

Chłoniak z obwodowych komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowany (PTCL-NOS)

Peripheral T-cell lymphoma (PTCL-NOS)

Kazimierz Sułek

STRESZCZENIE

Chłoniak z obwodowych komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowany, stanowi ok. połowy wszystkich chłoniaków T-komórkowych. Praca prezentuje jego dominującą lokalizację węzłową oraz dość agresywny przebieg kliniczny. Opracowany dla niego wskaźnik prognostyczny PIT dość dobrze stratyfikuje pacjentów na grupy o różnych szansach uzyskania 5-letniego przeżycia. Ustalenie rozpoznania bywa trudne ze względu na heterogenność obrazu histopatologicznego. Często opiera się ono bardziej na wykluczeniu innych nowotworów T-komórkowych niż stwierdzeniu charakterystycznego obrazu. Niemniej obowiązuje analiza wielu markerów fenotypowych limfocytów oraz genetycznych. W leczeniu nie ustalono dotąd specyficznych standardów postępowania i sprowadza się ono do stosowania schematów dla chłoniaków agresywnych.

Słowa kluczowe: chłoniak T-komórkowy, diagnostyka, leczenie

Summary

Peripheral T-cell lymphoma unspecified represents approx. 50% of all T-cell lymphoma. The paper presents its mostly nodal localization and aggressive clinical course. Its prognostic index – PIT well stratifies patients to different 5-year survival groups. The diagnosis is sometimes difficult because of heterogeneity of the histopathological picture. For this reason exclusion of other distinct T-cell malignancies is very important for final PTCL-NOS diagnosis. Nevertheless analysis of many phenotypic as well as genotypic markers of the lymphocytes is necessary. Until now there are not specific standards of treatment for PTCL-NOS. The schemas for aggressive lymphoma are the front line approaches and – HDT-ASCT.

Key words: PTCL-NOS, diagnostics, treatment

© by Polskie Towarzystwo Hematologów
i Transfuzjologów
i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Otrzymano: 14.01.2012
Zaakceptowano do druku: 2.04.2012

Klinika Hematologii Wojskowego Instytutu Medycznego
w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Kazimierz Sułek

Adres do korespondencji:
Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Sułek
Klinika Hematologii WIM
ul. Szaserów 128
04-141 Warszawa
Tel./fax 22-6108390 kom. 883-934-459
e-mail: sulekhem@poczta.onet.pl

Autor nie zgłasza konfliktu interesu

Acta
Haematologica
Polonica;
43 (1): 63–67

Określenie PTCL obejmuje dość zróżnicowaną grupę nowotworów utkania chłonnego zajmujących różne lokalizacje, a pod względem komórkowym – wywodzących się z komórek z dojrzałych komórek T, NK/T lub NK. Kliniczna klasyfikacja w obrębie PTCL wyróżnia następujące formy:

A. Postacie węzłowe: **PTCL-NOS**, chłoniak angioimmunoblastyczny T-komórkowy, chłoniak anaplastyczny wielokomórkowy, układowa choroba limfoproliferacyjna z komórek T EBV+ dzieci (związana z przewlekłym aktywnym zakażeniem EBV).

B. Postacie białaczkowe lub rozsiane: białaczka prolimfocytowa T-komórkowa, białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T-komórkowa, białaczka agresywna z komórek NK oraz białaczka/chłoniak dorosłych T-komórkowa.

C. Chłoniaki skórne: chłoniak blastyczny NK-komórkowy, zespół Sezary'ego/ziarniniak grzybiasty,

pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny wielokomórkowy, agresywny pierwotny skórny chłoniak z cytotoksycznych limfocytów T CD8+ z cechami epidermotropizmu, pierwotny skórny chłoniak z komórek T γ - δ +, pierwotny skórny chłoniak z małych/średnich komórek T CD4+.

D. Chłoniaki pozawęzłowe: chłoniak NK/T komórkowy – typ nosowy, chłoniak typu enteropatycznego T-komórkowy, chłoniak wątrobowo-śledzionowy oraz podskórny chłoniak T-komórkowy typu *panniculitis*.

