

Guía de GELTAMO para

EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS T



Guía de GELTAMO para
**EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DE LOS LINFOMAS T**

Esta guía de práctica clínica ha sido realizada por GELTAMO (Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea) y cuenta con el aval científico de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia:



Secretaría Científica de GELTAMO
c/ Fortuny N° 51 Local 5
28010 Madrid
sc@geltamo.com

Tel. (34) 91 319 57 80 - Fax (34) 91 391 33 83

© de la información: los autores

© de la edición: Treelogy Medical Marketing S.L.

Diseño, Composición y Maquetación:
Treelogy Medical Marketing S.L. (2017)

Impreso en España / Printed in Spain

ISBN: 978-84-697-3652-4
Depósito Legal: M-16552-2017

Miguel Ángel Canales Albendea

Hospital Universitario La Paz, Madrid

.....
Mónica Coronado Poggio

Hospital Universitario La Paz, Madrid

Fátima de la Cruz Vicente

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Antonio Manuel Gutiérrez García

Hospital Universitario Son Espases, Palma

Alejandro Martín García-Sancho

Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca

Silvana Novelli

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Abreviaturas

- AIR:** acondicionamiento de intensidad reducida
- Alo-TPH:** trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
- BEAM:** carmustina, etopósido, citarabina y melfalán
- BV:** brentuximab vedotina
- CEOP:** ciclofosfamida, etopósido, vincristina y prednisona
- CHOEP:** CHOP y etopósido
- CHOP:** ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona
- DDGP:** dexametasona, cisplatino, gemcitabina, y peg-asparaginasa
- DeVIC:** dexametasona, etopósido, ifosfamida y carboplatino
- Dexa-BEAM:** BEAM y dexametasona
- DHAP:** dexametasona, cisplatino y citarabina
- DS:** escala de Deauville
- EBMT:** *European Society for Blood and Marrow Transplantation*
- EICR:** enfermedad injerto contra receptor
- EPI:** *Enteropathy-associated T-cell lymphoma Prognostic Index*
- EPOCH:** etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina
- ESHAP:** etopósido, metilprednisolona, citarabina y cisplatino
- EV:** vía endovenosa
- FDG:** fluorodesoxiglucosa
- G-CSF:** factor estimulante de colonias de granulocitos
- GDP:** gemcitabina, dexametasona y cisplatino
- GELOX:** gemcitabina, oxaliplatino y L-asparaginasa
- GemOX:** gemcitabina y oxaliplatino
- GI:** gastrointestinal
- GOELAMS:** *French Acute Leukaemia and Blood Diseases West-East Group*

Abreviaturas

Hyper-CVAD: ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y dexametasona alternando con altas dosis de metotrexato y citarabina

IC: intervalo de confianza

ICE: ifosfamida, carboplatino y etopósido

IFE: ifosfamida y etopósido

iHDAC: inhibidores de histona deacetilasa

iPET: PET intermedia

IPI: índice pronóstico internacional

IVE-MTX: ifosfamida, etopósido, epirubicina y metotrexato

KPI: índice pronóstico coreano

LACG: linfoma anaplásico de células grandes

LCTP: linfoma de células T periféricas

LDH: lactato deshidrogenasa

LITME: linfoma T intestinal monomórfico epiteliotrópico

LNH: linfoma no hodgkiniano

LTAE: linfoma de células T asociado a enteropatía

LTAI: linfoma de células T angioinmunoblástico

LTHE: linfoma T hepatoesplénico

LTNKEN: linfoma T/NK extranodal tipo nasal

LTPSC: linfoma T paniculítico subcutáneo

MACOP-B: metotrexato, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, bleomicina, prednisona y ácido folínico

MATK: tirosina kinasa asociada al megacariocito

MTV: volumen metabólico tumoral

NK: células *natural killer*

NOS: no especificado (*not otherwise specified*)

PCR: reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*)

Abreviaturas

- PET:** tomografía por emisión de positrones
- PINK-E:** *Prognostic Index for Natural Killer cell lymphoma*
- PIT:** *Prognostic Index for PTCL-U*
- RC:** remisión completa
- RM:** resonancia magnética
- RP:** respuesta parcial
- RR:** riesgo relativo
- RT:** radioterapia
- SG:** supervivencia global
- SLE:** supervivencia libre de evento
- SLP:** supervivencia libre de progresión
- SUV_{máx}:** valor estandarizado máximo de captación
- TAPH:** trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
- TC:** tomografía computarizada
- TCR:** receptor de células T (*T-cell receptor*)
- TMTVO:** volumen metabólico tumoral total
- TPH:** trasplante de progenitores hematopoyéticos
- TRG:** tasa de respuesta global
- VEB:** virus de Epstein-Barr
- VIPD:** etopósido, ifosfamida, cisplatino y dexametasona

Tabla de contenido

1	INTRODUCCIÓN	8
2	CLASIFICACIÓN Y PROCESO DIAGNÓSTICO	10
	2.1. CLASIFICACIÓN	10
	2.2. DIAGNÓSTICO	12
3	ESTUDIO DE EXTENSIÓN Y PRONÓSTICO	18
	3.1. ESTUDIO DE EXTENSIÓN	18
	3.2. ÍNDICES PRONÓSTICO	20
	3.2.1 ÍNDICES Y MARCADORES PRONÓSTICOS EN LCTP	20
	3.2.2 ÍNDICES PRONÓSTICOS EN LCTP NO ESPECIFICADO: IPI, PIT Y PIT MODIFICADO	21
	3.2.3 ÍNDICES PRONÓSTICOS EN LA RECAÍDA	22
	3.2.4 ÍNDICES PRONÓSTICOS EN LOS LINFOMAS EXTRAGANGLIONARES NK/T	23
	3.2.5 ÍNDICE PRONÓSTICO EN EL LINFOMA DE CÉLULAS T ASOCIADO A ENTEROPATÍA	25
	3.3 UTILIDAD DE LA PET PARA VALORAR RESPUESTA TERAPÉUTICA: PET INTERMEDIA (iPET) Y PET FINAL	25
4	TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA	27
	4.1 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LOS LCTP CON AFECTACIÓN GANGLIONAR	27
	4.1.1. QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN	27
	4.1.2. PAPEL DE LA RADIOTERAPIA (RT)	29
	4.1.3 CONSOLIDACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH)	29

Tabla de contenido

4.1.4 PAPEL DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS COMO CONSOLIDACIÓN TRAS PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO (alo-TPH)	32
4.1.5 INCORPORACIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA	32
4.2. LINFOMAS DE CÉLULAS T/NK MADURAS EXTRAGANGLIONARES	37
4.2.1 LINFOMA EXTRAGANGLIONAR NK/T, TIPO NASAL	37
4.2.2 LINFOMA T ASOCIADO A ENTEROPATÍA (LTAE)	39
4.2.3 LINFOMA T INTESTINAL MONOMÓRFICO EPITELIOTRÓPICO (LITME)	40
4.2.4 LINFOMA T HEPATOESPLÉNICO (LTHE)	40
5. TRATAMIENTO DE RESCATE	42
5.1. OPCIONES DE TRATAMIENTO CONVENCIONAL	42
5.1.1. REGÍMENES DE POLIQUIMIOTERAPIA CONVENCIONALES EN LINFOMAS AGRESIVOS	42
5.1.2. RADIOTERAPIA (RT)	43
5.1.3 TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)	43
5.2. OTRAS OPCIONES DE RESCATE Y NUEVOS FÁRMACOS EN INDICACIÓN	46
5.2.1 FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS	46
5.2.2 INMUNOCONJUGADOS	47
5.2.3 FÁRMACOS DE DIANA TERAPÉUTICA	47
6. NUEVOS FÁRMACOS	50
6.1. FÁRMACOS EN INVESTIGACIÓN COMO TRATAMIENTO DE RESCATE	50
7. APÉNDICE: Sistema GRADE	54
8. REFERENCIAS	56

1. INTRODUCCIÓN

Los linfomas de células T son un grupo enormemente heterogéneo y complejo de neoplasias linfoides. La clasificación de la OMS divide este grupo de linfomas en formas diseminadas (leucémicas), formas ganglionares y extraganglionares y formas cutáneas. En la presente guía nos centraremos en los denominados linfomas de células T periféricas (LCTP), tanto ganglionares como extraganglionares, excluyendo las leucemias de células T maduras y los linfomas de células T cutáneos. Bajo el término de LCTP se engloban más de 20 subtipos diferentes de linfomas, que representan aproximadamente del 10% al 15% de todos los linfomas no hodgkinianos (LNH) en Europa y Norteamérica, pero que alcanzan hasta el 24% en Asia, como consecuencia de la aparición endémica del linfoma de células T/*natural killer* (NK) nasal asociado al virus de Epstein-Barr (VEB). Los LCTP se caracterizan en general por su afectación sistémica y su comportamiento clínico agresivo. La falta de modelos *in vitro* e *in vivo* dificulta aún más el conocimiento de la biología de este tipo de linfomas y el desarrollo terapéutico específico. El hecho de que el subtipo histológico más frecuente sea el denominado LCTP no especificado o NOS (del término en inglés, *not otherwise specified*) nos da una idea de la cantidad de trabajo que todavía es necesario realizar para comprender mejor la biología y patogénesis de este tipo de procesos.

En consecuencia, los LCTP suponen un reto tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico. Su baja incidencia, unida a la ausencia de índices pronóstico adecuados y ensayos clínicos específicamente diseñados para los linfomas T, hace que no exista un esquema estándar de tratamiento tanto en el momento del diagnóstico como en la recaída. La evidencia científica en este tipo de linfomas es limitada, de modo que en pocas ocasiones es posible ofrecer recomendaciones con un alto grado de evidencia. La mayoría de recomendaciones terapéuticas se basan en ensayos de fase 2, series pequeñas de casos y opiniones de expertos, con frecuencia extrapoladas de aquellas establecidas para el tratamiento de los linfomas B agresivos, a menudo con resultados desalentadores. La utilidad de la quimioterapia convencional es por tanto limitada en la mayoría de subtipos histológicos. Sin embargo, en la última década hemos asistido al desarrollo de agentes específicos para el tratamiento de los linfomas T en recaída o refractarios como pralatrexato, romidepsina, belinostat y brentuximab vedotina (BV). Ello representa, sin duda, un avance significativo, pero la realidad sigue siendo que el conocimiento de la biología de estas enfermedades sigue siendo insuficiente y los resultados terapéuticos para la mayoría de los pacientes con LCTP siguen siendo deficientes. De ahí, que la revisión sistemática de la literatura y el consenso entre especialistas implicados en la terapéutica

de estas entidades sean necesarios para elaborar una serie de recomendaciones prácticas que faciliten el abordaje diagnóstico y terapéutico de este tipo de linfomas.

Para ello se han reunido un grupo de hematólogos con experiencia en el manejo de pacientes con linfoma con el objetivo de realizar una revisión sistemática de los datos publicados sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los LCTP, tanto en primera línea como en recaída. Para llevarlo a cabo se hizo una búsqueda sistemática de artículos en inglés en PubMed, incluyendo los datos publicados hasta abril de 2017. La búsqueda incluyó también comunicaciones a los congresos internacionales mas importantes relacionados con la especialidad (ASH, ASCO, EHA, Lugano). Los términos de búsqueda empleados fueron combinaciones de los siguientes: *T-cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma, anaplastic large-cell lymphoma, angioimmunoblastic lymphoma, NK/T-cell, nasal type, diagnosis, prognosis, treatment, therapy, relapsed/refractory*. Se incluyeron todos los estudios de investigación y artículos de revisión, así como comunicaciones a congresos clínicamente relevantes. Las discusiones iniciales del grupo de expertos se iniciaron en mayo de 2016 y el consenso final se cerró en abril de 2017. El manuscrito final ha sido revisado y aprobado por todos los autores y por el Comité Científico de GELTAMO.

En definitiva, el objetivo de la presente guía es proporcionar a los profesionales implicados en el cuidado de los pacientes con linfoma T una serie de recomendaciones sobre su manejo, principalmente desde el punto de vista terapéutico.

2. CLASIFICACIÓN Y PROCESO DIAGNÓSTICO

2.1. CLASIFICACIÓN

Los LCTP son neoplasias de células T post-tímicas (maduras o periféricas) o células NK, con diferencias clínicas evidentes entre aquellas entidades con afectación ganglionar y extraganglionar. En los LCTP, la relación varón/mujer es de 2:1 y la mediana de edad al diagnóstico se sitúa entre la sexta y séptima décadas, si bien la distribución por sexos y edad es variable de acuerdo a los diferentes subtipos.

En la práctica, los LCTP son difíciles de subclasificar debido a la evolución de los criterios diagnósticos, los múltiples subtipos histológicos, la incidencia general y la relativa escasez de anomalías genéticas específicas conocidas en comparación con los linfomas de células B. Incluso dentro de los subtipos establecidos, los LCTP pueden presentar una marcada heterogeneidad clínica, histológica, inmunofenotípica, citogenética y molecular. Sin embargo, se han producido avances moleculares significativos que han aumentado la comprensión de la biología de los LCTP, lo que ha tenido un impacto evidente en la clasificación actual.

En la **tabla 1** se muestra la clasificación de los LCTP, tanto ganglionares como extraganglionares, de acuerdo a la clasificación de la OMS revisada en 2016¹, y en la **tabla 2** se resumen las principales alteraciones genéticas y moleculares de los diferentes LCTP².

Tabla 1: Neoplasias de células T y NK (excluyendo leucemias de células T maduras y linfomas T cutáneos) según la clasificación de la OMS, revisada en 2016

LCTP ganglionares

- LCTP no especificado (25,9%)
- Linfoma de células T angioinmunoblástico (LTAI) (18,5%)
- *Linfoma de células T folicular*
- *Linfoma de células T periférico con fenotipo T helper folicular*
- Linfoma anaplásico de células grandes (LACG), ALK positivo (6,6%)
- LACG, ALK negativo (entidad provisional) (5,5%)

LCTP extraganglionares

- Linfoma de células T/NK nasal (10,4%)
- Linfoma T asociado a enteropatía (LTAE) (4,7%)
- Linfoma T intestinal epiteliotrópico monomórfico (LITME); anteriormente denominado LTAE, tipo II, por su falta de asociación a enfermedad celíaca
- *Trastorno linfoproliferativo de células T del tracto gastrointestinal (GI) indolente*
- Linfoma T hepatoesplénico (LTHE) (1,4%)
- Linfoma de células T paniculítico subcutáneo (LTPSC) (0,9%)
- *LACG asociado a implantes de mama*

Entre paréntesis, incidencia según datos del Proyecto Internacional de Linfomas T (International T-Cell Project). En cursiva, aquellas entidades provisionales según la nueva clasificación de la OMS.

Tabla 2: Alteraciones genéticas recurrentes en los principales subtipos de LCTP

Subtipo histológico	Genes implicados
LCTP no especificado	
Mutaciones	<i>TET2, DNMT3A, RHOA, FYN</i>
Alteraciones estructurales	<i>ITK-SYK, CTLA4-CD28, VAV1, CDKN2A/B</i>
Linfoma T angioinmunoblástico (LTAI)	
Mutaciones	<i>TET2, DNMT3A, RHOA, IDH2, CD28</i>
Alteraciones estructurales	<i>CTLA4-CD28, CARMA-1, MYCBP2</i>
Linfoma anaplásico, ALK positivo	
Alteraciones estructurales	<i>ALK</i>
Linfoma anaplásico, ALK negativo	
Mutaciones	<i>JAK1, STAT3, TET2, DNMT3A</i>
Alteraciones estructurales	<i>DUSP22, TP63, ROS1, TYK2, VAV1, ERBB4, TP53, PRDM1</i>
Linfoma T/NK nasal	
Mutaciones	<i>TP53, JAK3, DDX3X, STAT3, STAT5B</i>
Alteraciones estructurales	<i>CTLA4-CD28, PRDM1</i>

2.2. DIAGNÓSTICO

La caracterización histopatológica es obligada en los linfomas T por razones pronósticas y terapéuticas; la supervivencia global (SG) estimada a los 5 años, según los datos del Proyecto Internacional de Linfomas T (*International T-Cell Project*)³, es:

- 70% en LACG ALK+
- 49% en LACG ALK-
- 32% en LCTP no especificado y LTAI
- 42% en linfoma T/NK extraganglionar, tipo nasal
- 64% en LTPSC
- 20% en LTAE
- 7% en LTHE gamma/delta

El diagnóstico de los LCTP requiere la integración de datos clínicos junto con la morfología, inmunohistoquímica, citometría de flujo, citogenética y biología molecular. El primer objetivo diagnóstico es determinar la naturaleza neoplásica de una población determinada de linfocitos T. Además de CD5 y CD7, es recomendable el estudio de diferentes marcadores, tal y como se muestra en las **tablas 3 y 4**. Además del estudio inmunohistoquímico, la detección de reordenamientos monoclonales del receptor de células T (TCR, del inglés *T-cell receptor*) mediante técnicas de PCR es clave para diferenciar el LCTP de la hiperplasia paracortical de células T.

