

El desafío en el diagnóstico correcto de los linfomas T periféricos: a propósito de un caso

The challenge in the correct diagnosis of peripheral T lymphomas: About a case

Bullorsky L¹, Sernaque MC¹, Stemmelin G¹, Méndez J², Vigovich F², Busnelli G³, Maurette R³, García A⁴, Fausti C⁴, Gutiérrez V⁵, Bruetman J⁵

¹Servicio de Hematología, ²Servicio Anatomía Patológica, ³Servicio Cirugía General, ⁴Servicio Diagnóstico por Imágenes, ⁵Servicio Clínica Médica, Resumen del Hospital Británico

laurabullo@hotmail.com

Fecha recepción: 19/11/2018

Fecha aprobación: 23/11/2018



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 22 n° 3: 305-314

Septiembre - Diciembre 2018

Palabras claves: linfomas T periféricos, linfoma T NOS, linfoma T hepato-esplénico, trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TAMO), CHOP, CHOEP, trasplante alogénico de médula ósea (TALLO).

Keywords: peripheral T cell lymphoma, T cell lymphoma NOS, hepato-splenic T cell lymphoma, autologous stem cell transplantation, CHOP, CHOEP, allogeneic stem cell transplantation.

Los linfomas T periféricos (LTP) constituyen un grupo heterogéneo de patologías agresivas, poco frecuentes y de mal pronóstico. Pueden presentar manifestaciones clínicas, epidemiología e histología similares, por lo que el diagnóstico correcto tiene implicancias en la evolución y en el tratamiento.

Se presenta un paciente con hepato-esplenomegalia, pancitopenia leve, hipercalcemia, síntomas B y ausencia de adenopatías, cuyo diagnóstico resultó un desafío. El pronóstico de los LTP es desfavorable, a excepción del Linfoma anaplásico células grandes (LACG) ALK+. El tratamiento de 1ª línea continúa siendo el CHOP, con el agregado de etopósido en algunos pacientes. Todos los LTP se beneficiarían con

consolidaciones con altas dosis de quimioterapia seguidas de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TAMO) en 1ª RC; en LACG ALK+ no se utiliza por los buenos resultados sin éste. El TAMO demuestra mejores resultados cuanto mayor es la respuesta a la inducción y no estaría indicado en pacientes con quimio-resistencia. Se debe considerar al paciente recaído post TAMO o refractario como candidato a trasplante alogénico de médula ósea. En algunas patologías (leucemia linfoma T del adulto y en el Linfoma Hepato-esplénico (HSTCL) podría indicarse en 1ra RC, y con el uso de regímenes condicionantes de intensidad reducida se podría ampliar el número de candidatos por su menor toxicidad.

Caso clínico

Paciente masculino de 61 años, sin antecedentes clínicos de relevancia que ingresa derivado desde Trelew al Servicio de Emergencia del Hospital Británico por astenia, adinamia y pérdida de 10 kg de peso en los últimos 2 meses. Había sido evaluado en Chubut 15 días previos a la derivación por anemia y esplenomegalia, por lo que le fueron realizados numerosos estudios, entre ellos punción biopsia de médula ósea que fue informada como normal.

Al examen físico de ingreso se constata esplenomegalia no dolorosa a 4 centímetros por debajo del reborde costal, como único hallazgo significativo. No presenta adenopatías periféricas ni lesiones cutáneas.

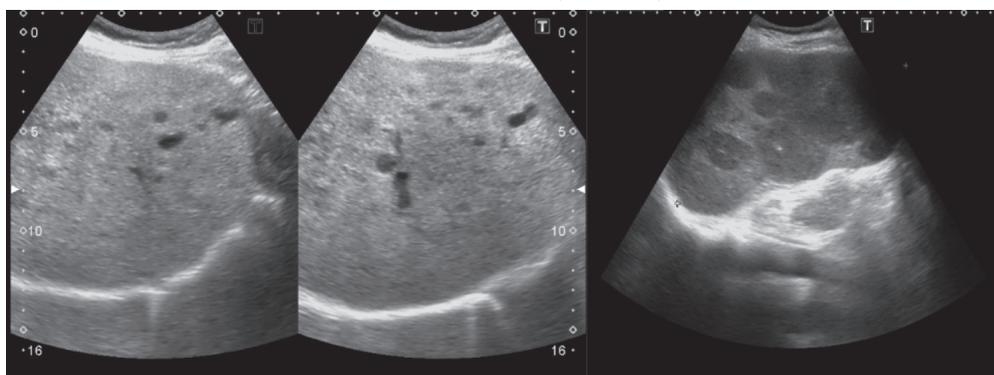
Laboratorio al ingreso: hematocrito: 33%, glóbulos blancos: $5.000/\text{mm}^3$ (fórmula leucocitaria conservada), plaquetas: $112.000/\text{mm}^3$, LDH: 187 mg/dl (valor normal: 125-220 mg/dl), GOT: 53 mg/dl, GPT: 36 mg/dl, bilirrubina total: 2,4 mg/dl, bilirrubina directa: 1,2 mg/dl, calcio total: 12,3 mg/dl (valor