Występowanie

Chłoniaki z obwodowych komórek T stanowią około 5–10% wszystkich nowotworów limfoproliferacyjnych w krajach zachodnich [1], w Polsce nie więcej niż 3% [2]. Stosunkowo najczęstszą w Europie i Ameryce Pn. postacią PTCL jest PTCL-NOS. To pojęcie obejmuje

w przytłaczającej większości chłoniaki węzłowe, które nie odpowiadają innym rozpoznawalnym wymienionym wyżej formom chłoniaków T-komórkowych. Szacuje się, że stanowią one około połowy wszystkich chłoniaków T-komórkowych. Pierwotne pozawęzłowe lokalizacje spotyka się w ok. 1/3 przypadków PTCL-NOS [1]. Mogą one dotyczyć takich narządów jak skóra, wątroba, tkanki miękkie, jelito, centralny układ nerwowy i płuca. U większości chorych PTCL-NOS jest rozpoznawany w wieku powyżej 60 lat z przewagą występowania u mężczyzn [3].

Obraz kliniczny

Dominującą manifestacją kliniczną jest limfadenopatia i hepatosplenomegalia. Ocena zajęcia szpiku oparta tylko na cechach morfologicznych komórek musi być ostrożna ze względu na subtelność zmian lub różnorodność reakcji szpiku na chłoniaka albo podobieństwo do innych limfoproliferacji [4]. Obecność komórek chłoniakowych we krwi nie jest częstym znaleziskiem, natomiast skóra i przewód pokarmowy są wtórnie częściej zajęte. Możliwe jest też pierwotne zajęcie innych narządów. Pierwotne skórne PTCL są rzadkie i powinny być różnicowane z ziarninakiem grzybiastym [5]. Pierwotna lokalizacja w obrębie ośrodkowego układu nerwowego jest bardzo rzadka i zwykle ma fenotyp komórek *helper/inducer* [6]. Pierwotne jelitowe formy PTCL-NOS stanowią niewielką część ogółu jelitowych postaci chłoniaków T-komórkowych i wymagają różnicowania z enteropatycznym typem chłoniaka stanowiącym samodzielną jednostkę chorobową wg klasyfikacji WHO, choć bardzo podobną klinicznie [7]. Główną, ale nie zawsze występującą konsekwencją jest zespół hemofagocytowy [8].

Przebieg tego zespołu jest najczęściej agresywny, często z objawami ogólnymi. Obraz morfologiczny krwi jest mało charakterystyczny i najczęściej manifestuje się niedokrwistością lub małopłytkowością, lub eozynofilią. U większości chorych rozpoznanie jest ustalane w IV stadium zaawansowania choroby przy obecności cech złego rokowania [7, 9].

Możliwa jest ocena zaawansowania klinicznego rutynowymi metodami, z zastrzeżeniem, że tomografia komputerowa może przeoczyć niektóre przypadki zlokalizowane pozawęzłowo. Dlatego uważa się, że PET-scanning może bardziej precyzyjnie ustalić stadium zaawansowania [10].

Długotrwałe przeżycie w tym schorzeniu jest stosunkowo rzadkie. 5-letnie przeżycie bez niepowodzeń dotyczy tylko 20% osób, a ogólne 5-letnie przeżycie osiąga zaledwie 32%. Chorzy ze wskaźnikiem IPI 4 lub 5 mają szanse daleko mniejsze [10].

Międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (IPI) był oceniany w wielu badaniach i wskazywał na gorsze rokowanie niż w przypadkach DLBCL [8].

Grupa włoskich badaczy [12] opracowała nowy prognostyczny wskaźnik (*Prognostic Index for peripheral T-cell lymphoma*; PIT) oparty na następujących czynnikach ryzyka: wiek powyżej 60 lat, stan sprawności wg ECOG >2, podwyższona wartość LDH i zajęcie szpiku. Na ich podstawie sformułowano podział na grupy: I – bez czynników ryzyka, II – 1 czynnik, III – 2 czynniki, IV – 3 lub 4 czynniki. Wykazał on różnice w odsetku osób dla czasu 5-letniego przeżycia: 62%, 53%, 33% i 18% w odpowiednich grupach. Badania grupy włoskiej nie wykazały dużego znaczenia stadium zaawansowania i pozawęzłowej lokalizacji jako istotnych czynników prognostycznych. Następnie ta sama grupa zaproponowała nowy wskaźnik prognostyczny – PIT2, który obejmował badania immunofenotypowe w tym frakcję wzrostu (Ki67). Chorzy z wartością Ki67 >80% mieli najgorsze rokowanie co do przeżycia [13]. W najnowszych badaniach wykazano, że wskaźnik IPI nie jest gorszy od PIT [3], a chorzy z PTCL mający ekspresję antygenów TH1 i TH2 mają lepsze rokowanie [14].