Tabla 3: Marcadores para el diagnóstico de linfomas de células T/NK periféricos

Células T	CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD52, β F1, TCR γ
Citotóxicos	TIA1, granzima B, perforina
Células T <i>helper</i> foliculares	CD10, BCL6, 279/PD1, CXCL13, SAP, ICOS, CCR5
Treg	FoxP3
NK	CD16, CD56, CD57
Activación	CD25, CD30
Proliferación	Ki-67/MIB1
Células B	CD20, BSAP/PAX5
VEB	EBER, LMP1, EBNA2
Células dendríticas foliculares	CD21
Histiocitos	CD68
Otros	CCR4, ALK, EMA, CD45

Tabla 4: Inmunofenotipo de los LCTP ganglionares y extraganglionares

Subtipo	Inmunofenotipo	Reordenamiento TCR
LCTP, no especificado	CD4>CD8, pérdida frecuente antígenos T (CD5, CD7), CD30±, CD56±, marcadores células T <i>helper</i> foliculares, citotóxicos±	αβ, más raro γδ
LCTP con fenotipo T <i>helper</i> folicular	Expresión de al menos 2 antígenos relacionados con célula T <i>helper</i> folicular, blastos B VEB+	
LTAI	CD4+, CD10±, BCL6±, CXCL13+, PD1+, ICOS±, SAP+/, CCR5±, CD21 (hiperplasia de células dendríticas foliculares), blastos B VEB+	αβ
LACG, ALK+	ALK+, CD30+, EMA+, CD25+, citotóxicos+, CD4±, CD3±, PAX5-	αβ
LACG, ALK-	ALK-, CD30+, EMA+, CD25+, citotóxicos+, CD4±, CD3±, PAX5-	αβ
Asociado a enteropatía, tipo 1	CD8±, CD56-, HLA-DQ2/-DQ8	γδ o αβ
Asociado a enteropatía, tipo 2	CD8+, CD56+, HLA-DQ2/-DQ8	αβ
LCT/NK	CD2+, CD56+, CD3 sup-, CD3ε cyt+, citotóxicos+, VEB+, LMP1	Línea germinal, más raro αβ o γδ
LTHE	CD3+, CD56±, CD4-, CD8±, CD5-, TIA1+, granzima M+, granzima B-, perforina-	αβ, más raro γδ

Entre los LCTP ganglionares, la distinción entre LACG y otras entidades es básica, puesto que conlleva un impacto pronóstico y terapéutico. La determinación del CD30 tiene un papel fundamental en la identificación del LACG; solo una pequeña proporción de LCTP no especificados expresan también CD30. Además, dentro del LACG es fundamental la distinción entre linfoma anaplásico ALK positivo o negativo, basada en la presencia de la traslocación 2;5 [t(2;5)(p23;q35) (*ALK-NPM*)] o alguna de sus variantes [t(2;v)], ya que el LACG ALK negativo es morfológica y fenotípicamente indistinguible del LACG ALK positivo. Mediante técnicas de secuenciación se han identificado 2 reordenamientos recurrentes en el LACG ALK negativo: *DUSP22-IRF4* (6p25.3) en aproximadamente el 30% de pacientes y *TP63* (3q28) en el 8% de los casos. Estos reordenamientos permiten la estratificación pronóstica de los LACG ALK negativos, ya que la supervivencia a los 5 años de aquellos pacientes con reordenamiento *DUSP22-IRF4* es del 90%, mientras que la de *TP63* es de solo el 17%.

En los LCTP extraganglionares, las neoplasias de las células NK están divididas en linfoma extraganglionar NK/T nasal y leucemia agresiva de células NK. Por inmunohistoquímica, las células NK tumorales pueden tener 2 líneas de origen:

- Línea NK (65-75% de casos): CD2 (+), CD3-ε (+) citoplasmático, CD56 (+/-), CD94 (+), marcadores citotóxicos (+) y TCR-β(BF1) (-)
- Línea T verdadera (25-35% de los casos): CD2 (+), CD3-ε (+), CD5 (+), CD8 (+/-), TCR-β(BF1) (+), CD56 (-/+), marcadores citotóxicos (+)

Dentro del linfoma NK/T nasal, se hace una distinción entre “nasal”, con afectación predominante nasal, de nasofaringe y de vías aéreas altas (60-90% de los casos) y “extranasal”, con afectación cutánea, testicular, intestinal o muscular entre otras, sin afectación nasal. Diversos estudios han intentado identificar las diferencias biológicas entre ambas entidades, sin que hasta el momento haya sido posible. Esto tiene interés dado el peor pronóstico asociado a la variante extranasal, con mayor frecuencia de aparición de síntomas B, estadio avanzado al diagnóstico, fenómenos de hemofagocitosis y presencia de citopenias⁴.

En la actualidad, el LTAE se refiere exclusivamente al tipo I, asociado a enfermedad celíaca, de modo que la anti-transglutaminasa tisular IgA y la anti-endomisio IgA son los test más sensibles y específicos. El tipaje del HLA-DQ en busca de los alelos que predisponen a la enfermedad celíaca (DQ2/DQ8) forma parte del proceso diagnóstico⁵. La expresión de CD16, CD56 y CD57 en diferentes combinaciones, junto con la expresión de marcadores citotóxicos, son útiles en el diagnóstico de los linfomas LTAE y LTHE. A nivel histológico,

el LTAE se caracteriza por un infiltrado no monomorfo de células CD3 (+), CD7 (+), CD103 (+), proteínas citotóxicas (+), CD8 (-/+), TCR- β (+/-), CD4 (-), CD5 (-), CD56 (-) y CD30 focalmente (+) en un subgrupo de casos. Los linfocitos intraepiteliales adyacentes tienen también un inmunofenotipo aberrante CD3(+), CD5(-), CD8(-), CD4(-) y proteínas citotóxicas (-). Por el contrario, el LITME, anteriormente clasificado como LTAE tipo II, está compuesto por un infiltrado monomórfico CD3 (+), CD8 (+), CD56 (+), TCR- β (+), CD4(-); en casos excepcionales se ha demostrado TCR- $\gamma\delta$ (+). Los linfocitos intraepiteliales adyacentes muestran un inmunofenotipo aberrante. Una forma de diferenciarlo de otros linfomas NK/T y LTAE es la positividad para la tirosina quinasa asociada al megacariocito (MATK)⁶. A nivel citogenético, se detectan traslocaciones que afectan a 9q y ganancias de 1q y 5q en el LTAE⁷, ganancias en *MYC* (locus 8q24) en el LITME y el isocromosoma 7q y la trisomía 8 en el LTAE⁸.

El estudio de perfiles de expresión genética ha demostrado la existencia de subgrupos dentro del LCTP no especificado, identificando 2 subgrupos principales: "GATA3" con expresión de *GATA3* y genes diana (*CCR4*, *IL18RA*, *CXCR7* e *IK*) y "TBX21" (TBet) con expresión de *TBX21*, *EOMES* y genes diana como *CXCR3*, *IL2RB*, *CCL3* e *IFN γ* . Además de su importancia al identificar la célula de origen de los LCTP, la expresión de estos factores de transcripción tiene implicación pronóstica. Aquellos casos con expresión de *GATA3* tienen peor pronóstico. El 20% de casos con LCTP no especificado permanecen inclasificables.

Algunos marcadores tienen valor pronóstico como *Ki67* o la presencia del VEB. La búsqueda del VEB está especialmente recomendada en los linfomas T/NK tipo nasal. El VEB se detecta en casi la totalidad de los casos por hibridación *in situ* (región EBER) y por *Southern blot*. La proteína latente de membrana del VEB tiene una expresión variable, por lo que no es aconsejable para detectar el virus. La expresión de EBER en médula ósea implica peor pronóstico⁹.

RECOMENDACIONES

- 1 *El diagnóstico histopatológico (clasificación OMS 2016) requiere un detallado estudio fenotípico. El diagnóstico del LCTP no especificado es siempre de exclusión, cuando no es posible englobar su diagnóstico en ninguna de las categorías de LCTP (**recomendación grado 1, nivel de evidencia A**).*
- 2 *La clonalidad debe ser evaluada mediante técnicas de PCR del receptor de células T (**recomendación grado 1, nivel de evidencia A**).*
- 3 *La determinación de CD30 es obligada en LACG y recomendable en todos los tipos de LCTP dada su implicación terapéutica (**recomendación grado 1, nivel de evidencia A**).*
- 4 *En el LACG es obligada la realización de ALK y recomendable la de DUSP22 (**recomendación grado 1, nivel de evidencia A**).*
- 5 *La búsqueda del VEB (carga viral) está especialmente recomendada en los linfomas T/NK extraganglionares, tipo nasal (**recomendación grado 1, nivel de evidencia A**).*

3. ESTUDIO DE EXTENSIÓN Y PRONÓSTICO

3.1. ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Los LCTP son estadificados siguiendo el sistema de Ann Arbor, usando las mismas técnicas que las empleadas para la estadificación de los pacientes con linfomas B. Sin embargo, el sistema TNM también es ampliamente aplicado a los linfomas extraganglionares NK/T tipo nasal, ya que ofrece la ventaja de valorar mejor el tamaño del tumor y la infiltración de órganos y tejidos adyacentes (**tabla 5**)¹⁰. En el caso del LTAE se recomienda el sistema de Lugano de estadificación de tumores del tracto GI (**tabla 6**)¹¹.

Tabla 5: Sistema de estadificación TNM

Tumor	
T1	Confinado a la cavidad nasal
T2	Extensión a los senos maxilares, etmoidales anteriores o paladar duro
T3	Extensión a los senos etmoidales posteriores, esfenoides, órbita, hueso alveolar superior, espacio bucinador superior, carrillos
T4	Afectación del hueso alveolar inferior, espacio bucinador inferior, fosa infratemporal, nasofaringe, fosa craneal
Ganglios	
N0	Ausencia de adenopatías
N1	Adenopatías locorregionales unilaterales
N2	Adenopatías locorregionales bilaterales
Metástasis	
M0	-
M1	Adenopatías a distancia

Tabla 6: Sistema de estadificación de Lugano para los linfomas del tracto GI

Estadio I	Tumor confinado al tracto GI. Una única localización o múltiples lesiones no contiguas
Estadio II	Afectación ganglionar
	II1 – local (paragástrico en caso de linfoma gástrico; paraintestinal en el caso de linfoma intestinal)
	II2 – distante (mesentérico en el caso del linfoma intestinal primario; para-aórtico, para-cava, pélvico, inguinal)
Estadio IIE	Infiltración de la serosa de los órganos y tejidos adyacentes
Estadio IV	Diseminación extraganglionar o afectación ganglionar supra e infra diafragmática

El estudio inicial debe incluir: hemograma, bioquímica sanguínea completa, incluyendo lactato deshidrogenasa (LDH), beta-2 microglobulina y ácido úrico y serologías para VIH, virus de hepatitis B y C y VEB, con determinación de carga viral del VEB por PCR en casos seleccionados (p. ej. sospecha de linfoma NK/T nasal). Los pacientes deben tener al menos una TC de tórax, abdomen y pelvis, junto con aspirado y biopsia de médula ósea. En el LTAE se debe realizar además un estudio endoscópico. La punción lumbar o la resonancia magnética (RM) cerebral se solicitarán si existe sospecha clínica de afectación del SNC, pero no está recomendada su realización de forma rutinaria.

El papel de la PET en el estudio de extensión ha sido cuestionado debido al menor número de estudios publicados como consecuencia de la gran variedad de subtipos histológicos y de su baja incidencia. La mayoría de los subtipos de LCTP muestran avidez por la fluorodesoxiglucosa (FDG), por lo que son subsidiarios de ser estudiados con PET/TC-FDG de modo similar al de los linfomas de células B^{12,13}.

En relación a la utilidad de la PET/TC basal en el estudio de extensión de los LCTP debemos tener en cuenta las siguientes consideraciones¹⁴⁻¹⁶:

- El grado de captación de FDG es variable según el subtipo histológico; el subtipo con mayor afinidad por la FDG es el LACG.
- El $SUV_{m\acute{a}x}$ es habitualmente más bajo que en los linfomas B.
- El $SUV_{m\acute{a}x}$ en LCTP extraganglionares es más bajo que en aquellos con presentación ganglionar. En los linfomas de células T con afectación cutánea la captación de FDG permite detectar los casos transformados, así como guiar la biopsia.

- La PET/TC permite detectar lesiones extraganglionares en piel y tejido celular subcutáneo, músculo o afectación visceral.
- La PET/TC no puede reemplazar la biopsia de médula ósea.

En los linfomas extraganglionares NK/T, la afectación nasal y de senos paranasales tiene mejor pronóstico, mientras que la afectación “extranasal” o con enfermedad diseminada tiene peor pronóstico, por lo que es fundamental detectar enfermedad oculta. En esta entidad, el uso de PET/TC está recomendado para la estadificación y la decisión terapéutica¹⁷⁻¹⁹. En aquellos casos donde existe evidencia de afectación del SNC hay que considerar complementar el estudio de extensión con RM²⁰.

La PET/TC realizada antes de comenzar el tratamiento ofrece valor pronóstico. Así, el volumen metabólico tumoral total (TMTVO) determinado mediante PET/TC ha demostrado ser un factor predictor independiente de la evolución de los pacientes con LCT²¹. Aunque todavía necesita ser validado como marcador pronóstico, el TMTVO combinado con el PIT podría identificar distintas categorías de riesgo al diagnóstico.

3.2. ÍNDICES PRONÓSTICO

3.2.1. ÍNDICES Y MARCADORES PRONÓSTICOS EN LCTP

Marcador pronóstico	Subtipo de LCTP
Histología	Todos los subtipos
Índice Pronóstico Internacional (IPI)	Todos los subtipos
<i>Prognostic Index for PTCL-U</i> (PIT)	LCTP no especificado
PIT modificado (Bolonía)	LCTP no especificado y LTAI
Índice Pronóstico Coreano (KPI)	Linfoma células T/NK
Índice Pronóstico NK	Linfoma células T/NK
VEB	LCTP no especificado, LTAI, linfoma células T/NK
Ki-67	LCTP no especificado
Activación NF-κB	LCTP no especificado
CYP3A	LCTP no especificado
<i>Enteropathy-associated T-cell lymphoma Prognostic Index</i> (EPI)	LTAE

3.2.2. ÍNDICES PRONÓSTICOS EN LCTP NO ESPECIFICADO: IPI, PIT Y PIT MODIFICADO

El índice pronóstico más frecuentemente aplicado es el IPI. El IPI predice los resultados en todos los subtipos de LCTP. La SG a los 4 años en el grupo de bajo riesgo es del 78% frente al 0% en el grupo de alto riesgo, con el 38% en los grupos intermedios²². Sin embargo, el impacto pronóstico del IPI es menor en los 2 subtipos más frecuentes: LCTP no especificado y LTAI. La mayor proporción de pacientes se engloban en los grupos de riesgo intermedio o alto, lo que limita su utilidad.

El IPI ha sido mejorado incorporando la afectación de la médula ósea (índice PIT) (**tabla 7**)²³ o un marcador de proliferación como Ki67 (PIT modificado o índice de Bolonia) (**tabla 8**)²⁴. El PIT modificado (mPIT) parece tener mejor capacidad de predecir los resultados comparado con IPI y PIT ($p=0,0043$).

Tabla 7: PIT (*Prognostic Index for PTCL-U*)

Variables desfavorables	Edad >60 años PS >1 LDH sérica elevada Afectación de médula ósea	
nº variables desfavorables	Grupos de riesgo y distribución de pacientes	Resultados Supervivencia 5 / 10 años
0	Grupo 1 (20%)	62,3% / 54,9%
1	Grupo 2 (33%)	52,9% / 38,8%
2	Grupo 3 (26%)	32,9% / 18%
3-4	Grupo 4 (21%)	18,3% / 12,6%

El poder predictivo del PIT es superior al IPI para estratificar a los pacientes con LCTP (*log-rank* 66,79 vs. 55,94); el PIT ha sido aplicado también a pacientes con LACG ALK+ y ALK-, con similar capacidad predictiva en ambos grupos. Sin embargo, dado que la distribución de los pacientes entre los diferentes grupos de riesgo es muy similar en el IPI y en el PIT, y que la afectación de la médula ósea es excepcional en el LACG, tanto el PIT como el IPI son aplicables en este subtipo.

Tabla 8: PIT modificado (mPIT) o Índice de Bolonia

Variables desfavorables	Edad >60 años PS >1 LDH sérica elevada Ki-67 ≥ 80%	
nº variables desfavorables	Grupos de riesgo y distribución de pacientes	Resultados Supervivencia (mediana)
0-1	Grupo I (63%)	37 meses (1-135)
2	Grupo II (25%)	23 meses (1-138)
3-4	Grupo III (12%)	6 meses (2-11)

El grupo internacional (*International PTCL Project*) ha diseñado otro índice pronóstico con tres factores desfavorables: edad >60 años, ECOG PS >1 y plaquetas <150x10⁹/L. En los pacientes con los tres factores desfavorables la SG a los 5 años fue del 12% frente al 42% en aquellos pacientes sin ningún factor de riesgo, lo que implica que no identifica un subgrupo de pacientes de buen pronóstico o bajo riesgo. Un análisis de factores pronósticos en LCTP no especificado sólo identifica el número de células tumorales transformadas (>70%) como factor predictivo²⁵.