normal: 8,8-10,0 mg/dl), serologías virales: HIV: no reactivo, hepatitis B y C: no reactivos, HTLV 1: no reactivo, resto de serologías virales: no reactivas. Ferritina: 2400 ng/ml, ferremia: 38 mcg/dl, TIBC: 240 mcg/dl, saturación de transferrina: 16%.

Se realiza frotis de sangre periférica. Serie roja: anisocitosis leve, no se observan dacriocitos ni esquistocitos. Serie blanca: leucocitos estimados en $5.000/\text{mm}^3$, con fórmula y aspecto conservado. Plaquetas estimadas en $120.000/\text{mm}^3$.

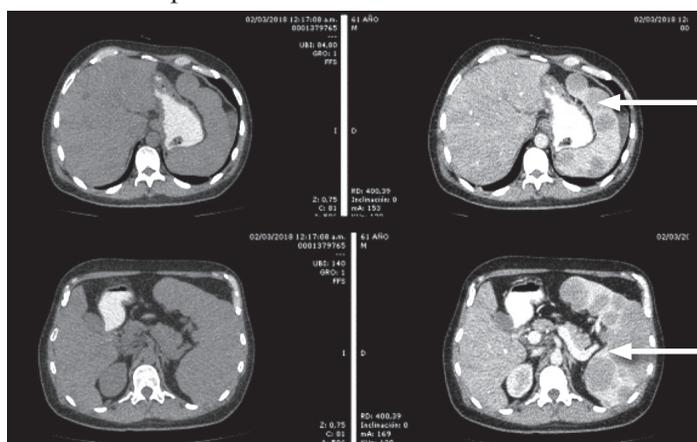
Durante la internación se solicitan los siguientes estudios:

- Ecografía abdominal: hígado de ecoestructura heterogénea a expensas de imágenes hipoeoicas de distribución difusa en ambos lóbulos hepáticos. Por otro lado se observan imágenes quísticas, la mayor ubicada en segmento IV, de 24 mm. Esplenomegalia heterogénea a expensas de múltiples imágenes hipoeoicas de distribución difusa. (192 mm).



- TC de tórax abdomen y pelvis con contraste al ingreso: esplenomegalia heterogénea a expensas de múltiples imágenes hipodensas, la mayor de 90 mm de diámetro. Las mismas presentan leve

realce tras la administración de contraste endovenoso. Presencia de líquido libre periesplénico. Sin evidencia de adenopatías.



