seguimiento largo, nuestro grupo reportó una SG y un SLP del 68% y el 63%, respectivamente. El único factor pronóstico en esta serie capaz de detectar un subgrupo de pacientes con LTP en RC tras la primera línea de tratamiento que no se benefician del TAPH fue el Índice Pronóstico para LTP descrito por Gallamini en el 2004(145).

La conclusión de todos estos estudios retrospectivos es que el TAPH parece ser la mejor alternativa terapéutica actual para aquellos pacientes que no obtienen respuesta completa tras la primera línea de tratamiento o que se encuentran en situación de recaída, siempre y cuando se demuestre quimiosensibilidad previa al trasplante. Por el contrario, en estos estudios los resultados con TAPH en situación de refractariedad total o quimiorresistencia, como ocurre en los linfomas agresivos B, fueron desesperanzadores por lo que se deben explorar nuevas alternativas terapéuticas para estos casos.

Afortunadamente en la actualidad disponemos de datos preliminares de estudios prospectivos del uso del TAPH en primera línea en LTP agresivos, con exclusión de los casos ALK+ y los primarios cutáneos, que son bastante informativos aunque todavía no permiten la obtención de conclusiones firmes. El primero de ellos fue publicado por Reimer et al. y actualizado recientemente(196, 197) en el congreso anual de la Sociedad Americana de Hematología del 2006. En este estudio se evaluó el papel del TAPH en



92 pacientes con LTP, la mayoría de ellos pertenecientes a grupos de mal pronóstico del IPI. Los resultados preliminares del análisis por intención de tratar de esta serie apuntan hacia que el LAI se beneficia más del TAPH que los casos de LTP-nc (mediana de SG de 11 meses en LTP versus 20 meses en LAI), observándose también una menor proporción de casos que finalmente llegan al TAPH entre los pacientes con LTP-nc (58% versus 82% en pacientes con LAI), en relación fundamentalmente con un alto porcentaje de progresión de enfermedad previa a TAPH en el grupo de LTP-nc.

La mayor serie reportada corresponde al grupo Nórdico de linfoma, recientemente actualizada por D'Amore et al. en el mismo congreso del ASH del 2006(198, 199). Aquí se comunicaron los resultados prospectivos obtenidos en 99 LTP tratados en primera línea con 6 ciclos de CHOEP14 y consolidados con TAPH en caso de quimiosensibilidad. En este estudio, al igual que en el anterior, un porcentaje importante de pacientes (25%) no llegó al TAPH por progresión de enfermedad. Antes del TAPH un 86% de los

casos obtuvieron quimiosensibilidad. Con un seguimiento todavía corto, el análisis por intención de tratar mostró una SG a 3 años del 67% y aproximadamente otro cuarto de la población original finalmente recayó postrasplante.

Otras series menores corresponden a dos estudios, uno italiano y otro español, con 62 y 41 pacientes respectivamente(200, 201). En estos estudios, un 74% y sólo un 41% de los pacientes previstos pudieron ser trasplantados. El estudio italiano es el estudio prospectivo con mayor seguimiento (76 meses), objetivando una SG y SLP a 5 años del 34% y el 30%, respectivamente. Los autores concluyen que sólo pudieron conseguir remisiones duraderas en el subgrupo ALK+ (30%) y que sólo la obtención de la RC con el tratamiento de inducción pretrasplante se relacionó de forma significativa con la supervivencia.

En el estudio español, entre los pacientes que mostraron quimiosensibilidad al protocolo de inducción, el TAPH redujo la cifra de recaídas: de un 23% en el grupo

trasplantado versus un 57% en el grupo que siendo quimiosensible finalmente por diversos motivos no se trasplantó. Sin embargo esto no se tradujo en una SG o SLP significativamente mejor probablemente debido a lo reducido de la muestra estudiada. La SLP a 4 años del grupo trasplantado fue del 59%.

El grupo GEL-TAMO, en una aproximación terapéutica diferente, realizó un ensayo prospectivo ajustando el tratamiento en función de la valoración precoz de la respuesta a través de una gammagrafía con galio tras el tercer ciclo de MegaCHOP. La introducción del concepto de rescate precoz tiene como objetivo reducir el número de casos que no alcanzan quimiosensibilidad de forma previa al TAPH. De esta forma aquellos pacientes que no obtuvieron RC tras los primeros tres ciclos de MegaCHOP recibieron un tratamiento de rescate precoz con 2 ciclos del esquema IFE, procediéndose en todos los casos quimiosensibles a TAPH en primera línea. Con esta aproximación se obtuvo en 26 pacientes una SG y SLP del 72% y 53%, respectivamente, con una mediana de

seguimiento desde el diagnóstico y TAPH de 35 y 24 meses, respectivamente. En esta serie, a diferencia de las anteriores, sólo un 19% de los pacientes no alcanzaron el TAPH, lo cual sugiere que el cambio precoz a mitad del tratamiento de inducción a un régimen de rescate alternativo sin resistencia cruzada puede ser una estrategia válida para reducir el número de pacientes resistentes o no quimiosensibles, por tanto candidatos a recibir el TAPH(202).

De forma global se pueden extraer varias conclusiones a partir de estos datos prospectivos preliminares. En primer lugar que el procedimiento es bastante seguro dado que en las cinco series prospectivas mencionadas la mortalidad relacionada con el TAPH no superó el 5%. En segundo lugar, que un análisis minucioso de los resultados orienta hacia una mejoría en los resultados con TAPH en primera línea en pacientes con LTP de alto riesgo, en buena medida similares a los reportados en estudios retrospectivos de la misma población. Por último, entre un 20% y un 60% de los pacientes no pudieron llegar al

TAPH por progresión precoz en la mayoría de los casos. En este sentido, serán importantes todas las estrategias capaces de aumentar el número de respuestas y de quimiosensibilidad pretrasplante, tanto en la adición de nuevas drogas, esquemas o aproximaciones de rescate precoz, así como un aumento en la precisión pronóstica de cara la detección de aquellos casos que no se beneficien de la realización de un TAPH.

### **1.3.3 Inmunoterapia**

#### **1.3.3.1 Inmunoterapia humoral: anticuerpos monoclonales**

Entre los anticuerpos monoclonales con actividad en síndromes linfoproliferativos T maduros destacan dos principalmente: anti-CD52 (Campath-1H, alemtuzumab) y anti-CD25 (anti-TAC, daclizumab). El alemtuzumab ha demostrado muy buenos resultados en leucemia prolinfocítica T(203, 204), en linfomas cutáneos T, incluida la micosis fungoide(205, 206), así como casos aislados de leucemia linfocítica granular T y leucemia / linfoma T del

adulto(207). En la actualidad se está valorando también su papel en los linfomas T periféricos en monoterapia, donde hasta un 60% de los pacientes alcanzan respuesta(208, 209), o bien asociado a poliquimioterapia convencional(210), donde podría mejorar los resultados como ocurre con el Rituximab en linfomas B. El anticuerpo monoclonal anti-CD25 también está siendo estudiado en su forma no conjugada o bien unido a un radioligando(211) o a la toxina de la difteria (ONTAK). Los resultados preliminares de este último son esperanzadores con una tasa de respuestas en torno al 50% en monoterapia, algunas de ellas en casos refractarios a múltiples líneas de tratamiento(212-214).

Sin embargo se están probando otros anticuerpos monoclonales con resultados variables. El antígeno CD30 se expresa en LACG y en un pequeño grupo de LTP, estando ausente en linfocitos T normales, por lo que representa una buena diana para inmunoterapia. En la actualidad varios ensayos fase I y II han testado esta opción terapéutica anti-CD30 (SGN30, MDX-060 y 5F11)

en monoterapia con una cifra reducida de respuestas pero interesantes expectativas para su administración de forma combinada con otras terapias(215). La utilización de anticuerpos dirigidos contra los antígenos CD2(216) y CD4(217, 218) también está en evaluación en la actualidad con resultados preliminares en LTP y síndromes linfoproliferativos T cutáneos. También existen datos prometedores sobre la utilización de inmunoterapia con anticuerpos anti-CCR4, antígeno que define un subgrupo de particular mal pronóstico dentro de los LTP(134, 219).

Recientemente, se están explorando otras alternativas de inmunoterapia humoral como la realización de vacunaciones hacia péptidos específicos del receptor TcR clonotípico de la clona linfoide T maligna(220) o hacia la proteína ALK en LACG ALK+(221).

### **1.3.3.2 Inmunoterapia celular**

Al igual que en los linfomas agresivos B, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) no

tiene un papel claramente definido en pacientes con LTP. Aunque existen evidencias de un efecto injerto contra LTP(222, 223), muy pocas series han sido publicadas utilizando esta modalidad terapéutica y la mayoría en pacientes muy politratados y sin grandes resultados(183). No obstante, existen evidencias de que puede ser una terapia efectiva incluso en LTP de muy mal pronóstico(98, 112) o cutáneos(224, 225), debiendo constituir una alternativa terapéutica a considerar en el rescate de pacientes con LTP con buen estado general. En este sentido, los procedimientos de trasplante no mieloablatoivo(162, 222, 226, 227), no relacionado(99), haploidéntico(228) y de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón(229) pueden tener su lugar en el tratamiento de éste y otros tipos de linfoma pero su aplicación debería realizarse siempre en el seno de ensayos clínicos. De forma alternativa al Alo-TPH se está explorando también la infusión de linfocitos específicos anti-antígenos relacionados con el VEB en linfomas T/NK VEB+(97).



### **1.3.4 Nuevas alternativas terapéuticas**

#### **1.3.4.1 Experiencia con retinoides**

Los retinoides son agentes derivados de la vitamina A con capacidad de modular múltiples procesos celulares tales como la diferenciación, la proliferación y la apoptosis. Existen experiencias preliminares de su utilidad en el tratamiento de pacientes con LTP, habiéndose descrito un 50% de respuestas globales con ácido 13-cis-retinoico, aunque de corta duración(230, 231).

Desde el punto de vista clínico, los datos más prometedores se han obtenido con el Bexaroteno, un agonista selectivo del receptor del retinoide X (RXR) que ha demostrado actividad en linfomas T cutáneos. Administrado de forma oral a una dosis óptima de 300 mg/m<sup>2</sup>/día generó entre un 30% y un 45% de respuestas entre pacientes con micosis fungoide en recaída tras múltiples líneas de tratamiento y con gran extensión de enfermedad(232, 233). Aunque la tasa de respuestas completas es pequeña se han descrito supervivencias

libres de recaída superiores a los 5 años con esquemas de mantenimiento(234). Con dosis superiores se pueden obtener mejores resultados pero aumentan sus principales toxicidades observadas: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hipotiroidismo. En este sentido se están valorando pautas de tratamiento concomitante con hipolipemiantes y tratamiento tiroideo sustitutivo para poder incrementar dosis o administrar pautas de mantenimiento prolongadas, así como la combinación con otros agentes tales como adriamicina liposomal, interferón, PUVA u ONTAK(214, 235). También hay evidencias preliminares de su actividad en LTP(235-237).

#### **1.3.4.2 Experiencia con inhibidores de la histona-deacetilasa**

Los síndromes linfoproliferativos T parecen ser sensibles al tratamiento con inhibidores de la histona-deacetilasa como el desipéptido o la romidepsina(238). Estos fármacos modulan la expresión de genes implicados en la regulación del ciclo celular y la diferenciación, dando lugar a apoptosis o diferenciación en las células tumorales. En

ensayos fase II recientes se ha objetivado respuestas en LTP refractarios en entre un 25% y un 30% de los casos(239, 240).

#### **1.3.4.3 Nuevos antimetabolitos**

De forma reciente se ha reportado la eficacia en LTP de un nuevo antimetabolito: el pralatrexate. Esta droga presenta una mayor actividad antifolato que el metotrexate y parece ser útil en general en linfomas pero particularmente en LTP, estando en marcha en la actualidad varios ensayos clínicos.

## **2.- OBJETIVOS.**

### ***2.1 Objetivo general***

Evaluar de forma general el papel de la quimioterapia a altas dosis seguida de TAPH en el tratamiento de los LTP nodales o extranodales no cutáneos.

### ***2.2 Objetivos específicos***

- 1) Evaluar de forma retrospectiva el papel de la quimioterapia a altas dosis seguida de TAPH como tratamiento de rescate en LTP nodales o extranodales no cutáneos
- 2) Evaluar de forma retrospectiva el papel de la quimioterapia a altas dosis seguida de TAPH como tratamiento de primera línea en LTP nodales o extranodales no cutáneos
- 3) Evaluar de forma prospectiva un esquema de inducción pretrasplante adaptado a respuesta

basado en MegaCHOP con o sin IFE para la obtención quimiosensibilidad

- 4) Evaluar de forma prospectiva el papel de la quimioterapia a altas dosis seguida de TAPH como tratamiento de consolidación de respuesta en primera línea tras MegaCHOP con o sin IFE
- 5) Análisis de los factores pronósticos clínicos para predecir la respuesta y supervivencia en LTP nodal o extranodal no cutáneo tras quimioterapia a altas dosis seguida de TAPH en primera línea o rescate

## **3.- PACIENTES Y MÉTODOS.**

### ***3.1 Pacientes y subgrupos de análisis***

#### **3.1.1 Análisis retrospectivo**

Entre julio de 1990 y diciembre del 2004, los hospitales que participan en el Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GEL-TAMO) inscribieron en el registro clínico del grupo a 198 pacientes con LTP que recibieron tratamiento con QAD/TAPH como consolidación del tratamiento de rescate o bien del de primera línea. Dentro de los criterios de elegibilidad para ser incluidos en el mencionado registro se consideraron la ausencia de enfermedades concomitantes importantes médicas o psiquiátricas, afectación del sistema nervioso central o seropositividad para el VIH. Por otro lado se descartaron también aquellos casos con niveles de bilirrubina superiores a 1.5 mg/dL, fracciones de eyección cardiaca menores del 50% o pruebas de función respiratoria y capacidad de difusión pulmonar menores del 50% del valor predictivo.

El diagnóstico histopatológico fue realizado por el patólogo local de cada centro. Aquellos casos que presentaron características diagnósticas difíciles fueron revisados por hematopatólogos expertos siguiendo las recomendaciones del grupo. Los subtipos histológicos de los 198 pacientes fueron los siguientes: 54% LTP-nc (n=107), 27% LACG (n=54), 10% LAI (n=19), 5% linfoma T linfoepitelioides (n=11), 1% linfoma hepatoesplénico de célula T gamma / delta (n=3), 1% de linfoma T intestinal (n=2) y 1% de linfoma T tipo paniculítico subcutáneo (n=2). El estadio de la enfermedad fue evaluado de acuerdo con el sistema de estadiaje Ann Arbor y los pacientes fueron estudiados a través de procedimientos estándar que incluyeron exploración física, análisis de sangre y suero, radiografías de tórax y tomografía computerizada de cuello, tórax, abdomen y pelvis. Para definir el estatus de enfermedad pretrasplante, antes del tratamiento con QAD se repitieron todos los estudios realizados al diagnóstico y se obtuvieron muestras para estudio de aspirado y biopsia de médula ósea. Se consideraron todas aquellas variables

pronósticas pertenecientes a los sistemas pronósticos aplicables a linfomas T y B, tales como el Índice Pronóstico Internacional ajustado (IPI-a), MD Anderson Tumor Score (MDTS) o Índice Pronóstico para LTP, entre otros (131, 142, 145, 241).

La población de pacientes con LTP estudiada de forma retrospectiva fue dividida de dos grandes subgrupos de análisis:

- 1) Grupo de pacientes con LTP trasplantados como consolidación del tratamiento de rescate aplicado tras recaída o ausencia de respuesta completa al tratamiento de primera línea (n=124).
- 2) Grupo de pacientes con LTP trasplantados como consolidación en primera línea de la primera respuesta completa (n=74).

Las características clínicas de los 198 pacientes considerando los dos grandes subgrupos de análisis retrospectivo se muestran en la Tabla 6.



Variable	Grupo 1ª RC (n=74)	Grupo rescate (n=124)
Edad (años)	46 (15-69)	44 (14-72)
Sexo (M/F)	41 (55%) / 33 (45%)	79 (64%) / 45 (36%)
Estadio Ann Arbor III-IV	65 (88%)	90 (73%)
Síntomas B	39 (53%)	54 (43%)
>1 extranodal	22 (30%)	30 (24%)
Afectación MO	16 (22%)	27 (22%)
Masa voluminosa	27 (37%)	31 (25%)
ECOG > 1	30 (42%)	37 (31%)
LDH elevada	36 (52%)	55 (48%)
β2M elevada	19 (34%)	32 (39%)
IPI-a 2-3	48 (65%)	50 (48%)
Tumor score 3-5	39 (58%)	48 (45%)
PIT 3-4	10 (14%)	6 (5%)

**Tabla 6.** Características al diagnóstico de los pacientes incluidos en el análisis retrospectivo.

### 3.1.2 Análisis prospectivo

En el contexto de un ensayo fase II de tratamiento de tratamiento de primera línea con consolidación con QAD/TAPH en linfomas de alto riesgo promovido por el grupo GEL-TAMO, se incluyeron del 2001 al 2005 26 pacientes con LTP, incluyendo los subgrupos de LTP-nc, anaplásicos ALK- y angioinmunoblástico. Al igual que en el caso del grupo de análisis retrospectivo, se excluyeron aquellos casos con enfermedades concomitantes importantes médicas o psiquiátricas, afectación del sistema nervioso central o seropositividad para el VIH. Por

otro lado se descartaron también aquellos casos con niveles de bilirrubina superiores a 1,5 mg/dL, fracciones de eyección cardíaca menores del 50% o pruebas de función respiratoria y capacidad de difusión pulmonar menores del 50% del valor predictivo.

El diagnóstico histopatológico fue realizado por el patólogo local de cada centro con revisión central posterior de los casos por un hematopatólogo experto. Aquellos casos que presentaron características diagnósticas difíciles fueron revisados por hematopatólogos expertos siguiendo las recomendaciones del grupo. Los subtipos histológicos fueron los siguientes: 11 casos de LTP-nc (42%), 8 LACG (31%) y 7 LAI (27%). Las principales características de estos casos al diagnóstico se muestran en la Tabla 7.