Sin embargo, a pesar de los diferentes intentos por mejorar la estratificación pronóstica de los pacientes con LCTP, en la práctica clínica, el IPI continúa siendo el índice pronóstico recomendado²⁶.

3.2.3. ÍNDICES PRONÓSTICOS EN LA RECAÍDA

El grupo español de linfomas GELTAMO ha propuesto un índice pronóstico en la recaída, basado en el IPI ajustado (aIPI) y beta-2 microglobulina en el momento del trasplante (**tabla 9**)²⁷.

Tabla 9: Índice GELTAMO

VARIABLES DESFAVORABLES	alPI (estadio III-IV de Ann Arbor, PS >1, LDH elevada) >1 beta-2 microglobulina elevada	
nº variables desfavorables	Grupos de riesgo y distribución de pacientes	Resultados Supervivencia 5 años
0	Bajo riesgo (52%)	60%
1	Riesgo intermedio (39%)	28%
2	Alto riesgo (9%)	0%

3.2.4. ÍNDICES PRONÓSTICOS EN LOS LINFOMAS EXTRAGANGLIONARES NK/T

La estratificación pronóstica de los linfomas extraganglionares NK/T se hace habitualmente con el KPI, que permite también predecir la afectación del SNC (**tabla 10**)²⁸. El KPI ha demostrado mejor estratificación pronóstica en linfomas extraganglionares NK/T, tipo nasal, que el IPI.

Tabla 10: KPI (*Índice Pronóstico Coreano*)

VARIABLES DESFAVORABLES	Síntomas B Estadio III-IV de Ann Arbor LDH sérica elevada Afectación ganglionar regional, N1-N3 (no M1)	
nº variables desfavorables	Grupos de riesgo y distribución de pacientes	Resultados Supervivencia 5 años
0	Grupo 1 (27%)	80,9%
1	Grupo 2 (31%)	64,2%
2	Grupo 3 (20%)	34,4%
3-4	Grupo 4 (22%)	6,6%

Un grupo japonés ha propuesto un nuevo índice pronóstico en neoplasias de células NK, incluyendo tanto linfomas extraganglionares de células NK/T (150 pacientes) como la leucemia agresiva de células NK (22 pacientes) (**tabla 11**)²⁹.

Tabla 11: Índice pronóstico NK

VARIABLES DESFAVORABLES	Estadio III-IV ECOG PS >1 Subtipo no nasal Afectación extraganglionar >1	
nº variables desfavorables	Grupos de riesgo y distribución de pacientes	Resultados Supervivencia 4 años
0	Grupo 1 (34%)	55%
1	Grupo 2 (17%)	33%
2	Grupo 3 (22%)	15%
3-4	Grupo 4 (27%)	6%

El índice pronóstico de Glasgow, que incluye proteína C reactiva y albúmina, permite la mejor estratificación de los pacientes de bajo riesgo con linfomas extraganglionares NK/T comparado a IPI, PIT y KPI³⁰.

Los linfomas NK/T tipo nasal se asocian con el VEB, expresan ADN viral en las células tumorales y hay ADN viral circulante, de modo que aquellos pacientes con títulos más altos tienen peor pronóstico (>1000 copias/mL en plasma o >100 copias/μg de ADN de células mononucleadas). Además, su determinación es de utilidad para monitorizar la respuesta a la terapia^{31,32}, por lo que debe realizarse siempre que sea posible.

Se han realizado esfuerzos por intentar incorporar las copias del VEB dentro de un índice pronóstico. Un ejemplo es el PINK-E (*Prognostic Index for Natural Killer cell lymphoma*); sin embargo, debido al pequeño número de casos en cada grupo pronóstico y a las dificultades en disponer de carga viral en todos los pacientes analizados, este índice requiere ser validado en nuevos estudios³³.

3.2.5. ÍNDICE PRONÓSTICO EN EL LINFOMA DE CÉLULAS T ASOCIADO A ENTEROPATÍA³⁴

Tabla 12: EPI (*Enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL) Prognostic Index*)

Grupo de riesgo	VARIABLES DESFAVORABLES	Resultados Supervivencia (mediana)
Alto riesgo	Presencia de síntomas B	2 meses
Riesgo intermedio	IPI ≥ 2 y ausencia de síntomas B	7 meses
Bajo riesgo	IPI 0-1 y ausencia de síntomas B	34 meses

3.3. UTILIDAD DE LA PET PARA VALORAR RESPUESTA TERAPÉUTICA: PET INTERMEDIA (iPET) Y PET FINAL

Estudios recientes han demostrado el valor pronóstico de la iPET y PET final en pacientes con LCTP. La mayoría de ellos emplea la escala de Deauville (DS) como método visual para valorar los estudios. Así, se ha descrito que la iPET puede predecir la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con LCTP, definiendo la PET como positiva si $DS > 3$, es decir, si la captación de FDG de las lesiones residuales es mayor a la captación del hígado. La iPET ha demostrado ser un factor independiente predictor de la SLP y de la SG en los pacientes con LCTP, y podría emplearse para clasificar de manera precoz candidatos potenciales al tratamiento de intensificación^{35,36}, aunque son necesarios más estudios antes de que pueda recomendarse su empleo en la práctica clínica habitual.

Además de la valoración visual mediante la DS, la valoración cuantitativa basada en el SUV, y la valoración del volumen metabólico tumoral (MTV) en la iPET han demostrado tener valor pronóstico en los pacientes con LCTP, y por ello se ha propuesto la combinación de estos tres parámetros para obtener mayor exactitud pronóstica en la predicción de la evolución de la enfermedad en comparación con un parámetro único³⁷.

La PET realizada al final de tratamiento también ha demostrado tener significado pronóstico. En los LCTP ganglionares, los pacientes con PET final positivo (definido como $DS > 3$) se asocian a peor pronóstico. En los LCT/NK extraganglionares la PET al final de tratamiento interpretada de manera visual con DS es capaz de predecir el riesgo de fracaso terapéutico; en este subtipo histológico se ha definido una clasificación de riesgo teniendo en cuenta el resultado de la PET al final del tratamiento y la presencia de ADN

del VEB, creando un modelo pronóstico independiente de las características basales y encontrando diferencias estadísticamente significativas entre la SLP de los pacientes con PET final negativo (DS 1-2) y aquellos con PET final positivo (DS 3-4)³⁸.

RECOMENDACIONES

- 1 Los LCTP son estadificados siguiendo el sistema de Ann Arbor, usando la mismas técnicas que las empleadas para la estadificación de los pacientes con linfomas B (**recomendación grado 1, nivel de evidencia A**).
- 2 La técnica de imagen de elección para el estudio de extensión es la PET/TC (**recomendación grado 1, nivel de evidencia B**).
- 3 La realización de la PET/TC es recomendable para la valoración de la respuesta al final del tratamiento, pero su uso no debe recomendarse, fuera de ensayos clínicos, para la estratificación terapéutica precoz (**recomendación grado 1, nivel de evidencia B**).
- 4 El IPI es el índice pronóstico recomendado de forma general para establecer el pronóstico en los subtipos histológicos más frecuentes, si bien ninguno de los índices pronóstico tiene impacto en la elección del tratamiento (**recomendación grado 1, nivel de evidencia B**).
- 5 Los nuevos índices pronóstico (PIT en el LCTP no especificado o KPI en linfomas NK/T extraganglionares, tipo nasal) han demostrado mejor estratificación pronóstica que el IPI y pueden considerarse en estudios prospectivos (**recomendación grado 1, nivel de evidencia B**).
- 6 La determinación de la carga viral de VEB es recomendable en pacientes con linfoma NK/T extraganglionar tipo nasal, por su implicación diagnóstica y su validez en la monitorización de la respuesta (**recomendación 1, nivel de evidencia B**).

4. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

En el tratamiento de primera línea, hemos dividido las recomendaciones de acuerdo a los diferentes subtipos histológicos.

4.1. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LOS LCTP CON AFECTACIÓN GANGLIONAR

En este apartado incluiremos los siguientes subtipos histológicos:

- Linfoma de células T periférico no especificado
- Linfoma anaplásico de células grandes (LACG)
- Linfoma de células T angioinmunoblástico (LTAI)

4.1.1. QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

En la actualidad, los regímenes de primera línea de este tipo de linfomas se basan en los esquemas de quimioterapia habitualmente empleados en el tratamiento de los linfomas B agresivos, que incluyen antraciclinas, como el esquema CHOP. Sin embargo, a pesar de que se obtiene un aceptable número de respuestas globales iniciales (70-79%), la SG estimada a 5 años es pobre³⁹. De acuerdo a los datos del *International T-cell Lymphoma Project*, en el que más del 85% de los pacientes había recibido un esquema con antraciclinas, la SG a 5 años varía del 32% en el LCTP no especificado al 70% en los linfomas T anaplásicos ALK+, sin claro beneficio asociado a la administración de antraciclinas. Un estudio reciente del registro sueco con 755 pacientes diagnosticados entre 2000 y 2009 confirma estos resultados⁴⁰.

A pesar de ello, regímenes alternativos sin antraciclinas no han conseguido mejorar los resultados. Sólo existe un estudio aleatorizado del grupo GOELAMS que compara el esquema CHOP con un esquema de tratamiento más intensivo (VIP-rABVD) en un intento de mejorar estos datos. El estudio incluye 88 pacientes menores de 70 años, con LCTP no especificado (65%), LTAI (17%) y LACG (16%). El empleo del esquema más intensivo consigue aumentar la proporción de respuestas completas (44% vs. 35%), pero no se observaron diferencias en la supervivencia libre de evento (SLE) a los 2 años (45% vs. 41%, $p=0,7$) ni en la SG (mediana de 42 meses en ambas ramas)⁴¹.

Por ello, numerosos estudios se han centrado en diseñar estrategias para mejorar la SG en estos pacientes.

El grupo alemán DSHNHL publica en 2004 los resultados del ensayo clínico NHL-B1⁴², dirigido a pacientes jóvenes con linfomas agresivos, incluidos linfomas B. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir CHOP-14, CHOP-21, CHOEP-14 y CHOEP-21, siguiendo un diseño factorial 2 x 2. De los 710 pacientes incluidos, el 13,7% tenían un LCTP. La adherencia al protocolo terapéutico fue mayor al 95%. En la serie global, con una mediana de seguimiento de 58 meses, la adición de etopósido al esquema CHOP demuestra beneficio en términos de respuestas globales, siendo de hasta el 90% en aquellos pacientes tratados con esquema CHOEP-14, con SLE del 70% a los 5 años ($p=0,003$) en los dos esquemas que incluían etopósido, si bien no se ha demostrado beneficio en SG. La administración de etopósido se asocia a mayor tasa de toxicidad hematológica y mucositis. Así mismo, se objetivan un total de 20 segundas neoplasias, similar en ambos grupos. En pacientes mayores de 60 años, el grupo alemán diseña una estrategia similar (ensayo NHL-B2)⁴³. Se reclutaron un total de 689 pacientes, siendo el 5,8% pacientes diagnosticados de linfoma T. La tasa de respuestas completas fue superior en el brazo de CHOP-14 (76,1%) frente al resto de grupos. Esta mejoría de la proporción de respuestas se traduce en mayor SLE y SG a 5 años (43,8% y 53,3%, respectivamente), comparada con CHOP-21 (40,2% y 49,8%, respectivamente), (RR 0,79, $p=0,03$; RR 0,58, $p<0,001$). La toxicidad de los esquemas que incluían etopósido fue mayor. Dada la escasa proporción de pacientes con LCTP incluidos en ambos estudios es difícil extrapolar estas conclusiones al tratamiento de los linfomas T.

En el año 2010, Schmitz y cols. publicaron un metaanálisis con los resultados de los pacientes diagnosticados con LCTP, tratados en diferentes ensayos clínicos en el grupo alemán⁴⁴. Este análisis incluía pacientes que recibieron tratamiento en el NHL-B1 y NHL-B2, además de pacientes incluidos en el ensayo HI-CHOEP y MEGA-CHOEP. Se incluyeron un total de 340 pacientes, aunque finalmente se analizaron los 320 pacientes con los 4 subtipos más frecuentes (LCTP no especificado, LTAI y LACG tanto ALK+ como ALK-). El análisis demuestra que aquellos pacientes jóvenes con LDH normal tienen mejor SLE a 3 años al añadir etopósido al CHOP (75,4% vs. 51%; $p=0,003$), aunque sin efecto en la SG ($p=0,176$). Sin embargo, acortar el intervalo de administración a 14 días no demuestra mejores resultados frente a su administración cada 21 días. Cuando se analizan únicamente pacientes con linfoma anaplásico ALK+, este beneficio se hace más evidente, de forma que la SLE a 3 años en estos pacientes es del 91,2% para los que recibieron CHOEP frente al 57,15% para los que recibieron CHOP ($p=0,012$). Así mismo, en la cohorte general de pacientes, aunque no se objetivaron diferencias significativas, se observa una tendencia a la significación estadística en cuanto a SLE a 3 años del 60,7% para el grupo de CHOEP frente al 48,3% para el grupo de CHOP ($p=0,057$).

Este mismo estudio, junto a otros, muestra que la intensificación del tratamiento mediante el empleo de esquemas como HI-CHOEP, MEGA-CHOEP o Hyper-CVAD no aporta beneficio significativo, por lo que en la actualidad no se recomiendan de forma sistemática⁴⁵.

Los datos del estudio multicéntrico prospectivo COMPLETE (*Comprehensive Oncology Measures for Peripheral T-cell Lymphoma Treatment*) llevado a cabo en diferentes centros americanos con el objetivo de conocer las características clínicas, pautas de tratamiento y resultados en pacientes con LCTP, muestran que la mayoría de los pacientes (41,8%) reciben un esquema con antraciclinas mientras que el 21% recibe un régimen que incluye antraciclina y etopósido. La SG es significativamente mayor en aquellos pacientes que reciben esquemas con antraciclinas. Por el contrario, la inclusión de etopósido en el esquema inicial de tratamiento no muestra beneficio en supervivencia⁴⁶.

4.1.2. PAPEL DE LA RADIOTERAPIA (RT)

El estudio retrospectivo del *International T-cell Project*, en el que se incluyeron 340 pacientes con linfoma T, incluye 45 pacientes analizables en estadio I de la enfermedad, de los cuales 25 recibieron RT tras la quimioterapia de inducción. La mediana de SG de los pacientes que recibieron RT no fue alcanzada a los 5 años, frente a una mediana de 3 años en aquellos que no la recibieron.

Zhang y cols. también han publicado su experiencia, tanto en LCTP no especificado como en LACG^{47,48}. En el primer estudio retrospectivo se incluyeron un total de 35 pacientes en estadios I y II con diagnóstico de LCTP no especificado. En estos, se objetivó que tanto la SLP como la SG fueron superiores en el grupo que recibe RT tras la quimioterapia de inducción (SG 49,7% vs. 23,1%, $p=0,042$ y SLP 33,3% vs. 15,4%, $p=0,035$, respectivamente). En el segundo estudio que publicaron, que incluyó 46 pacientes con diagnóstico de LACG tanto en estadio I como en estadio II, se objetivaron excelentes resultados tanto en tasa de respuesta como de SLP y SG a 5 años (90,8%, 63,6%, y 84,4%, respectivamente).

4.1.3. CONSOLIDACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH)

El TAPH se ha planteado como parte del tratamiento de primera línea, dada la elevada tasa de recidivas de estos linfomas, en un intento de mejorar su pronóstico. Sin embargo, la mayoría de las series publicadas son retrospectivas, e incluyen a menudo pocos casos con diversas histologías y diferentes regímenes de quimioterapia inicial. Todo ello, unido a la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados, hace difícil demostrar el beneficio del trasplante en esta situación clínica. Un resumen de los principales resultados de estudios

prospectivos, algunos de ellos del grupo GELTAMO⁴⁹⁻⁵², se muestran en la **tabla 13**. Por otro lado, es importante señalar que diversos estudios han confirmado que solo una minoría de pacientes con LCTP siguen trasplante como parte de su tratamiento de primera línea⁵³.