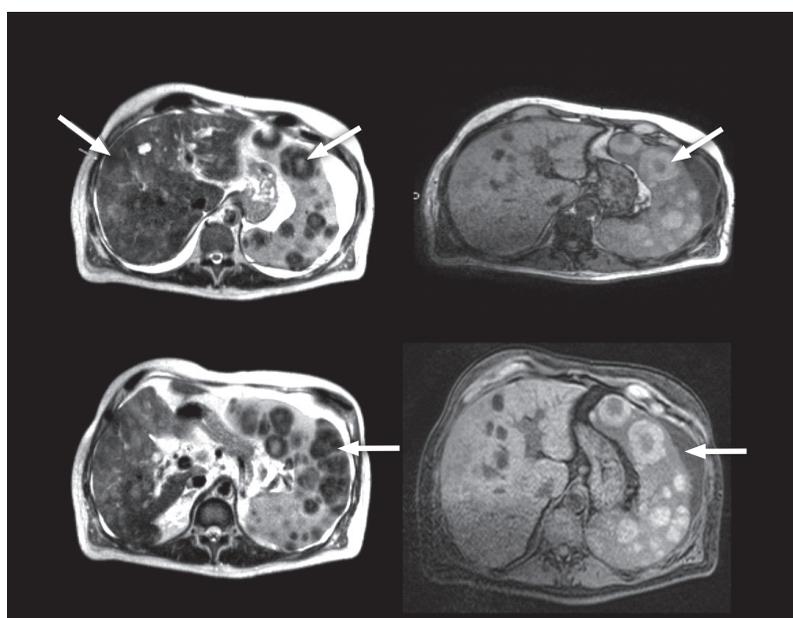


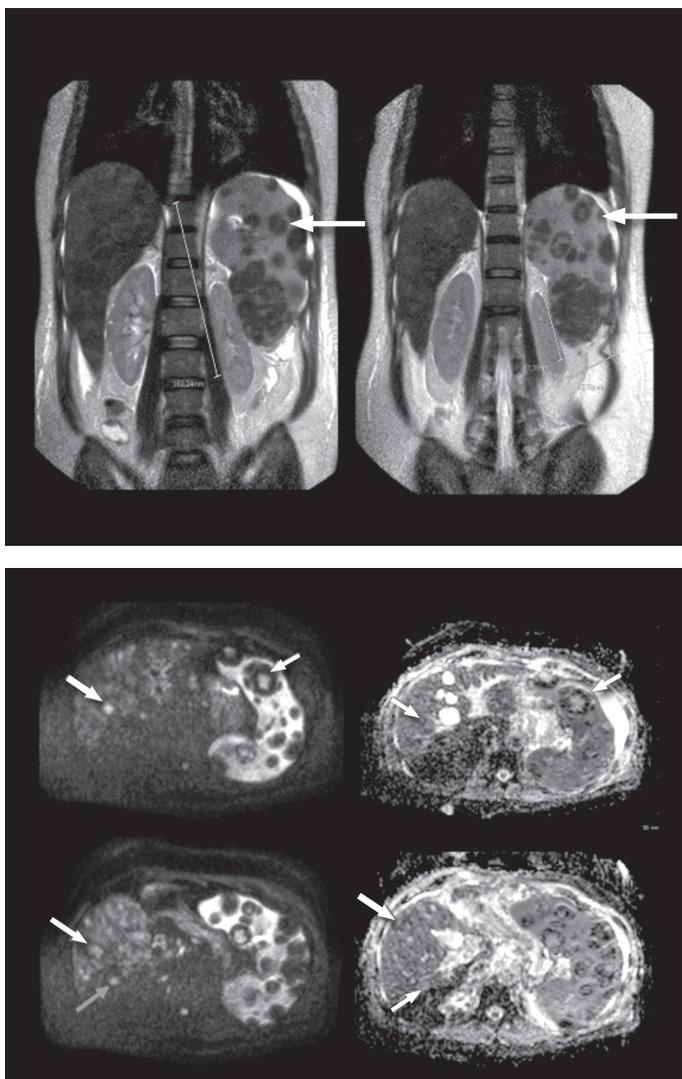
- Biopsia de médula ósea: compatible con leves cambios displásicos.
- Citometría de flujo de médula ósea: población de linfocitos T con patrón fenotípico de células atípicas activadas de memoria periférica-efectora TCR $\alpha/\beta+$ que representan un 18% del total celular.

A la semana de su ingreso el paciente evoluciona con intolerancia digestiva, progresión de sintomatología y profundización de citopenias asociadas a empeoramiento del hepatograma con patrón colestásico, calcio total 14,1 mg/dl, hematocrito 28%, glóbulos blancos 2.300/mm³, plaquetas 98.000/mm³, GOT 54 mg/dl, GPT 34 mg/dl, BT 11,2 mg/dl, bilirrubina directa 8,3 mg/dl.

Se indica tratamiento con calcitonina y se planifica esplenectomía diagnóstica, la cual debe postergarse por mal estado funcional del paciente que, debido a neutropenia febril sin rescates bacteriológicos, debe cumplir tratamiento antibiótico EV empírico.

Se realiza RMN y colangiografía: hígado aumentado de tamaño a expensas de lóbulo derecho, que alcanza la fosa iliaca homolateral. Presenta marcada alteración de la señal secundaria a múltiples imágenes nodulares que se disponen ocupando ambos lóbulos hepáticos. Aumento del tamaño del bazo que muestra marcada alteración de la señal secundaria a la presencia de múltiples formaciones nodulares sólidas con degeneración quístico-necróticas con tendencia a la coalescencia.





Se decide realizar laparoscopia exploradora y, ante la evidencia macroscópica de lesiones de fácil acceso a nivel hepático, se toman biopsias de dicho

órgano, evitando la realización de la esplenectomía diagnóstica.