<b>Edad</b>	44 (20-67)
<b>Sexo (M/F)</b>	17 (65%) / 9 (35%)
<b>Estadio Ann Arbor III-IV</b>	25 (96%)
<b>Síntomas B</b>	14 (54%)
<b>&gt;1 extranodal</b>	12 (46%)
<b>Afectación MO</b>	8 (31%)
<b>Masa voluminosa</b>	6 (23%)
<b>ECOG &gt; 1</b>	13 (50%)
<b>LDH elevada</b>	13 (54%)
<b><math>\beta</math>2M elevada</b>	11 (50%)
<b>IPI-a 2-3</b>	18 (72%)
<b>Tumor score 3-5</b>	14 (58%)
<b>PIT 3-4</b>	5 (19%)
<b>PPS 1-2</b>	19 (85%)

**Tabla 7.** Características al diagnóstico de los pacientes incluidos en el análisis prospectivo.

## ***3.2 Esquemas de tratamiento por subgrupos de análisis***

### **3.2.1 Análisis retrospectivo**

En lo que respecta a nuestro análisis retrospectivo, no hubo uniformidad en los tratamientos pretrasplante ni en el caso de terapias de primera línea ni de rescate. Sin embargo básicamente se utilizaron regímenes basados en antraciclinas tal y como se muestra en la Tabla 8.

<b>Tratamientos pretrasplante</b>	<b>Grupo 1ª RC (n=74)</b>	<b>Grupo rescate (n=124)</b>
<b>Regímenes primera línea</b>		
CHOP y derivados	53 (72%)	88 (71%)
Otros basados en antraciclinas	21 (28%)	35 (28%)
Otros	-	1 (1%)
<b>Regímenes segunda línea</b>		
Rescate convencional (DHAP, IFE, etc)		50 (40%)
CHOP		6 (5%)
Otros basados en antraciclinas		10 (8%)
Otros		3 (2%)
No segunda línea pretrasplante (no RC en primera línea o recidiva no tratada)		55 (44%)

**Tabla 8.** Tratamientos pretrasplante de los pacientes incluidos en el análisis retrospectivo.

La Tabla 9 incluye las principales características relacionadas con el trasplante del análisis retrospectivo. Como tratamiento de acondicionamiento se usó mayoritariamente el régimen BEAM y la fuente de progenitores hematopoyéticos fue principalmente la sangre periférica movilizada con factor.

Variable	Grupo 1ª RC (n=74)	Grupo rescate (n=124)
<b>Mediana de meses al trasplante (rango)</b>	7 (2-40)	12 (3-215)
<b>Regímenes de acondicionamiento</b>		
BEAM	54 (73%)	58 (47%)
BEAC	13 (18%)	34 (27%)
CVB	4 (5%)	12 (10%)
Ciclofosfamida + ICT	3 (4%)	13 (11%)
BUCY	-	2 (2%)
Otros	-	5 (4%)
<b>Progenitores hematopoyéticos</b>		
MO	13 (18%)	27 (22%)
SP	57 (77%)	90 (73%)
MO + SP	4 (5%)	7 (6%)
<b>Mediana de aféresis (rango)</b>	2 (1-5)	2 (1-7)
<b>Movilización con G-CSF/GM-CSF</b>	59 / 61 (97%)	89 / 96 (93%)
<b>Purgado</b>	1 (1%)	5 (4%)
<b>Citoquinas postrasplante</b>		
G-CSF	54 (76%)	83 (67%)
GM-CSF	1 (1%)	6 (5%)
Ninguna	16 (22%)	34 (28%)
<b>Mortalidad relacionada con el TAPH</b>	3 (4%)	6 (5%)
<b>Injerto (casos valorables)</b>	73 / 73 (100%)	119 / 119 (100%)

ICT: irradiación corporal total; MO: médula ósea; SP: sangre periférica; G-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas; GM-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas y monocíticas

**Tabla 9.** Características al trasplante de los pacientes incluidos en el análisis retrospectivo.

### 3.2.2 Análisis prospectivo

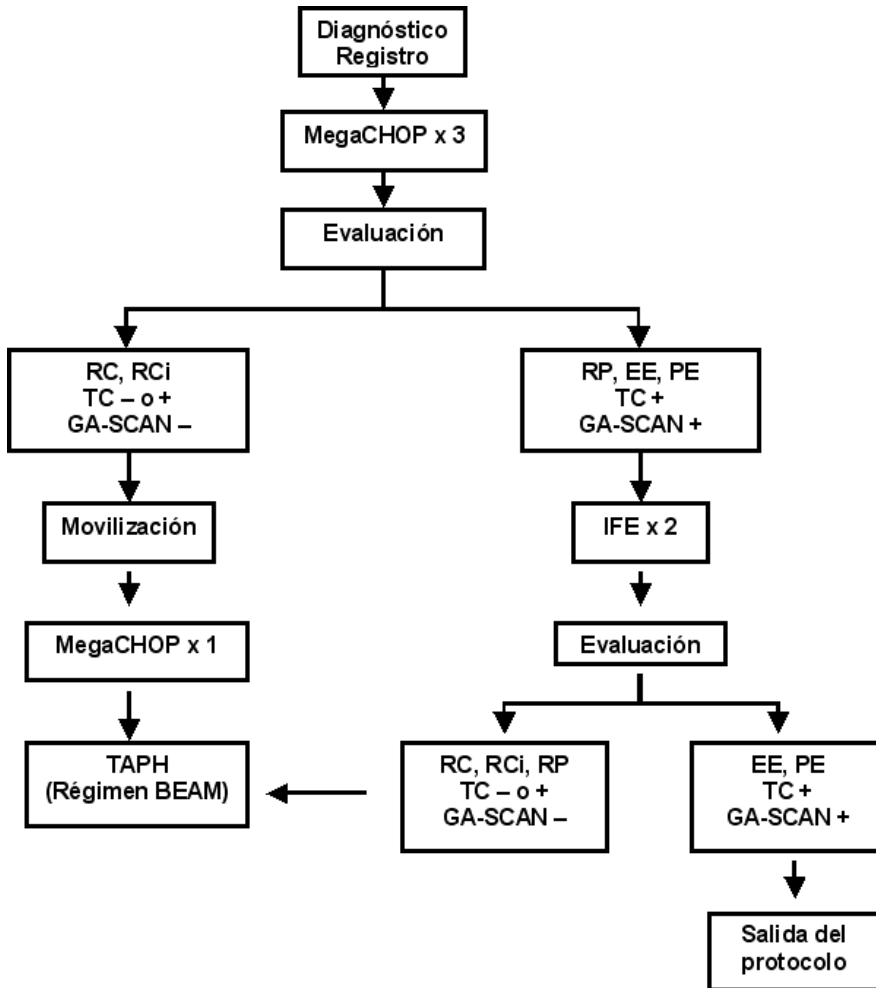
De acuerdo con el protocolo del ensayo clínico (Figura 1) se realizó a todos los pacientes al diagnóstico de forma rutinaria una gammagrafía con galio junto con la tomografía computerizada (TC). Tras 3 ciclos de

quimioterapia con el régimen MegaCHOP (ciclofosfamida  $2 \text{ gr/m}^2$ , vincristina  $1,4 \text{ gr/m}^2$ , adriamicina  $90 \text{ mg/m}^2$  en día +1 y prednisona  $60 \text{ mg/m}^2$  día +1 a +5), los pacientes fueron evaluados con una nueva TC y gammagrafía con galio. En función de la respuesta tras el tercer ciclo los pacientes fueron incluidos en dos distintos regímenes terapéuticos:

- Los pacientes en respuesta completa por TC y con gammagrafía con galio negativa recibieron uno o dos ciclos adicionales de MegaCHOP y después fueron consolidados con QAD/TAPH con acondicionamiento con el esquema BEAM.
- Los pacientes que no alcanzaron la respuesta completa por TC tras los 3 primeros ciclos o con gammagrafías con galio positivas en este momento, recibieron tratamiento de rescate con el esquema IFE (infusión continua de ifosfamida  $10 \text{ gr/m}^2$  y etoposido  $150 \text{ mg/m}^2/12$  horas día +1 a +3) de acuerdo con el protocolo. Tras 2 ciclos de tratamiento fueron nuevamente evaluados con TC y gammagrafía con galio. Aquellos pacientes que al

menos obtuvieron una respuesta parcial continuaron con la QAD/TAPH. Sin embargo, los casos que no alcanzaron al menos criterios de respuesta parcial o que resultaron refractarios salieron del protocolo.

Los ciclos de quimioterapia fueron administrados cada 3 semanas. Se permitió el uso de G-CSF empezando en el día +7 en aquellos casos en los que el investigador lo considerase necesario. De cara a la movilización de progenitores hematopoyéticos, el procedimiento de actuación fue diferente en función del grupo de respuesta valorada por gammagrafía con galio. Aquellos pacientes con gammagrafía con galio negativa fueron movilizados y se recolectaron los progenitores hematopoyéticos tras el tercer ciclo de MegaCHOP. Por otro lado, aquellos pacientes sin respuesta completa o con gammagrafía con galio positiva, que recibieron tratamiento de rescate con el esquema IFE, fueron movilizados tras el primer o segundo ciclo de IFE. La Tabla 10 muestra las características al trasplante de los casos incluidos en el análisis prospectivo.



Abreviaturas: RC: respuesta completa; RCi: respuesta completa incierta; TC: tomografía computerizada; -: negativo; +: positivo; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; PE: progresión de enfermedad; GA-SCAN: gammagrafía con galio; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

**Figura 1.** Protocolo de tratamiento del ensayo clínico prospectivo



<b>Mediana de meses al trasplante (rango)</b>	4 (3-11)
<b>Mediana de aféresis (rango)</b>	2 (1-4)
<b>Movilización con G-CSF/GM-CSF</b>	18 (95%)
<b>Purgado</b>	1 (5%)
<b>Inóculo infundido</b>	
CD34 ( $\times 10^6$ /Kg y rango)	5,4 (2,1-42)
Viabilidad (%)	77 (48-98)
<b>Citoquinas postrasplante</b>	
G-CSF	15 (79%)
Ninguna	4 (21%)
<b>Mortalidad relacionada con el TAPH</b>	0 (0%)
<b>Injerto</b>	19 (100%)

**Tabla 10.** Características al trasplante de los pacientes incluidos en el análisis prospectivo

### ***3.3 Evaluación de respuesta y seguimiento***

La respuesta al tratamiento fue evaluada tras el primer, tercer y sexto mes postrasplante por el investigador responsable en cada centro, y cada 6 meses posteriormente. Para ello se siguieron las guías estándar de evaluación de respuesta en linfomas incluyen exploración física, hemograma, el panel de estudios bioquímicos séricos, mielograma y biopsia medular, así como los estudios radiológicos mencionados anteriormente. Se definió respuesta completa (RC) como la desaparición de todas las evidencias clínicas de linfoma durante un mínimo de 4 semanas, con ausencia de síntomas persistentes relacionados con la enfermedad.

Para considerar que un paciente ha alcanzado una respuesta completa tras QAD/TAPH, las masas residuales debieron haber permanecido sin cambios un mínimo de 6 meses. Se definió respuesta parcial (RP) como una reducción mayor del 50% en la suma de los productos de los 2 diámetros mayores de todas las lesiones medibles durante al menos 4 semanas. De la misma forma, las lesiones no medibles tuvieron que reducirse al menos un 50%. En cualquier caso para considerarse RP, ninguna lesión pudo incrementar su tamaño ni aparecer nuevas lesiones. Se definió progresión de enfermedad (PE) como cualquier incremento superior al 25% en la suma de los productos de los 2 diámetros mayores de cualquier lesión medible o la aparición de cualquier nueva lesión. Se definió mortalidad relacionada con el trasplante como cualquier muerte ocurrida dentro de los 100 primeros días tras la quimioterapia a altas dosis no relacionada con la enfermedad, recaída o progresión tumoral. Se consideró mortalidad tóxica cualquier muerte generada por el procedimiento independientemente del momento en que esta ocurrió.

### **3.4 Métodos estadísticos**

La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) se midieron desde el momento del trasplante y se estimaron con el método de Kaplan-Meier(242). Las comparaciones entre variables de interés se realizaron con el test de log-rank(243). El análisis multivariante se llevó a cabo con aquellas variables que resultaron significativas en el análisis univariante y se realizó a través del modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox(244). Todos los valores de p reportadas fueron a dos colas y se consideraron valores significativos de p aquellos  $<0,05$ .

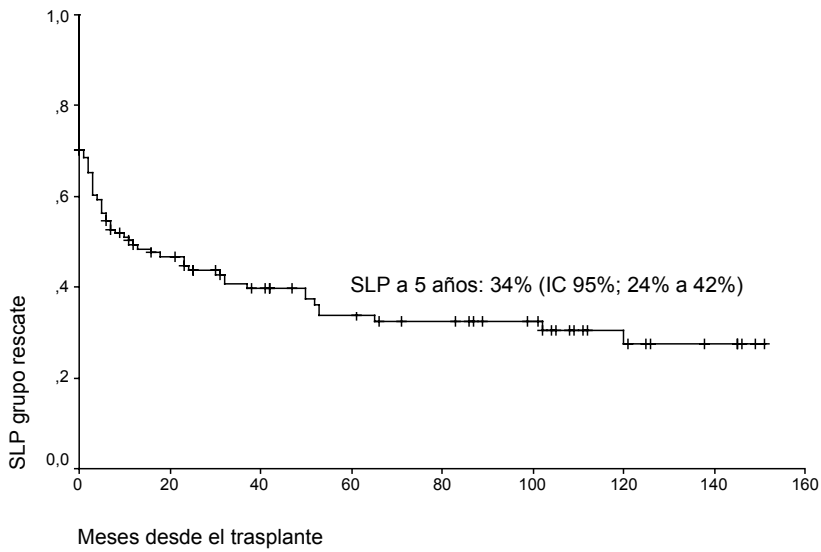
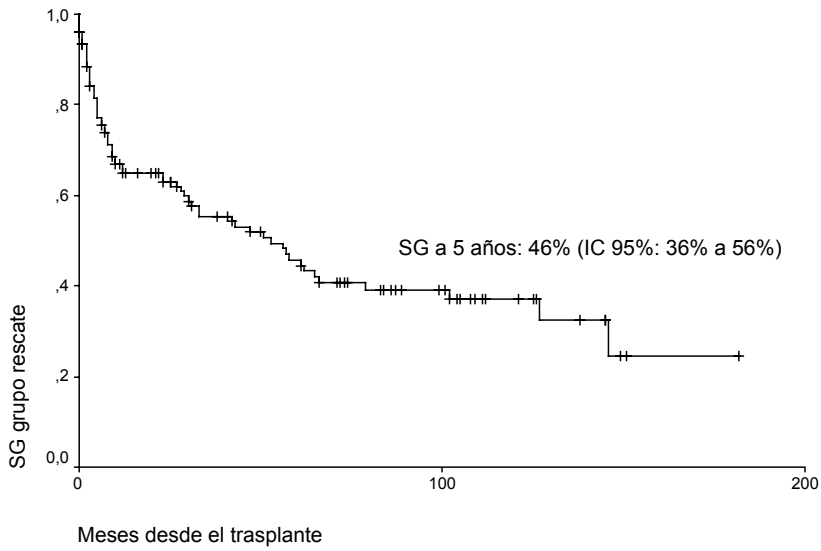
## **4.- RESULTADOS**

### ***4.1 Grupo de QAD/TAPH como tratamiento de rescate:***

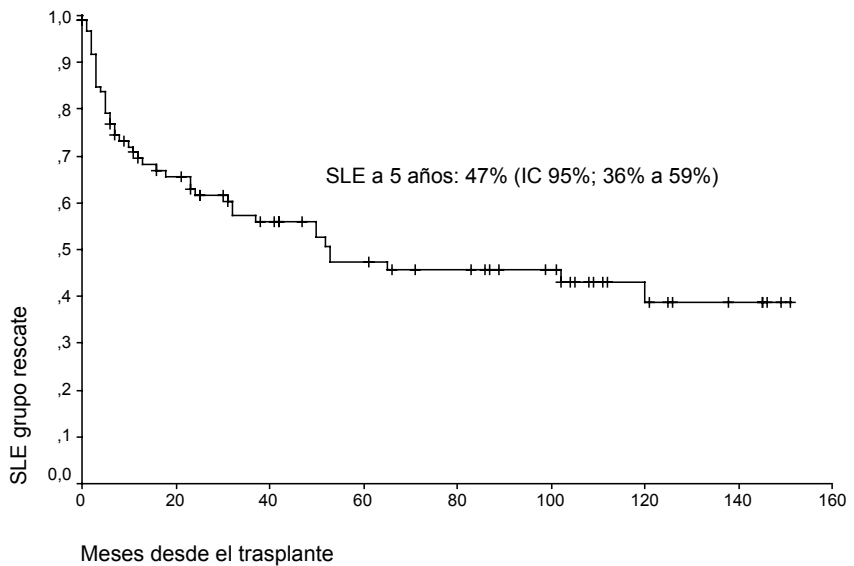
#### **4.1.1 Evolución**

La respuesta al trasplante fue la siguiente: 88 de los 117 (75%) pacientes evaluados alcanzaron RC, 11 una RP (9%) y no hubo respuesta en 18 pacientes (15%) que se mantuvieron en situación de enfermedad estable o progresión de enfermedad. La respuesta postrasplante no pudo ser evaluada en 6 pacientes por MRT y en un caso por escaso seguimiento. Tras una mediana de seguimiento para pacientes vivos de 55,5 meses (0-182), 58 (47%) pacientes permanecen vivos. Por otro lado, la SG a 5 años fue del 46% (IC 95%; 36% a 56%) mientras que la SLP a 5 años fue del 34% (IC 95%; 24% a 42%) (Figura 2). La SLE para los pacientes que alcanzaron la RC fue del 47% (IC 95%; 36% a 59%) (Figura 3). La

mayoría de pacientes murieron en relación con progresión de enfermedad (n=52; 42%), aunque 3 pacientes (2,4%) murieron debido a segundas neoplasias (cáncer de pulmón, ovario y útero). Durante el periodo de seguimiento descrito no se observaron casos de síndrome mielodisplásico. La MRT fue del 5%, con dos casos de hemorragia severa, 3 casos de neumonía y un caso de sepsis.