Tabla 13: Resultados del TAPH en LCTP

Autor	n (% TAPH)	Edad, mediana	TRG / RC con inducción	SLP *	SG *
Rodríguez	26 (73%)	44	73% / 46%	53% 3a	73% 3a
Mercadal	41 (41%)	47	59% / 49%	30% 4a	39% 4a
Reimer	83 (72%)	46	79% / 39%	36% 3a	48% 3a
d'Amore	166 (72%)	57	82% / 51%	44% 5a	51% 5a

* Datos de supervivencia de todos los pacientes incluidos (trasplantados y no trasplantados)

Abreviaturas: RC: respuestas completas; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; TRG: tasa de respuestas globales

El estudio prospectivo fase 2 del grupo nórdico (NLG-T-01)⁵² incluyó un total de 166 pacientes no tratados previamente, de los cuales 115 llegaron a someterse a trasplante; no se incluyeron en el estudio pacientes con diagnóstico de LACG ALK+. De acuerdo a su edad (intervalo entre 18 y 67 años) los pacientes fueron tratados con esquema CHOEP-14 o CHOP-14 (pacientes >60 años) y aquellos que consiguieron respuesta (72%) fueron sometidos a TAPH con acondicionamiento BEAM. La SG a los 5 años en el análisis por intención de tratar fue del 51% y la SLP del 44%. Cuando compararon la SG a los 5 años de los pacientes que no fueron sometidos a trasplante con respecto a los que sí lo hicieron, se objetivó un 28% en el primer grupo frente a un 61% en el segundo. En este estudio, se observa además mayor beneficio de los pacientes con LACG ALK- con respecto al resto de subtipos (SG 70% y SLP 61%). Tanto en el estudio del grupo alemán como en el estudio del grupo nórdico^{51,52}, existe un sesgo evidente de selección, puesto que los pacientes no trasplantados son mayoritariamente aquellos que no responden al tratamiento inicial o tienen comorbilidades que contraindican el trasplante.

Gritti y cols. también han evaluado los resultados obtenidos en su centro entre los años 1990 y 2012 con TAPH como consolidación tras primera línea de quimioterapia, que incluye CHOP, CHOEP, MACOP-B u otros esquemas tipo leucemia aguda linfoblástica en función de si el paciente estaba incluido en algún ensayo clínico. Posteriormente los pacientes procedían a trasplante con esquema de acondicionamiento BEAM. De los 209 pacientes incluidos, solo 44 se sometieron a trasplante, 41 de ellos autólogo. La SG a los 3 años fue del 74%. Los autores concluyen que puede ser más importante la respuesta al tratamiento inicial que el hecho de llevar a cabo TAPH como consolidación de la primera línea de tratamiento⁵⁴.

Más recientemente se han publicado dos metaanálisis con el fin de confirmar el beneficio del TAPH como consolidación de la primera línea de tratamiento en pacientes con LCTP. En el primero de ellos, publicado en 2014⁵⁵, se incluyeron estudios publicados entre 1990 y 2012, con seguimiento de al menos 12 meses, donde el TAPH formaba parte de la primera línea de tratamiento y en el que los diagnósticos estaban hechos conforme la clasificación de la OMS. De las 1500 publicaciones, por duplicidad, irrelevancia del contenido, o bien por no cumplir los criterios de inclusión, se analizaron únicamente 21 estudios, con un total de 1021 pacientes con LCTP incluidos. La SG estimada a 5 años fue del 62%, sin observar diferencias estadísticamente significativas entre pacientes trasplantados y no trasplantados [HR 0,8 (IC 95% 0,31-2,13, I² 77%; p=0,66)]. En este metaanálisis tampoco se hallaron diferencias en los resultados de acuerdo a la respuesta al esquema de inducción (RC vs. RP).

En el segundo metaanálisis se analizaron todos los artículos que incluyeron al menos 5 pacientes adultos con LCTP, sometidos a TAPH como consolidación en primera línea o posterior⁵⁶. De 1586 referencias, solo 27 estudios cumplieron los criterios de inclusión. Los resultados del TAPH como consolidación tras primera línea se obtuvieron de 19 estudios, 3 de ellos prospectivos. Para los pacientes en primera línea, la SG fue del 53,8% en los estudios prospectivos [HR 0,54 (IC 95% 0,32-0,75)] frente al 67,9% en los retrospectivos [HR 0,68 (IC 95% 0,56-0,78)] y la SLP fue del 32,8% en los estudios prospectivos frente al 55% en los retrospectivos. La mortalidad relacionada con el procedimiento varía del 2% al 6% en función de si el estudio era prospectivo o retrospectivo. En pacientes sometidos a TAPH en situación de recidiva o refractariedad, la SG fue del 47% [HR 0,47 (IC 95% 0,43-0,51)] y la SLP fue del 32%. En estos pacientes, la mortalidad relacionada con el procedimiento fue del 10%. Con estos resultados, los autores concluyen que la consolidación con TAPH parece una opción razonable tanto en primera línea como en tratamiento de rescate.

4.1.4. PAPEL DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS COMO CONSOLIDACIÓN TRAS PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO (alo-TPH)

Un estudio retrospectivo ha analizado sus resultados en cuanto a realizar alo-TPH como consolidación tras primera línea de tratamiento, en pacientes respondedores, excluyendo LACG ALK+, y primarios cutáneos. Los pacientes recibieron CHOP como inducción y posteriormente se sometieron a alo-TPH bien con acondicionamiento mieloablativo o de intensidad reducida, según los criterios del centro. De un total de 49 pacientes incluidos, 42 tuvieron donante compatible y 13 no se trasplantaron finalmente. La SLP a 2 años fue del 53% y la SG del 55%. No hubo enfermedad del injerto contra el receptor aguda (EICRa) grado 3-4, 2 pacientes presentaron EICR crónica (EICRc) extensa y 6 limitada. Sólo hubo dos muertes relacionadas con el procedimiento⁵⁷.

Otros estudios que analizan el papel del alo-TPH en primera línea también obtienen resultados prometedores⁵⁸, sin embargo, se precisa del resultado de la comparación frente a auto-TPH en un ensayo fase 3 para extraer una conclusión definitiva.

4.1.5. INCORPORACIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Múltiples fármacos han demostrado su eficacia en pacientes con LCTP en recaída o refractario, por lo que se está investigando de forma activa su incorporación al tratamiento de primera línea, dado el mal pronóstico asociado a este tipo de linfomas. La mayoría de ensayos clínicos han utilizado quimioterapia tipo CHOP combinada con alguno de los nuevos fármacos, como se muestra en la **tabla 14**, en un intento de encontrar el equivalente a "R-CHOP" para los LCTP.

Tabla 14: Selección de estudios de combinación de nuevos fármacos y quimioterapia en pacientes con LCTP

Fármaco	Fase	Dosis recomendada para fase 2	n	Histologías predominantes	RG (RC) %	SLP (meses)	SG (meses)	Toxicidad significativa grados 3-4
Alemtuzumab + CHOP ⁵⁹	2	30 mg SC día -1 cada 4 semanas 8 ciclos	24	58% LTP-NE 25% LTAI 12% LTA ALK-	75 (71)	ND 2 a: 48%	ND 2 a: 53%	Neutropenia grado 4: 34% Infecciones grado 4: 16% Reactivación CMV: 9%
Alemtuzumab + CHOP ⁶⁰	2	30 mg SC días 1, 5 y 10 cada 2 semanas 8 ciclos	20	50% LTP-NE 30% LTAI	90 (60)	10 2 a: 27%	27 2 a: 55%	Neutropenia febril: 40% Reactivación CMV: 35% Linfoma secundario: 15%
Alemtuzumab + CHOP ⁶²	2	10 mg día 1 cada 3 semanas 6 ciclos	25	36% LTP-NE 28% LTAI 28% LTA ALK-	72 (60)	ND 4 a: 26%	ND 4 a: 31%	MRT (infecciones): 12% Neutropenia: 39%

Bortezomib + CHOP ⁶³	2	1,6 mg/m ² días 1 y 8 cada 3 semanas 6 ciclos	46	35% LTP-NE 22% LTNKEN 17% LTAI 13% LTA ALK-	76 (65)	8,8 3 a: 35%	26,6 3 a: 47%	Neutropenia: 41% Neutropenia febril: 30% Trombopenia: 11%
Denileukin + CHOP ⁶⁴	2	18 µg/kg días -1 y -2 cada 3 semanas 6-8 ciclos	49	39% LTP-NE 20% LTAI 16% LTA 10% LTPSC	65 (55)	12 2 a: 43%	NA 2 a: 65%	MRT: 6% Neutropenia: 29% Trombopenia: 18% Hiperglucemia: 12%
Brentuximab + CHP ⁶⁵	1	1,8 mg/kg día 1 cada 3 semanas 6 ciclos + 10 dosis de mantenimiento	26	67% LTA ALK- 15% LTA ALK+ 5% LTP-NE 5% LTAI	100 (88)	ND 1 a: 71%	ND 1 a: 88%	Neutropenia febril: 31% Neutropenia: 23% Anemia: 15% Embolismo pulmonar: 12%
Pralatrexato + CEOP ⁶⁷	2	30 mg/m ² IV días 15, 22, 29 cada 6 semanas 4-6 ciclos +/- TAPH tras el 4º	33	64% LTP-NE 24% LTAI 12% LTA ALK-	70 (52)	ND 2 a: 39%	ND 2 a: 60%	Anemia: 27% Neutropenia febril: 18% Mucositis: 18% Sepsis: 15% Trombopenia: 12% Toxicidad renal: 12% Toxicidad hepática: 12%
Vorinostat + CHOP ⁶⁵	1	300 mg días 5 a 14, 6 300 mg/8 h días -2 a 3 cada 3 semanas 6 ciclos	14	36% LTP-NE 36% LTAI 21% LTA ALK-	93 (93)	ND 2 a: 79%	ND 2 a: 81%	Neutropenia: 78% Trombopenia: 25% Diarrea: 17% Neutropenia febril: 13%
Romidepsina + CHOP ⁶⁶	1b-2	10 mg/m ² IV días 1 y 8 cada 3 semanas 8 ciclos	37	46% LTAI 35% LTP-NE 8% LTA	68 (51)	21,3 2.5 a: 41%	NA 2.5 a: 71%	Neutropenia: 89% Trombopenia: 78% Anemia: 43% Neutropenia febril: 14% Deterioro general: 14% Alt. hepáticas: 11%
Everolimus + CHOP ⁶⁷	2	5 mg VO días 1-14 cada 3 semanas 6 ciclos	30	63% LTP-NE 23% LTA ALK- 10% LTAI	90 (57)	11,2 2 a: 33%	NA 2 a: 70%	Neutropenia: 80% Trombopenia: 60% No hematológica: ND TRM: 3% (infección)

Abreviaturas: a, años; Alt., alteraciones; CEOP, ciclofosfamida, etopósido, vincristina y prednisona; CHOP, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; CHP, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona; CMV, citomegalovirus; IV, intravenoso; LTA, linfoma T anaplásico; LTAI, linfoma T angioinmunoblástico; LTNKEN, linfoma T/NK extranodal tipo nasal; LTP-NE, linfoma T periférico no especificado; LTPSC, linfoma T panículo subcutáneo; MRT, mortalidad relacionada con el tratamiento; NA, no alcanzada; ND, no disponible; RC, remisión completa; RG, respuesta global; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión (mediana); TAPH, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La combinación de CHOP con alemtuzumab ha sido analizada en varios estudios fase 2⁵⁹⁻⁶², con diferentes esquemas de administración. Aunque las tasas de respuesta fueron elevadas (60-70%), en todos los estudios se observó una elevada incidencia de infecciones oportunistas graves, como herpes zóster diseminado, reactivación de CMV, tuberculosis, encefalitis por virus JC, infecciones fúngicas invasivas o linfomas asociados a VEB. Están en marcha los estudios fase 3 ACT-1 (NCT00646854) y ACT-2 (EudraCT

2007-000821-23) con CHOP ± alemtuzumab en pacientes jóvenes (con TAPH de consolidación) y mayores, respectivamente.

También ha sido explorada la eficacia de la combinación de bortezomib con CHOP, en un ensayo clínico fase 2 que publicó sus resultados en 2012. Este ensayo incluyó pacientes con cualquier subtipo histológico de linfoma T, con un total de 46 pacientes reclutados, aunque sólo 29 finalizaron el tratamiento previsto (falta de respuesta/progresión=11, toxicidad=5, retirada de consentimiento=1). Las respuestas globales alcanzadas en 44 pacientes analizables fueron del 76%, con 65% RC, si bien los pacientes con linfomas NK mostraron únicamente un 30% de respuestas, todas completas. El efecto adverso más frecuente de grado 3-4 fue la neutropenia, en el 40% de los casos, seguido de fiebre neutropénica, trombocitopenia y anemia. A pesar de las buenas respuestas iniciales, la mitad de los pacientes que alcanzaron remisión completa (RC) y el 80% de los que alcanzaron respuesta parcial (RP) sufrieron una recidiva. Por tanto, a pesar de la elevada tasa de respuestas y de la seguridad de la combinación, la eficacia de este esquema está limitada por la reducida SLP⁶³.

Denileukin diftitox también se ha combinado con CHOP en un ensayo fase 2 en pacientes con LCTP. De nuevo, aunque la tasa de respuesta global (TRG) fue del 65%, tres pacientes fallecieron y otros abandonaron el tratamiento debido a su toxicidad, por lo que tampoco ha progresado la investigación con este fármaco⁶⁴.

Varios estudios han combinado quimioterapia con los inhibidores de histona deacetilasa (iHDAC). Vorinostat en combinación con CHOP ha mostrado buenos resultados preliminares en un pequeño estudio de fase 1 (n=14)⁶⁵, por lo que parecen justificados nuevos estudios con mayor número de pacientes. En un ensayo fase 1/2, 35 pacientes con LCTP recibieron romidepsina en combinación con CHOP. La toxicidad hematológica fue elevada y los resultados en cuanto a eficacia moderados, con un 41% de SLP a los 30 meses⁶⁶. Están en marcha un estudio fase 1/2 que evalúa CHOEP + romidepsina seguido de TAPH (NCT 02223208) y un estudio fase 3 aleatorizado que compara CHOP con o sin romidepsina (NCT01796002). CHOP también se ha combinado con everolimus en un ensayo fase 2 de 30 pacientes, con elevadas tasas de respuestas pero frecuentes recaídas (33% de SLP)⁶⁷, y está en marcha otro ensayo fase 1 que investiga CHOP + belinostat (NCT 01839097), con buenos resultados preliminares, comunicados sólo en forma de abstract, con TRG del 90% y 72% de RC⁶⁸.

La combinación de quimioterapia con BV ha demostrado ser muy eficaz en LCTP con expresión de CD30. En un ensayo fase 1, que combinaba CHOP con brentuximab, se

incluyeron 39 pacientes con diagnóstico de LCTP CD30+, la mayoría LACG (n=32), considerando como positiva la expresión de CD30 mayor al 1%. Se emplearon dos esquemas de tratamiento: secuencial en 13 pacientes, administrando primero BV cada 21 días (dos ciclos) seguido de CHOP-21 (6 ciclos), o bien, combinado en 26 pacientes, 6 ciclos de BV + CHP (omitiendo vincristina para disminuir la toxicidad neurológica). Aquellos pacientes respondedores podían continuar recibiendo BV hasta un total de 8 ó 10 ciclos como mantenimiento. En el esquema secuencial, se incluyeron sólo 13 pacientes, debido a que se suspendió el reclutamiento de forma prematura, al objetivar que pacientes que respondían inicialmente a BV progresaban durante CHOP. La TRG en los pacientes que recibieron el esquema secuencial fue del 88% con 62% RC, mientras que los pacientes que recibieron el esquema combinado alcanzaron 100% de respuestas con 88% RC. No se observaron diferencias en SLP y SG: en el esquema secuencial, la SLP estimada a un año fue del 77% y la SG del 85%; en el esquema combinado, la SLP a 1 año fue del 71%, y la SG del 88%. Sólo 5 pacientes no completaron el esquema previsto por eventos adversos. No hubo mortalidad relacionada con el tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron neuropatía sensitiva periférica, fatiga, vómitos, náuseas, alopecia, diarrea y disnea⁶⁹. A la vista de estos excelentes resultados, se está llevando a cabo un estudio fase 3 (ECHELON-2, NCT01777152) que compara BV+CHP vs. CHOP en pacientes con LCTP CD30+.

La inclusión de pralatrexato en primera línea de tratamiento también ha sido estudiada en un ensayo fase 2 abierto y se han publicado sus resultados recientemente⁷⁰. En este estudio se incluyeron pacientes con LCTP no especificado, LTAI, LACG ALK- o ALK+ si IPI ≥ 3 . El plan terapéutico consistía en dar CEOP el primer día de cada ciclo de 35 días, y posteriormente pralatrexato los días 15, 22 y 29 de cada ciclo, con apoyo de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) la primera y última semana del ciclo, hasta un máximo de 6 ciclos en los respondedores. Tras el 4º ciclo, a criterio del investigador, el paciente podía ser sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Se incluyeron un total de 34 pacientes. La toxicidad mayor a grado 3 más frecuentemente observada fue anemia, trombopenia, fiebre neutropénica, sepsis, elevación de la creatinina y elevación de transaminasas. Todos estos eventos se resolvieron con retraso del siguiente ciclo y soporte. Sólo dos pacientes abandonaron el ensayo por toxicidad y no hubo muertes relacionadas. La TRG observada fue del 70%, con 52% RC, y la SLP y SG a 2 años fueron del 39 y del 60% respectivamente, en términos globales, siendo superiores a las de aquellos pacientes que se sometieron a TPH tras la inducción frente a los que no (64/80% vs. 17/44%). A pesar de la buena tasa de RC, no parece que haya un efecto beneficioso a más largo plazo, por lo que, por el momento, los estudios con pralatrexato junto con COEP en primera línea no han continuado.