En estas imágenes obtenidas durante la cirugía laparoscópica puede observarse la presencia de nódulos tanto a nivel hepático (Figuras 1 y 2) como esplénico (Figura 3).

Los principales diagnósticos diferenciales que se

plantean en este paciente son linfoma T NOS con compromiso hepato-esplénico vs linfoma T hepato-esplénico.

El informe de anatomía patológica concluye: **linfoma T NOS**.

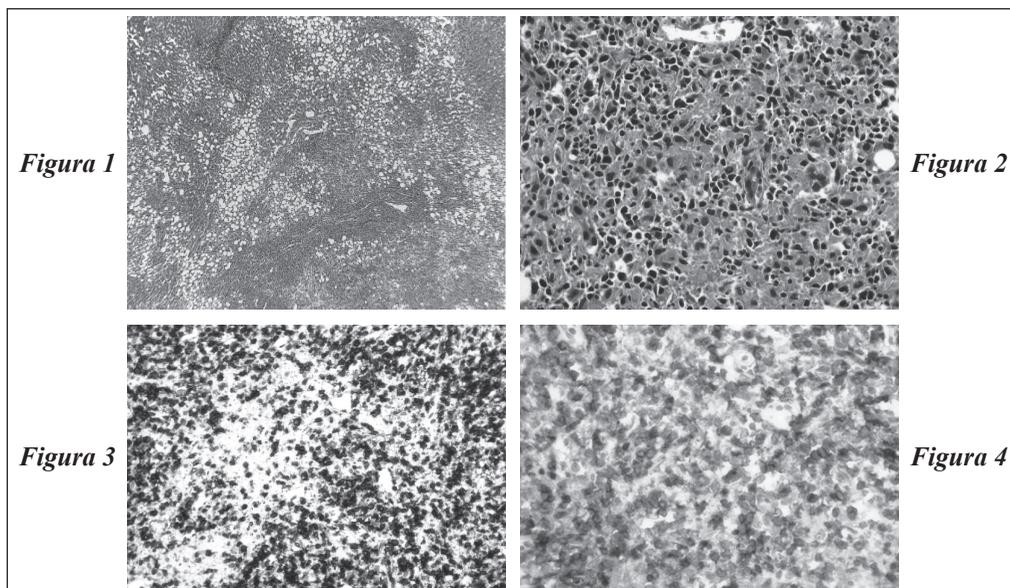


Figura 1. HyE. 100x. Infiltración del parénquima hepático por una proliferación linfóide de disposición predominantemente nodular con respeto de área sinusoidal.

Figura 2. HyE. 400x. Presencia de elementos linfoides neoplásicos de pequeño tamaño con hiperchromasia e irregularidad nuclear.

Figura 3. Inmunomarcación. CD3. Positividad difusa en las células linfoides neoplásicas descriptas.

Figura 4. Inmunomarcación. CD4. Positividad predominante (en coexpresión con CD3) en la celularidad descripta.

El paciente inicia tratamiento quimioterápico, esquema CHOEP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, etopósido y prednisona), planificándose 6 ciclos del mismo. Cumple el esquema terapéutico con buena tolerancia a las drogas y sin presentación de eventos adversos significativos. Post-6to ciclo de quimioterapia presenta por PET-TC una remisión parcial muy buena. Consolida esta respuesta con altas dosis de quimioterapia (esquema etopósido – mitoxantrona – ciclofosfamida) seguidas de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TAMO).

Discusión

Introducción

Los linfomas T periféricos (LTP) constituyen un grupo heterogéneo de patologías en general agresivas, poco frecuentes y de mal pronóstico (a excepción del linfoma anaplásico de células grandes ALK+), que representan menos del 15% del total de los linfomas no Hodgkin (LNH).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en base a las manifestaciones clínicas y la localización de dichas manifestaciones, distingue en su clasificac-

ción 4 subgrupos de linfomas: nodales, extranodales, cutáneos y leucémicos/diseminados. El linfoma T NOS, se encuentra englobado en el sub-grupo de linfomas T nodales, mientras que el hepato-esplénico (HSTCL) en el de los extranodales.

Dada la naturaleza del caso clínico presentado, la discusión se basará en una comparación de estas dos entidades que evaluamos como posibles diagnósticos diferenciales previos al resultado de la anatomía patológica.

Incidencia, epidemiología y antecedentes clínicos de relevancia

El linfoma T NOS es el subtipo más frecuente en Occidente (aunque se lo considera un grupo heterogéneo de entidades) y representa el 30% de los LTP. Suele presentarse en la 6ta-7ma década de la vida, con predominio de sexo masculino.