**Figura 2.** SG y SLP de los pacientes incluidos en el análisis retrospectivo (grupo rescate)



**Figura 3.** SLE de los pacientes incluidos en el análisis retrospectivo (grupo rescate)

#### **4.1.2 Factores pronósticos con influencia sobre la supervivencia**

El análisis univariante de los factores pronósticos que influenciaron la SG y la SLP se muestran en la Tabla 11. El análisis de la influencia del estatus de enfermedad pretrasplante en la evolución no mostró diferencias entre pacientes en segunda o subsiguientes RC (SG y SLP de 57% y 35%, respectivamente) o aquellos pacientes

trasplantados en primera RP (SG y SLP de 50% y 44%, respectivamente). Sin embargo la evolución fue significativamente peor en aquellos pacientes trasplantados en segunda o subsiguiente RP (SG y SLP de 33% y 23%, respectivamente) y aquellos pacientes trasplantados en situación de enfermedad refractaria (SG y SLP del 9%).



Parámetro	SG a 5 años (IC 95%)	P	SLP a 5 años (IC 95%)	p
<b>Estatus al TAPH</b>		<0,002		0,006
2 <sup>o</sup> > RC	57% (40-73)		35% (20-51)	
1 <sup>a</sup> RP	50% (33-66)		44% (29-59)	
2 <sup>o</sup> > RP	33% (8-58)		23% (4-43)	
1 <sup>a</sup> refractariedad	12% (0-35)		12% (0-35)	
2 <sup>o</sup> > refractariedad	0%		0%	
<b>Estado general (ECOG)</b>		<0,001		0,02
0-1	49% (39-59)		36% (26-45)	
2-4	11% (0-32)		11% (0-32)	
<b>Estadio Ann Arbor</b>		0,15		0,11
I-II	49% (31-68)		42% (25-59)	
III-IV	31% (16-47)		25% (12-38)	
<b>Síntomas B</b>		0,006		0,02
No	48% (37-58)		35% (25-45)	
Sí	20% (0-46)		18% (0-41)	
<b>Afectación extranodal</b>		<0,009		0,50
0-1	48% (38-58)		34% (25-43)	
Más de 1	14% (0-40)		28% (15-42)	
<b>Afectación MO</b>		0,93		0,59
No afectación	46% (36-57)		32% (23-42)	
Afectación	42% (14-70)		42% (14-70)	
<b>Enfermedad voluminosa</b>		0,40		0,98
No	45% (35-55)		34 (24-43)	
Sí	67% (13-100)		33 (0-87)	
<b>LDH</b>		<0,001		0,007
Normal	51% (40-62)		36% (26-46)	
Elevada	24% (6-42)		23% (7-39)	
<b>β2-microglobulina</b>		<0,001		0,003
Normal	58% (43-73)		42% (28-56)	
Elevada	18% (3-33)		15% (2-28)	
<b>a-IPi</b>		<0,001		<0,001
0-1	53% (42-64)		38% (28-49)	
Más de 1	11% (0-25)		10% (0-23)	
<b>TS</b>		<0,001		<0,001
0-2	50% (39-61)		36% (26-46)	
3-5	9% (0-26)		9% (0-26)	
<b>PIT</b>		<0,001		0,012
0-1	48% (38-59)		35% (25-45)	
Más de 1	18% (0-41)		18% (0-41)	
<b>RT post-TAPH</b>		0,019		0,003
Sí	69% (47-92)		63% (39-87)	
No	41% (30-52)		28% (19-38)	

**Tabla 11.** Análisis univariante de factores pronósticos al trasplante que influenciaron la SG y la SLP del grupo de análisis retrospectivo de rescate

Los siguientes factores en el momento del trasplante se asociaron con una peor SG: más de 1 punto en el índice

ECOG de estado general, presencia de síntomas B, más de 1 localización extraganglional, LDH y  $\beta$ 2-microglobulina elevadas. Dentro de los sistemas pronósticos analizados, los datos de SG fueron significativamente inferiores en aquellos pacientes con más de 1 factor adverso del IPI-a, más de 2 factores del MD Anderson Tumor Score o más de un factor Índice pronóstico para linfomas T (PIT). De forma similar, con respecto al SLP los factores asociados con una peor evolución fueron los mismos que mostraron influencia sobre la SG con la excepción de la presencia de más de 1 localización extraganglionar, que no resultó significativa para el caso de la SLP. Todos los índices pronósticos mencionados significativos para la SG también lo fueron para la SLP.

Llamativamente, aquellos pacientes que recibieron radioterapia postrasplante (n=17) tuvieron mejores SG y SLP que los pacientes que no recibieron este tipo de consolidación. No obstante, este es un hallazgo retrospectivo que debería ser confirmado en un ensayo prospectivo dado que no hubo un protocolo homogéneo

que definiera de forma precisa cuándo se debía administrar la radioterapia postrasplante. En cualquier caso, entre los pacientes que recibieron radioterapia postrasplante, la mayoría presentaban masa voluminosa al diagnóstico (11 de 17) y todos menos uno fueron consolidados en primera línea (9 casos de primera RP y 1 de primera refractariedad) con QAD/TAPH seguido de radioterapia sobre la zona afectada postrasplante.

El grupo de pacientes con LACG fue analizado de forma separada dado que este grupo de pacientes tiene un pronóstico más favorable si las células neoplásicas expresan la tirosin-quinasa ALK(245). Desgraciadamente, no disponemos de la información relativa a este marcador en la mayoría de nuestros pacientes. Sin embargo, no se objetivaron diferencias en la tasa de respuestas, SG o SLP entre los pacientes con LACG y el resto de subtipos histológicos. Así, la tasa de respuestas tras el trasplante fue del 68% para el grupo de linfomas anaplásicos comparado con un 72% del otro grupo no anaplásico. De igual forma, la SG a 5 años de ambos grupos fueron de

37% (IC 95%: 19 a 56) vs 49% (IC 95%: 37 a 60) ( $p=0,57$ ), y las SLP a 5 años correspondientes fueron 28% (IC 95%: 11 a 46) y 35% (IC 95%: 25 a 46) ( $p=0,73$ ), respectivamente.

#### **4.1.3 Modelo pronóstico**

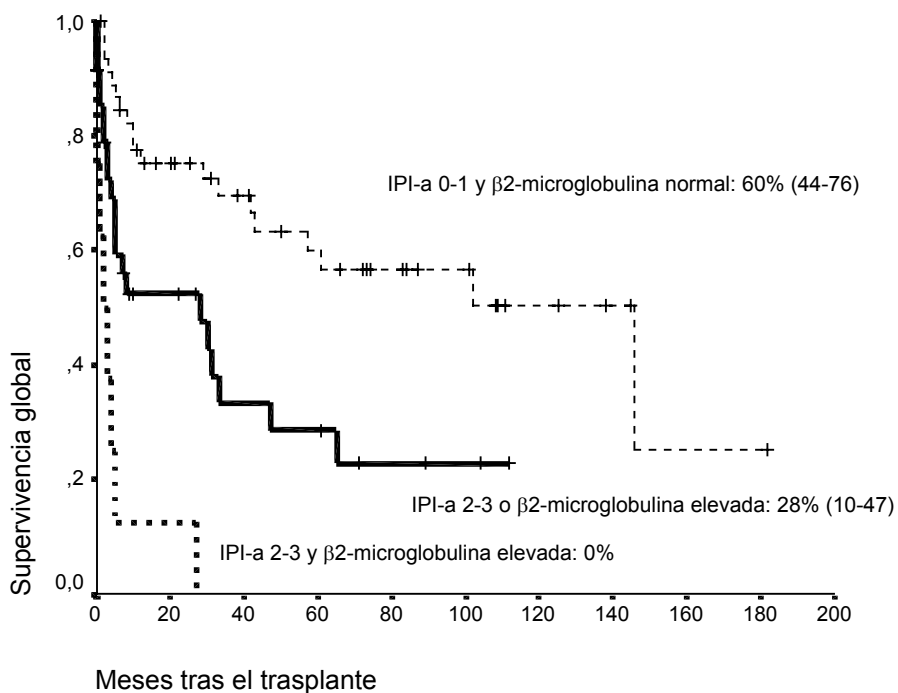
El análisis multivariante (Tabla 12) mostró 3 factores pronósticos independientes con relación a la SG: más de 1 factor adverso del IPI-a,  $\beta$ 2-microglobulina elevada y más de 1 localización extraganglionar. En el caso de la SLP sólo los dos primeros factores permanecieron como independientes. Por tanto, teniendo en cuenta los dos factores pronósticos clínicos que se asociaron de forma independiente tanto a la SG como a la SLP (IPI-a y  $\beta$ 2-microglobulina), hemos construido un sistema pronóstico basado en la incidencia de estos dos factores.

Parámetro	Supervivencia global			Supervivencia libre de progresión		
	p	RR (exp. B)	95% IC	P	RR (exp. B)	95% IC
IPI-a > 1	0,003	2,88	1,42-5,86	0,036	2,02	1,05-3,92
B2M elevada	<0,001	3,21	1,76-5,86	0,008	2,01	1,19-3,38
>1 extranodal	<0,001	6,19	2,29-16,75	NS	---	---

**Tabla 12.** Análisis multivariante de factores pronósticos al trasplante que influenciaron la SG y SLP del grupo de análisis retrospectivo de rescate.

Como se muestra en las figuras 4 y 5, la población de 88 casos con información relativa a las 2 variables se pudo dividir en 3 grupos pronósticos claramente diferenciados por este nuevo Índice Pronóstico Pretrasplante de LTP (PTCL Pretransplantation Score, PPS). En efecto, aquellos pacientes sin factores adversos relacionados con este índice (52% de la población) tuvieron una SG y una SLP a 5 años del 60% y 43%, respectivamente. Sin embargo, la SG a 5 años fue del 28% y la SLP a 5 años fue del 22% para aquellos pacientes con 1 factor adverso (39% de la población). De forma destacada, todos aquellos pacientes con ambos factores adversos en el momento del trasplante murieron en relación con su enfermedad (9% de la población). Dado que todos los pacientes de este último

subgrupo fueron trasplantados en primera línea (6 casos de primera RP y 2 casos refractarios), este índice podría ser útil para identificar pacientes cuya enfermedad es refractaria tanto a tratamiento quimioterápico convencional como en altas dosis.



**Figura 4.** SG a 5 años en función del IPI-a y  $\beta$ 2-microglobulina pretrasplante

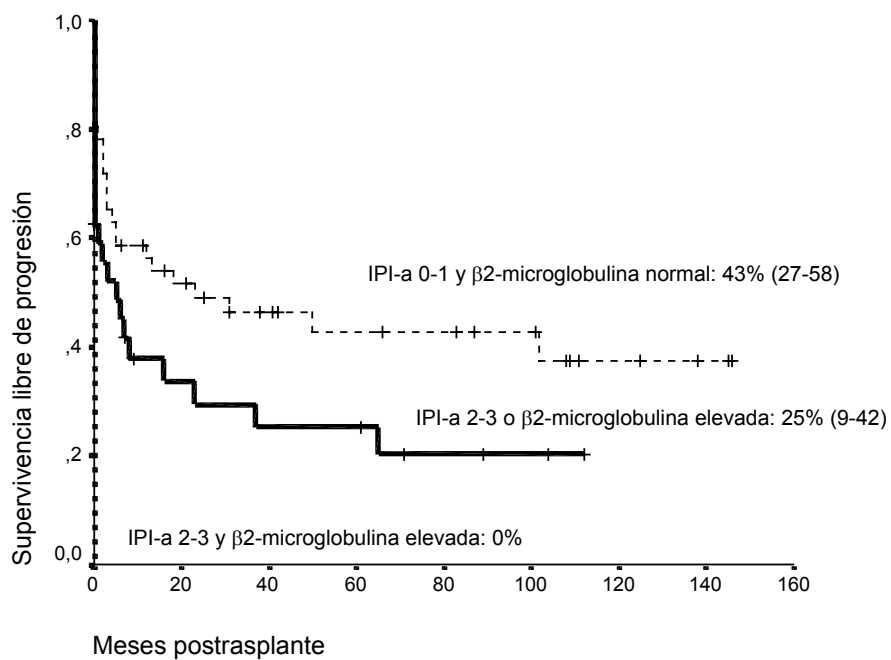


Figura 5. SLP a 5 años en función del IPI-a y  $\beta$ 2-microglobulina pretrasplante

## **4.2 Grupo de tratamiento de primera línea:**

### **4.2.1 Evolución**

Con una mediana de seguimiento de 67 (8-214) meses desde el diagnóstico, 53 de los 74 pacientes (72%) permanecen vivos y la SG estimada a 5 años fue del 68% (57%-79%) y la SLP a 5 años fue del 63% (51%-74%: Figura 6). En el último seguimiento, 21 (28%) pacientes han muerto, de los cuales 62% (n=14) en relación con su enfermedad, 10% (n=2) debido a infecciones, 4 pacientes (19%) como consecuencia de segundas neoplasias y otras causas en 2 ocasiones. La MRT fue del 4% (n=3): 2 casos de infección letal y 1 caso de toxicidad multiorgánica.

### **4.2.2 Factores pronósticos con influencia sobre la supervivencia**

Los resultados del análisis de factores pronósticos al diagnóstico con influencia sobre la SG y SLP se muestran en la Tabla 13. Tanto en el análisis univariante como con el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, el único factor asociado con la SG fue el índice de riesgo



PIT, tomado como una covariable discreta. En efecto, aquellos pacientes que presentaron de 0 a 2 factores adversos del PIT al diagnóstico tuvieron una SG a 5 años del 74%, en comparación con un 30% para aquellos pacientes con más de 2 factores adversos al diagnóstico ( $p=0,013$ ) y HR de 3,11 (1,20-8,05) ( $p=0,019$ ) (Figura 7). Con respecto a la SLP, además del índice de riesgo PIT, aquellos pacientes con afectación de médula ósea al diagnóstico tuvieron un 41% de SLP a 5 años que contrasta con un 69% para aquellos pacientes sin afectación de médula ósea ( $p=0,04$ ). Sin embargo, de nuevo sólo el PIT se asoció con la SLP en el análisis multivariante con un HR de 2,65 (1,1-6,3) ( $p=0,036$ ) (Figura 7).

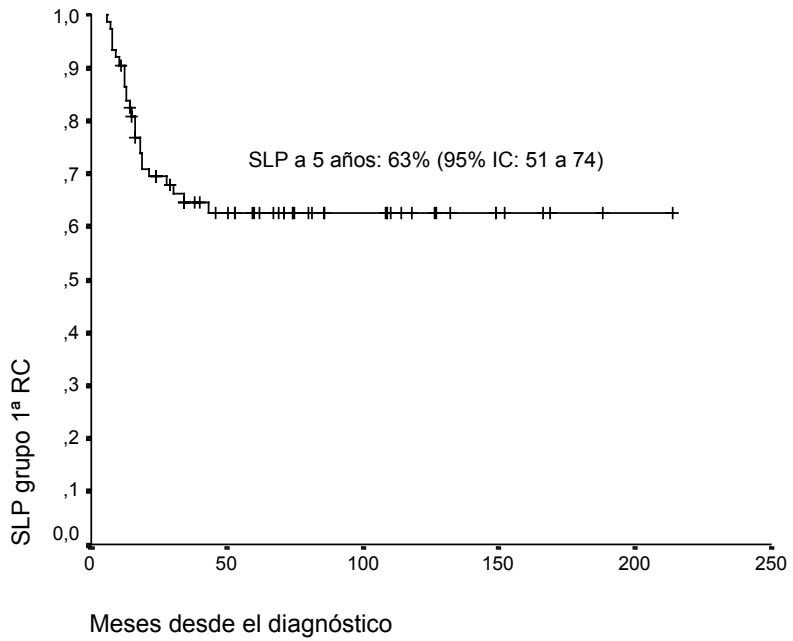
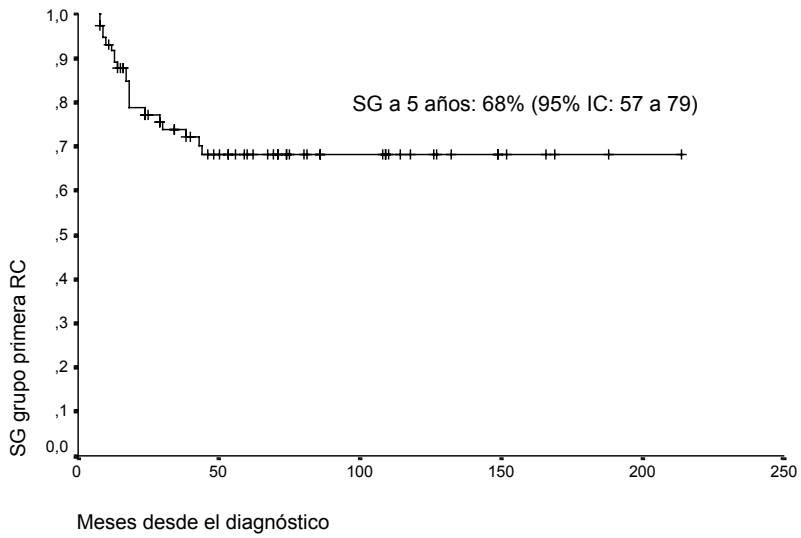


Figura 6. SG y SLP de los pacientes incluidos en el análisis retrospectivo (grupo de primera RC)