En resumen, la combinación de nuevos fármacos con quimioterapia en pacientes con LCTP no tratado previamente ha demostrado ser factible y los resultados alcanzados con fármacos como BV o iHDAC parecen prometedores, pero hay que esperar los resultados de los ensayos fase 3 para saber si esta estrategia mejorará los pobres resultados que se obtienen con quimioterapia convencional.

RECOMENDACIONES

- 1 En LCTP no especificado, LTAI y LACG, recomendamos quimioterapia de inducción tipo CHOP cada 21 días, por un total de 6 ciclos (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**). Una alternativa razonable en pacientes menores de 60 años es utilizar CHOEP cada 21 días por 6 ciclos (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**).
- 2 En pacientes candidatos a tratamiento intensivo, se recomienda proceder a tratamiento de consolidación posterior con autotrasplante de progenitores hematopoyéticos, excepto en los pacientes con LACG ALK+ (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**).
- 3 En pacientes con LACG ALK+, con IPI mayor de 2, se puede considerar la opción de consolidar con TAPH (**recomendación grado 2, nivel de evidencia C**).
- 4 En pacientes en estadios localizados, tras el tratamiento de quimioterapia de inducción, se puede plantear radioterapia como consolidación (**recomendación grado 2, nivel de evidencia C**).
- 5 Siempre que sea posible, los pacientes deben ser incluidos en ensayos clínicos con nuevos fármacos (**recomendación grado 1, nivel de evidencia C**).

4.2. LINFOMAS DE CÉLULAS T/NK MADURAS EXTRAGANGLIONARES

En este apartado se incluirá el tratamiento de los siguientes subtipos histológicos:

- Linfoma extraganglionar NK/T, tipo nasal
- Linfoma T asociado a enteropatía (LTAE)
- Linfoma T intestinal epiteliotrópico monomórfico (LITME)
- Desorden linfoproliferativo indolente T del tracto gastrointestinal
- Linfoma T hepatoesplénico (LTHE)

4.2.1. LINFOMA EXTRAGANGLIONAR NK/T, TIPO NASAL

El tratamiento se planifica en función del estadio y del riesgo. En pacientes con estadio I-II es aconsejable administrar quimiorradioterapia, aunque existen algunos trabajos retrospectivos que muestran que los pacientes de bajo riesgo (0-2 del KPI) que reciben radioterapia (≥ 54 Gy) no se benefician de la adición de quimioterapia a nivel pronóstico⁷¹⁻⁷³.

En el estudio JCOG0211 se administraron radioterapia (50 Gy) y 3 ciclos de dexametasona, etopósido, ifosfamida y carboplatino (DeVIC). La SG a los 2 años fue del 78% (95% IC, 57% a 89%), superior a la de un control histórico de pacientes tratados sólo con radioterapia (SG 45%). La tasa global de respuesta fue del 81% (77% RC)⁷⁴.

Otros estudios han demostrado resultados similares. Kim y cols. administraron radioterapia (40 a 52,8 Gy) y cisplatino 30 mg/m² semanal seguido de 3 ciclos de VIPD (etopósido 100 mg/m² días 1-3, ifosfamida 1200 mg/m² días 1-3, cisplatino 33 mg/m² días 1-3 y dexametasona 40 mg días 1-4). La SLP y la SG estimadas a los 3 años fueron del 85% y 86%, respectivamente⁷⁵.

Este subtipo de linfoma se asocia a alta expresión de glicoproteína P, que le confiere resistencia a la mayoría de regímenes basados en antraciclinas. Por este motivo se han diseñado esquemas independientes de la glicoproteína P.

Los regímenes que han demostrado mayor eficacia están basados en L-asparaginasa. Sin embargo, son esquemas asociados a mucha toxicidad. Por ello, en los estadios avanzados el tratamiento debe tener en cuenta el estado general del paciente.

Si el estado general del paciente lo permite (ECOG 0-2) y el paciente es candidato a TAPH, la primera línea de tratamiento, en base a los estudios publicados, sería el esquema SMILE

seguido de TAPH (dexametasona: 40 mg EV u oral, días 2-4; metotrexato: 2000 mg/m² EV, día 1; ifosfamida: 1500 mg/m² EV, días 2-4; *E. coli* L-asparaginasa: 6000 U/m² EV, días 8, 10, 12, 14, 16, 18, y 20; etopósido: 100 mg/m² EV, días 2-4).

En un estudio fase 2 que incluyó pacientes de nuevo diagnóstico y en recaída, la TRG y RC tras 2 ciclos del esquema SMILE fueron del 79% (90% IC, 65% a 89%) y 45%, respectivamente. Aproximadamente la mitad de los pacientes recibieron TAPH. Sin embargo, en aquellos pacientes que recibieron SMILE como tratamiento de primera línea, la TRG fue superior (86%), con RC del 69%. Estas respuestas se mantuvieron en el 90% de los pacientes durante el seguimiento. La SG al año de toda la serie fue del 55% (95% IC, 38% a 69%). Por otro lado, se produjo neutropenia grado 4 en el 92% de los casos. En un análisis posterior publicado por el mismo grupo cabe destacar que en primera línea, el KPI y el IPI tienen valor pronóstico en la SG en el análisis univariado. En los pacientes en recaída sólo prevalece el KPI. En el análisis multivariado se observó que el IPI y la edad eran variables pronósticas para la SG en toda la cohorte. Si nos centramos en los pacientes en recaída y refractarios, la infiltración medular fue la única variable que tuvo impacto pronóstico en el análisis multivariado^{76,77}.

Otro estudio aleatorizado y multicéntrico ha comparado en el tratamiento de primera línea en pacientes con estadios avanzados el esquema SMILE frente al esquema DDGP (dexametasona, cisplatino, gemcitabina, y peg-asparaginasa). La SLP al año fue del 86% para el DDGP frente al 38% con SMILE. La SG a los 2 años fue del 74% frente al 45% para el DDGP y el SMILE, respectivamente. El perfil de toxicidad también fue favorable para el DDGP⁷⁸. Hay que destacar que hacen falta más estudios que confirmen esta ventaja y los resultados en pacientes refractarios, ya que son datos preliminares de estudios aún abiertos.

Los resultados del TAPH fueron evaluados en un estudio retrospectivo con una mediana de seguimiento de 43,3 meses (intervalo, 3,7 a 114,6). La SLP a los 3 años fue del 52,4% y la SG a los 3 años del 60%. En el multivariado las variables que tuvieron un impacto en la SLP y SG fueron un índice pronóstico bajo y la respuesta pre TAPH⁷⁹.

En aquellos pacientes con mal estado general y/o no candidatos a recibir TAPH el manejo debe de ser paliativo o investigacional ya que el pronóstico es infausto. Sin embargo, existe evidencia de que el esquema en "sándwich" GELOX (gemcitabina, oxaliplatino, L-asparaginasa) y radioterapia tras al menos 2 ciclos de GELOX ofrece buenos resultados y toxicidad aceptables en estadios IE-IIIE. La TRG fue del 96,3%, con RC del 74,1%. La SG y SLP a los 2 años fueron del 86%⁸⁰. El empleo del esquema GELOX, en estudios retrospectivos,

ha demostrado ser superior a CHOP y EPOCH en este grupo de pacientes, pero no hay evidencia sólida en estadios avanzados^{81,82}.

En la recaída, si son candidatos a tratamiento con intención curativa y no han recibido el esquema SMILE, se considera como el tratamiento estándar de 2ª línea de acuerdo a los resultados anteriormente descritos. Sin embargo, si el paciente ha sido refractario al esquema SMILE, las alternativas también son investigacionales y con poco grado de evidencia, ya que sólo existe un estudio retrospectivo con el esquema GELOX⁸³, en el que se incluyeron 20 pacientes. La TRG fue del 40% (20% RC) y aquellos que alcanzaron RC (2 recibieron TAPH y mantenimiento con L-asparaginasa) estuvieron libres de enfermedad una mediana de 7 meses.

Respecto al trasplante autólogo y alogénico hay menor evidencia de su papel en el linfoma extraganglionar NK/T de alto riesgo y/o en estadios avanzados. Solo existe un estudio prospectivo⁸⁴ en la era pre L-asparaginasa donde se incluyeron 16 casos; en 9 pacientes se realizó TAPH en 1ª o 2ª RC y en el resto en situación de progresión. La SG a los 2 años fue del 71,3% y 25,8% respectivamente. Un estudio de registro que recoge 18 casos de pacientes que recibieron trasplante alogénico demuestra SLP y SG a los 5 años del 51% y 57% respectivamente⁸⁵. Por lo tanto, se convierte en una alternativa terapéutica en pacientes muy seleccionados.

4.2.2. LINFOMA T ASOCIADO A ENTEROPATÍA (LTAE)

En la clasificación actual de la OMS, el LTAE se refiere exclusivamente al tipo I, claramente asociado a la enfermedad celíaca, de modo que el manejo adecuado con una dieta libre de gluten previene de forma efectiva su desarrollo^{86,87}.

El LTAE se suele diagnosticar en estadios avanzados y, además, el paciente suele tener un mal estado nutricional, por lo que el éxito terapéutico es raro. La cirugía juega un papel importante en reducir la carga tumoral y en disminuir las perforaciones o sangrados durante la quimioterapia, si bien como contrapartida puede retrasar el inicio de la misma⁸⁸.

Tan solo el 50% de los pacientes podrán recibir quimioterapia y de ellos, solo el 50% la finalizará. De los que la finalizan, el 35-40% alcanzarán RC del linfoma, con mediana de duración de la respuesta de 6 meses aproximadamente⁸⁹.

La quimioterapia más utilizada es el esquema CHOP. Sin embargo, en pacientes jóvenes el esquema de elección es IVE-MTX (ifosfamida, etopósido, epirubicina y metotrexato) seguida de TAPH. Esta recomendación se desprende de un estudio de registro en el

que se compararon los resultados históricos de pacientes tratados con regímenes con antraciclinas (n= 54) frente a IVE-MTX (n=26). La TRG de IVE-MTX + TAPH fue del 69% frente al 42% con regímenes con antraciclinas. La SLP y la SG a los 5 años fueron del 52% y del 60%, respectivamente, en ambos casos significativamente superiores a las obtenidas con el comparador⁹⁰.

El papel del TAPH ha sido evaluado en un estudio de registro del EBMT en el que se identificaron 31 casos de pacientes con LTAE. Con mediana de 46 meses de seguimiento, la SLP y la SG a los 4 años fueron del 54% y 59%, respectivamente⁹¹.

Es poco probable que los pacientes refractarios se beneficien de una segunda línea de quimioterapia. No se ha demostrado superioridad de ningún régimen, por lo que se aconseja seguir con esquemas de rescate convencionales⁹² y plantear, en los pacientes que respondan, trasplante alogénico.

4.2.3. LINFOMA T INTESTINAL MONOMÓRFICO EPITELIOTRÓPICO (LITME)

El LITME es el linfoma intestinal que previamente estaba clasificado como LTAE tipo II. Debido a que se han demostrado, tanto clínica como biológicamente, diferencias con el LTAE, se ha constituido como una nueva entidad. No está asociado a la enfermedad celíaca.

No hay ensayos clínicos que permitan recomendar un régimen de tratamiento frente a otro. Sin embargo, hay estudios retrospectivos donde se evidencia que los regímenes con antraciclinas son los más utilizados (72%), consiguiendo TRG del 46% (RC 38%)⁹³.

Las recomendaciones de realizar un trasplante autólogo en primera remisión son las mismas que en los LTAE.

4.2.4. LINFOMA T HEPATOESPLÉNICO (LTHE)

Los tratamientos más utilizados son CHOP e Hyper-CVAD. Los casos que responden pueden ir directamente a trasplante autólogo o alogénico.

Otros regímenes descritos en un estudio retrospectivo (n=14) han sido ICE e IVAC en primera línea y también en rescate tras CHOP. Si bien es una serie pequeña, los autores destacan que el uso de esquemas más intensivos seguidos de trasplante de precursores hematopoyéticos podría mejorar los datos de eficacia⁹⁴.

El tiempo libre de recaída y la SG post trasplante alogénico son de 18 y 68 meses,

respectivamente. El tiempo libre de recaída y la SG a los 3 años son del 42% y 56%, respectivamente. De esta forma, es el único tratamiento que ofrece curación en el LTHE⁹⁵.

RECOMENDACIONES

1 **Linfoma extraganglionar NK/T, tipo nasal:**

- La primera línea de terapia en estadios localizados será la administración de quimio (DeVIC o VIPD) + radioterapia (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**).

- La primera línea en estadios avanzados es el esquema SMILE seguido de TAPH en aquellos pacientes candidatos. En los no candidatos a TAPH, no hay una evidencia sólida que apoye un tratamiento en particular. En este grupo de pacientes, considerar el esquema GELOX +/- radioterapia (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**).

- En recaída tras esquema SMILE, las opciones terapéuticas son investigacionales. En aquellos casos que logren alcanzar una respuesta objetiva y sean candidatos a un trasplante alogénico, es una opción a considerar (**recomendación grado 3, nivel de evidencia C**).

2 **Linfoma T asociado a enteropatía (LTAE):**

- En primera línea, el esquema de elección es IVE-MTX seguido de TAPH. En aquellos que no son candidatos a terapias intensivas y/o TAPH, considerar el esquema CHOP (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**).

- En recaída, las opciones son investigacionales (**recomendación grado 3, nivel de evidencia C**).

3 **Linfoma T hepatoesplénico (LTHE):**

- En primera línea, en pacientes candidatos a terapia intensiva, se aconseja ICE o IVAC seguido de trasplante alogénico. El esquema CHOP se reserva a pacientes no candidatos a terapia intensiva (**recomendación grado 3, nivel de evidencia C**).

- En recaída, las opciones son investigacionales (**recomendación grado 3, nivel de evidencia C**).

5. TRATAMIENTO DE RESCATE

En casos refractarios al tratamiento de primera línea o en recaída tras una respuesta previa, la estrategia de rescate se decidirá en función de la edad, comorbilidades, tratamiento previo y si es candidato a recibir un TPH.

La primera opción terapéutica en estos casos debería ser la participación en un ensayo clínico. En caso de no disponer de esta posibilidad el punto más importante a valorar es si el paciente es candidato a TPH autólogo o alogénico. En caso afirmativo lo primero es obtener una respuesta a un tratamiento de rescate en monoterapia o combinación previo al trasplante.

5.1. OPCIONES DE TRATAMIENTO CONVENCIONAL

5.1.1. REGÍMENES DE POLIQUIMIOTERAPIA CONVENCIONALES EN LINFOMAS AGRESIVOS

Una de las opciones más habitualmente usadas en linfomas agresivos B o T en pacientes candidatos a tratamiento intensivo son los regímenes de poliquimioterapia de rescate convencionales. Los fármacos importantes de estos esquemas son los derivados del platino (cisplatino, carboplatino u oxaliplatino), citarabina, ifosfamida, etopósido y gemcitabina, y entre ellos los principales esquemas son DHAP⁹⁶, ESHAP^{97,98}, IFE⁴⁹, ICE⁹⁹, DEXA-BEAM¹⁰⁰, GDP^{101,102} y GemOX¹⁰³.

La mayor parte de la información que tenemos de estos regímenes es a partir de su aplicación en linfomas agresivos mayoritariamente B, aunque en algunos de estos ensayos se incluyeron también casos de LCTP o fueron realizados específicamente en estos últimos. En cualquier caso, ninguno de estos esquemas se ha definido como estándar en rescate y salvo excepciones tampoco hay ensayos comparativos que permitan definir cuál es mejor en términos de eficacia y toxicidad.

Los resultados del esquema DHAP son ligeramente inferiores a los publicados con ICE con TRG del 70% y RC del 35%¹⁰⁴, mientras que el esquema ESHAP ha demostrado resultados equiparables a los obtenidos en linfomas B agresivos⁹⁸. Otros esquemas como el dexa-BEAM han mostrado respuestas superiores a expensas de mayor toxicidad¹⁰⁰. El esquema IFE ha sido empleado como tratamiento de rescate precoz en pacientes que no alcanzaron RC tras la primera línea con MegaCHOP (primarios refractarios). La TRG en este estudio fue del 58% con 42% de RC⁴⁹.

Otros regímenes basados en gemcitabina como el GDP han demostrado tasas de respuestas no inferiores con mejor tolerancia. Con este esquema, en el ensayo CISL se obtuvo una TRG del 72% con RC del 48%. El esquema fue bien tolerado con toxicidad muy manejable: baja incidencia de toxicidad grado 3-4 en forma de neutropenia (16%), trombopenia (13%) y neutropenia febril (3%)¹⁰².

Las respuestas obtenidas en todos estos regímenes fueron en general mejores en situación de recaída que en refractariedad y en cualquier caso de corta duración si no se realiza consolidación con TPH.