El HSTCL es una entidad rara que representa el 3% de los linfomas T, siendo <1% de los LNH. Suele presentarse en la 3ra década de la vida y también predomina en el sexo masculino. Ha sido reportado que aproximadamente el 20% de los casos se asocia a un estado de inmunosupresión, siendo la mayoría de los casos de enfermedad inflamatoria intestinal

tratados con antagonistas TNF- α o con análogos de las purinas, o bien receptores de trasplante de órgano sólido.

Manifestaciones clínicas

El linfoma T NOS, en general, se manifiesta con compromiso predominantemente nodal pero 40% de los pacientes pueden presentar a su vez compromiso extra-nodal, siendo los sitios más frecuentes hígado, bazo, tracto gastrointestinal y piel. En el 21% de los casos suele aparecer compromiso medular y 40% de los pacientes presenta síntomas B.

El HSTCL, fiel a su nominación, suele presentarse con hepato-esplenomegalia, y en el 80% de los casos la esplenomegalia suele ser masiva (definida como > 1000 gr, > 6 cm debajo del reborde costal, > 20 cm en su dimensión mayor). Los pacientes no suelen presentar concomitantemente adenopatías. Se acompaña de citopenias en un alto porcentaje de pacientes (80%) al igual que de síntomas B.

Alteraciones de laboratorio

El linfoma T NOS suele cursar en el laboratorio con aumento de LDH y β 2 microglobulina, hipercalcemia y, raramente, anemia y/o plaquetopenia (aunque en raras ocasiones puede debutar con anemia hemolítica auto-inmune).

Por su parte, el HSTCL suele cursar con aumento de LDH y β 2 microglobulina, pancitopenia y alteración del hepatograma.

Anatomía patológica, inmuno-histoquímica (IHQ) y re-arreglo TCR

A nivel microscópico el linfoma T NOS suele comprometer de manera difusa la arquitectura ganglionar, con desaparición completa del parénquima normal y con células predominantemente pequeñas pero con presencia de aisladas de tamaño mediano o grande y de aspecto pleomórfico, sobre un fondo inflamatorio. La IHQ de estas células clonales marca para CD3+, CD7-, CD5-, CD4+ CD8-, con expresión variable de CD30 y CD56, y el re-arreglo del TCR suele ser $\alpha\beta$.

En contraste, el HSTCL suele comprometer los sinusoides de la pulpa roja esplénica como así también en médula ósea o hígado. A nivel medular, suelen aparecer cambios displásicos reactivos, siendo la misma hiperplásica y con distintos grados de displasia según la serie: diseritropoyesis (61%), dis-

megacariopoyesis (83%), disgranulopoyesis (41%). La IHQ de las células clonales marca para CD3+, CD7+, CD5-, CD4/8-, con expresión de CD56 en 60% de los casos y CD30-. El re-arreglo del TCR suele ser $\gamma\delta$.

Alteraciones citogénéticas y moleculares

El linfoma T NOS no cuenta con alteraciones citogénéticas características, siendo los hallazgos más frecuentes t(7;14), t(11;14), inv cr.14, t(14;14). Tampoco presenta alteraciones moleculares específicas. El HSTCL tampoco presenta alteraciones citogénéticas características, siendo los hallazgos más frecuentes i(7q) y +8 (especialmente al momento de las recaídas). A nivel molecular no se presentan alteraciones específicas de esta rara entidad, pero se han descrito algunas mutaciones, siendo las más frecuentes STAT3 (31%), STAT 5B (9%), SETD2 (25%), INO80 (81%) y PIK3CD (9%), las que representarían dianas ante futuras moléculas de tratamientos blanco-dirigidos: selumetinib (inhibidor de MAPK), Idelalisib (inhibidor de PI3K) y CAS 285986-31-4 (inhibidor de STAT5B).

Tratamiento

Introducción

Al tratarse de enfermedades raras, hasta el momento se cuenta con pocos estudios prospectivos y randomizados que constituyan evidencia suficiente para considerar un esquema terapéutico como el patrón oro. La mayoría de los trabajos que estudian drogas o esquemas nuevos se hacen en forma retrospectiva, utilizando como referencia las dos grandes series comunicadas hasta hoy: el “*International Peripheral T-cell Lymphoma Project*” (IPTLP) y la serie de la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA).