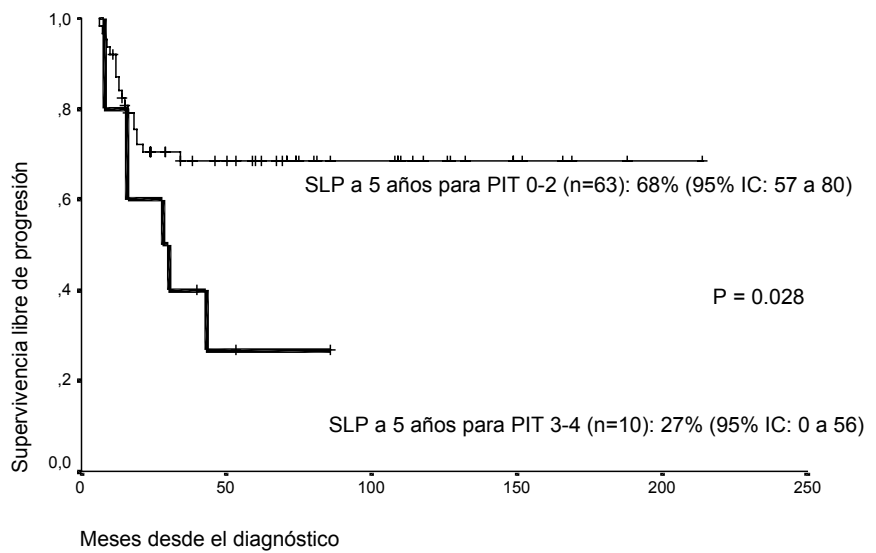
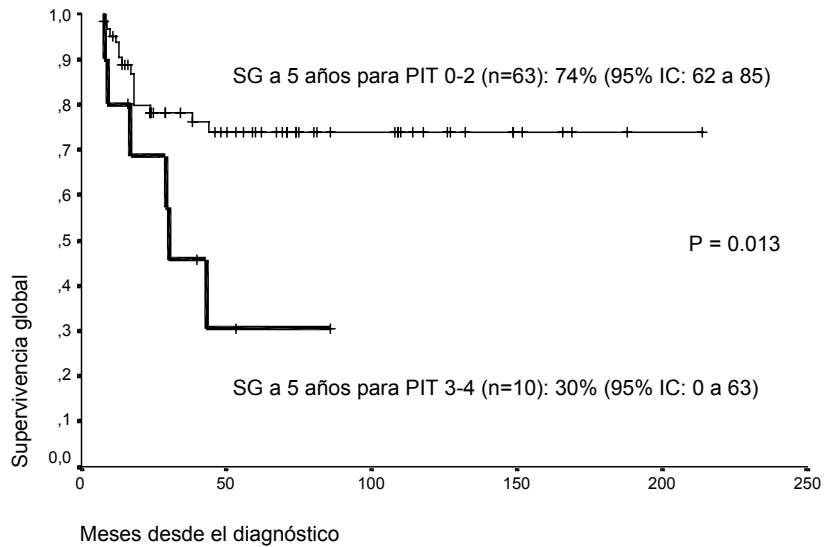
Los resultados obtenidos por los pacientes con LACG fueron analizados y comparados con el resto de casos. Sin embargo, hemos de tener en cuenta de

<b>Supervivencia global</b>		
<b>Parámetro</b>	<b>Univariante</b>	<b>Multivariante</b>
	<b>SG a 5 años (95% IC)</b>	<b>Hazard ratio (95% IC)</b>
PIT 0-2 vs 3-4	74% (62-85) vs 30% (0-63) (p=0,013)	3,11 (1,20-8,05) (p=0,019)
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
<b>Parámetro</b>	<b>Univariante</b>	<b>Multivariante</b>
	<b>SLP a 5 años (95% IC)</b>	<b>Hazard ratio (95% IC)</b>
PIT 0-2 vs 3-4	68% (57-80) vs 27% (0-56) (p=0,028)	2,53 (1,06-6,03) (p=0,036)
Afectación médula ósea	69% (56-81) vs 41% (16-66) (p=0,04)	No significativa

Tabla 13. Análisis de factores pronósticos al diagnóstico que influenciaron la SG y SLP de análisis retrospectivo (grupo de primera RC)

nuevo que no disponemos de información relativa a la expresión de ALK en la mayoría de nuestros pacientes con LACG. Se ha reportado que los pacientes con LACG cuyas células tumorales expresan ALK tienen un pronóstico mejor que el resto de LACG o LTP(245). Por tanto, los resultados de nuestra comparación podrían afectarse por esta falta de información. Sin embargo, tal y como se esperaría teniendo en cuenta la frecuencia de este marcador en los LACG, se observó una SG a 5 años

del 84% versus 61% en pacientes del grupo anaplásico versus pacientes con subtipos de LTP no anaplásicos, respectivamente ( $p=0,058$ ). De igual forma, la SLP fue significativamente superior en el grupo anaplásico (80%) cuando se comparó con el resto de pacientes (55%;  $p=0,036$ ). Estos datos indican que tal y como se observa con el tratamiento quimioterápico convencional, los pacientes con LACG pueden evolucionar mejor que el resto de los LTP cuando se consolidan con QAD/TAPH en primera RC.



**Figura 7.** SG y SLP en relación con el índice PIT al diagnóstico (grupo primera RC)

### **4.3 Grupo análisis prospectivo**

#### **4.3.1 Respuesta a MegaCHOP**

Doce pacientes de los 26 (46%) alcanzaron RC tras los tres primeros ciclos de MegaCHOP valorada con TC y gammagrafía con galio. Siete pacientes (27%) lograron una RP por TC con 6 de ellos siendo gammagrafía con galio positiva en ese momento. Por último 7 pacientes no respondieron al tratamiento (Tabla 14). Un paciente de este último grupo no fue evaluado y fue considerado fallo de tratamiento porque murió de progresión de enfermedad tras haber recibido sólo un ciclo de MegaCHOP.

<b>Respuesta</b>	<b>MegaCHOP x3</b>	<b>IFE x2</b>	<b>TAPH</b>
<b>N</b>	<b>26</b>	<b>12</b>	<b>19</b>
<b>RC</b>	12 (46%)	5 (42%)	17 (89%)
<b>RP</b>	7 (27%)	2 (17%)	1 (5%)
<b>No respuesta</b>	7 (27%)	5 (42%)	1 (5%)

**Tabla 14.** Respuesta al tratamiento grupo prospectivo

Un punto clave de este protocolo terapéutico está basado en el resultado de la gammagrafía con galio valorada tras

3 ciclos de MegaCHOP. En ese momento 25 pacientes fueron evaluados, dado que, como se ha comentado, un paciente murió de forma temprana tras haber recibido sólo un ciclo de MegaCHOP. Dieciséis pacientes (64%) alcanzaron una gammagrafía con galio negativa, con un resultado de TC de RC en 12 casos, RP (galio negativa, por tanto RC incierta) en 1 caso y enfermedad estable en otros 3 casos. Los trece pacientes en RC o RC incierta recibieron posteriormente 1 ó más ciclos de MegaCHOP seguidos de QAD/TAPH de acuerdo con el protocolo. Un paciente recibió 2 ciclos de MegaCHOP en lugar del único establecido por el protocolo por razones logísticas. Tres pacientes en situación de enfermedad estable radiológica con gammagrafía con galio negativa recibieron tratamiento de rescate con IFE. Los 9 pacientes con gammagrafía con galio positiva tras 3 ciclos de MegaCHOP (6 en RP radiológica y 3 en enfermedad estable) recibieron también el tratamiento de rescate con IFE.

### **4.3.2 Respuesta a IFE y al TAPH**

De los 12 pacientes que recibieron tratamiento de rescate con IFE, 5 de 6 previamente en RP obtuvieron una RC (83%), y todos menos uno fueron posteriormente trasplantados, 2 de ellos manteniendo su RC tras 22 y 48 meses de seguimiento. Los otros 2 pacientes recayeron tras 1 y 5 meses. Uno de los 5 pacientes que obtuvieron RC no fue trasplantado porque tenía 66 años y decidió no continuar tratamiento. En cualquier caso esta paciente mantiene su RC tras 45 meses de seguimiento. El sexto paciente previamente en RP progresó durante tratamiento con IFE y tampoco respondió a una tercera línea de tratamiento saliendo del estudio de acuerdo con el protocolo.

De los 6 pacientes previamente en enfermedad estable, 2 (33%) alcanzaron una RP con IFE y fueron trasplantados. Cuatro pacientes en enfermedad estable no respondieron con IFE y salieron del estudio sin realizarse el trasplante. De forma global, 7 pacientes de los 26 (27%) no fueron

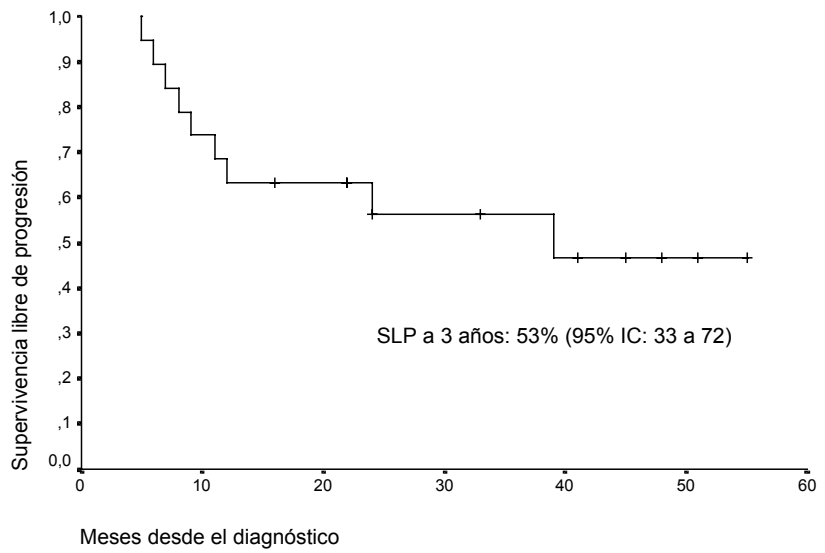
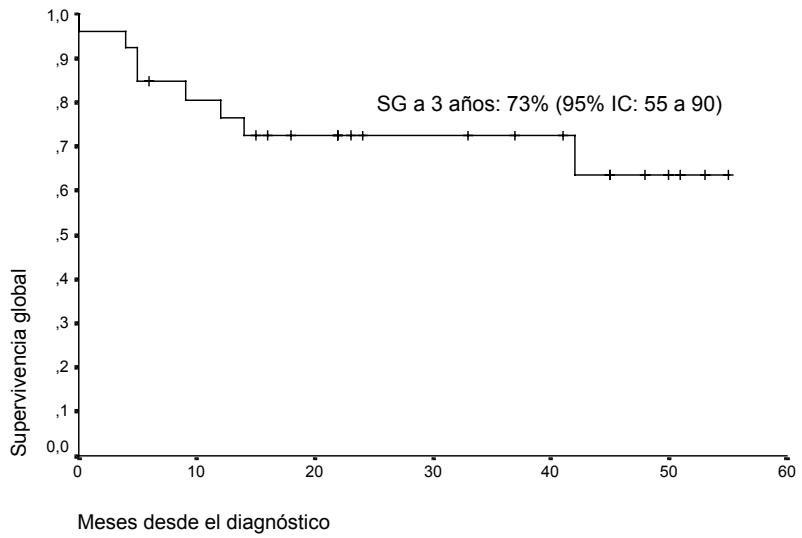


trasplantados, de los cuales, 5 (19%) por progresión de enfermedad y uno (4%) por toxicidad antes del trasplante. La otra paciente de 66 años ya descrita alcanzó una RC con IFE pero rechazó ser trasplantada, permaneciendo en RC hasta el momento. En conclusión, tal y como se muestra en la Tabla 14, de los 19 pacientes trasplantados, 17 (89%) alcanzaron una RC postrasplante, 1 (5%) una RP y 1 paciente (5%) no respondió al TAPH.

#### **4.3.3 Evolución y toxicidad**

Con una mediana de seguimiento de 35 meses (6-55) desde el diagnóstico, 18 (69%) de los pacientes están vivos y 11 (42%) libres de enfermedad. Ocho (31%) de los pacientes han muerto, todos ellos por progresión de enfermedad. No se ha observado MRT o muertes tóxicas. La SG y SLP a 3 años desde el diagnóstico fue del 73% (55-90) y 53% (33-72), respectivamente (Figura 8).

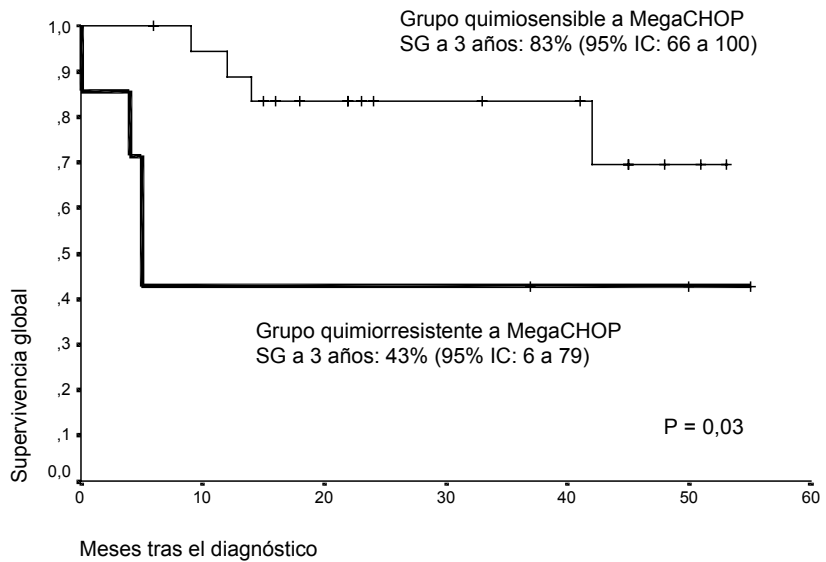
De los 19 pacientes que pudieron recibir el trasplante dado que se encontraban al menos en RP en ese momento, la SG, SLP y SLE correspondientes a 2 años desde el trasplante fueron 84% (68-100), 56% (33-79) y 63% (39-87), respectivamente. Por tanto la mitad de los trasplantados están vivos y libres de enfermedad a 2 años desde el TAPH con una mediana de seguimiento desde el trasplante de 27 (8-49) meses. Además casi dos tercios de los pacientes que alcanzaron una RC con el trasplante se encuentran libres de enfermedad tras 2 años del trasplante. Llamativamente, sólo 2 pacientes recayeron de su enfermedad desde los 6 meses tras el trasplante, a los 18 y 35 meses postrasplante.



**Figura 8.** SG y SLP desde el diagnóstico de los pacientes incluidos en el análisis prospectivo

#### **4.3.4 Factores pronósticos**

Se realizó un análisis univariante de aquellas variables tanto al diagnóstico como en el momento del trasplante que pudieran estar relacionadas con la evolución postratamiento. Llamativamente, con este protocolo terapéutico de primera línea no hubo diferencias en la evolución entre pacientes pertenecientes a diferentes grupos pronósticos de varios índices pronósticos, incluyendo en IPI, MD Anderson Tumor Score, Índice Pronóstico de LTP (PIT) y la combinación de IPI-a y  $\beta$ 2-microglobulina(241), así como sus variables pronósticas individuales medidas al diagnóstico (Tabla 15). Esto podría permitir considerar que esta estrategia terapéutica pueda compensar el mal pronóstico inherente a los diferentes grupos de alto riesgo incluidos en estos índices pronósticos.



**Figura 9.** SG en función de la quimiosensibilidad tras 3 ciclos de MegaCHOP

En esta misma línea, no hubo diferencias significativas en supervivencia entre pacientes con gammagrafía con galio negativa o positiva tras 3 ciclos de MegaCHOP, aunque sí se observó una tendencia hacia mejores SG y SLP para aquellos pacientes con gammagrafías con galio negativas en ese momento. En efecto, la SG a 36 meses de los pacientes con gammagrafías con galio negativas y positivas tras 3 ciclos de MegaCHOP fue respectivamente

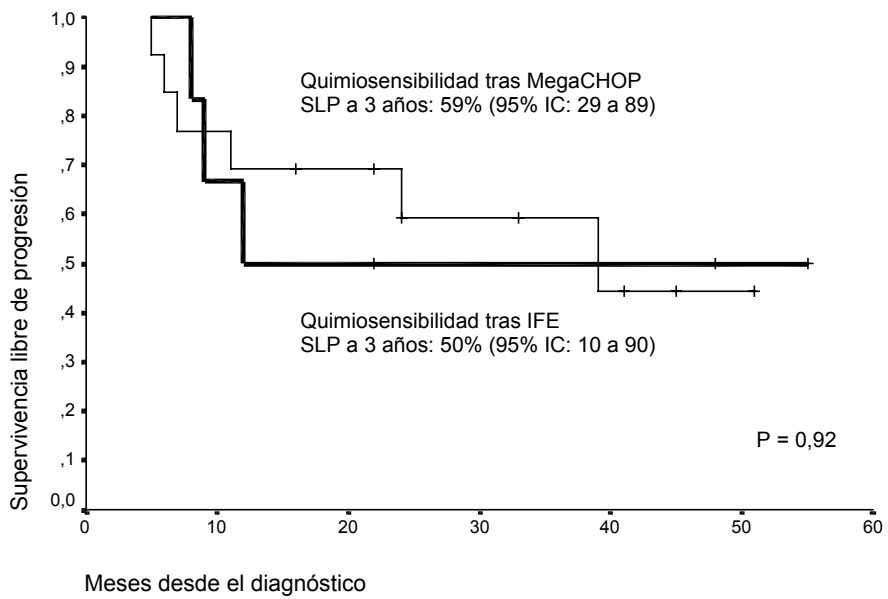
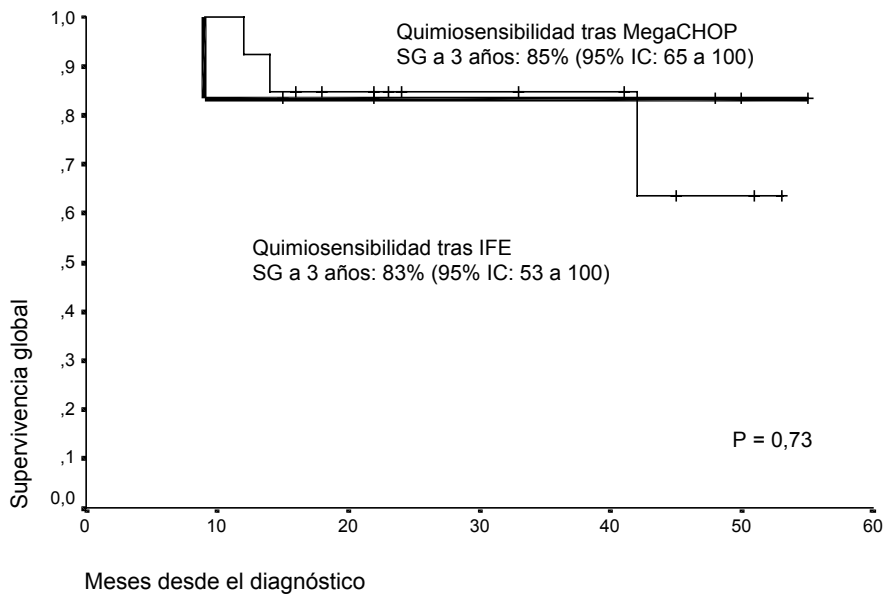
80% versus 65% ( $p=0,55$ ) y la SLP a 36 meses tras el TAPH fue 65% vs 44% ( $p=0,31$ ).