5.1.2. RADIOTERAPIA (RT)

Al igual que en los linfomas agresivos B tanto en primera línea como en recaída, aquellos pacientes con LCTP con recaídas localizadas o masas voluminosas se pueden beneficiar de tratamiento adyuvante con RT sobre campo afecto antes o después del tratamiento de rescate. La consolidación con radioterapia puede ser particularmente importante en subtipos histológicos altamente radiosensibles como el linfoma T/NK extranodal tipo nasal (LTNKEN)^{105,106}.

5.1.3. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)

La administración de altas dosis de quimioterapia seguida de TAPH se ha definido como 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 rescate¹⁰⁷.

Sin embargo, el papel de la quimioterapia a altas dosis seguida de TAPH ha generado mayor controversia 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 B¹⁰⁸⁻¹¹².

La **tabla 15** 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^{27,49,97,100,113-117}. 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 LCTP al que tiene en linfomas agresivos de origen B, con mejores resultados en LACG que en el resto de LCTP y siendo una modalidad de tratamiento útil sólo en situación de quimiosensibilidad.

Tabla 15: Principales series retrospectivas que evalúan el TAPH en rescate en LCTP

Estudio	n	% LACG	Resultados	Observaciones
Vose 1990 ¹¹²	17	ND	SG a 2 años: 35% SLP a 2 años: 28%	Resultados equivalentes a linfomas B agresivos
Rodríguez 2001 ¹⁰⁹	29	ND	SG a 3 años: 36% SLP a 3 años: 28%	Resultados equivalentes a linfomas B agresivos
Blystad 2001 ¹¹⁰	40	35%	SG a 3 años: 58% SLP a 3 años: 48%	Resultados mejores en LACG
Song 2003 ¹¹³	36	55%	SG a 3 años: 48% SLP a 3 años: 37%	Resultados equivalentes a linfomas B agresivos Resultados mejores en LACG
Jantunen 2004 ¹¹⁴	19	38%	SG a 5 años: 45% SLP a 5 años: 28%	Resultados mejores en LACG
Kewalramani 2006 ¹¹⁵	24	0%	SG a 5 años: 33% SLP a 5 años: 24%	Resultados equivalentes a linfomas B agresivos
Smith 2007 ¹¹⁶	32	65%	SG a 5 años: 34% SLE a 5 años: 18%	
Feyler 2007 ¹¹⁷	33	31%	SG a 2 años: 49% SLP a 2 años: 49%	
Rodríguez 2007 ²⁷	123	25%	SG a 5 años: 45% SLP a 5 años: 34%	aIPI y beta-2-microglobulina pretrasplante predicen evolución

Abreviaturas: LACG: linfoma anaplásico de células grandes; ND: no disponible; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; a IPI: índice pronóstico internacional ajustado.

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH)

Al igual que en los linfomas agresivos B, el alo-TPH no tiene un papel claramente definido en pacientes con LCTP. Aunque existen evidencias sólidas de un efecto injerto contra linfoma¹¹⁸⁻¹²⁰, genera preocupación la alta tasa de mortalidad relacionada con el procedimiento en algunas series asociada a complicaciones postrasplante tales como la enfermedad injerto contra receptor (EICR) o las infecciones. En este sentido, los procedimientos basados en acondicionamientos mieloablativos conllevan peores resultados en particular en edades avanzadas, con enfermedad activa o múltiples líneas previas^{120,121}.

Sin embargo, las expectativas pueden ser mejores usando procedimientos de alo-TPH con acondicionamientos de intensidad reducida (AIR), aunque las publicaciones al respecto todavía son escasas y con muestras pequeñas^{118,122,123}. Los AIR muestran datos esperanzadores de SLP y SG, con tasas de mortalidad relacionada con el tratamiento más reducidas en algunos casos. Corradini y cols. reportaron en 17 pacientes con LCTP (15 en recaída y 2 refractarios) SLP y SG a 3 años del 64% y 81%, respectivamente. La probabilidad estimada de mortalidad relacionada con el tratamiento a los 2 años fue del 6%¹¹⁸. En otro trabajo más reciente, 14 pacientes con LCTP en situación de rescate (5 en RC, 4 en RP y 5 en refractariedad) recibieron alo-TPH con AIR. De los 9 trasplantados con enfermedad activa, 5 obtuvieron RC, uno de ellos de larga duración. La mortalidad no relacionada con recaída a los 3 años fue del 19% con SLP y SG a 3 años del 53% y 59%, respectivamente¹²³.

Por tanto, existen evidencias de que el alo-TPH puede ser una terapia efectiva incluso en LCTP de muy mal pronóstico, representando así una alternativa terapéutica a considerar en el rescate de pacientes con LCTP con buen estado general, aunque preferiblemente realizado en el seno de ensayos clínicos.

En segunda o subsiguientes líneas, algunos trabajos han comparado los resultados obtenidos con TAPH y alo-TPH concluyendo que, en general, el alo-TPH no proporciona mejores resultados en SG que el TAPH debido fundamentalmente a la alta mortalidad relacionada con el procedimiento^{124,125}. No obstante, es una opción a valorar en pacientes seleccionados o tras fallar el TAPH.

5.2. OTRAS OPCIONES DE RESCATE Y NUEVOS FÁRMACOS EN INDICACIÓN

La ausencia de un régimen de rescate que ofrezca resultados duraderos en LCTP abre la puerta a la utilización de nuevos fármacos quimioterápicos, inmunoterápicos o de diana terapéutica en monoterapia o en combinación.

5.2.1. FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS

Nuevos antifolatos: pralatrexato

El pralatrexato es un fármaco con mayor afinidad que otros antifolatos como el metotrexato por el transportador de folato reducido tipo 1 (RFC-1) que obtuvo en 2009 la aprobación por parte de la FDA para su uso en LCTP en recaída o refractario. El ensayo PROPEL incluyó 115 pacientes tratados con pralatrexato a dosis de 30 mg/m² por semana en ciclos de 6 de cada 7 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable. Se comunicó una TRG del 29% con 11% de RC y mediana de duración de la respuesta de 10,1 meses. Dicha TRG fue superior en LCTP, NOS o en LACG (32% y 35% respectivamente) frente a LTAI (8%)¹²⁶. La toxicidad grado 3-4 más frecuente fue la hematológica (32% trombopenia, 22% neutropenia y 18% anemia) y la mucositis (22%). A partir de los datos del ensayo PROPEL, un estudio de casos y controles demostró una mejor supervivencia en pacientes tratados con pralatrexato¹²⁷. Otro ensayo japonés reciente con las mismas dosis ha comunicado una TRG del 45% con un 8% de RC con una mediana de duración de la respuesta no alcanzada en 9 respondedores¹²⁸. En la actualidad hay en marcha ensayos en combinación.

Bendamustina

La bendamustina es un agente alquilante con propiedades de fármaco antimetabolito con actividad en varios tipos de linfomas incluyendo los LCTP. El ensayo fase 2 BENTLEY incluyó a 60 pacientes con LCTP (principalmente LTAI y LCTP, NOS) y linfomas T cutáneos, describiéndose una TRG del 50% (28% RC), que tendieron a ser mayores en los casos de LTAI. Sin embargo, la mediana de duración de la respuesta fue de solo 3,5 meses. La toxicidad grado 3-4 más frecuente fue la neutropenia (30%), trombopenia (24%) y las infecciones (20%)¹²⁹.

L-asparaginasa

La L-asparaginasa es una enzima natural utilizada en el tratamiento de diversas neoplasias por su capacidad de disminuir los niveles circulantes del aminoácido L-asparagina, necesarios para la síntesis de proteínas. Un estudio retrospectivo reciente analizó su papel en 102 casos de LCTP en primera línea tratados con poliquimioterapia en primera

línea (42 incluyendo L-asparaginasa y 60 no), observando que los casos tratados con L-asparaginasa tuvieron mayor número de respuestas con mejor evolución a corto plazo, particularmente en los casos de peor pronóstico. Sin embargo, no hubo diferencias en SLP o SG entre los grupos, sugiriendo que las respuestas se han de consolidar con medidas terapéuticas adicionales¹³⁰.

Análogos de los nucleósidos

Los análogos de los nucleósidos son fármacos que inhiben la replicación y reparación del ADN. Los que han mostrado eficacia en LCTP son la gemcitabina, la cladribina y la fludarabina; sobre todo, la gemcitabina tanto en monoterapia como en combinación. En 2010 se comunica un estudio en 20 pacientes con LCTP, NOS avanzado que recibieron gemcitabina en monoterapia a dosis de 1200 mg/m²/día en días +1, +8 y +15 en ciclos de 28 días por un total de 3 a 6 ciclos. La TRG fue del 55% (30% RC y 25% RP). Entre los casos que obtuvieron RC, la mayoría fueron duraderas con SLP de entre 15 y 60 meses¹³¹.

5.2.2. INMUNOCONJUGADOS

Brentuximab vedotina (BV)

El brentuximab es un inmunoc conjugado dirigido contra células CD30+ que vehiculiza en su interior un potente fármaco antimicrotúbulos: monometil auristatina E (MMAE). Este fármaco administrado en monoterapia cada 3 semanas hasta un máximo de 16 ciclos en pacientes con LACG en recaída o refractariedad (n=58)¹³² mostró una TRG del 86% (57% RC) y SG a los 4 años del 64% en un ensayo fase 2, lo que condujo a su aprobación para el tratamiento de rescate en este tipo de linfoma. Todo ello con buena tolerancia y baja incidencia de toxicidad grado 3-4: neutropenia (21%), trombopenia (14%) y neurológica sensorial periférica (12%). Otro ensayo fase 2 en monoterapia en LCTP en recaída o refractario demostró que este fármaco tiene también actividad en otros subtipos de LCTP (22 LCTP no especificado y 13 LTAI), con una TRG del 41%, observando mejores resultados en pacientes con LTAI (TRG del 54% y mediana de SLP de 6,7 meses)¹³³.

5.2.3. FÁRMACOS DE DIANA TERAPÉUTICA

Inhibidores de histona deacetilasa (iHDAC)

Los iHDAC promueven la acetilación de las histonas, dando lugar a la expresión de genes supresores de tumores, lo cual se traduce en parada de ciclo y diferenciación celular. Los LCTP tienen una expresión aumentada de HDAC1, por lo que estos inhibidores pueden ser una buena estrategia en su tratamiento. Hay dos iHDAC con aprobación para su uso en LCTP en recaída o refractario: romidepsina y belinostat.

La romidepsina fue aprobada en 2011 por la FDA para su uso en LCTP en recaída o refractario tras al menos 1 línea previa. Ha demostrado actividad con buena tolerancia en monoterapia en un ensayo fase 2 como tratamiento de rescate (14 mg/m² en días 1, 8 y 15 en ciclos de 28 días) en 130 pacientes con LCTP-NOS, LTAI o LACG ALK-. Las TRG y de RC fueron similares en los 3 tipos de LCTP: entre 24%-30% y entre 14%-20%, respectivamente. La mediana de SLP fue de 20 meses en los respondedores y hasta 29 meses en casos con RC de larga duración. La mediana de SG no se alcanzó para los casos que obtuvieron RC y fue de 18 meses en caso de RP. La toxicidad grado 3-4 fue trombopenia (24%), neutropenia (20%) o infecciones (19%)¹³⁴. En la actualidad se encuentra en estudio en varios ensayos clínicos fase 2 y fase 3 el papel de la romidepsina en combinación con CHOP, ICE o pralatrexato entre otros.

El belinostat demostró actividad en LCTP en recaída o refractario en el ensayo BELIEF (n=129) a dosis de 1000 mg/m² en días 1-5 de ciclos administrados cada 3 semanas. La TRG fue del 25,8% (10,8% RC y 15% RP) con mediana de duración de la respuesta de 13,6 meses pero mediana de SLP y SG de 1,6 y 7,9 meses, respectivamente. Los casos de LTAI tuvieron mejores TRG (45,5%). La toxicidad grado 3-4 fue a expensas de anemia (10,8%), trombopenia (7%), neutropenia (6,2%) o disnea (6,2%)¹³⁵. Este ensayo llevó a su aprobación por la FDA en 2014.

RECOMENDACIONES

- 1 En pacientes candidatos a TPH se recomienda tratamiento de rescate seguido de consolidación con TAPH siempre y cuando demuestren quimiosensibilidad y no lo hayan recibido en primera línea (**recomendación grado 1, nivel de evidencia B**).
- 2 En pacientes con enfermedad localizada antes o después del tratamiento de rescate se recomienda tratamiento con radioterapia (**recomendación grado 1, nivel de evidencia B**).
- 3 En casos no candidatos a TPH o pacientes ancianos con baja tolerancia a la poliquimioterapia se recomienda alguno de los regímenes de rescate anteriormente expuestos preferiblemente en monoterapia o en poliquimioterapia con fármacos menos tóxicos (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**).
- 4 En el LACG CD30+ se recomienda BV como primera línea de tratamiento de rescate (**recomendación grado 1, nivel de evidencia B**).
- 5 En pacientes de muy mal pronóstico, quimiorresistentes, y buen estado general sin comorbilidades, un tratamiento de rescate seguido de consolidación con alo-TPH puede ser la alternativa con mayores opciones de éxito (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**).
- 6 En pacientes en previsión de realización inmediata de TPH (TAPH o alo-TPH) se recomiendan regímenes de rescate intensivos basados en poliquimioterapia, excepto en el LACG (**recomendación grado 2, nivel de evidencia B**).
- 7 La mejor opción de tratamiento es, en la mayoría de los casos, su inclusión en ensayos clínicos que incorporen nuevos fármacos, dados los malos resultados que se obtienen con la quimioterapia convencional (**recomendación grado 1, nivel de evidencia C**).

6. NUEVOS FÁRMACOS

La quimioterapia convencional tiene, en general, malos resultados en los pacientes con LCTP, por lo que es necesario incorporar al tratamiento nuevos fármacos con diferentes mecanismos de acción.

6.1. FÁRMACOS EN INVESTIGACIÓN COMO TRATAMIENTO DE RESCATE

Gracias a la cooperación internacional, se han realizado en los últimos 5 años varios estudios prospectivos fase 1/2 que han llevado a la aprobación por la FDA y/o la EMA de 4 nuevos agentes para el tratamiento de pacientes con LCTP refractario o en recaída: pralatrexato, romidepsina, belinostat y brentuximab. Los resultados alcanzados con estos fármacos han sido descritos en el apartado anterior.

Se han realizado o se están realizando ensayos clínicos con muchos otros fármacos aún no aprobados para esta indicación (**tabla 16**), con variados mecanismos de acción, como anticuerpos monoclonales anti-CCR4 (mogamulizumab), anti-CD52 (alemtuzumab) o anti-PD1 (nivolumab), inhibidores de aurora kinasa (alisertib), PI3K (duvelisib), ALK (crizotinib), mTORC1 (everolimus), histona deacetilasa (chidamida), exportinas del núcleo (selinexor) o IDH2 (AG-221), inmunomoduladores (lenalidomida), retinoides (fenretinida), inhibidores del proteosoma (bortezomib, carfilzomib), proteínas de fusión (denileukin diftitox, fusión de IL-2 y toxina de la difteria, cuya diana son los linfocitos T con receptores para IL-2 [CD25]), etc.