Otro sesgo a considerar en la interpretación de los trabajos científicos es que, por la baja frecuencia de cada uno de estos linfomas, como así también del resto de los linfomas T, la mayoría de los estudios analizan a los LTP como un conjunto y no por sub-tipo histológico.

Históricamente, las series reportadas demostraron pobres resultados con los tratamientos habituales, tanto en las tasas de remisión completa, supervivencia global como supervivencia libre de eventos con el tratamiento convencional (CHOP). Este hecho ha incentivado en los últimos años el desarrollo de diferentes

estrategias que incluyen distintas combinaciones de medicamentos, ya sea con el uso de nuevos agentes quimioterápicos o de drogas dirigidas a blancos moleculares.

Tratamientos de “primera línea”

Como ya se mencionó, no existen datos de estudios clínicos randomizados para el tratamiento de los LTN. Tradicionalmente el tratamiento ha sido extrapolado de la experiencia con los linfomas B, con regímenes de quimioterapia combinados. El esquema más ampliamente utilizado es el CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), aunque las series más importantes no reportaron buenos resultados con su aplicación.

Se han llevado a cabo múltiples intentos para mejorar los resultados obtenidos con CHOP en las series históricas pero, a pesar de los esfuerzos realizados por los distintos grupos de estudio, hasta el momento no se cuenta con evidencia suficiente para utilizar esquemas diferentes al CHOP como primera línea de tratamiento, con la excepción quizás de pacientes jóvenes con LDH baja, en los que el agregado de etopósido podría mejorar la EFS.

Rol del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Dado el éxito terapéutico limitado con los distintos esquemas utilizados en primera línea, se ha investigado con marcado énfasis el rol de nuevas estrategias, entre las que se encuentra la consolidación con trasplante de progenitores hematopoyéticos. A pesar del interés en definir el rol de dicha estrategia, hasta la fecha no se han llevado a cabo estudios randomizados dedicados exclusivamente a los linfomas T, y la mayoría de los datos se han obtenido de estudios retrospectivos, convirtiendo la interpretación de los datos en una tarea aún más difícil.

A partir del análisis de múltiples trabajos de los principales grupos de estudio, se puede concluir que:

- para los pacientes con LNH T, el TAMO es una estrategia de tratamiento factible y segura, pero un tercio de los mismos resultan refractarios primarios o presentan progresión temprana de la enfermedad, lo que los convierte en no candidatos para esta estrategia.
- los pacientes resistentes a la quimioterapia muestran resultados pobres cuando son llevados a TAMO, por lo cual, para ellos, esta estrategia terapéutica no está indicada.

- para los candidatos, la consolidación con TAMO luego de primera línea de tratamiento parece ser superior a los resultados obtenidos con quimioterapia convencional, con respuestas más prolongadas en pacientes que han demostrado quimiosensibilidad.

- se considera que los mejores candidatos son los pacientes jóvenes que alcancen respuesta parcial (PR) o superior con el tratamiento de inducción. No se dispone de datos concluyentes acerca del impacto de la calidad de respuesta al tratamiento de inducción (respuesta completa -CR- vs PR) en los resultados a largo plazo post TAMO. Sin embargo, en general los pacientes con CR obtuvieron mejores respuestas que los pacientes con PR o menor.

- el desafío mayor radica en lograr que una mayor cantidad de pacientes sea elegible para TAMO, algo que se espera alcanzar con el agregado de nuevas drogas a los tratamientos de primera línea.

Rol del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Su criterio de uso se basa en los resultados desfavorables obtenidos con quimioterapia asociada o no a TAMO y a las altas tasas de recaída post TAMO. Al igual que en el caso de TAMO, todas las series evalúan LTP como conjunto, sin discriminar por histología.

En 1ª RC no hay evidencia que justifique su indicación en la mayoría de los LTP, por lo que su uso queda reservado en principio para recaídos post TAMO/refractarios. Una excepción a esta premisa podrían ser las variantes agresivas de leucemia linfoma T del adulto y el HSTCL.

De indicarlo, ya sea en 1ª RC o para pacientes recaídos post TAMO, debe hacerse lo antes posible luego del tratamiento de rescate para evitar progresión, ya que los mejores resultados se observan en pacientes libres de evidencia de enfermedad.

Las curvas de supervivencia global y de supervivencia libre de enfermedad presentan “mesetas” con diferencias a favor de los pacientes que desarrollan enfermedad de injerto vs huésped, lo que evidencia el efecto “injerto vs linfoma”.