Parámetro	SG a 3 años (95% IC)	p	SLP a 3 años (95% IC)	p
<b>Quimiosensibilidad tras MegaCHOP (x3)</b>		0,03		0,10
Sí	83% (66-100)		56% (33-79)	
No	43% (6-79)		43% (86-79)	
<b>Quimiosensibilidad al TAPH</b>		0,002		<0,001
Sí	85% (69-100)		64% (42-85)	
No	40% (0-83)		20% (0-55)	
<b>Quimiosensibilidad al TAPH Tras MegaCHOP (x3)</b>		0,73		0,92
Tras IFE (x2)	85% (65-100)		59% (29-89)	
Tras IFE (x2)	83% (53-100)		50% (10-90)	
<b>IPI-a</b>		0,80		0,67
0 a 1	71% (38-100)		43% (86-79)	
Más de 1	71% (50-93)		54% (31-78)	
<b>TS</b>		0,89		0,52
0 a 2	78% (51-100)		40% (10-70)	
3 a 5	71% (48-95)		64% (39-89)	
<b>PIT</b>		0,69		0,93
0 a 1	76% (57-94)		51% (30-73)	
Más de 1	60% (17-100)		60% (17-100)	
<b>Grupo de tratamiento</b>		0,44		0,36
1ª RC	85% (65-100)		59% (31-87)	
Grupo rescate	66% (38-96)		50% (22-78)	
<b>Gammagrafía con galio tras MegaCHOP (x3)</b>		0,55		0,31
Negativa	80% (60-100)		65% (40-90)	
Positiva	65% (32-97)		44% (12-77)	

**Tabla 15.** Análisis univariante de factores pronósticos que influenciaron la SG y la SLP del análisis prospectivo

Las únicas variables con una influencia significativa sobre la SG fueron la quimiosensibilidad tras 3 ciclos de MegaCHOP y en el momento del trasplante. En efecto, los pacientes con enfermedad quimiosensible (RC o RP) tras 3 ciclos de MegaCHOP tuvieron una SG significativamente

mejor a 3 años (83%) que los pacientes con enfermedad refractaria tras esos primeros ciclos (43%) ( $p=0,03$ ) (Figura 9). Aquellos pacientes quimiosensibles en el momento del trasplante y que por lo tanto recibieron el TAPH tras cualquiera de los dos regímenes empleados (MegaCHOP o IFE), tuvieron una SG ( $p=0,003$ ) y una SLP ( $p<0,001$ ) a 3 años significativamente mejores independientemente del régimen empleado: SG del 85% versus 83% ( $p=0,73$ ) y SLP de 59% versus 50% ( $p=0,92$ ), respectivamente (Tabla 15). De forma muy llamativa, los resultados de supervivencia no difirieron con la forma en que se obtuvo la quimiosensibilidad: a través del MegaCHOP o del rescate precoz con IFE (Figura 10).



**Figura 10.** SG en función del régimen (MegaCHOP versus IFE) con el que se obtiene la quimiosensibilidad pretrasplante.



## 5.- DISCUSIÓN

Aunque el valor pronóstico del inmunofenotipo T en los síndromes linfoproliferativos ha sido un tema controvertido, múltiples evidencias parecen indicar un peor pronóstico en los linfomas T(3, 22, 24, 122-127) aunque con algunas excepciones(128-130) (Tabla 3). Aunque algunos trabajos justificaron el peor pronóstico observado en linfomas de inmunofenotipo T por la existencia al diagnóstico de un mayor número de factores pronósticos negativos(124, 131), Melnyk et al y Gisselbrecht et al, basados en muestras de pacientes de mayor tamaño y en técnicas de análisis estadístico multivariante confirmaron que el inmunofenotipo se comporta como un factor de mal pronóstico independiente dentro de los linfomas agresivos(3, 23). Al mismo tiempo de forma reciente se ha reportado la ausencia de eficacia en este tipo de linfomas de las antraciclinas(155), que son la base de los esquemas de tratamiento estándar de inducción en los linfomas agresivos de origen B, aunque esta afirmación

deberá ser confirmada en otras series dado el carácter retrospectivo y heterogéneo de esta población. En cualquier caso en la mayoría de las series la supervivencia global a 5 años es del orden de entre el 20 y el 40%, inferior a la reportada para los correspondientes linfomas agresivos de origen B(123). Sin embargo, el hecho de que los resultados terapéuticos en situación de rescate con regímenes que incluyen TAPH no difieran entre linfomas agresivos de origen B y T, hacen que deba considerarse el valor de dicha opción terapéutica tanto en rescate como en primera línea en este subgrupo de linfomas de mal pronóstico.

Los resultados presentados en el análisis retrospectivo de rescate en la presente memoria (SG y SLP a 5 años del 46% y 34%, respectivamente) confirman con un mayor seguimiento nuestros datos preliminares así como los obtenidos por otros grupos(183-185, 194, 246, 247). Así, nuestros datos retrospectivos en un grupo de 123 pacientes con un seguimiento prolongado de casi 5 años confirman los publicados previamente en 78 pacientes (SG

y SLP a 3 años del 45% y 39%, respectivamente) con un seguimiento de 37 meses(247). De igual forma, dichos resultados no son diferentes a los comunicados por nuestro propio grupo en una serie amplia de pacientes con LDCGB (SG a 5 años del 53%)(186) o por otros grupos(248-250).

Uno de los objetivos principales de nuestro estudio ha sido identificar factores pronósticos que permitan predecir la respuesta y la supervivencia para el tratamiento con TAPH de los LTP. El análisis retrospectivo en situación de rescate permitió identificar dos factores con valor pronóstico negativo independiente para la supervivencia global (Tabla 11): la presencia de 2 o más factores adversos de a-IPI y la elevación de beta-2-microglobulina. El a-IPI o IPI ajustado a la edad sirve, igual que el IPI, para clasificar los linfomas agresivos en general(131) y en particular los LTP(3, 143) en función de su pronóstico. El a-IPI se diseñó para pacientes con edades inferiores a los 60 años, que representan la mayoría de los pacientes candidatos a TAPH, por lo que ha sido el índice elegido

para este análisis. La elevación de los niveles séricos de beta-2-microglobulina ha demostrado tener un valor pronóstico negativo también en linfomas ya que se relaciona de forma directa con la masa tumoral presente(251, 252), aunque también mantiene su valor pronóstico adverso cuando está elevada por otros motivos como la presencia de insuficiencia renal(142).

De esta forma, en nuestras manos, ambas variables con valor pronóstico independiente para la SG configuraron un índice pronóstico cuyo valor puede oscilar de 0 a 2 en función de la presencia o ausencia de los mencionados factores. Así, de los 88 pacientes con información de ambas variables, 46 pacientes (52%) no presentaban ninguno de estos factores (índice pronóstico de 0) en el momento del trasplante y tuvieron una SG a 5 años del 60%. Este dato contrasta con las cifras de SG, 28% y 0%, obtenidas por los pacientes con 1 y 2 factores de riesgo, 39% y 9% de la población respectivamente, de este índice pronóstico (Figura 5). Estos datos si se confirman en una población más amplia podrían constituir un índice

pronóstico fácil de aplicar en la clínica diaria. Por otro lado aporta una información muy importante: la presencia de un subgrupo con ambos factores pronósticos adversos que, al igual que el bien conocido grupo de pacientes quimiorresistentes, no se beneficia del tratamiento con TAPH y para el cual se han de buscar otras alternativas terapéuticas.

Pasando al segundo gran bloque de la presente memoria, los resultados terapéuticos retrospectivos de los LTP consolidados en primera remisión completa muestran que esta estrategia parece mejorar los resultados obtenidos con quimioterapia convencional. En este sentido nuestros datos en 74 pacientes con LTP de alto riesgo en primera RC tratados con TAPH en primera línea con un seguimiento prolongado (67 meses) muestran una mejoría sustancial en las cifras de supervivencia con respecto a lo esperable para poblaciones con a-IPI similares con tratamiento convencional(3, 23, 124, 131): una SG y SLP a 5 años del 68% y 63%, respectivamente.

En comparación con los datos que existen sobre el uso del TAPH en primera línea en LDCGB, la información sobre dicha indicación en LTP es limitada. Sin embargo, el grupo francés GELA presentó información dentro de su estudio LNH87 sobre un grupo de pacientes con LTP en RC tras tratamiento de inducción, que fueron randomizados a recibir o no TAPH(253). A diferencia de nuestra cohorte, en este estudio realizado sobre una muestra reducida, los investigadores no encontraron diferencias en supervivencia con TAPH e incluso mostraron resultados inferiores con este tratamiento. En este caso los resultados podrían reflejar el hecho de que los pacientes en la rama de TAPH no habían recibido de forma previa suficiente quimioterapia para poder beneficiarse de la intensificación. Por otro lado, de forma reciente se han presentado los resultados de varios estudios prospectivos que más adelante analizaremos con profundidad(196-201). No obstante, en lo que respecta al presente estudio de uso del TAPH como consolidación de la RC en primera línea, todos estos trabajos, si bien mostraron un elevado número de pacientes quimiorresistentes que no llegaron al

TAPH, también confirmaron que una vez obtenida la RC con la terapia de inducción los resultados fueron mejores si se consolidaban con TAPH de los que cabría esperar para este tipo de linfomas con tratamiento de quimioterapia convencional, lo cual confirma la validez de nuestros datos retrospectivos.

El análisis de factores pronósticos al diagnóstico en nuestra cohorte de pacientes con LTP en RC tratados con TAPH en primera línea demostró el valor pronóstico del PIT, diseñado a partir de pacientes con LTP tratados con quimioterapia convencional(145), también para pacientes consolidados con TAPH. En efecto, dicotomizando esta variable en dos grupos (0-2 versus 3 ó más factores adversos del PIT) se observó que la SG y SLP a 5 años de los pacientes era 74% y 69% versus 31% y 27%, respectivamente, definiendo de esta forma un subgrupo de pacientes en RC tras el tratamiento de inducción que no se benefician de este tipo de consolidación de respuesta.

Por tanto, como conclusiones de nuestros dos estudios retrospectivos podemos decir que los LTP presentan un peor pronóstico que sus correspondientes linfomas agresivos de origen B con quimioterapia convencional. Sin embargo, dichas diferencias mejoran o desaparecen cuando los pacientes son consolidados con TAPH tanto en situación de primera línea como de rescate. Por tanto, estos datos preliminares justifican la realización de ensayos prospectivos de consolidación de primera línea o rescate con TAPH, motivo por el cual el grupo GEL-TAMO decidió llevar a cabo uno en el que se estudiaran de forma prospectiva en una población con LTP de alto riesgo dos grandes fenómenos: 1) el valor del análisis precoz de la respuesta con gammagrafía con galio y la realización de un eventual rescate precoz con drogas sin resistencia cruzada en el caso de la no obtención de RC; 2) el valor de la consolidación con TAPH de aquellos pacientes quimiosensibles al tratamiento de inducción con o sin rescate precoz(202).



Los resultados de este estudio prospectivo muestran datos esperanzadores: una SG y una SLP a 3 años del 73% y 53% respectivamente, con un mayor seguimiento que los otros estudios prospectivos publicados o presentados en congresos, sobre una población de mal pronóstico con un 72% de los casos con 2 o más factores adversos del a-IPI. El primero de estos otros estudios prospectivos fue publicado por Reimer et al. y actualizado recientemente(196, 197) en el congreso anual de la American Society of Hematology del 2006. En este estudio se evaluó el papel del TAPH en 92 pacientes con LTP, la mayoría de ellos pertenecientes a grupos de mal pronóstico del IPI. Los resultados preliminares del análisis por intención de tratar de esta serie apuntan hacia que el LAI se beneficia más del TAPH que los casos de LTP-nc (mediana de SG de 11 meses en LTP versus 20 meses en LAI), observándose también una menor proporción de casos que finalmente llegan al TAPH entre los pacientes con LTP-nc (58% versus 82% en pacientes con LAI), en relación fundamentalmente con un alto porcentaje de

progresión de enfermedad previa a TAPH en el grupo de LTP-nc.

La mayor serie reportada corresponde al grupo Nórdico de linfoma, recientemente actualizada por D'Amore et al. en el mismo congreso del ASH del 2006(198, 199). Aquí se comunicaron los resultados prospectivos obtenidos en 99 LTP tratados en primera línea con 6 ciclos de CHOEP14 y consolidados con TAPH en caso de quimiosensibilidad. En este estudio, al igual que en el anterior, un porcentaje importante de pacientes (25%) no llegó al TAPH por progresión de enfermedad. Antes del TAPH un 86% de los casos obtuvieron quimiosensibilidad. Con un seguimiento todavía corto, el análisis por intención de tratar mostró una SG a 3 años del 67% y aproximadamente otro cuarto de la población original finalmente recayó postrasplante.

Otras series menores corresponden a dos estudios, uno italiano y otro español, con 62 y 41 pacientes respectivamente(200, 201). En estos estudios, un 74% y sólo un 41% de los pacientes previstos pudieron ser

trasplantados. El estudio italiano es el estudio prospectivo con mayor seguimiento (76 meses), objetivando una SG y SLP a 12 años del 34% y el 30% (aproximadamente 55% y 45% a 5 años), respectivamente. Los autores concluyen que sólo pudieron conseguir remisiones duraderas en el subgrupo ALK+ (30%) y que sólo la obtención de la RC con el tratamiento de inducción pretrasplante se relacionó de forma significativa con la supervivencia. En el estudio español, entre los pacientes que mostraron quimiosensibilidad al protocolo de inducción, el TAPH redujo la cifra de recaídas: de un 23% en el grupo trasplantado versus un 57% en el grupo que siendo quimiosensible finalmente por diversos motivos no se trasplantó. Sin embargo esto no se tradujo en una SG o SLP significativamente mejor probablemente debido a lo reducido de la muestra estudiada. La SLP a 4 años del grupo trasplantado fue del 59% vs del 29% en el grupo no trasplantado.

En nuestro estudio prospectivo, la introducción del concepto de rescate precoz tuvo como objetivo reducir el

número de casos que no alcanzan quimiosensibilidad de forma previa al TAPH. De esta forma aquellos pacientes que no obtuvieron RC tras los primeros tres ciclos de MegaCHOP recibieron un tratamiento de rescate precoz con 2 ciclos del esquema IFE, procediéndose en todos los casos quimiosensibles a TAPH en primera línea. Con esta aproximación se obtuvo en 26 pacientes una SG y SLP del 73% y 53%, respectivamente, con una mediana de seguimiento desde el diagnóstico y TAPH de 35 y 24 meses, respectivamente. En esta serie, a diferencia de las anteriores, sólo un 23% de los pacientes no alcanzaron el TAPH, lo cual sugiere que el cambio precoz a mitad del tratamiento de inducción a un régimen de rescate alternativo sin resistencia cruzada puede ser una estrategia válida para reducir el número de pacientes resistentes o no quimiosensibles, por tanto candidatos a recibir el TAPH(202).

En nuestro estudio la definición de respuesta completa, base de la toma de decisiones del rescate precoz, se realizó a través de la gammagrafía con galio, dado que es

una técnica más sensible para la valoración de respuesta que la TC. No obstante, hoy en día existe una técnica con mayor sensibilidad y especificidad que es la tomografía por emisión de positrones (PET), cuyo empleo sería probablemente más adecuado en este contexto. En cualquier caso, también aquí aparecerían preguntas pendientes de resolver como es si es necesaria la consolidación con TAPH de aquellos casos negativos por gammagrafía con galio o PET. De todas formas, nuestro estudio el sistema de selección parece ser bueno dado que no se produce ninguna recaída pretrasplante en pacientes en RC galio negativa tras los 3 primeros ciclos de MegaCHOP y de ellos sólo recaen 2 pacientes más allá de los 18 meses de seguimiento. Además, de forma muy llamativa, los resultados de supervivencia no difieren con la forma en que se obtuvo la quimiosensibilidad: a través del MegaCHOP o del rescate precoz con IFE, lo cual apoya el valor de esta estrategia de rescate precoz.

Por otro lado, el análisis estadístico de factores pronósticos para SG o SLP no fue capaz de identificar

resultados estadísticamente significativos. Esto podría explicarse desde el punto de vista que esta estrategia terapéutica sea capaz de contrarrestar el efecto pronóstico negativo de todos los factores analizados. No obstante, dado que la presente muestra no deja de ser de un tamaño reducido no hay que descartar el hecho de que existan una falta de potencia estadística discriminante en estos resultados. Sin embargo, contra este argumento tenemos que los resultados de SG a 2 años en los grupos de buen y mal pronóstico de a-IPI, TS y PIT fueron virtualmente idénticos o muy similares: 71% versus 71% para el a-IPI, 78% versus 71% para el TS y 76% versus 60% para el PIT con SLP a 2 años ligeramente mejores en los grupos de mal pronóstico, aunque por supuesto sin significación estadística. Datos que en cualquier caso apoyarían el valor homogenizador de resultados del tratamiento frente a la falta de potencia estadística de la muestra.

De forma global se pueden extraer varias conclusiones a partir de estos datos prospectivos preliminares. En primer

lugar que el procedimiento es bastante seguro dado que en las cinco series prospectivas mencionadas la mortalidad relacionada con el TAPH no superó el 5%. En segundo lugar, que un análisis minucioso de los resultados orienta hacia una mejoría en los resultados con TAPH en primera RC en pacientes con LTP de alto riesgo, en buena medida similares a los reportados en estudios retrospectivos de la misma población. Por último, entre un 20% y un 60% de los pacientes no pudieron llegar al TAPH por progresión precoz en la mayoría de los casos.