Patologia

Obraz histopatologiczny węzłów chłonnych jest wysocje heterogenny, choć żaden nie kojarzy się z rokowaniem. Rozrost ma charakter okołokorowych lub rozlanych nacieków zmieniających prawidłową architekturę [7, 11]. Stanowi on mieszaninę różnej wielkości atypowych komórek limfoidalnych niekiedy na tle komórek zapalnych w postaci eozynofili, plazmocytów i histiocytów. W większości przypadków obecne są średniej do dużej wielkości komórki limfoidalne, aczkolwiek spotyka się też postaci z jednorodną populacją dużych komórek CD30+ [12, 15]. Do rozpoznania niezbędne jest wykazanie immunofenotypu CD4+CD8- z ekspresją CD43, CD45R0. U prawie wszystkich pacjentów stwierdza się klonalną rearanżację receptora komórek T (TCR) [7].

W połowie przypadków obecny jest złożony kariotyp, a najczęściej spotykaną cytogenetyczną nieprawidłowością są zmiany w obrębie chromosomu 7q i utrata 6q oraz 10p [16] lub 10q, 12q, 13q, przy czym delecjom w obrębie 5q, 10q i 12q towarzyszy lepsze rokowanie [16]. Profil ekspresji genów może mieć wartość w różnicowaniu z AITL oraz ALCL, a ponadto ma znaczenie w zaburzeniach niektórych funkcji komórek, jak proces adhezji komórek, proliferacji czy przewodzenia sygnałów [7]. Opisywano też szereg innych niezrównoważonych zmian cytogenetycznych, np.: w 17q11-q25, 8 i 22q czy utrata 13q i 9p21-q33 [18]. Niektóre przypadki PTCL-NOS CD30+ są bardzo podobne do ALK-ALCL – różnią się tylko morfologicznie [15].

Z histopatologicznego punktu widzenia wyróżnia się też trzy warianty choroby: limfoepitelialny (zwany

dawniej chłoniakiem Lennerta), grudkowy i wariant strefy T [7, 15]. Pierwszy wariant cechuje się naciekiem drobnych limfocytów z charakterystycznymi licznymi nieprawidłowościami jądra (CD8+), obecnością zlewających się nabłonkowych histiocytozów oraz domieszka blastów i/lub rozproszonych komórek podobnych do komórek Reed-Sternberga. Różnicowanie z ziarnicą złośliwą i bogatym w nabłonkowe komórki AITL może być trudne [15].

Wariant grudkowy znamionuje zajęcie grudek z obecnością międzygrudkowych agregatów średniej wielkości komórek T z jasną cytoplazmą, nasładowych chłoniaka grudkowego lub chłoniaka ziarniczego. W tych ostatnich przypadkach komórki nowotworowe mogą mieć immunofenotyp CD4+ i ekspresję BCL-6 oraz kojarzyć się z t(5;9) [7, 15].

Najrzadszy jest wariant strefy T, w którym rozrost pojawia się w przestrzeni międzygrudkowej lub strefie T-komórkowej. Stanowią go w większości małe limfocyty o fenotypie CD4+/CD8- z domieszką rozproszonych dużych immunoblastów T; niektórzy uważają, że ten wariant ma łagodniejszy przebieg niż inne [7]. Należy go różnicować z AITL, w której znajduje się skupiska jasnych komórek, a także z zespołem Sezary'ego (występują tu komórki międzypalcaste).

U większości pacjentów stwierdza się ekspresję cząsteczki CD3 i jednoczesną utratę któregoś z antygenów T-komórkowych, np. CD2, CD5, CD7. Podstawową cechą jest obecność ekspresji CD4+/CD8-, ale spotyka się też przypadki z brakiem lub obecnością ekspresji obu antygenów [13]. Obecność cytotoksycznych cząsteczek, takich jak TIA1 i granzyme B, charakterystycznych dla komórek CD8 oraz NK, daje się wykazać w znacznym odsetku przypadków PTCL-NOS [12]. W zdecydowanej większości przypadków stwierdza się natomiast klonalne rearanżacje genów γ lub β TCR oraz ekspresję antygeny β F1 [15].

Wśród komórek pomocniczych T można wyróżnić subpopulację Th1 produkującą $\text{INF}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$ oraz Th2 wydzielającą interleukiny 4, 5 i -10. Ta pierwsza subpopulacja ma receptor CXCR3, natomiast druga – CCR4. Sugeruje się, że grupa chorych z ekspresją Th2-CCR4 ma gorsze rokowanie [19].

W ostatnich latach przeprowadzono kilka badań mikromacierzy DNA w przypadkach PTCL-NOS. Wykazały one wyraźną nadekspresję genów zaangażowanych w odpowiedź immunologiczną oraz szlak sygnałowy NF- κ B. Przypadki ze zdużowaną ekspresją kojarzyły się ze złym rokowaniem [20]. Z kolei w materiale 32 przypadków PTCL-NOS Ballester i wsp. wyróżnili 3 podgrupy molekularne, wśród których podgrupa zwana U1 charakteryzowała się nadekspresją genów związanych ze złym rokowaniem – CCND2, podgrupa U2 – nadekspresją genów zaangażowanych w translację, przekazywanie sygna-

łów i apoptozę, a PTCL-U3 regulowała reaktywność histiocytozów i makrofagów [21].

W innych badaniach uzyskano wyniki przemawiające za związkiem ze złym rokowaniem tylko w przypadkach koekspresji BCL2 i p53 [22].

Leczenie

Aż do chwili obecnej nie ma ustalonego standardu ani optymalnego schematu leczenia PTCL. Wykorzystywano różne schematy leczenia oprócz CHOP, jak DHAP, m-BACOD, ProMACE-CytaBOM, COPBLAM bez wyraźnej przewagi któregośkolwiek z nich nad CHOP. Nawet ostatnio zakończone badania kliniczne z wykorzystaniem analogów puryn oraz preparatów platyny nie wykazały lepszych wyników [9]. Należy przy tym nadmienić, że w wielu badaniach nie wyróżniano konkretnej podgrupy PTCL lub też liczba przypadków PTCL-NOS była niewielka. Tak więc należy uznać, że nie ma dowodów na szczególną odmienną odpowiedź leczniczą tej grupy chorych. Wyjątkiem wydaje się być obserwacja Weisenburgera i wsp. [3] na temat bardzo dobrego przeżycia w przypadkach chłoniaka limfopitelialnego, którego nie daje się wyjaśnić szczególnymi czynnikami prognostycznymi oprócz obecności charakterystycznych cech morfologicznych (atypowe małe komórki limfoidalne z domieszką transformowanych komórek nowotworowych).

Dlatego w ostatnich latach podejmowano próby wykorzystania w leczeniu PTCL przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciw CD4 lub CD52, ponieważ przeciwciała przeciw CD3, CD30 i CD7 okazały się zbyt toksyczne. Alemtuzumab (przeciwciało anti-CD52) oceniany w nawrotowych i opornych przypadkach PTCL wykazał wprawdzie kliniczną skuteczność, ale podobnie jak w innych wskazaniach przyczyniał się do reaktywacji CMV [24]. Zachęcające wyniki uzyskano ostatnio w przypadkach PTCL leczonych w pierwszej linii za pomocą kombinacji CHOP i alemtuzumabu [24, 25]. W najnowszej pracy wyrażana jest opinia, że wskaźnik IPI wraz z małopłytkowością i obecnością „*bulky disease*” mógłby być wykorzystywany do stratyfikowania chorych z PTCL-NOS dla nowych i dostosowanych do stopnia ryzyka form leczenia [3].

Badania Mouniera i wsp. [26] dotyczące wartości leczenia konsolidującego z auto-HCST w pierwszej remisji wykazały, że nie obserwowano różnic w czasie wolnym od choroby lub ogólnym przeżyciu u pacjentów z nieanaplastycznym PTCL, a Corradini [27] stwierdził ogólne 12-letnie przeżycie tylko u 21% chorych z nie-ALK+, a 62% w grupie chorych z ALK+, przy czym stan pełnej remisji w czasie transplantacji rokował dłuższe przeżycie. W jednym z badań w wyniku takiego leczenia połączonego z ASCT uzyskano 3-letnie przeżycie u 36% osób, a przeżycie wolne od

progresji u 28% [28]. Również inne grupy badawcze uważają, że pacjenci z PTCL po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia powinni być poddani HDT-ASCT [29, 30]. Z kolei badania Rodrigueza obejmujące chorych w zaawansowanej chorobie (oprócz przypadków ALK+) wykazały, że bardzo intensywny schemat leczenia z następową auto-HSCT przyniósł całkowitą remisję w 65% przypadków, a następnie 3-letnie przeżycie w 73% i brak progresji w 53% [31, 32]. Również w Polsce wielu klinicystów (np. prof. A. Skotnicki – informacja osobista) uważa, że najodpowiedniejszym postępowaniem jako konsolidacja pierwszej linii całkowitej remisji jest ASCT.

Mimo zachęcających wyników niektórych badań ostateczne zalecenia są bardzo ostrożne (poziom IV, stopień C) i sprowadzają się do zalecania leczenia konsolidującego za pomocą auto-HSCT po standardowym CHOP. Natomiast przypadki choroby nawrotowej lub opornej powinny być leczone za pomocą *relapse-schedule* wielolekowej chemioterapii z rozważeniem auto-HSCT lub allo-ASCT (z RIC) [33]. Prace oceniające znaczenie allotransplantacji w przypadkach PTCL są jak dotąd nieliczne i nie można tej metody postępowania uważać za optymalną.

W ostatnich 4 latach podjęto kilka badań klinicznych (m.in. w Polsce) nad zastosowaniem inhibitorów HDAC, gemcytabiną oraz pralatreksatem w przypadkach opornych i nawrotowych. Ostatni z tych preparatów będący nowym syntetycznym antyfolianem uzyskał już w USA aprobatę FDA.

Również jeśli chodzi o radioterapię, to niewiele jest prac poświęconych jej wykorzystaniu w tej grupie chorych. Autorzy skłaniają się ku opinii, że powinna ona być stosowana raczej na końcu chemioterapii na okolice „*bulky disease*” lub słabo oddziałujące na chemioterapię [9].

Piśmiennictwo

- Rudiger T, Weisenburger DD, Anderson JR i wsp. Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project *Ann Oncol* 2002;13:140–149.
- Gałązka K, Szpor J, Maryniak R. i wsp. Incidence of lymphomas in Poland The National Register Data for 2006. *Pol J Pathol* 2007;58:199–200.
- Weisenburger DD, Savage KJ, Lee Harris N. i wsp. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011;117:3402–3408.
- Uehara E, Tasaka T, Matsushashi J. i wsp. Peripheral T-cell lymphoma presenting with rapidly progressing myelofibrosis. *Leuk. Lymphoma* 2003;44:361–363.
- Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM. i wsp. Peripheral T-cell lymphoma unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood* 2003;102:2213–2219.
- Battaille B, Delwail V, Menet E i wsp. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000;92:261–266.
- Pileri SA, Weisenburger DD, Sng I. i wsp. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. W: WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Red. S.Swerdlow i wsp. IARC, Lyon 2008; s. 306–308.
- Yao M, Cheng AL, Su IJ. i wsp. Clinicopathological spectrum of haemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus associated peripheral T-cell lymphoma. *Brit J Haematol* 1994;87:535–543.
- Luminari S, Federico M. Other peripheral T-cell lymphomas. W: The lymphoid neoplasms, 3rd ed. Red. JT. Magrath i wsp. Hodder Arnold, London, 2010; s. 1400–1420.
- Hadithi M, Mallant M, Oudejans J. i wsp. 18-F-FDG PET versus CT for the detection of enteropathy-associated T-cell lymphoma in refractory celiac disease. *J Nucl Med* 2006;47:1622–1727.
- Matasar MJ, Horwitz SM. Peripheral T-cell lymphomas. W: Management of hematologic malignancies. Red. S. O'Brien i wsp. Cambridge University Press, London, 2011; s. 410–431.
- Gallamini A, Stelitano C, Calvi R. i wsp. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004;103:2474–2480.
- Went P, Agostinelli C, Gallamini A. i wsp. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol* 2006;24:2472–2479.
- Tsuchiya T, Ohshima K, Karube K. i wsp. Th1, Th2 and activated T-cell marker and clinical prognosis in peripheral T-cell lymphoma, unspecified: comparison with AIDL, ALCL, lymphoblastic lymphoma and AITL. *Blood* 2004;103:236–241.
- Gaulard Ph, Dupuis J. Other peripheral lymphomas: pathology and molecular pathogenesis. W: The Lymphoid Neoplasms, 3rd ed. Red. JT. Magrath i wsp. Hodder Arnold, London, 2010; s. 684–703.
- Nelson M, Horsman DE, Weisenburger DD. i wsp. Cytogenetic abnormalities and clinical correlations in peripheral T-cell lymphoma. *Brit J Haematol* 2008;141:461–469.
- Zetti A, Rudiger T, Konrad MA. i wsp. Genomic profiling of peripheral T-cell lymphoma, unspecified, and anaplastic large cell lymphoma delineates novel recurrent chromosomal alterations. *Am J Pathol* 2004;164:1837–1848.
- Thorns C, Bastion B, Pinkel D. i wsp. Chromosomal aberrations in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma unspecified: a matrix-based CGH approach. *Genes Chromosomes Cancer* 2007;46:37–44.
- Ohsima K, Karube K, Kawano R. i wsp. Classification of distinct subtypes of peripheral T-cell lymphoma unspecified, identified by chemokine and chemokine receptor expression analysis. *Int J Oncol* 2004;25:605–613.
- Martinez-Delgado B, Caudros M, Honrado E i wsp. Differential expression of NF-kappaB pathway genes among

- peripheral T-cell lymphomas. *Leukemia* 2005;19:2254–2263.
21. Ballester B, Ramuz O, Gisselbrecht C. i wsp. Gene expression profiling identifies molecular subgroups among nodal peripheral T-cell lymphomas. *Oncogene* 2006;25:1560–1570.
 22. Jung JT, Kim DH, Kwak EK. i wsp. Clinical Role of Bcl-2, Bax, or p53 overexpression in peripheral T-cell lymphomas. *Ann Hematol* 2006;85:575–581.
 23. Weidmann E, Gramatzki M, Wilhelm M, Mitrou PS. Diagnosis and actual therapy strategies in peripheral T-cell lymphomas: summary of an international meeting. *Ann Oncol* 2004;15:369–374.
 24. Enblad G, Hagberg H, Erlanson M. i wsp. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2004;103:2920–2924.
 25. Gallamini A, Zaja F, Patti C i wsp. Alemtuzumab (Campath – 1H) and CHOP chemotherapy as first line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative Linfomi) prospective multicentre trial. *Blood* 2007;110:2316–2323.
 26. Mounier N, Gisselbrecht C, Briere J. i wsp. All aggressive lymphoma subtypes do not share similar outcome after front-line autotransplantation: a matched-control analysis by the Groupe d' Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Ann Oncol* 2004;15:1790–1797.
 27. Corradini P, Tarella C, Zallio F. i wsp. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated upfront with high dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006;20:1533–38.
 28. Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A. i wsp. 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.
 29. Kyriakou C, Canals C, Goldstone A. i wsp. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of Outcome-Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008;26:218–224.
 30. Horwitz S, Moskowitz C, Kewalramani T i wsp. Second-line therapy with ICE followed by high dose therapy and autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: minimal benefit when analyzed by intent to treat. *Blood* 2005;106:2679–2686.
 31. Rodriguez J, Caude E, Gutierrez A. i wsp. Front-line auto-SCT in high risk peripheral T-cell lymphoma: prospective study from Gel-Tamo Study Group. *Eur J Haematol* 2007;79:32–38.
 32. Rodriguez J, Coude E, Gutierrez A. i wsp. The results of the consolidation with auto stem cell transplantation in patients with peripheral T- cell lymphomain first complete remission: the Spanish Lymphoma and Autologous Transplantation Group experience. *Ann Oncol* 2007;18:652–57.
 33. Dearden CE, Johnson R, Pettengell R. i wsp. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma). The British Committee for Standards in Haematology. *Brit J Haematol* 2011;153:451–485.