Los regímenes condicionantes de intensidad reducida podrían aumentar la cantidad de candidatos a dicho tratamiento, como también reducir la toxicidad relacionada con el procedimiento.

Conclusiones

- Los linfomas T periféricos son un grupo hetero-

- géneo de enfermedades infrecuentes con clínica, epidemiología e histología similares.
- Los diagnósticos diferenciales de los distintos linfomas T periféricos son de vital importancia con implicancias tanto en el pronóstico como en el tratamiento.
 - El pronóstico en general es desfavorable, a excepción del LACG ALK+.
 - Tratamiento de 1ª línea: a la fecha no hay evidencia suficiente para utilizar un esquema alternativo al CHOP en 1ª línea, con la excepción del agregado de etopósido, especialmente en pacientes jóvenes con LDH normal/baja.
 - Todos los subtipos histológicos se beneficiarían del TAMO en 1ª línea, pero no estaría indicado en LACG ALK+.
 - TAMO demuestra mejores resultados a mayor respuesta a la inducción y no estaría indicado en pacientes con quimiorresistencia.
 - Considerar al paciente recaído post TAMO o refractario como candidato a trasplante alogénico de MO y realizar el trasplante una vez demostrada la quimiosensibilidad. En algunos pacientes con HSTCL podría considerarse en 1ª RC.
 - El uso de regímenes condicionantes de intensidad reducida permite ampliar el número de pacientes candidatos por su menor toxicidad.

Declaración de conflictos de interés:

El Dr. Germán Stemmelin ha recibido honorarios por conferencias y/o consultorías por parte de Roche, Janssen, Takeda, Bristol, Teva, Astrazeneca, MSD, Raffo. El resto de los autores declara que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Te Boekhorst PA, Van Lom K. Hepatosplenic T-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2013;163:422.
2. Gaulard P, Jaffe ES, Krenacs L, Macon WR. Hepatosplenic T-cell Lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2016. p. 292-3.
3. Yabe M, Medeiros LJ, Tang G et al. Prognostic factors of hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL): A clinicopathologic, immunophenotypic, and cytogenetic analysis of 28 patients. *Am J Surg Pathol.* 2016;40: 676-88.
4. Belhadj K, Reyes F, Farcet JP et al. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood.* 2003;102:4261-9.
5. Falchook GS, Vega F, Dang NH et al. Hepatosplenic gamma-delta Tcell lymphoma: clinicopathological features and treatment. *Ann Oncol.* 2009;20:1080-5.
6. Thai A, Prindiville T. Hepatosplenic T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2010;4:511-22.
7. Yabe M, Medeiros LJ, Wang SA et al. Distinguishing between hepatosplenic T-cell lymphoma and gammadelta T-cell large granular lymphocytic leukemia: A clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular analysis. *Am J Surg Pathol.* 2017;41:82-93.
8. Macon WR, Levy NB, Kurtin PJ et al. Hepatosplenic alphabeta T-cell lymphomas: a report of 14 cases and comparison with hepatosplenic gammadelta T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:285-96.
9. Lu CL, Tang Y, Yang QP et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular characterization of 17 Chinese cases. *Hum Pathol.* 2011;42:1965-78
10. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, Francia. International Agency for Research on Cancer. 2008.
11. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H and Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011; 117: 5019-5032.
12. Foss FM, Zinzani PL, Vose JM et al. Peripheral T-cell Lymphoma. *Blood.* 2011; 117: 6756-6767.
13. Weisenburger DD et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood.* 2011; 117: 3402-3408.
14. Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD. International peripheral Tcell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2008; 26(25):4124-4130. 2008.
15. Armitage, JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2013. *Am J Hematol.* 2013; 88:911-918.
16. Cacchione, R, Rodriguez, A, et al. Linfomas no Hodgkin T periféricos en Guías de diagnóstico y tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología, 2017: 513-526

17. Gutiérrez-García G, García-Herrera A, Cardesa T et al. Comparison of four prognostic scores in peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2011; 22:397-404.
18. Abramson JS, Feldman T, Kroll-Desrosiers AR et al. Peripheral T-cell lymphomas in a large US multicenter cohort: prognostication in the modern era including impact of frontline therapy. *Ann Oncol.* 2014; 25:2211-2217.
19. Ellin F, Landström J, Jerkeman M and Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood.* 2014; 124:1570-1577.
20. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD and Connors JM. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol.* 2004; 15(10):1467-1475.
21. Tilly H, Lepage E, Coiffier B et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2003; 102:4284-4289.
22. Kim JG, Sohn SK, Chae YS et al. CHOP plus etoposide and gemcitabine (CHOP-EG) as front-line chemotherapy for patients with peripheral T cell lymphomas. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006; 58:35-39.
23. Savage KJ. Therapies for Peripheral T-Cell Lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educational Prog.* 2011. 515-524.
24. O'Connor OA, Bhagat G, Ganapathi K et al. Changing the Paradigms of Treatment in Peripheral T-cell Lymphoma: From Biology to Clinical Practice. *Clin Cancer Res.* 2014; 20:5240-5254.
25. Reddy NM and Evens AM. Chemotherapeutic Advancements in Peripheral T-Cell Lymphoma. *Seminars in Hematol.* 2014; 51(1):17-24.
26. Moskowitz AJ, Lunning MA and Horwitz SM. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood.* 2014; 123:2636-2644.
27. Nickelsen M, Ziepert M, Zeynalova S et al. High-dose CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) in T-cell lymphoma: a comparative analysis of patients treated within trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol.* 2009; 20:1977-1984.
28. Corradini P, Marchetti M, Barosi G et al. SIE-SIES-GITMO Guidelines for the management of adult peripheral T-and NK-cell lymphomas, excluding mature T-cell leukaemias. *Ann Oncol.* 2014; 00:1-12.
29. Karlin L and Coiffier B. The Changing Landscape of Peripheral T-Cell Lymphoma in the Era of Novel Therapies. *Seminars in Hematol.* 2014; 51:25-34
30. Foss F. Treatment strategies for peripheral T-cell lymphomas. *Best Practice & Research Clinical Hematology.* 2013; 26:43-56.
31. Mounier N, Gisselbrecht C, Briere J et al. All aggressive lymphoma subtypes do not share similar outcome after front-line autotransplantation: a matched-control analysis by the Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Ann Oncol.* 2004; 15(12):1790-1797.
32. Corradini P, Tarella C, Zallio F 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):1553-1538.
33. Rodríguez J, Conde E, Gutiérrez A et al. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from the Gel-Tamo Study Group. *Eur J Haematol.* 2007; 79(1):32- 38.
34. Mercadal S, Briones J, Xicoy B et al. Intensive chemotherapy (highdose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2008; 19(5):958-963.
35. Reimer, P, Rudiger T, Geissinger E et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: 62 results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(1):106-113.
36. D'Amore F, Relander T, Lauritzsen Gf et al. Up-front autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol.* 2012; 30(25):3093-3099.
37. Chen A, Mcmillan A, Negrin R et al. Long-term results of autologous hematopoietic cell transplantation for peripheral T-cell lymphoma: the Stanford experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14(7):741-747.
38. Rodríguez J, Conde E, Gutiérrez A et al. The results of consolidation with autologous stem-cell transplantation in patients with peripheral Tcell lymphoma in first complete remission: the Spanish Lymphoma and Autologous Transplantation Group experience. *Ann Oncol.* 2007; 18(4):652-657.

39. Song K, Mollee P, Keating A and 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):978-985.
40. Yin J, Wei J, Xu JH et al. Autologous Stem Cell Transplantation as the First-Line Treatment for Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of a Comprehensive Meta-Analysis. *Acta Haematol.* 2014; 131:114-125.
41. Perrone G, Farina L and Corradini P. Current state of art for transplantation paradigms in peripheral T-cell lymphomas. *Expert Rev Hematol* 2013; 6(4):465-474. 52. Perrone G and Corradini P. Autologous Stem Cell Transplantation for T-Cell Lymphomas. *Seminars in Hematol.* 2014; 51:59-66.
42. Smith SM, Burns LJ, van Besien K et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Systemic Mature T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31:3100-3109.
43. Gkatzamanidou M and Papadimitriou CA. Peripheral T-cell lymphoma: The role of hematopoietic stem cell transplantation. *Critic Rev Oncol Hematol.* 2014; 89:248-261.
44. Metha N, Maragulia JC, Moskowitz A et al. A Retrospective Analysis of Peripheral T-Cell Lymphoma Treated With the Intention to Transplant in the First Remission. *Clin Lym Myel Leuk.* 2013; 13(6):664-670.
45. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M et al. Clinical practice recommendations for use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia on behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:2117-2125
46. Fujiwara H, Fuji S, Wake A et al. Dismal outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed adult T cell leukemia/lymphoma, a Japanese nation-wide study. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:484-488