Tabla 16: Nuevos fármacos en el tratamiento de rescate

Fármaco	Fase	Dosis	n	Histologías predominantes	RG (RC) %	DR (meses)	SLP (meses)	Toxicidad Grados 3-4 (>5%)
Mogamulizumab ¹³⁷	2	1,0 mg/kg IV 1 vez por semana 8 semanas	37	16 LCTP-NE 12 LTAI 7 MF	35 (14)	5,5 LCTP: 8,2	3 LCTP: 2	Neutropenia 19% Alt. cutáneas 11%
Alemtuzumab ^{147/48}	Piloto	30 mg IV 3 veces por semana 12 semanas	14	10 LCTP-NE 4 LTAI	36 (21)	ND	ND	MRT 36% Reactivación CMV 43% Neutropenia 21% Trombopenia 14% Aspergilosis pulm. 14% Hemofagocitosis VEB 14%
	Piloto	10 mg IV 3 veces por semana 4 semanas	10	6 LCTP-NE 4 MF	60 (20)	7	ND	Reactivación CMV 10%
Nivolumab ¹³⁸	1	1 ó 3 mg/kg IV cada 2 semanas Hasta progresión	81	31 LNH-B 27 MM 15 MF 5 LCTP-NE	LCTP-NE: 40 (0)	ND	3	Ninguna > 5% Neumonitis 4%
Alisertib ¹³⁹	2	50 mg VO 2 veces al día 7 días, cada 21 días Hasta progresión	37	13 LCTP-NE 9 LTAI 7 tMF	24 (5) LTPNC: 30 (7)	3	3	Neutropenia 32% Anemia 30% Trombopenia 24% Neutropenia febril 14% Mucositis 11%
Duvelisib ¹⁴³	1	75 mg VO 2 veces al día Hasta progresión	33	17 LTC 16 LTPNC	LTPNC: 47 (13)	ND	ND	Alt. hepáticas 36% Rash 21% Neutropenia 15%
Crizotinib ¹⁴⁶	Uso compasivo	250 mg VO 2 veces al día Hasta progresión	11	9 LTA-ALK+ 2 LDCCBG	91 (82) LTA: 100 (100)	ND	73% (2 años)	Ninguna grado 3-4
Everolimus ¹⁴⁴	Piloto	10 mg VO Diario Hasta progresión	16	8 LTPNC 7 MF	44 (6) LTPNC: 50 (12)	8,5	4,1	Hematológica 44% No hematológica 37%
Chidamida ¹³⁹	2	30 mg VO 2 veces a la semana Hasta progresión	79	27 LCTP-NE 17 LTAI 16 LTNKEN 10 LTAI	28 (14) LTAI: 50 (40)	9,9	2,1	Trombopenia 22% Neutropenia 10% Prolongación QT 13%
Lenalidomida ¹⁴⁰	2	25 mg VO 21 días, cada 28 días Máximo 24 meses	54	26 LTAI 20 LCTP-NE	22 (11) LTAI: 31 (15)	3,6	2,5	Trombopenia 20% Alt. GI: 17% Neutropenia 15% Infecciones 15% Alt. generales 15% Alt. respiratorias 13% Alt. cutáneas 9%

Plitidepsina ¹⁴¹	2	3,2 mg/m ² IV Días 1, 8 y 15 cada 4 semanas Hasta progresión	59	29 LTPNC 27 LNH-B	LTPNC: 21 (7) Otros: 0	2,2	1,6	Alt. hepáticas 22% Anemia 16% Trombopenia 15% Neutropenia 11% Aumento CPK 9%
Denileukin diftitox ¹⁴⁵	2	18 microg/kg IV 5 días cada 3 semanas 8 ciclos	27	19 LCTP-NE	48 (22) CD25+: 61 (31) CD25-: 45 (18)	6	ND	Alt. Hepáticas 22% Fatiga 7% Hematológica: 0%

Abreviaturas: Alt., alteraciones; CMV, citomegalovirus; DR, duración de la respuesta (mediana); G-I, gastro-intestinales; IV, intravenoso; LNH-B, linfoma no Hodgkin B; LTA-ALK+, linfoma T anaplásico ALK+; LTAI, linfoma T angioinmunoblástico; LTC, linfoma T cutáneo; LTNKEN, linfoma T/ NK extranodal tipo nasal; LTPNC, linfoma T periférico no cutáneo; LCTP-NE, linfoma T periférico no especificado; MM, mieloma múltiple; MRT, mortalidad relacionada con el tratamiento; ND, no disponible; RC, remisión completa; RG, respuesta global; SLP, supervivencia libre de progresión (mediana); tMF, micosis fungoide transformada; VEB, virus de Epstein-Barr; VO, vía oral.

En general, la eficacia de estos fármacos en monoterapia es moderada. En los estudios fase 2 con más de 30 pacientes incluidos, las TRG alcanzadas con agentes como mogamulizumab, alisertib, chidamida, lenalidomida o plitidepsina oscilan entre el 20%-35% y las de RC entre el 5%-15%, con una duración de la respuesta inferior a 6 meses con la mayoría de agentes¹³⁷⁻¹⁴¹. En un estudio fase 3 (ensayo clínico Lumiere), los pacientes con LCTP refractario o en recaída eran aleatorizados a recibir alisertib vs. un fármaco en monoterapia a elección del investigador entre pralatrexato, romidepsina o gemcitabina. El ensayo preveía incluir 354 pacientes pero, en el análisis de los primeros 238 pacientes incluidos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las TRG (33% vs. 43%) ni RC (16% vs. 25%), ni en la mediana de duración de la respuesta (5 vs. 5,8 meses), SLP (3,7 vs. 3,4 meses) o SG (9,9 vs. 12,2 meses), por lo que se decidió parar la inclusión por futilidad¹⁴².

En estudios fase 1 o fase 2 con un número reducido de pacientes, han mostrado resultados esperanzadores fármacos como duvelisib¹⁴³, everolimus¹⁴⁴ o denileukin diftitox¹⁴⁵, con TRG en torno al 50%. Mención aparte merece crizotinib, inhibidor de ALK, que ha mostrado unos impresionantes resultados preliminares en pacientes con linfoma T anaplásico ALK+ refractario o en recaída. En un estudio unicéntrico en el que se empleó crizotinib como uso compasivo, los 9 pacientes tratados alcanzaron RC, con una SLP a los 2 años del 73%¹⁴⁶. Este agente se está investigando en ensayos clínicos tanto en 1ª línea (NCT01979536) como en recaída (NCT00939770), al igual que otro inhibidor de ALK de 2ª generación (ceritinib).

El perfil de toxicidad de todos estos fármacos es, en general, favorable, como se muestra en la **tabla 16**, si exceptuamos alemtuzumab. En un estudio piloto, 14 pacientes con LCTP

refractario o en recaída recibieron alemtuzumab a dosis de 30 mg intravenoso, 3 veces por semana, un máximo de 12 semanas. Pese a que todos los pacientes recibieron profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol y valaciclovir, 5 de los 14 pacientes fallecieron debido a infecciones oportunistas, lo que obligó al cierre prematuro del estudio¹⁴⁷. Los resultados preliminares de otro estudio fase 2 indican que dosis más bajas de alemtuzumab (10 mg, 3 veces por semana, 4 semanas) se asocian con mucha menor toxicidad manteniendo su eficacia (60% de RG en 10 pacientes incluidos, sin muertes por toxicidad)¹⁴⁸.

Dado que la eficacia de estos nuevos fármacos en monoterapia es solo moderada, se están realizando múltiples ensayos clínicos que combinan nuevos fármacos entre sí o con quimioterapia. Un estudio fase 1/2 que exploraba la combinación de lenalidomida, vorinostat y dexametasona se cerró prematuramente debido a la elevada toxicidad de la combinación¹⁴⁹. En un estudio fase 2 recientemente publicado, 23 pacientes con LCTP refractario o en recaída recibieron tratamiento con panobinostat + bortezomib, combinación que ha mostrado sinergismo en estudios preclínicos¹⁵⁰. La TRG fue del 43% (22% RC), consiguiéndose realizar trasplante alogénico a 5 pacientes. La toxicidad hematológica fue elevada (68% y 40% de trombopenia y neutropenia, respectivamente, grados 3-4), siendo las principales toxicidades no hematológicas diarrea, fatiga y neuropatía periférica¹⁵¹. Bortezomib también se ha combinado con gemcitabina en otro estudio fase 1/2, con modesta eficacia (RG 36%, RC 27%)¹⁵². Varios ensayos clínicos en marcha están explorando la combinación de romidepsina con otros agentes biológicos. Estudios preclínicos han mostrado sinergismo de romidepsina con lenalidomida¹⁵³, alisertib¹⁵⁴ o pralatrexato¹⁵⁵ y están en marcha ensayos fase 1 con estas combinaciones, con buenos resultados preliminares^{156,157}. Entre las combinaciones que se están explorando tenemos: romidepsina + 5-azacitidina oral (NCT01998035), romidepsina + bortezomib (NCT00963274), alisertib + vorinostat (NCT01567709), carfilzomib + belinostat (NCT02142530) o carfilzomib + vorinostat (NCT01276717).

RECOMENDACIÓN

1

*La mejor opción de tratamiento para pacientes con LCTP es, en la mayoría de los casos, su inclusión en ensayos clínicos que incorporen nuevos fármacos, dados los malos resultados que se obtienen con la quimioterapia convencional (**recomendación grado 1, nivel de evidencia C**).*

7. APÉNDICE: Sistema GRADE

Para la elaboración de esta guía hemos utilizado la nomenclatura GRADE para evaluar los niveles de evidencia y proporcionar las subsiguientes recomendaciones. El sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) es una herramienta para evaluar la fuerza de las recomendaciones y el nivel de la evidencia de las mismas.

FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

Fuerte (grado 1):

Las recomendaciones fuertes (grado 1) se realizan cuando existe la confianza de que los beneficios superan o no superan a los daños o riesgos. Las recomendaciones de grado 1 se pueden aplicar de forma uniforme a la mayoría de los pacientes. Se considera como “recomendado”.

Débil (grado 2):

La magnitud o no del beneficio es menos segura cuando se realiza una recomendación de grado 2. Las recomendaciones de grado 2 requieren una aplicación sensata en cada paciente de forma individual. Se considera como “sugerido”.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

La calidad de la evidencia se valora como alta (A), moderada (B) o baja (C). Para poner esto en contexto, es útil considerar la incertidumbre del conocimiento y si más investigación podría cambiar lo que sabemos o nuestra certeza.

(A) Alta:

Más investigación al respecto no va a modificar nuestra confianza en la estimación del efecto. La evidencia actual se deriva de ensayos clínicos aleatorizados sin limitaciones importantes.

(B) Moderada:

Más investigación puede modificar nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar dicha estimación. La evidencia actual se deriva de ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes (p. ej. resultados inconsistentes, imprecisión – intervalos de confianza amplios o defectos metodológicos – p. ej. ensayos no ciegos, pérdidas grandes durante el seguimiento, fallo en la adherencia en el análisis de intención de tratar), o evidencia muy fuerte proveniente de estudios observacionales o series de casos

(p. ej. estimaciones grandes o muy grandes y consistentes de la magnitud del efecto de un tratamiento o la demostración de un gradiente dosis-respuesta).

(C) Baja:

Muy probablemente más investigación va a tener un efecto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie nuestra estimación. La evidencia actual proviene de estudios observacionales, series de casos u opiniones.

8. REFERENCIAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–2390.
2. Sandell RF, Boddicker RL, Feldman AL. Genetic Landscape and Classification of Peripheral T Cell Lymphomas. *Curr Oncol Rep* 2017;19(4):28.
3. Vose J, Armitage J, Weisenburger D on behalf of International T-Cell Lymphoma Project. International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study: Pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4124–4130.
4. Au W, Weisenburger D, Intragumtornchai T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2009;113: 3931–3937.
5. Stamnaes J, Sollid LM. Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen. *Semin Immunol* 2015; 27: 343–52.
6. Chen Y, Tan SY, Petersson BF, Khor YM, Gopalakrishnan SK, Tan D. Occult recurrence of monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma and the role of MATK gene expression in diagnosis. *Hematol Oncol* 2016. doi: 10.1002/hon.2288. [Epub ahead of print]
7. Deleeuw R, Zettl A, Klinker E, et al. Whole-genome analysis and HLA genotyping of enteropathy-type T-cell lymphoma reveals 2 distinct lymphoma subtypes. *Gastroenterology* 2007; 132: 1902–1911.
8. Calvaruso M, Gulino A, Buffa S, et al. Challenges and new prospects in hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2014; 55: 2457–2465.
9. Huang WT, Chang KC, Huang GC, et al. Bone marrow that is positive for Epstein-Barr virus encoded RNA-1 by in situ hybridization is related with a poor prognosis in patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Haematologica* 2005; 90: 1063–1069.
10. Yan Z, Huang HQ, Wang XX, et al. A TNM staging system for nasal NK/T-cell lymphoma. *PLoS One* 2015; 10: e0130984.
11. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 1994; 5: 397–400.
12. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3048–3058.
13. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059–3068.
14. Storto G, Di Giorgio E, De Renzo A, et al. Assessment of metabolic activity by PET-CT with F-18-FDG in patients with T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010; 151:195–197.
15. Freaney J, Horwitz S, Gönen M, et al. Characterization of T-cell lymphomas by FDG PET/CT. *AJR* 2010;195:333–340.
16. Casulo C, Schöder H, Feeney J, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and prognosis of T cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2013; 54: 2163–216.
17. Chan WK, Au WY, Wong CY, et al. Metabolic activity measured by F-18 FDG PET in natural killer-cell lymphoma compared to aggressive B- and T-cell lymphomas. *Clin Nucl Med* 2010; 35: 571–575.
18. Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, et al. Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: Aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type. *Ann Oncol* 2010; 21: 1032–1040.
19. Moon SH, Cho SK, Kim WS et al. The role of 18F-FDG PET/CT for initial staging of nasal type natural killer/T-cell lymphoma: a comparison with conventional staging methods. *J Nucl Med* 2013; 54: 1039–1044.
20. Guan H, Huang Y, Wen W, et al. Primary central nervous system extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2011; 103: 387–391.
21. Cottreau AS, Becker S, Broussais F, et al. Prognostic value of baseline total metabolic tumor volume (TMTVO) measured on FDG-PET/CT in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL). *Ann Oncol* 2016; 27: 719–724.
22. Ansell SM, Habermann TM, Kurtin PJ, et al. Predictive capacity of the International Prognostic Factor Index in patients with peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1997;15:2296–2301.
23. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004;103:2474–2479.
24. Went P, Agostinelli C, Gallamini A, et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2472–2479.
25. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011;117(12):3402–3408.
26. 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.
27. Rodríguez J, Conde E, Gutierrez 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: 1067–1074.
28. Lee J, Suh C, Park YH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 612–618.

29. Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, et al. Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type. *Ann Oncol* 2010; 21: 1032–1040.
30. Li Y-J, Jiang W-Q, Huang J-J, et al. The Glasgow Prognostic Score (GPS) as a novel and significant predictor of extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Am J Hematol* 2013; 88: 394–399.
31. Au WY, Pang A, Choy C, et al. Quantification of circulating Epstein-Barr virus (EBV) DNA in the diagnosis and monitoring of natural killer cell and EBV-positive lymphomas in immunocompetent patients. *Blood* 2004; 104:243–249.
32. Suzuki R, Yamaguchi M, Izutsu K, et al, NK-cell Tumor Study Group. Prospective measurement of Epstein-Barr virus-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood* 2011; 118: 6018–6022.
33. Kim SJ, Yoon DH, Jaccard A, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2016; 17: 389–400.
34. de Baaij LR, Berkhof J, van de Water JMW, et al. A new and validated clinical prognostic model (EPI) for Enteropathy-Associated T-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2015;21(13):3013–9.
35. Li YJ, Li ZM, Xia XY, et al. Prognostic value of interim and posttherapy 18F-FDG PET/CT in patients with mature T-cell and natural killer cell lymphomas. *J Nucl Med* 2013; 54: 507–515.
36. Pellegrini C, Argnani L, Broccoli A, et al. Prognostic value of interim positron emission tomography in patients with peripheral T-cell lymphoma. *The Oncologist* 2014; 19: 746–750.
37. Jung SH, Ahn JS, Kim YK, et al. Prognostic significance of interim PET/CT based on visual, SUV-based, and MTV-based assessment in the treatment of peripheral T-cell lymphoma. *BMC Cancer* 2015; 15: 198.
38. Kim SJ, Choi JY, Hyun SH, et al. Risk stratification on the basis of Deauville score on PET-CT and the presence of Epstein-Barr virus DNA after completion of primary treatment for extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2015; 2: e66–74.
39. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, et al. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol* 2004; 15: 1467–1475.
40. Elin F, Landström J, Jerkeman M, et al. 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.
41. Simon A, Pech M, Casassus P, et al. Upfront VIP-reinforced-ABVD (VIP-rABVD) is not superior to CHOP/21 in newly diagnosed peripheral T cell lymphoma. Results of the randomized phase III trial GOELAMS-LTP95. *Br J Haematol* 2010;151: 159–166.
42. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104: 626–633.
43. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104: 634–641.
44. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010; 116:3418–3425.
45. 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 trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol* 2009; 20: 1977–1984.
46. Carson KR, Horwitz SM, Pinter-Brown LC, et al. A prospective cohort study of patients with peripheral T-cell lymphoma in the United States. *Cancer* 2017; 123: 1174–1183.
47. Zhang XM, Li YX, Wang WH, et al. Survival advantage with the addition of radiation therapy to chemotherapy in early stage peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 1051–1056.
48. Zhang XM, Li YX, Wang WH, et al. Favorable outcome with doxorubicin-based chemotherapy and radiotherapy for adult patients with early stage primary systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2013; 90: 195–201.
49. 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: 32–38.
50. Mercadal S, Briones J, Xicoy B, et al. Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 958–963.
51. Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 106–113.
52. d'Amore F, Relander T, Lauritzen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3093–3099.
53. 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.
54. Gritti G, Boschini C, Rossi A, et al. Primary treatment response rather than front line stem cell transplantation is crucial for long term outcome of peripheral T-cell lymphomas. *PLoS One* 2015;10: e0121822.
55. 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.
56. El-Asmar J, Reljic T, Ayala E, et al. Efficacy of High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Peripheral T Cell Lymphomas as Front-Line Consolidation or in the Relapsed/Refractory Setting: A Systematic Review/Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22: 802–814.