De los resultados de estudios retrospectivos y prospectivos podríamos delimitar aquellos pacientes que no se benefician de la consolidación con TAPH a los casos quimiorresistentes, con 2 o más factores pronósticos adversos de a-IPI junto a elevación de beta-2-microglobulina así como aquellos casos con más de 2 factores pronósticos adversos del PIT. En este sentido, serán importantes todas las estrategias capaces de aumentar el número de respuestas y de quimiosensibilidad pretrasplante, tanto en la adición de nuevas drogas,

esquemas o aproximaciones de rescate precoz, así como un aumento en la precisión pronóstica de cara la detección de aquellos casos que no se beneficien de la realización de un TAPH. Además, el mayor conocimiento en la biología de estas neoplasias procedente de estudios de perfiles de expresión génica genómica o proteica, deberá permitir realizar decisiones terapéuticas a la carta no sólo en función de la respuesta sino orientada por la biología original de la clona maligna. Como siempre, dado la baja incidencia de este subgrupo de linfomas, será imprescindible la realización de esfuerzos cooperativos para la consecución de estudios biológicos, clínicos y ensayos terapéuticos adecuados.



## 6.- CONCLUSIONES

- 1) El análisis retrospectivo del uso del TAPH como tratamiento de rescate confirma que al menos un tercio de los pacientes pueden beneficiarse de una larga supervivencia tras el procedimiento siempre y cuando se encuentren en situación de quimiosensibilidad.
- 2) La combinación de a-IPI de alto riesgo (2-3) junto con elevación de la beta-2-microglobulina identifica un subgrupo de pacientes en el momento del rescate que no se benefician de un tratamiento basado en el TAPH.
- 3) El análisis retrospectivo del uso del TAPH como consolidación de la primera RC en pacientes con LTP de alto riesgo confirma que dicho procedimiento mejora de forma sustancial los resultados con respecto a los obtenidos con quimioterapia convencional.
- 4) Los pacientes con más de dos factores pronósticos adversos del PIT parecen no beneficiarse de un

tratamiento de consolidación de respuesta en primera RC con TAPH.

- 5) El uso del TAPH en primera línea presenta el problema del elevado número de pacientes que no alcanzan dicha consolidación por motivos de progresión de enfermedad o toxicidad.
- 6) La utilización de un esquema de inducción basado en el régimen MegaCHOP con evaluación precoz de respuesta a través de una gammagrafía con galio seguida de rescate precoz sin resistencia cruzada basado en IFE si no RC, permite disminuir el número de pacientes no quimiosensibles y, por tanto, no candidatos a consolidación de respuesta con TAPH.
- 7) La consolidación prospectiva de respuesta quimiosensible en LTP en primera línea mejoró los resultados con respecto a la quimioterapia convencional, de forma independiente del método a través del cual se obtuvo la quimiosensibilidad: MegaCHOP x 4 ciclos versus MegaCHOP x 3 ciclos + rescate precoz con IFE x 2 ciclos.

## 7.- REFERENCIAS

1. Chan JK. Peripheral T-cell and NK-cell neoplasms: an integrated approach to diagnosis. *Mod Pathol* 1999;12(2):177-99.
2. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997;89(11):3909-18.
3. Melnyk A, Rodriguez A, Pugh WC, Cabanillas F. Evaluation of the Revised European-American Lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89(12):4514-20.
4. Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974;34(4 Suppl):suppl:1488-503.
5. Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, Kapanci Y, Rilke F, Kelenyi G, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1988;1(8580):292-3.

6. Lennert K, Feller A. Histopathology of Non-Hodgkin's lymphomas. Second ed. New York: Springer-Verlag; 1992.
7. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84(5):1361-92.
8. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
9. Tsuchiya T, Ohshima K, Karube K, Yamaguchi T, Suefuji H, Hamasaki M, et al. Th1, Th2 and activated T-cell marker, and clinical prognosis in peripheral T-cell lymphoma, unspecified: comparison with AILD, ALCL, lymphoblastic lymphoma, and ATLL. *Blood* 2004;103:236-241.
10. Jones D, O'Hara C, Kraus MD, Perez-Atayde AR, Shahsafaei A, Wu L, et al. Expression pattern of T-cell-associated chemokine receptors and their chemokines

correlates with specific subtypes of T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2000;96(2):685-90.

11. Grogg KL, Attygale AD, Macon WR, Remstein ED, Kurtin PJ, Dogan A. Expression of CXCL13, a chemokine highly upregulated in germinal center T-helper cells, distinguishes angioimmunoblastic T-cell lymphoma from peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Mod Pathol* 2006;19(8):1101-7.

12. Dupuis J, Boye K, Martin N, Copie-Bergman C, Plonquet A, Fabiani B, et al. Expression of CXCL13 by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL): a new diagnostic marker providing evidence that AITL derives from follicular helper T cells. *Am J Surg Pathol* 2006;30(4):490-4.

13. Grogg KL, Attygalle AD, Macon WR, Remstein ED, Kurtin PJ, Dogan A. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a neoplasm of germinal-center T-helper cells? *Blood* 2005;106(4):1501-2.

14. Murakami T, Ohtsuki M, Nakagawa H. Angioimmunoblastic lymphadenopathy-type peripheral T-cell lymphoma with cutaneous infiltration: report of a case

and its gene expression profile. *Br J Dermatol* 2001;144(4):878-84.

15. Wellmann A, Thieblemont C, Pittaluga S, Sakai A, Jaffe ES, Siebert P, et al. Detection of differentially expressed genes in lymphomas using cDNA arrays: identification of clusterin as a new diagnostic marker for anaplastic large-cell lymphomas. *Blood* 2000;96(2):398-404.

16. Martinez-Delgado B. Peripheral T-cell lymphoma gene expression profiles. *Hematol Oncol* 2006;24(3):113-9.

17. Martinez-Delgado B, Cuadros M, Honrado E, Ruiz de la Parte A, Roncador G, Alves J, et al. Differential expression of NF-kappaB pathway genes among peripheral T-cell lymphomas. *Leukemia* 2005;19(12):2254-63.

18. Martinez-Delgado B, Melendez B, Cuadros M, Alvarez J, Castrillo JM, Ruiz De La Parte A, et al. Expression profiling of T-cell lymphomas differentiates peripheral and lymphoblastic lymphomas and defines

survival related genes. Clin Cancer Res 2004;10(15):4971-82.

19. Mahadevan D, Spier C, Della Croce K, Miller S, George B, Riley C, et al. Transcript profiling in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, and diffuse large B-cell lymphoma identifies distinct tumor profile signatures. Mol Cancer Ther 2005;4(12):1867-79.

20. Ballester B, Ramuz O, Gisselbrecht C, Doucet G, Loi L, Loriod B, et al. Gene expression profiling identifies molecular subgroups among nodal peripheral T-cell lymphomas. Oncogene 2006;25(10):1560-70.

21. Gutierrez A, Solano C, Ferrandez A, Marugan I, Terol MJ, Benet I, et al. Peripheral T-cell lymphoma associated consecutively with hemophagocytic lymphohistiocytosis and hypereosinophilic syndrome. Eur J Haematol 2003;71(4):303-6.

22. Lopez-Guillermo A, Cid J, Salar A, Lopez A, Montalban C, Castrillo JM, et al. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. Ann Oncol 1998;9(8):849-55.

23. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, Coiffier B, Briere J, Haioun C, et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 1998;92(1):76-82.
24. Ascani S, Zinzani PL, Gherlinzoni F, Sabattini E, Briskomatis A, de Vivo A, et al. Peripheral T-cell lymphomas. Clinico-pathologic study of 168 cases diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol* 1997;8(6):583-92.
25. Arrowsmith ER, Macon WR, Kinney MC, Stein RS, Goodman SA, Morgan DS, et al. Peripheral T-cell lymphomas: clinical features and prognostic factors of 92 cases defined by the revised European American lymphoma classification. *Leuk Lymphoma* 2003;44(2):241-9.
26. Ansell SM, Habermann TM, Kurtin PJ, Witzig TE, Chen MG, Li CY, et al. Predictive capacity of the International Prognostic Factor Index in patients with peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2296-301.



27. Hastrup N, Ralfkiaer E, Pallesen G. Aberrant phenotypes in peripheral T cell lymphomas. *J Clin Pathol* 1989;42(4):398-402.
28. Kojima H, Hasegawa Y, Suzukawa K, Mukai HY, Kaneko S, Kobayashi T, et al. Clinicopathological features and prognostic factors of Japanese patients with "peripheral T-cell lymphoma, unspecified" diagnosed according to the WHO classification. *Leuk Res* 2004;28(12):1287-92.
29. Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985;66(4):848-58.
30. Rimokh R, Magaud JP, Berger F, Samarut J, Coiffier B, Germain D, et al. A translocation involving a specific breakpoint (q35) on chromosome 5 is characteristic of anaplastic large cell lymphoma ('Ki-1 lymphoma'). *Br J Haematol* 1989;71(1):31-6.

31. Kaneko Y, Frizzera G, Edamura S, Maseki N, Sakurai M, Komada Y, et al. A novel translocation, t(2;5)(p23;q35), in childhood phagocytic large T-cell lymphoma mimicking malignant histiocytosis. *Blood* 1989;73(3):806-13.
32. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* 1994;263(5151):1281-4.
33. Bischof D, Pulford K, Mason DY, Morris SW. Role of the nucleophosmin (NPM) portion of the non-Hodgkin's lymphoma-associated NPM-anaplastic lymphoma kinase fusion protein in oncogenesis. *Mol Cell Biol* 1997;17(4):2312-25.
34. Bai RY, Dieter P, Peschel C, Morris SW, Duyster J. Nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase of large-cell anaplastic lymphoma is a constitutively active tyrosine kinase that utilizes phospholipase C-gamma to mediate its mitogenicity. *Mol Cell Biol* 1998;18(12):6951-61.
35. Fujimoto J, Shiota M, Iwahara T, Seki N, Satoh H, Mori S, et al. Characterization of the transforming activity

of p80, a hyperphosphorylated protein in a Ki-1 lymphoma cell line with chromosomal translocation t(2;5). Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93(9):4181-6.

36. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, Chhanabhai M, Skinnider BF, Greiner TC, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. Blood 1999;93(11):3913-21.

37. Nakamura S, Shiota M, Nakagawa A, Yatabe Y, Kojima M, Motoori T, et al. Anaplastic large cell lymphoma: a distinct molecular pathologic entity: a reappraisal with special reference to p80(NPM/ALK) expression. Am J Surg Pathol 1997;21(12):1420-32.

38. Shiota M, Nakamura S, Ichinohasama R, Abe M, Akagi T, Takeshita M, et al. Anaplastic large cell lymphomas expressing the novel chimeric protein p80NPM/ALK: a distinct clinicopathologic entity. Blood 1995;86(5):1954-60.

39. Falini B, Pileri S, Zinzani PL, Carbone A, Zagonel V, Wolf-Peeters C, et al. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. Blood 1999;93(8):2697-706.

40. Cataldo KA, Jalal SM, Law ME, Ansell SM, Inwards DJ, Fine M, et al. Detection of t(2;5) in anaplastic large cell lymphoma: comparison of immunohistochemical studies, FISH, and RT-PCR in paraffin-embedded tissue. *Am J Surg Pathol* 1999;23(11):1386-92.
41. Jaffe ES. Anaplastic large cell lymphoma: the shifting sands of diagnostic hematopathology. *Mod Pathol* 2001;14(3):219-28.
42. ten Berge RL, Meijer CJ, Dukers DF, Kummer JA, Bladergroen BA, Vos W, et al. Expression levels of apoptosis-related proteins predict clinical outcome in anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2002;99(12):4540-6.
43. Suzuki R, Kagami Y, Takeuchi K, Kami M, Okamoto M, Ichinohasama R, et al. Prognostic significance of CD56 expression for ALK-positive and ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma of T/null cell phenotype. *Blood* 2000;96(9):2993-3000.
44. Tilly H, Gaulard P, Lepage E, Dumontet C, Diebold J, Plantier I, et al. Primary anaplastic large-cell lymphoma in adults: clinical presentation, immunophenotype, and outcome. *Blood* 1997;90(9):3727-34.

45. Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M, Zaccaria A, Ronconi F, Cantonetti M, et al. Anaplastic large cell lymphoma Hodgkin's-like: a randomized trial of ABVD versus MACOP-B with and without radiation therapy. *Blood* 1998;92(3):790-4.
46. Traverse-Glehen A, Pittaluga S, Gaulard P, Sorbara L, Alonso MA, Raffeld M, et al. Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(11):1411-21.
47. DeCoteau JF, Butmarc JR, Kinney MC, Kadin ME. The t(2;5) chromosomal translocation is not a common feature of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: comparison with anaplastic large-cell lymphoma of nodal origin. *Blood* 1996;87(8):3437-41.
48. Beljaards RC, Meijer CJ, Scheffer E, Toonstra J, van Vloten WA, van der Putte SC, et al. Prognostic significance of CD30 (Ki-1/Ber-H2) expression in primary cutaneous large-cell lymphomas of T-cell origin. A clinicopathologic and immunohistochemical study in 20 patients. *Am J Pathol* 1989;135(6):1169-78.

49. Willemze R, Beljaards RC. Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(6):973-80.
50. Paulli M, Berti E, Rosso R, Boveri E, Kindl S, Klersy C, et al. CD30/Ki-1-positive lymphoproliferative disorders of the skin--clinicopathologic correlation and statistical analysis of 86 cases: a multicentric study from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Clin Oncol* 1995;13(6):1343-54.
51. Kadin ME, Sako D, Berliner N, Franklin W, Woda B, Borowitz M, et al. Childhood Ki-1 lymphoma presenting with skin lesions and peripheral lymphadenopathy. *Blood* 1986;68(5):1042-9.
52. Steinberg AD, Seldin MF, Jaffe ES, Smith HR, Klinman DM, Krieg AM, et al. NIH conference. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Ann Intern Med* 1988;108(4):575-84.

53. Siegert W, Nerl C, Agthe A, Engelhard M, Brittinger G, Tiemann M, et al. Angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD)-type T-cell lymphoma: prognostic impact of clinical observations and laboratory findings at presentation. The Kiel Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 1995;6(7):659-64.
54. Frizzera G, Moran EM, Rappaport H. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Lancet* 1974;1(7866):1070-3.
55. Lukes RJ, Tindle BH. Immunoblastic lymphadenopathy. A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1975;292(1):1-8.
56. Weiss LM, Strickler JG, Dorfman RF, Horning SJ, Warnke RA, Sklar J. Clonal T-cell populations in angioimmunoblastic lymphadenopathy and angioimmunoblastic lymphadenopathy-like lymphoma. *Am J Pathol* 1986;122(3):392-7.
57. Lipford EH, Smith HR, Pittaluga S, Jaffe ES, Steinberg AD, Cossman J. Clonality of angioimmunoblastic lymphadenopathy and implications for its evolution to malignant lymphoma. *J Clin Invest* 1987;79(2):637-42.

58. Kawano R, Ohshima K, Wakamatsu S, Suzumiya J, Kikuchi M, Tamura K. Epstein-Barr virus genome level, T-cell clonality and the prognosis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Haematologica* 2005;90(9):1192-6.
59. Weiss LM, Jaffe ES, Liu XF, Chen YY, Shibata D, Medeiros LJ. Detection and localization of Epstein-Barr viral genomes in angioimmunoblastic lymphadenopathy and angioimmunoblastic lymphadenopathy-like lymphoma. *Blood* 1992;79(7):1789-95.
60. Yuan CM, Vergilio JA, Zhao XF, Smith TK, Harris NL, Bagg A. CD10 and BCL6 expression in the diagnosis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: utility of detecting CD10+ T cells by flow cytometry. *Hum Pathol* 2005;36(7):784-91.
61. Attygalle A, Al-Jehani R, Diss TC, Munson P, Liu H, Du MQ, et al. Neoplastic T cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma express CD10. *Blood* 2002;99(2):627-33.
62. Siegert W, Agthe A, Griesser H, Schwerdtfeger R, Brittinger G, Engelhard M, et al. Treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD)-type T-cell lymphoma using prednisone with or without the



COPBLAM/IMVP-16 regimen. A multicenter study. Kiel Lymphoma Study Group. *Ann Intern Med* 1992;117(5):364-70.

63. Siegert W, Nerl C, Meuthen I, Zahn T, Brack N, Lennert K, et al. Recombinant human interferon-alpha in the treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy: results in 12 patients. *Leukemia* 1991;5(10):892-5.

64. Strupp C, Aivado M, Germing U, Gattermann N, Haas R. Angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD) may respond to thalidomide treatment: two case reports. *Leuk Lymphoma* 2002;43(1):133-7.

65. Murayama T, Imoto S, Takahashi T, Ito M, Matozaki S, Nakagawa T. Successful treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia with cyclosporin A. *Cancer* 1992;69(10):2567-70.

66. Yamamura M, Honda M, Yamada Y, Itoyama T, Sohda H, Yubashi T, et al. Increased levels of interleukin-6 (IL-6) in serum and spontaneous in vitro production of IL-6 by lymph node mononuclear cells of patients with angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia

(AILD), and clinical effectiveness of cyclosporin A. *Leukemia* 1996;10(9):1504-8.

67. Takemori N, Kodaira J, Toyoshima N, Sato T, Sakurai H, Akakura N, et al. Successful treatment of immunoblastic lymphadenopathy-like T-cell lymphoma with cyclosporin A. *Leuk Lymphoma* 1999;35(3-4):389-95.

68. Pautier P, Devidas A, Delmer A, Dombret H, Sutton L, Zini JM, et al. Angioimmunoblastic-like T-cell non Hodgkin's lymphoma: outcome after chemotherapy in 33 patients and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 1999;32(5-6):545-52.

69. Lindahl J, Kimby E, Bjorkstrand B, Christensson B, Hellstrom-Lindberg E. High-dose chemotherapy and APSCT as a potential cure for relapsing hemolyzing AILD. *Leuk Res* 2001;25(3):267-70.

70. Schetelig J, Fetscher S, Reichle A, Berdel WE, Beguin Y, Brunet S, et al. Long-term disease-free survival in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2003;88(11):1272-8.

71. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, Arranz R, Gandarillas M, Leon A, et al. Prolonged survival of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: the GELTAMO experience. *Eur J Haematol* 2007;78(4):290-6.
72. Arnulf B, Copie-Bergman C, Delfau-Larue MH, Lavergne-Slove A, Bosq J, Wechsler J, et al. Nonhepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma: a subset of cytotoxic lymphomas with mucosal or skin localization. *Blood* 1998;91(5):1723-31.
73. Li T, Zhang B, Ye Y, Yin H. Immunohistochemical and genetic analysis of Chinese nasal natural killer/T-cell lymphomas. *Hum Pathol* 2006;37(1):54-60.
74. Cheung MM, Chan JK, Lau WH, Foo W, Chan PT, Ng CS, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol* 1998;16(1):70-7.
75. Au WY, Ma SY, Chim CS, Choy C, Loong F, Lie AK, et al. 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. *Ann Oncol* 2005;16(2):206-14.

76. Arber DA, Weiss LM, Albuja PF, Chen YY, Jaffe ES. Nasal lymphomas in Peru. High incidence of T-cell immunophenotype and Epstein-Barr virus infection. *Am J Surg Pathol* 1993;17(4):392-9.

77. Borisch B, Hennig I, Laeng RH, Waelti ER, Kraft R, Laissue J. Association of the subtype 2 of the Epstein-Barr virus with T-cell non-Hodgkin's lymphoma of the midline granuloma type. *Blood* 1993;82(3):858-64.

78. Jaffe ES, Chan JK, Su IJ, Frizzera G, Mori S, Feller AC, et al. Report of the Workshop on Nasal and Related Extranodal Angiocentric T/Natural Killer Cell Lymphomas. Definitions, differential diagnosis, and epidemiology. *Am J Surg Pathol* 1996;20(1):103-11.

79. Ko YH, Ree HJ, Kim WS, Choi WH, Moon WS, Kim SW. Clinicopathologic and genotypic study of extranodal nasal-type natural killer/T-cell lymphoma and natural killer

precursor lymphoma among Koreans. *Cancer* 2000;89(10):2106-16.

80. Kanavaros P, Lescs MC, Briere J, Divine M, Galateau F, Joab I, et al. Nasal T-cell lymphoma: a clinicopathologic entity associated with peculiar phenotype and with Epstein-Barr virus. *Blood* 1993;81(10):2688-95.

81. Kuo TT, Shih LY, Tsang NM. Nasal NK/T cell lymphoma in Taiwan: a clinicopathologic study of 22 cases, with analysis of histologic subtypes, Epstein-Barr virus LMP-1 gene association, and treatment modalities. *Int J Surg Pathol* 2004;12(4):375-87.

82. Suzuki K, Ohshima K, Karube K, Suzumiya J, Ohga S, Ishihara S, et al. Clinicopathological states of Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative disorders (severe chronic active EBV infection) of children and young adults. *Int J Oncol* 2004;24(5):1165-74.

83. Zhang B, Zong Y, He J, Zhong B, Lin S. Primary nasopharyngeal non-Hodgkin lymphoma and its relationship with Epstein-Barr virus infection. *Chin Med J (Engl)* 2003;116(6):913-7.

84. Yachie A, Kanegane H, Kasahara Y. Epstein-Barr virus-associated T-/natural killer cell lymphoproliferative diseases. *Semin Hematol* 2003;40(2):124-32.
85. Ko YH, Cho EY, Kim JE, Lee SS, Huh JR, Chang HK, et al. NK and NK-like T-cell lymphoma in extranasal sites: a comparative clinicopathological study according to site and EBV status. *Histopathology* 2004;44(5):480-9.
86. Chan JK, Sin VC, Wong KF, Ng CS, Tsang WY, Chan CH, et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997;89(12):4501-13.
87. Oyoshi MK, Nagata H, Kimura N, Zhang Y, Demachi A, Hara T, et al. Preferential expansion of Vgamma9-JgammaP/Vdelta2-Jdelta3 gammadelta T cells in nasal T-cell lymphoma and chronic active Epstein-Barr virus infection. *Am J Pathol* 2003;162(5):1629-38.
88. Quintanilla-Martinez L, Franklin JL, Guerrero I, Krenacs L, Naresh KN, Rama-Rao C, et al. Histological and immunophenotypic profile of nasal NK/T cell

lymphomas from Peru: high prevalence of p53 overexpression. *Hum Pathol* 1999;30(7):849-55.

89. Hoshida Y, Hongyo T, Nakatsuka S, Nishiu M, Takakuwa T, Tomita Y, et al. Gene mutations in lymphoproliferative disorders of T and NK/T cell phenotypes developing in renal transplant patients. *Lab Invest* 2002;82(3):257-64.

90. Sakajiri S, Kawamata N, Egashira M, Mori K, Oshimi K. Molecular analysis of tumor suppressor genes, Rb, p53, p16INK4A, p15INK4B and p14ARF in natural killer cell neoplasms. *Jpn J Cancer Res* 2001;92(10):1048-56.

91. Siu LL, Wong KF, Chan JK, Kwong YL. Comparative genomic hybridization analysis of natural killer cell lymphoma/leukemia. Recognition of consistent patterns of genetic alterations. *Am J Pathol* 1999;155(5):1419-25.

92. Kim GE, Cho JH, Yang WI, Chung EJ, Suh CO, Park KR, et al. Angiocentric lymphoma of the head and neck: patterns of systemic failure after radiation treatment. *J Clin Oncol* 2000;18(1):54-63.

93. Li CC, Tien HF, Tang JL, Yao M, Chen YC, Su IJ, et al. Treatment outcome and pattern of failure in 77 patients with sinonasal natural killer/T-cell or T-cell lymphoma. *Cancer* 2004;100(2):366-75.
94. Liang R, Todd D, Chan TK, Chiu E, Lie A, Kwong YL, et al. Treatment outcome and prognostic factors for primary nasal lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;13(3):666-70.
95. Rodriguez J, Romaguera JE, Manning J, Ordonez N, Ha C, Ravandi F, et al. Nasal-type T/NK lymphomas: a clinicopathologic study of 13 cases. *Leuk Lymphoma* 2000;39(1-2):139-44.
96. Kim HJ, Bang SM, Lee J, Kwon HC, Suh C, Lee JH, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in extranodal NK/T-cell lymphoma: a retrospective comparison with non-transplantation cases. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(9):819-24.
97. Cho HI, Hong YS, Lee MA, Kim EK, Yoon SH, Kim CC, et al. Adoptive transfer of Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T-lymphocytes for the treatment of angiocentric lymphomas. *Int J Hematol* 2006;83(1):66-73.



98. 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):561-7.
99. Okamura T, Kishimoto T, Inoue M, Honda M, Yamashita N, Wakiguchi H, et al. Unrelated bone marrow transplantation for Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative disease. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(2):105-11.
100. Isaacson PG, O'Connor NT, Spencer J, Bevan DH, Connolly CE, Kirkham N, et al. Malignant histiocytosis of the intestine: a T-cell lymphoma. *Lancet* 1985;2(8457):688-91.
101. Chott A, Dragosics B, Radaszkiewicz T. Peripheral T-cell lymphomas of the intestine. *Am J Pathol* 1992;141(6):1361-71.
102. Gale J, Simmonds PD, Mead GM, Sweetenham JW, Wright DH. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol* 2000;18(4):795-803.

103. Gallamini A, Carbone A, Lista P, Cavallero G, Reato G, Fruttero A, et al. Intestinal T-cell lymphoma with massive tissue and blood eosinophilia mediated by IL-5. *Leuk Lymphoma* 1995;17(1-2):155-61.
104. Koch P, del Valle F, Berdel WE, Willich NA, Reers B, Hiddemann W, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma--results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001;19(18):3874-83.
105. Daum S, Ullrich R, Heise W, Dederke B, Foss HD, Stein H, et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2740-6.
106. Kumar S, Krenacs L, Medeiros J, Elenitoba-Johnson KS, Greiner TC, Sorbara L, et al. Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma is a tumor of cytotoxic T lymphocytes. *Hum Pathol* 1998;29(4):397-403.

107. Gonzalez CL, Medeiros LJ, Brazier RM, Jaffe ES. T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue. A clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome. *Am J Surg Pathol* 1991;15(1):17-27.
108. Salhany KE, Macon WR, Choi JK, Elenitsas R, Lessin SR, Felgar RE, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic analysis of alpha/beta and gamma/delta subtypes. *Am J Surg Pathol* 1998;22(7):881-93.
109. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105(10):3768-85.
110. Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, Sorbara L, Raffeld M, Steinberg SM, et al. Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2003;101(9):3407-12.
111. Mukai HY, Okoshi Y, Shimizu S, Katsura Y, Takei N, Hasegawa Y, et al. Successful treatment of a patient with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with high-

dose chemotherapy and total body irradiation. *Eur J Haematol* 2003;70(6):413-6.

112. Cooke CB, Krenacs L, Stetler-Stevenson M, Greiner TC, Raffeld M, Kingma DW, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity of cytotoxic gamma delta T-cell origin. *Blood* 1996;88(11):4265-74.

113. Farcet JP, Gaulard P, Marolleau JP, Le Couedic JP, Henni T, Gourdin MF, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: sinusal/sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell receptor gamma delta. *Blood* 1990;75(11):2213-9.

114. Gaulard P, Bourquelot P, Kanavaros P, Haioun C, Le Couedic JP, Divine M, et al. Expression of the alpha/beta and gamma/delta T-cell receptors in 57 cases of peripheral T-cell lymphomas. Identification of a subset of gamma/delta T-cell lymphomas. *Am J Pathol* 1990;137(3):617-28.

115. Wang CC, Tien HF, Lin MT, Su IJ, Wang CH, Chuang SM, et al. Consistent presence of isochromosome 7q in hepatosplenic T gamma/delta lymphoma: a new

cytogenetic-clinicopathologic entity. *Genes Chromosomes Cancer* 1995;12(3):161-4.

116. Jonveaux P, Daniel MT, Martel V, Maarek O, Berger R. Isochromosome 7q and trisomy 8 are consistent primary, non-random chromosomal abnormalities associated with hepatosplenic T gamma/delta lymphoma. *Leukemia* 1996;10(9):1453-5.

117. Wlodarska I, Martin-Garcia N, Achten R, De Wolf-Peeters C, Pauwels P, Tulliez M, et al. Fluorescence in situ hybridization study of chromosome 7 aberrations in hepatosplenic T-cell lymphoma: isochromosome 7q as a common abnormality accumulating in forms with features of cytologic progression. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;33(3):243-51.

118. Wu H, Wasik MA, Przybylski G, Finan J, Haynes B, Moore H, et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma as a late-onset posttransplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients. *Am J Clin Pathol* 2000;113(4):487-96.

119. Navarro JT, Ribera JM, Mate JL, Granada I, Junca J, Batlle M, et al. Hepatosplenic T-gammadelta lymphoma

in a patient with Crohn's disease treated with azathioprine.

Leuk Lymphoma 2003;44(3):531-3.

120. Weidmann E. Hepatosplenic T cell lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990. Leukemia 2000;14(6):991-7.

121. Belhadj K, Reyes F, Farcet JP, Tilly H, Bastard C, Angonin R, et al. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. Blood 2003;102(13):4261-9.

122. Lippman SM, Miller TP, Spier CM, Slymen DJ, Grogan TM. The prognostic significance of the immunotype in diffuse large-cell lymphoma: a comparative study of the T-cell and B-cell phenotype. Blood 1988;72(2):436-41.

123. Armitage JO, Vose JM, Linder J, Weisenburger D, Harrington D, Casey J, et al. Clinical significance of immunophenotype in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 1989;7(12):1783-90.

124. Coiffier B, Brousse N, Peuchmaur M, Berger F, Gisselbrecht C, Bryon PA, et al. 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 Agressives). *Ann Oncol* 1990;1(1):45-50.
125. Armitage JO, Greer JP, Levine AM, Weisenburger DD, Formenti SC, Bast M, et al. Peripheral T-cell lymphoma. *Cancer* 1989;63(1):158-63.
126. Lee SS, Cho KJ, Kim CW, Kang YK. Clinicopathological analysis of 501 non-Hodgkin's lymphomas in Korea according to the revised European-American classification of lymphoid neoplasms. *Histopathology* 1999;35(4):345-54.
127. Kim K, Kim WS, Jung CW, Im YH, Kang WK, Lee MH, et al. Clinical features of peripheral T-cell lymphomas in 78 patients diagnosed according to the Revised European-American lymphoma (REAL) classification. *Eur J Cancer* 2002;38(1):75-81.

128. Cossman J, Jaffe ES, Fisher RI. Immunologic phenotypes of diffuse, aggressive, non-Hodgkin's lymphomas. Correlation with clinical features. *Cancer* 1984;54(7):1310-7.
129. Cheng AL, Chen YC, Wang CH, Su IJ, Hsieh HC, Chang JY, et al. Direct comparisons of peripheral T-cell lymphoma with diffuse B-cell lymphoma of comparable histological grades--should peripheral T-cell lymphoma be considered separately? *J Clin Oncol* 1989;7(6):725-31.
130. Kwak LW, Wilson M, Weiss LM, Doggett R, Dorfman RF, Warnke RA, et al. Similar outcome of treatment of B-cell and T-cell diffuse large-cell lymphomas: the Stanford experience. *J Clin Oncol* 1991;9(8):1426-31.
131. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329(14):987-94.
132. Asano N, Suzuki R, Kagami Y, Ishida F, Kitamura K, Fukutani H, et al. Clinicopathologic and prognostic significance of cytotoxic molecule expression in nodal



peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Am J Surg Pathol* 2005;29(10):1284-93.

133. Weng AP, Shahsafaei A, Dorfman DM. CXCR4/CD184 immunoreactivity in T-cell non-Hodgkin lymphomas with an overall Th1- Th2+ immunophenotype. *Am J Clin Pathol* 2003;119(3):424-30.

134. Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, Takatsuka Y, Komatsu H, Iida S, et al. CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Clin Cancer Res* 2004;10(16):5494-500.

135. Ohshima K, Karube K, Kawano R, Tsuchiya T, Suefuji H, Yamaguchi T, et al. Classification of distinct subtypes of peripheral T-cell lymphoma unspecified, identified by chemokine and chemokine receptor expression: Analysis of prognosis. *Int J Oncol* 2004;25(3):605-13.

136. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* 2004;4(10):757-68.

137. Anagnostopoulos I, Hummel M, Finn T, Tiemann M, Korbjuhn P, Dimmler C, et al. Heterogeneous Epstein-Barr virus infection patterns in peripheral T-cell lymphoma of angioimmunoblastic lymphadenopathy type. *Blood* 1992;80(7):1804-12.
138. Dupuis J, Emile JF, Mounier N, Gisselbrecht C, Martin-Garcia N, Petrella T, et al. Prognostic significance of Epstein-Barr virus in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified: A Goupe d' Eude des Lmphomes de l' Adulte (GELA) study. *Blood* 2006.
139. Hirose Y, Masaki Y, Sawaki T, Shimoyama K, Karasawa H, Kawabata H, et al. Association of Epstein-Barr virus with human immunodeficiency virus-negative peripheral T-cell lymphomas in Japan. *Eur J Haematol* 2006;76(2):109-18.
140. Kim D, Ko Y, Suh Y, Koo H, Huh J, Lee W. Characteristics of Epstein-Barr virus associated childhood non-Hodgkin's lymphoma in the Republic of Korea. *Virchows Arch* 2005;447(3):593-6.
141. Sonnen R, Schmidt WP, Muller-Hermelink HK, Schmitz N. The International Prognostic Index determines

the outcome of patients with nodal mature T-cell lymphomas. *Br J Haematol* 2005;129(3):366-72.

142. Rodriguez J, Cabanillas F, McLaughlin P, Swan F, Rodriguez M, Hagemester F, et al. A proposal for a simple staging system for intermediate grade lymphoma and immunoblastic lymphoma based on the 'tumor score'. *Ann Oncol* 1992;3(9):711-7.

143. Lee HK, Wilder RB, Jones D, Ha CS, Pro B, Rodriguez MA, et al. Outcomes using doxorubicin-based chemotherapy with or without radiotherapy for early-stage peripheral T-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2002;43(9):1769-75.

144. Escalon MP, Liu NS, Yang Y, Hess M, Walker PL, Smith TL, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2005;103(10):2091-8.

145. 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):2474-9.

146. Went P, Agostinelli C, Gallamini A, Piccaluga PP, Ascani S, Sabbatini E, et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2472-9.
147. Pescarmona E, Pignoloni P, Puopolo M, Martelli M, Adesso M, Guglielmi C, et al. p53 over-expression identifies a subset of nodal peripheral T-cell lymphomas with a distinctive biological profile and poor clinical outcome. *J Pathol* 2001;195(3):361-6.
148. Lepretre S, Buchonnet G, Stamatoullas A, Lenain P, Duval C, d'Anjou J, et al. Chromosome abnormalities in peripheral T-cell lymphoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;117(1):71-9.
149. Rudiger T, Weisenburger DD, Anderson JR, Armitage JO, Diebold J, MacLennan KA, et al. Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 2002;13(1):140-9.
150. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a

single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol* 2004;15(10):1467-75.

151. Waits TM, Greco FA, Greer JP, Johnson DH, Wolff SN, Stein RS, et al. Effective therapy for poor-prognosis non-Hodgkin's lymphoma with 8 weeks of high-dose-intensity combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11(5):943-9.

152. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, Blanc M, Herbrecht R, Bosly A, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003;102(13):4284-9.

153. Kim JG, Sohn SK, Chae YS, Kim DH, Baek JH, Lee KB, et al. CHOP plus etoposide and gemcitabine (CHOP-EG) as front-line chemotherapy for patients with peripheral T cell lymphomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58(1):35-9.

154. Kurzrock R, Ravandi F. Purine analogues in advanced T-cell lymphoid malignancies. *Semin Hematol* 2006;43(2 Suppl 2):S27-34.

155. Vose J. International peripheral T-cell lymphoma (PTCL) clinical and pathologic review project: poor outcome by prognostic indices and lack of efficacy with anthracyclines. *Blood* 2005;106:811a.
156. Klimecki WT, Futscher BW, Grogan TM, Dalton WS. P-glycoprotein expression and function in circulating blood cells from normal volunteers. *Blood* 1994;83(9):2451-8.
157. Cummings FJ, Kim K, Neiman RS, Comis RL, Oken MM, Weitzman SA, et al. Phase II trial of pentostatin in refractory lymphomas and cutaneous T-cell disease. *J Clin Oncol* 1991;9(4):565-71.
158. Greiner D, Olsen EA, Petroni G. Pentostatin (2'-deoxycoformycin) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(6 Pt 1):950-5.
159. Ho AD, Suci S, Stryckmans P, De Cataldo F, Willemze R, Thaler J, et al. Pentostatin (Nipent) in T-cell malignancies. Leukemia Cooperative Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Semin Oncol* 2000;27(2 Suppl 5):52-7.
160. Kurzrock R. Pentostatin (Nipent) in T-cell lymphomas. *Semin Oncol* 2000;27(2 Suppl 5):64-6.

161. Iannitto E, Barbera V, Quintini G, Cirrincione S, Leone M. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma: complete response induced by treatment with pentostatin. *Br J Haematol* 2002;117(4):995-6.
162. Kurzrock R, Pilat S, Duvic M. Pentostatin therapy of T-cell lymphomas with cutaneous manifestations. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3117-21.
163. Kong LR, Samuelson E, Rosen ST, Roenigk HH, Jr., Tallman MS, Rademaker AW, et al. 2-Chlorodeoxyadenosine in cutaneous T-cell lymphoproliferative disorders. *Leuk Lymphoma* 1997;26(1-2):89-97.
164. Saven A, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E, Piro LD. 2-Chlorodeoxyadenosine: an active agent in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1992;80(3):587-92.
165. Kuzel TM, Hurria A, Samuelson E, Tallman MS, Roenigk HH, Jr., Rademaker AW, et al. Phase II trial of 2-chlorodeoxyadenosine for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1996;87(3):906-11.

166. Von Hoff DD, Dahlberg S, Hartstock RJ, Eyre HJ. Activity of fludarabine monophosphate in patients with advanced mycosis fungoides: a Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(16):1353-5.
167. Redman JR, Cabanillas F, Velasquez WS, McLaughlin P, Hagemester FB, Swan F, Jr., et al. Phase II trial of fludarabine phosphate in lymphoma: an effective new agent in low-grade lymphoma. *J Clin Oncol* 1992;10(5):790-4.
168. Hast R, Jacobsson B, Petrescu A, Hjalmar V. Successful treatment with fludarabine in two cases of angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Leuk Lymphoma* 1999;34(5-6):597-601.
169. Go RS, Gazelka H, Hogan JD, Wester SM. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: complete remission with fludarabine. *Ann Hematol* 2003;82(4):247-50.
170. Tsatalas C, Margaritis D, Pantelidou D, Spanudakis E, Kaloutsi V, Bourikas G. Treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy with



dysproteinemia-type T-cell lymphoma with fludarabine. *Acta Haematol* 2003;109(2):110.

171. Weidmann E, Boehrer S, Chow KU, Engels K, Harder L, Hinz T, et al. Treatment of aggressive, or progressing indolent peripheral T- and NK-cell neoplasias by combination of fludarabine, cyclophosphamide and doxorubicine. *Onkologie* 2001;24(2):162-4.

172. Rodriguez CO, Jr., Stellrecht CM, Gandhi V. Mechanisms for T-cell selective cytotoxicity of arabinosylguanine. *Blood* 2003;102(5):1842-8.

173. Gandhi V, Plunkett W, Rodriguez CO, Jr., Nowak BJ, Du M, Ayres M, et al. Compound GW506U78 in refractory hematologic malignancies: relationship between cellular pharmacokinetics and clinical response. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3607-15.

174. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, Bendandi M, Modugno G, Gherlinzoni F, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol* 2000;18(13):2603-6.

175. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Treatment of refractory T-cell malignancies using gemcitabine. *Br J Haematol* 2001;113(1):185-7.
176. Spencer A, Reed K, Arthur C. Pilot study of an outpatient-based approach for advanced lymphoma using vinorelbine, gemcitabine and filgrastim. *Intern Med J* 2007.
177. Arkenau HT, Chong G, Cunningham D, Watkins D, Sirohi B, Chau I, et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone for the treatment of patients with peripheral T-cell lymphoma: the Royal Marsden Hospital experience. *Haematologica* 2007;92(2):271-2.
178. Crump M, Shepherd L, Lin B. A randomized phase III study of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin as salvage chemotherapy followed by posttransplantation rituximab maintenance therapy versus observation for treatment of aggressive B-Cell and T-Cell non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2005;6(1):56-60.
179. Sakata K, Fuwa N, Kodaira T, Aratani K, Ikeda H, Takagi M, et al. Analyses of dose-response in radiotherapy for patients with mature T/NK-cell lymphomas according to

the WHO classification. *Radiother Oncol* 2006;79(2):179-84.

180. Li YX, Yao B, Jin J, Wang WH, Liu YP, Song YW, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24(1):181-9.

181. Philip T, Armitage JO, Spitzer G, Chauvin F, Jagannath S, Cahn JY, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1987;316(24):1493-8.

182. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333(23):1540-5.

183. Rodriguez J, Munsell M, Yazji S, Hagemester FB, Younes A, Andersson B, et al. Impact of high-dose chemotherapy on peripheral T-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2001;19(17):3766-70.

184. Kewalramani T, Nimer S, Zelenetz A, Hamlin P, Horwitz S, Qin J, et al. Similar outcomes for chemosensitive (CS) relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with autologous transplantation (ASCT). *Blood* 2002;100(11):646a.

185. Blystad AK, Enblad G, Kvaloy S, Berglund A, Delabie J, Holte H, et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(7):711-6.

186. Caballero MD, Perez-Simon JA, Iriondo A, Lahuerta JJ, Sierra J, Marin J, et al. High-dose therapy in diffuse large cell lymphoma: results and prognostic factors in 452 patients from the GEL-TAMO Spanish Cooperative Group. *Ann Oncol* 2003;14(1):140-51.

187. Vose JM, Peterson C, Bierman PJ, Weisenburger DD, Linder J, Harrington D, et al. Comparison of high-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for T-cell and B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1990;76(2):424-31.

188. Song KW, Mollee P, Keating A, Crump M. Autologous stem cell transplant for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: variable outcome according to pathological subtype. *Br J Haematol* 2003;120(6):978-85.
189. Jantunen E, Wiklund T, Juvonen E, Putkonen M, Lehtinen T, Kuittinen O, et al. Autologous stem cell transplantation in adult patients with peripheral T-cell lymphoma: a nation-wide survey. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(4):405-10.
190. Kewalramani T, Zelenetz AD, Teruya-Feldstein J, Hamlin P, Yahalom J, Horwitz S, et al. Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2006;134(2):202-7.
191. Smith SD, Bolwell BJ, Rybicki LA, Brown S, Dean R, Kalaycio M, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma using a uniform high-dose regimen. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(3):239-43.
192. Feyler S, Prince HM, Pearce R, Towilson K, Nivison-Smith I, Schey S, et al. 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(5):443-50.

193. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, Lahuerta JJ, Arranz R, Sureda A, et al. The adjusted International Prognostic Index and beta-2-microglobulin predict the outcome after autologous stem cell transplantation in relapsing/refractory peripheral T-cell lymphoma. *Haematologica* 2007;92(8):1067-74.

194. Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A, Marin 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):1768-75.

195. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, Arranz R, Leon A, Marin 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.

196. Reimer P, Schertlin T, Rudiger T, Geissinger E, Roth S, Kunzmann V, et al. Myeloablative

radiochemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: first results of a prospective multicenter study. *Hematol J* 2004;5(4):304-11.

197. Reimer P, Ruediger T, Weissinger F, Mueller-Hermelink HK, Engert A, Einsele H, et al. Different Outcome for Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma (AIL) and Peripheral T-Cell Lymphoma Unspecified (PTCL-U) Following Upfront Autologous Stem Cell Transplantation. *Blood* 2006;108:5431a.

198. d'Amore F. High-dose therapy and autologous stem cell transplant as first line treatment in peripheral T-cell lymphomas. *Ann Oncol* 2005;16:v15-v26.

199. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen G, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H, et al. Dose-Dense Induction Followed by Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) as 1st Line Treatment in Peripheral T-Cell Lymphomas (PTCL) - A Phase II Study of the Nordic Lymphoma Group (NLG). *Blood* 2006;108:401a.

200. Corradini P, Tarella C, Zallio F, Doderio A, Zanni M, Valagussa P, et al. Long-term follow-up of patients with

peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006;20(9):1533-8.

201. Mercadal S, Lopez-Guillermo A, Briones J, Xicoy B, Pedro C, Escoda L, et al. Is There a Role for Autologous Stem-Cell Transplantation (ASCT) in Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL)? Final Results of a Prospective Phase II Study from the GELCAB. *Blood* 2006;108:3070a.

202. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, Arranz R, Leon A, Marin J, et al. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from The Gel-Tamo Study Group. *European Journal of Haematology* 2007;in press.

203. Dearden CE, Matutes E, Cazin B, Tjonnfjord GE, Parreira A, Nomdedeu B, et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. *Blood* 2001;98(6):1721-6.

204. Keating MJ, Cazin B, Coutre S, Birhiray R, Kovacsovics T, Langer W, et al. Campath-1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at



least one prior chemotherapy regimen has failed. *J Clin Oncol* 2002;20(1):205-13.

205. Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Stahl E, Freden S, Juliusson G, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2003;101(11):4267-72.

206. Gutierrez A, Rodriguez J, Ramos R, Gines J, Sampol A, Galmes B, et al. Treatment with alemtuzumab in a case of refractory primary cutaneous CD30-negative CD8-positive cytotoxic large T-cell lymphoma. *European Journal of Haematology* 2004;72:377-8.

207. Dearden CE, Matutes E, Catovsky D. Alemtuzumab in T-cell malignancies. *Med Oncol* 2002;19 Suppl:S27-32.

208. Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, Lundin J, MacDonald AP, Repp R, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2004;103(8):2920-4.

209. Zinzani PL, Alinari L, Tani M, Fina M, Pileri S, Baccarani M. Preliminary observations of a phase II study

of reduced-dose alemtuzumab treatment in patients with pretreated T-cell lymphoma. *Haematologica* 2005;90(5):702-3.

210. Weidmann E, Hess G, Krause SW, Subklewe M, Kruse J, Soekler M, et al. A Phase II Immunochemotherapy Study with Alemtuzumab, Fludarabine, Cyclophosphamide, and Doxorubicin (Campath-FCD) in Peripheral T-Cell Lymphomas. *Blood* 2006;108:2721a.

211. Zhang M, Zhang Z, Garmestani K, Schultz J, Axworthy DB, Goldman CK, et al. Pretarget radiotherapy with an anti-CD25 antibody-streptavidin fusion protein was effective in therapy of leukemia/lymphoma xenografts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(4):1891-5.

212. Dang NH, Pro B, Hagemester FB, Samaniego F, Jones D, Samuels BI, et al. Phase II trial of denileukin diftitox for relapsed/refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2007;136(3):439-47.

213. Olsen E, Duvic M, Frankel A, Kim Y, Martin A, Vonderheid E, et al. Pivotal phase III trial of two dose

levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19(2):376-88.

214. Talpur R, Apisarnthanarax N, Ward S, Duvic M. Treatment of refractory peripheral T-cell lymphoma with denileukin diftitox (ONTAK). *Leuk Lymphoma* 2002;43(1):121-6.

215. Ansell SM, Horwitz SM, Engert A, Khan KD, Lin T, Strair R, et al. Phase I/II study of an anti-CD30 monoclonal antibody (MDX-060) in Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2764-9.

216. Casale DA, Bartlett NL, Hurd DD, Foss F, Pro B, Sokol L, et al. A Phase I Open Label Dose Escalation Study To Evaluate MEDI-507 in Patients with CD2-Positive T-Cell Lymphoma/Leukemia. *Blood* 2006;108:2727a.

217. Hagberg H, Pettersson M, Bjerner T, Enblad G. Treatment of a patient with a nodal peripheral T-cell lymphoma (angioimmunoblastic T-Cell lymphoma) with a human monoclonal antibody against the CD4 antigen (HuMax-CD4). *Med Oncol* 2005;22(2):191-4.

218. Kim YH, Duvic M, Obitz E, Gniadecki R, Iversen L, Osterborg A, et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2007;109(11):4655-62.
219. Ishida T, Ishii T, Inagaki A, Yano H, Kusumoto S, Ri M, et al. The CCR4 as a novel-specific molecular target for immunotherapy in Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2006;20(12):2162-8.
220. Zeng J, Muller-Berghaus J, Nguyen XD, Kluter H, Schonhaber H, Song M, et al. Identification of HLA class I dependent immunogenic peptides from clonotypic TCRbeta expressed in cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Cancer* 2006;119(10):2476-80.
221. Passoni L, Gallo B, Biganzoli E, Stefanoni R, Massimino M, Di Nicola M, et al. In vivo T-cell immune response against anaplastic lymphoma kinase in patients with anaplastic large cell lymphomas. *Haematologica* 2006;91(1):48-55.
222. Corradini P, Doderio A, Zallio F, Caracciolo D, Casini M, Bregni M, et al. 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(11):2172-6.

223. Grigg A. Graft versus T-cell-non-Hodgkin's lymphoma effect. *J Clin Oncol* 2005;23(9):2109-10; author reply 2110-1.

224. Molina A, Nademanee A, Arber DA, Forman SJ. Remission of refractory Sezary syndrome after bone marrow transplantation from a matched unrelated donor. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999;5(6):400-4.

225. Burt RK, Guitart J, Traynor A, Link C, Rosen S, Pandolfino T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced mycosis fungoides: evidence of a graft-versus-tumor effect. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(1):111-3.

226. Scarisbrick JJ, Child FJ, Clift A, Sabroe R, Whittaker SJ, Spittle M, et al. A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2001;144(5):1010-5.

227. Wulf GG, Hasenkamp J, Jung W, Chapuy B, Truemper L, Glass B. Reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation after salvage therapy integrating alemtuzumab for patients with relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(3):271-3.
228. Ichii M, Hatanaka K, Imakita M, Ueda Y, Kishino B, Tamaki T. Successful treatment of refractory subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from HLA-mismatched sibling donor. *Leuk Lymphoma* 2006;47(10):2250-2.
229. Sakai R, Fujisawa S, Fujimaki K, Kanamori H, Ishigatsubo Y. Long-term remission in a patient with hepatosplenic gammadelta T cell lymphoma after cord blood stem cell transplantation following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(5):537-8.
230. Cheng AL, Su IJ, Chen CC, Tien HF, Lay JD, Chen BR, et al. Use of retinoic acids in the treatment of peripheral T-cell lymphoma: a pilot study. *J Clin Oncol* 1994;12(6):1185-92.

231. Huang CL, Lin ZZ, Su IJ, Chao TY, Tien HF, Chang MC, et al. Combination of 13-cis retinoic acid and interferon-alpha in the treatment of recurrent or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2002;43(7):1415-20.
232. Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2456-71.
233. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3109-15.
234. Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N, Breuer-Mcham J, Duvic M. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(5):672-84.
235. Orlowski RZ, Voorhees PM, Garcia RA, Hall MD, Kudrik FJ, Allred T, et al. Phase 1 trial of the proteasome

inhibitor bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood* 2005;105(8):3058-65.

236. Tsai DE, Aqui NA, Vogl DT, Bloom RD, Schuster SJ, Nasta SD, et al. Successful treatment of T-cell post-transplant lymphoproliferative disorder with the retinoid analog bexarotene. *Am J Transplant* 2005;5(8):2070-3.

237. Nasr R, El-Sabban ME, Karam JA, Dbaibo G, Kfoury Y, Arnulf B, et al. Efficacy and mechanism of action of the proteasome inhibitor PS-341 in T-cell lymphomas and HTLV-I associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Oncogene* 2005;24(3):419-30.

238. Piekarz RL, Robey RW, Zhan Z, Kayastha G, Sayah A, Abdeldaim AH, et al. T-cell lymphoma as a model for the use of histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: impact of depsipeptide on molecular markers, therapeutic targets, and mechanisms of resistance. *Blood* 2004;103(12):4636-43.

239. Piekarz RL, Frye R, Turner M, Wright J, Leonard J, Allen S, et al. Responses and molecular markers in patients with peripheral T-cell lymphoma treated on a



phase II trial of depsipeptide, FK228. Proc ASCO 2005;23:3061a.

240. Piekarz RL, Frye R, Wright J, Figg W, Allen S, Kirschbaum M, et al. Update of the NCI multiinstitutional phase II trial of romidepsin, FK228, for patients with cutaneous or peripheral T-cell lymphoma. Proc ASCO 2007;25:8027a.

241. Rodriguez J, Caballero D, Gutierrez A, Marin J, Arranz R, Lahuerta J, et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL): the Spanish Lymphoma Cooperative Group (GEL-TAMO) experience. Ann Oncol 2005;16:v56.

242. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958;53:457-481.

243. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. Br J Cancer 1977;35(1):1-39.

244. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc* 1972;34:187.
245. ten Berge RL, de Bruin PC, Oudejans JJ, Ossenkuppele GJ, van der Valk P, Meijer CJ. ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma demonstrates similar poor prognosis to peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Histopathology* 2003;43(5):462-9.
246. Rodriguez J, Caballero MD, Solano C, Lahuerta JJ, Arranz R, Sureda A, et al. High-dose chemotherapy (HDC) and autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(Supplement 1):P668.
247. Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A, Gandarillas M, Sierra J, Lopez-Guillermo A, et al. High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy. The GEL-TAMO experience. *Haematologica* 2003;88:1372-1377.

248. Nademanee A, Molina A, O'Donnell MR, Dagens A, Snyder DS, Parker P, et al. Results of high-dose therapy and autologous bone marrow/stem cell transplantation during remission in poor-risk intermediate- and high-grade lymphoma: international index high and high-intermediate risk group. *Blood* 1997;90(10):3844-52.
249. Nademanee A, Forman SJ. Role of hematopoietic stem cell transplantation for advanced-stage diffuse large cell B-cell lymphoma-B. *Semin Hematol* 2006;43(4):240-50.
250. Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, Lazarus HM, Bolwell BJ, Freytes CO, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2001;19(2):406-13.
251. Hagberg H, Killander A, Simonsson B. Serum beta 2-microglobulin in malignant lymphoma. *Cancer* 1983;51(12):2220-5.
252. Swan F, Jr., Velasquez WS, Tucker S, Redman JR, Rodriguez MA, McLaughlin P, et al. A new serologic

staging system for large-cell lymphomas based on initial beta 2-microglobulin and lactate dehydrogenase levels. *J Clin Oncol* 1989;7(10):1518-27.

253. Mounier N, Gisselbrecht C, Briere J, Haioun C, Feugier P, Offner F, et al. Prognostic factors in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated by front-line autotransplantation after complete remission: a cohort study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2826-34.