57. Loirat M, Chevallier P, Leux C, et al. Upfront allogeneic stem-cell transplantation for patients with nonlocalized untreated peripheral T-cell lymphoma: an intention-to-treat analysis from a single center. *Ann Oncology* 2015; 26: 386–392.
58. Bo J, Zhao Y, Zhang S, et al. Long-term outcomes of peripheral blood stem cell transplantation for 38 patients with peripheral T-cell lymphoma. *J Cancer Res Ther* 2016;12: 1189-1197.
59. Gallamini A, Zaja F, Patti C, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood* 2007; 110: 2316–2323.
60. Kluin-Nelemans HC, van Marwijk Kooy M, Lugtenburg PJ, et al. Intensified alemtuzumab-CHOP therapy for peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2011; 22: 1595-1600.
61. Binder C, Ziepert M, Pfreundschuh M, et al. CHO(E)P-14 followed by alemtuzumab consolidation in untreated peripheral T cell lymphomas: final analysis of a prospective phase II trial. *Ann Hematol* 2013; 92: 1521–1528.
62. Corradini P, Vitolo U, Rambaldi A, et al. Intensified chemo-immunotherapy with or without stem cell transplantation in newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma. *Leukemia* 2014; 28: 1885–1891.
63. Kim SJ, Yoon DH, Kang HJ, et al. Bortezomib in combination with CHOP as first-line treatment for patients with stage III/IV peripheral T-cell lymphomas: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3223–3231.
64. Foss FM, Sjak-Shie N, Goy A, et al. A multicenter phase II trial to determine the safety and efficacy of combination therapy with denileukin diftitox and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone in untreated peripheral T-cell lymphoma: the CONCEPT study. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 1373–1379.
65. Oki Y, Younes A, Copeland A, et al: Phase I study of vorinostat in combination with standard CHOP in patients with newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2013; 162: 138–141.
66. Dupuis J, Morschhauser F, Ghesquieres H, et al. Combination of romidepsin with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma: a non-randomised, phase 1b/2 study. *Lancet Haematol* 2015; 2: e160–165.
67. Kim SJ, Shin DY, Kim JS, et al. A phase II study of everolimus (RAD001), an mTOR inhibitor plus CHOP for newly diagnosed peripheral T-cell lymphomas. *Ann Oncol* 2016; 27: 712–718.
68. Johnston PB, Cashen AF, Nikolinakos PG, et al. Safe and Effective Treatment of Patients with Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL) with the Novel HDAC Inhibitor, Belinostat, in Combination with CHOP: Results of the Bel-CHOP Phase I Trial. *Blood* 2015; 126: 253 (abstract).
69. Fanale MA, Horwitz SM, Forero-Torres A, et al. Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3137–3143.
70. Advani RH, Ansell SM, Lechowicz MJ, et al. A phase II study of cyclophosphamide, etoposide, vincristine and prednisone (CEOP) Alternating with Pralatrexate (P) as front line therapy for patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL): final results from the T-cell consortium trial. *Br J Haematol* 2016; 172: 535–544.
71. Huang MJ, Jiang Y, Liu WP, et al. Early or up-front radiotherapy improved survival of localized extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the upper aerodigestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 166–174.
72. Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2009; 113: 3931–3937.
73. Yang Y, Zhu Y, Cao JZ, et al. Risk-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: analysis from a multicenter study. *Blood* 2015;126: 1424–1432.
74. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5594–5600.
75. Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6027–6032.
76. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4410–4416.
77. Kwong YL, Kim WS, Lim ST, et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. *Blood* 2012; 120: 2973–2980.
78. Li X, Cui Y, Sun Z, et al. DDGP versus SMILE in newly diagnosed advanced natural killer/T-cell lymphoma: A randomized controlled, multicenter, open-label study in China. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 5223-5228.
79. Yhim HY, Kim JS, Mun YC, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of up-front autologous stem cell transplantation in patients with extranodal natural killer/T cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 1597–1604.
80. Wang L, Wang ZH, Chen XQ, et al. First-line combination of gemcitabine, oxaliplatin, and L-asparaginase (GELOX) followed by involved-field radiation therapy for patients with stage IE/IIIE extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer* 2013; 119: 348–355.
81. Wang L, Wang WD, Xia ZJ, et al. Combination of gemcitabine, L-asparaginase, and oxaliplatin (GELOX) is superior to EPOCH or CHOP in the treatment of patients with stage IE/IIIE extranodal natural killer/T cell lymphoma: a retrospective study in a cohort of 227 patients with long-term follow-up. *Med Oncol* 2014; 31: 860.
82. Wang H, Wuxiao ZJ, Zhu J, et al. Comparison of gemcitabine, oxaliplatin and L-asparaginase and etoposide, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide and prednisone as first-line chemotherapy in patients with stage IE to IIIE extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a multicenter retrospective study. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 971–977.
83. Ahn HK, Kim SJ, Hwang DW, et al. Gemcitabine alone and/or containing chemotherapy is efficient in refractory or relapsed NK/T-cell lymphoma. *Invest New Drugs* 2013; 31: 469–472.

84. Kim HJ, Bang SM, Lee J, 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: 819–824.
85. Tse E, Chan TS, Koh LP, et al. Allogeneic haematopoietic SCT for natural killer/T-cell lymphoma: a multicentre analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 902–906.
86. Silano M, Volta U, Vincenzi AD, Dessì M, Vincenzi MD; Collaborating Centers of the Italian Registry of the Complications of Coeliac Disease. Effect of a gluten-free diet on the risk of enteropathy-associated T-cell lymphoma in celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 972–976.
87. Lebowitz B, Granath F, Ekblom A, et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 159: 169–175.
88. Nijeboer P, de Baaij LR, Visser O, et al. Treatment response in enteropathy associated T-cell lymphoma; survival in a large multicenter cohort. *Am J Hematol* 2015; 90: 493–498.
89. Di Sabatino A, Biagi F, Gobbi PG, Corazza GR. How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Blood* 2012; 119: 2458–2468.
90. Sieniawski M. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood* 2010; 115: 3664–3670.
91. Jantunen E, Boumendil A, Finel H, et al. Lymphoma Working Party of the EBMT. Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT. *Blood* 2013; 121: 2529–2532.
92. Raderer M, Troch M, Kiesewetter B, et al. Second line chemotherapy in patients with enteropathy-associated T cell lymphoma: a retrospective single center analysis. *Ann Hematol* 2012; 91: 57–61.
93. Tse E, Gill H, Loong F, et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: a multicenter analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Am J Hematol* 2012; 87: 663–668.
94. Voss MH, Lunning MA, Maragulia JC, et al. Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphoma: a single institution experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13: 8–14.
95. Rashidi A, Cashen AF. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in hepatosplenic T-cell lymphoma. *Blood Cancer J* 2015; 5: e318.
96. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3490–3496.
97. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP – an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1169–1176.
98. Puig N, Wang L, Seshadri T, et al. Treatment response and overall outcome of patients with relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma compared to diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 507–513.
99. Abali H, Urün Y, Oksüzöçü B, et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer Invest* 2008; 26: 401–406.
100. Mikesch J-H, Kuhlmann M, Demant A, et al. DexaBEAM versus ICE salvage regimen prior to autologous transplantation for relapsed or refractory aggressive peripheral T cell lymphoma: a retrospective evaluation of parallel patient cohorts of one center. *Ann Hematol* 2013; 92: 1041–1048.
101. Dong M, He X-H, Liu P, et al. Gemcitabine-based combination regimen in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Med Oncol* 2013; 30: 351.
102. Park BB, Kim WS, Suh C, et al. Salvage chemotherapy of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphomas: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial. *Ann Hematol* 2015; 94: 1845–1851.
103. Yao Y, Tang Y, Zhu Q, et al. Gemcitabine, oxaliplatin and dexamethasone as salvage treatment for elderly patients with refractory and relapsed peripheral T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 1194–1200.
104. Horwitz S, Moskowitz K, Kewalramani T, et al. 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: 2679a.
105. Zhao T, Li YX, Wang SL, et al. Survival benefit with salvage radiotherapy for patients with locoregionally recurrent extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. *Ann Hematol* 2013; 92: 325–326.
106. Nie M, Bi XW, Zhang WW, et al. Consolidative treatment after salvage chemotherapy improves prognosis in patients with relapsed extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Sci Rep* 2016; 6: 23996.
107. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, 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: 1540–1545.
108. Gutiérrez A, Caballero MD, Pérez-Manga G, et al. Hematopoietic SCT for peripheral T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 773–781.
109. Rodríguez J, Munsell M, Yazji S, et al. Impact of high-dose chemotherapy on peripheral T-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3766–3770.
110. Blystad AK, Enblad G, Kvaløy S, et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 711–716.
111. Caballero MD, Pérez-Simón JA, Iriando A, 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: 140–151.
112. Vose JM, Peterson C, Bierman PJ, 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: 424–431.

113. Song KW, Mollee P, Keating A, et al. Autologous stem cell transplant for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: variable outcome according to pathological subtype. *Br J Haematol* 2003; 120: 978–985.
114. Jantunen E, Wiklund T, Juvonen E, et al. Autologous stem cell transplantation in adult patients with peripheral T-cell lymphoma: a nationwide survey. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 405–410.
115. Kewalramani T, Zelenetz AD, Teruya-Feldstein J, et al. Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2006; 134: 202–207.
116. Smith SD, Bolwell BJ, Rybicki LA, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma using a uniform high-dose regimen. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 239–243.
117. Feyler S, Prince HM, Pearce R, 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: 443–450.
118. Corradini P, Doderio A, Zallio F, 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: 2172–2176.
119. Grigg A. Graft versus T-cell-non-Hodgkin's lymphoma effect. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2109–2110.
120. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2264–2271.
121. Dhedin N, Giraudier S, Gaulard P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphoma (excluding Burkitt and lymphoblastic lymphoma): a series of 73 patients from the SFGM database. *Société Française de Greffe de Moelle. Br J Haematol* 1999; 107: 154–161.
122. Wulf GG, Hasenkamp J, Jung W, et al. 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: 271–273.
123. Shustov AR, Gooley TA, Sandmaier BM, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning in patients with T-cell and natural killer-cell lymphomas. *Br J Haematol* 2010; 150: 170–178.
124. Beitinjaneh A, Saliba RM, Medeiros LJ, et al. Comparison of survival in patients with T cell lymphoma after autologous and allogeneic stem cell transplantation as a frontline strategy or in relapsed disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 855–859.
125. Wei J, Xu J, Cao Y, et al. Allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell lymphoma: a systemic review and meta-analysis. *Acta Haematol* 2015;133(2):136-144..
126. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1182–1189.
127. O'Connor OA, Marchi E, Volinn W, et al. Case match control analysis of PROPEL reveals survival advantage for patients with relapsed/refractory (R/R) Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL) treated with pralatrexate. *Blood* 2016; 128: 4149a.
128. Maeda Y, Tobinai K, Nagai H, et al. Pralatrexate: Phase 1/2 study in Japanese patients with relapsed or refractory Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL). *Blood* 2016; 128: 4157a.
129. Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 104–110.
130. Yao G, Zhou D, Zhou M, et al. Clinical analysis and prognostic significance of L-asparaginase containing multidrug chemotherapy regimen in incipient peripheral T-cell lymphoma. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 9374–9383.
131. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol* 2010; 21: 860–863.
132. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2190–2196.
133. Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood* 2014; 123: 3095–3100.
134. Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol* 2012; 30: 631–636.
135. O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, et al. Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2492–2499.
136. Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase Ib study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2698–2704.
137. Ogura M, Ishida T, Hatake K, et al. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CC chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1157–1163.
138. Barr PM, Li H, Spier C, et al. Phase II Intergroup trial of alisertib in relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma and transformed mycosis fungoides: SWOG 1108. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2399–2404.
139. Shi Y, Dong M, Hong X, et al. Results from a multicenter, open-label, pivotal phase II study of chidamide in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2015; 26: 1766–1771.
140. Morschhauser F, Fitoussi O, Haioun C, et al. A phase 2, multicentre, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent lenalidomide (Revlimid) in subjects with relapsed or refractory peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: the EXPECT trial. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2869–2876.

141. Ribrag V, Caballero D, Ferme C, et al. Multicenter phase II study of plitidepsin in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2013; 98: 357–363.
142. First Multicenter, Randomized phase 3 study in patients (Pts) with relapsed/refractory (R/R) Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL). Alisertib (MLN8237) versus investigator's choice (LUMIERE trial; NCT01482962). *Clin Adv Hematol Oncol* 2016; 14: 12–13.
143. Horwitz SM, Porcu P, Flinn I, et al. Duvelisib (IPI-145), a phosphoinositide-3-kinase- δ , γ inhibitor, shows activity in patients with relapsed/refractory T-Cell lymphoma. *Blood* 2014; 124: 803 (abstract).
144. Witzig TE, Reeder C, Han JJ, et al. The mTORC1 inhibitor everolimus has antitumor activity in vitro and produces tumor responses in patients with relapsed T-cell lymphoma. *Blood* 2015; 126: 328–335.
145. Dang NH, Pro B, Hagemeister FB, et al. Phase II trial of denileukin diftitox for relapsed/refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2007; 136: 439–447.
146. Gambacorti Passerini C, Farina F, Stasia A, et al. Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: djt378.
147. Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, 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: 2920–2924.
148. Zinzani PL, Alinari L, Tani M, et al. Preliminary observations of a phase II study of reduced-dose alemtuzumab treatment in patients with pretreated T-cell lymphoma. *Haematologica* 2005; 90: 702–703.
149. Hopfinger G, Nosslinger T, Lang A, et al. Lenalidomide in combination with vorinostat and dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory peripheral T cell lymphoma (PTCL): report of a phase I/II trial. *Ann Hematol* 2014; 93: 459–462.
150. Sun JY, Xu L, Tseng H, et al. Histone deacetylase inhibitors demonstrate significant preclinical activity as single agents, and in combination with bortezomib in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11: 152–156.
151. Tan D, Phipps C, Hwang WY, et al. Panobinostat in combination with bortezomib in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2015; 2: e326–333.
152. Evens AM, Rosen ST, Helenowski I, et al. A phase I/II trial of bortezomib combined concurrently with gemcitabine for relapsed or refractory DLBCL and peripheral T-cell lymphomas. *Br J Haematol* 2013; 163: 55–61.
153. Cosenza M, Civallo M, Fiorcari S, et al. The histone deacetylase inhibitor romidepsin synergizes with lenalidomide and enhances tumor cell death in T-cell lymphoma cell lines. *Cancer Biol Ther* 2016; 17(10):1094–1106.
154. Zullo KM, Guo Y, Cooke L, et al. Aurora A Kinase Inhibition Selectively Synergizes with Histone Deacetylase Inhibitor through Cytokinesis Failure in T-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4097–4109.
155. Jain S, Jirau-Serrano X, Zullo KM, et al: Preclinical pharmacologic evaluation of pralatrexate and romidepsin confirms potent synergy of the combination in a murine model of human T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2096–2106.
156. Fanale MA, Hagemeister FB, Fayad L, et al: A Phase I Trial of Alisertib Plus Romidepsin for Relapsed/Refractory Aggressive B- and T-Cell Lymphomas. *Blood* 2014; 124: 1744 (abstract).
157. Mehta-Shah N, Lunning MA, Boruchov AM, et al: A phase I/II trial of the combination of romidepsin and lenalidomide in patients with relapsed/refractory lymphoma and myeloma: Activity in T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 8521 (abstract).

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS:

Miguel Ángel Canales Albendea

Hospital Universitario La Paz, Madrid

- Honorarios como ponente: Celgene, Janssen, Roche, Takeda, Servier
- Consultor o asesor remunerado: Celgene, Janssen, Roche
- Ayudas a investigación: *no procede*
- Ayudas a formación continuada: Celgene, Janssen, Roche, Sanofi

Mónica Coronado Poggio

Hospital Universitario La Paz, Madrid

- Honorarios como ponente: *no procede*
- Consultor o asesor remunerado: *no procede*
- Ayudas a investigación: *no procede*
- Ayudas a formación continuada: *no procede*

Fátima de la Cruz Vicente

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

- Honorarios como ponente: Roche, Janssen, Takeda, Pfizer
- Consultor o asesor remunerado: Roche, Janssen
- Ayudas a investigación: *no procede*
- Ayudas a formación continuada: Roche, Janssen, Takeda

Antonio Manuel Gutiérrez García

Hospital Universitario Son Espases, Palma

- Honorarios como ponente: Roche, Janssen, Servier, Mundipharma, Takeda
- Consultor o asesor remunerado: Roche, Janssen, Mundipharma, Bristol-Myers, Squibb
- Ayudas a investigación: Roche, Janssen, Mundipharma
- Ayudas a formación continuada: Roche, Janssen, Takeda

Alejandro Martín García-Sancho

Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca

- Honorarios como ponente: Celgene, Janssen, Roche, Servier
- Consultor o asesor remunerado: Gilead, Celgene, Servier, Roche
- Ayudas a investigación: *no procede*
- Ayudas a formación continuada: Roche, Janssen, Mundipharma, Celgene, Servier

Silvana Novelli Canales

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

- Honorarios como ponente: Roche, Novartis, Takeda, Amgen
- Consultor o asesor remunerado: Amgen, Shire
- Ayudas a investigación: Takeda
- Ayudas a formación continuada: Roche, Takeda, Novartis, Shire

Con la colaboración de:

myTomorrows

Con la colaboración de:

