

T-solulymfomien hoitosuositus

Sisällys

Tausta	2
Diagnostiikka	2
Patologis anatominen diagnoosi	2
Levinneisyystutkimukset	2
Hoidot	3
Supportiivinen hoito	3
Tarkemmin määrittelemätön perifeerinen T-solulymfooma (PTCL-NOS).....	3
Ensilinjan hoito	3
Relapsin hoito	3
Anaplastinen suurisolulymfooma (ALCL)	4
ALK +	4
ALK -	4
Implanttiin assosioituva ALCL (iALCL)	4
Relapsin hoito	4
Nodaaliset auttaja-T –solujen lymfoomat	4
Angioimmunoblastinen T-solulymfooma (AITL)	4
Nodaalinen perifeerinen T-solulymfooma, jossa T-follikular-helper-fenotyyppi ja Follikulaarinen T-solulymfooma (FTCL)	4
Enteropatia-assosioitunut T-solulymfooma (EATL)	4
Ekstranodaalinen nasaalityyppinen NK/T-solulymfooma	5
St I (ja St II sädehoidettavalla alueella).....	5
St III-IV (ja St II, jos sädehoito ei mahdollinen)	5
Relapsin hoito	5
Monomorfinen epiteliotrooppinen intestinaalinen T-solulymfooma (MEITL).....	5
Subkutaanipannikuliitin kaltainen T-solulymfooma (SPTCL).....	6
Alfa/beeta SPTCL	6
Gamma/delta SPTCL	6
Hepatospleeninen γ/δ -T-solulymfooma	6
Viitteet	7

Tausta

T-solulymfoomat ovat harvinaisia ja biologisesti monimuotoisia tauteja, joiden diagnostiikka vaatii kokemusta ja usein erikoistutkimuksia. Diagnostiikkaa olisi hyvä keskittää ja pyytää tarvittaessa histopatologista konsultaatiota matalalla kynnyksellä.

Hoitotutkimukset on tehty usein pienellä potilasjoukolla. Prospektiivista satunnaistettua tutkimusnäyttöä on hyvin vähän. Potilaat suositellaan aina hoidettavaksi kliinisessä lääketutkimuksessa, mikäli tällainen on tarjolla. Tieteellistä näyttöä uusista lääkkeistä kuitenkin kertyy jatkuvasti ja se voi muuttaa hoitosuosituksia.

	5v elossaolo*
Perifeerinen T-solulymfooma NOS	34
Angioimmunoblastinen T-solulymfooma	43
Subkutaaninen pannikulitis like T-solulymfooma	62
Anaplastinen suurisoluiainen T-solulymfooma	58
Hepatospleeninen T-solulymfooma	27
Enteropatiaan assosioituva T-solulymfooma	13
Nasaalinen NK solulymfooma	42
* www.seer.cancer.gov	

Diagnostiikka

Patologisanatomisen diagnoosi

T-solulymfoomien patologisanatomisessa diagnostiikassa on imukudoksen yleisrakenteen arviointi tärkeää. Sen vuoksi karkeaneulabiopsia ei yleensä sovellu primaaridiagnostiikkaan, vaan tarvitaan laajempi edustava kudoksenäyte, mieluiten kokonainen imusolmuke tai kookas kirurginen avobiopsia tuorenäytteenä elastusaineessa. Tällöin näytteestä on mahdollista tehdä pintamerkkiaine- ja molekyylogeneettisiä tutkimuksia.

Diagnostiikka perustuu vuonna 2016 uudistettuun WHO 4 luokitukseen (1).

Morfologian ohella diagnoosiin tarvitaan laaja immunohistokemiallinen vasta-ainepaneeli, esim. CD3, CD20, CD5, CD2, CD7, CD30, ALK-1, CD4, CD8, TCR-beta1, sytotoksisten solujen merkkiaineet (Granzyme B, TIA-1, Perforin), follikulaaristen T-helper –solujen merkkiaineet (esim. PD-1, CXCL-13), CD56, CD57, Bcl-6, CD10, TdT ja Ki-67/MIB-1. Diagnostiikassa on huomioitava, että T-solulymfoomat menettävät usein linjaspesifit antigeeneja; ne voivat esimerkiksi olla negatiivisia yleisesti käytössä oleville markkereille CD3 ja CD5. Virtaussytometrinen pintamerkkitutkimus voi helpottaa poikkeavien solupopulaatioiden tunnistamista, ja mahdollistaa solukloonien etsimisen T-solureseptori-ilmentymän perusteella. EBV-statuksen määrittäminen on aiheellinen (EBER).

Kromosomiviljely tarvittaessa FISH-tutkimuksella täydennettynä on sytogeneettinen perustutkimus. Diagnostiikassa ja seurannassa voi olla hyötyä myös molekyylogeneettisestä T-solureseptorigeenin uudelleenjärjestymätutkimuksesta, joskaan uudelleenjärjestymää ei kaikissa tapauksissa todeta. Koska T-solulymfoomiin saattaa liittyä klonaalinen B-solutauti, tarvitaan myös immunoglobuliinigeenin uudelleenjärjestymätutkimukset (2).

Levinneisyystutkimukset

Levinneisyys määritellään, kuten muissakin lymfoomissa, Ann Arbor – luokituksen mukaan. Kvanttamistutkimuksena tehdään vartalon ja kaulan TT-kuvaukset. Erityistapauksissa, kuten nenänielun NK/T -solulymfoomissa paikallislevinneisyys tarkennetaan MRI-kuvauksella. FDG-PET –kuvausta voidaan harkita,

1.10.2021 Suomen Lymfoomaryhmä. Valmisteleva työryhmä Prof. Outi Kuittinen (pj.), Dos. Susanna Mannisto, LT Tiina Lyly-Yrjänäinen, LT Erika Alanne, LT Samuli Vaittinen

vaikkei vielä ole näyttöä sen vaikutuksesta hoitosuunnitteluun tai hyödyistä vastearviossa (2). Luuydinnäytteiden ottoa suositellaan kuratiivistavoitteisessa hoidossa.

Verikokeet tutkitaan kuten muissakin lymfoomissa (mm. La, TVK, lymfosyyttierittely, albumiini, virustutkimuksina hepatiitti- ja HIV- vasta-aineet, EBV-Nh, CMV-Nh). Kardiologin konsultaatiota suositellaan suunnitellun antrasykliiniannoksen ylittäessä 300mg/m² doksorubisiinia (3) sekä arvioitaessa potilaan soveltuvuutta korkea-annoshoitoon omien kantasolujen palautuksen tukemana (HDCT/ASCT) tai muutoin aggressiivisempien hoitojen runsaan nesteytyksen tai infektion sietokykyä.

Hoidot

Supportiivinen hoito

T-solulymfooman aiheuttaman immunitetin poikkeaman vuoksi potilaat ovat tavallista herkempiä infektioille. Jo diagnoosivaiheen erityisoireina ja – löydöksinä potilailla voidaan todeta autoimmuunireaktioita (esim. AIHA, synoviitit), immunopuutostiloja, hemofagosyyttinen syndrooma, disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, sytomegalo (CMV)- ja Epstein-Barr (EBV)-viremiaa reaktiivatiosta johtuen, pneumocystiskeuhkokuumetta ja leukoenkefalopatiaa.

Kaikille potilaille tulisi harkita herpesreaktiivatio- ja Pneumocystis-keuhkokuumeen estohoitoa. Tässä voidaan käyttää hyväksi CD4+ lymfosyyttitasojen määrittämistä kuitenkin huomioiden, että CD4 positiivisessa lymfoomassa tutkimus mittaa myös verenkierrossa olevia tautisoluja. CMV ja EBV voivat aktivoitua hoidon aikana, mikä on huomioitava kuumeisten, antibioottihoitoon reagoimattomien infektioiden kohdalla. CMV:n hoitoon on käytettävissä viruslääke. Myös potilaan ravitsemustilaan suositellaan kiinnitettäväksi erityistä huomiota.

Hoidon alusta alkaen on syytä kiinnittää huomiota myös aktiiviseen kuntoutukseen ja pitkäaikaishaittojen hallintaan kuratiivisissa hoidoissa.

Tarkemmin määrittelemätön perifeerinen T-solulymfooma (PTCL-NOS)

Kyseessä heterogeeninen ryhmä useimmiten nodaalisia T-solulymfoomia, jotka ei täytä muiden PTCL:n kriteereitä. Todettaessa usein edennyt laajasti myös ekstrapodaalisesti (luuydin, perna, maksa, GI-kanava, iho). Potilailla usein B-oireita (35%) ja joskus kutinaa sekä eosinofiliaa (1).

Ensilinjan hoito

Matala Stage (Stage I ja Stage II, ei bulkki, ei vatsanalueen tauti, rajoittunut tauti, PET-kuvattu)

CHO(E)Px6 + ASCT harkinta tai, jos sytostaatin siedossa ongelmia, CHOPx3 + sädehoito 40Gy/2Gy fraktioin (3–5)

Korkea Stage:

Korkea-annoshoitoon soveltuva: Alle n. 60 vuotiaalla CHOEP-14/21x6 ja sitä iäkkäämmillä CHOP-14/21x6 ja korkea-annoshoito autologisella kantasolusiirtotuella (5–7).

Korkea-annoshoitoon soveltumaton: CHOP-14/21x6

> 80-v ja perussairaat harkintana tautia jarruttavana hoitona esim. mini-CHOP

Relapsin hoito

Intensiivihoidon soveltuva: Platinapohjainen induktiohoito (esim. ICE, GDP, GEMOX) ja konsolidaatio allogeenisellä kantasolusiirrolla soveltuvalle potilaalle (3,8)

Kantasolusiirtoon soveltumaton: hyväkuntoiselle em. platinapohjaiset hoidot, hauraammalle tautia jarruttavana hoitona esim. gemsitabiini, bendamustiini, kortisoni (3).

1.10.2021 Suomen Lymfoomaryhmä. Valmisteleva työryhmä Prof. Outi Kuittinen (pj.), Dos. Susanna Mannisto, LT Tiina Lyly-Yrjänäinen, LT Erika Alanne, LT Samuli Vaittinen

Anaplastinen suurisolulyymooma (ALCL)

CD30-positiivinen T-solulyymooma, joka jaetaan kahteen ennusteellisesti eroavaan alaryhmään ALK-uudelleenjärjestymän mukaan.

DUSP22 translokaation omaavien ALK- ALCL potilaiden ennuste vastaa mahdollisesti ALK + potilaiden ennustetta ja on epäselvää saavatko nämä potilaat lisähyötyä korkea-annoshoidosta autologisella kantasolusiirtotuella ensimmäisessä remissiossa (9).

ALK +

Ennuste on parempi kuin muissa T-solulyymfoomissa ja yhtä hyvä kuin diffuusissa suurisoluisessa B-solulyymfoomassa. Hoitosuosituksena CHO(E)P x 6 (5) tai BV-CHP x 6-8 (10).

ALK -

CHO(E)P x 6 tai BV-CHP x 6 + HDCT/ASCT -konsolidaatio siihen soveltuvilla. Hoidetaan kuten tarkemmin määrittelemätön perifeerinen T-solulyymooma (6).

StI taudissa voi harkita 3 x CHO(E)P + affisioalueen sädehoito (11).

Implanttiin assosioituva ALCL (iALCL)

Ensisijainen hoito on implantin ja sitä ympäröivän kapselin poisto. Mikäli implantteja on useampia, suositellaan harkitsemaan kaikkien poistoa. Rintaimplanteissa tauti on 2-4 %:ssa molemminpuolinen. Mikäli pahanlaatuiset solut rajoittuvat implanttia ympäröivään seroomaan ja poisto ollut täydellinen, ei onkologisia hoitoja suositella. Hoidon täydennys tarvittaessa sädehoidolla epätäydellisen kirurgian yhteydessä. Kasvainmassan mudostanut iALCL hoidetaan kuten muut anaplastiset suurisolulyymfoomat (12).

Relapsin hoito

CD30-positiivisessa systeemisessä anaplastisessa suurisolulyymfoomassa relapsin hoidossa suositellaan brentuksimabivedotiinia, ellei tätä ole käytetty ensilinjassa (13). Muutoin hoito, kuten määrittelemättömässä perifeerisessä T-solulyymfoomassa. ALK-positiivisessa ALCL:ssä suositellaan korkea-annoshoidoa autologisella kantasolusiirtotuella. Kritsotinibilla saatu myös vasteita R/R ALK-positiivisessa ALCL:ssä, mutta sillä ei ole EMA:n hyväksymää käyttöindikaatiota eikä korvattavuutta (14). Aiemmin korkea-annoshoidon saaneilla potilailla tulee relapsissa, hyvässä hoitovasteessa, harkita allogeenista kantasolusiirtohoitoa siihen soveltuville potilaille (3,8).

Nodaaliset auttaja-T –solujen lymfoomat

Angioimmunoblastinen T-solulyymooma (AITL)

Todettaessa usein edennyt laajasti imusolmukkeisiin. Potilailla voidaan todeta hepatosplenomegaliaa, yleisoireita, ihottumaa ja ihon kutinaa. Potilailla on usein hypergammaglobulinemiaa ja immuunijärjestelmän poikkeava toiminta on tyypillistä. Taudinkuva on aggressiivinen. Hoito kuten PTCL NOS (1,3).

Nodaalinen perifeerinen T-solulyymooma, jossa T-folikular-helper-fenotyyppi ja Folikulaarinen T-solulyymooma (FTCL)

Uusia entiteettejä v. 2016 WHO luokittelussa. Yleensä nodaalinen, joskus iholla ja luuytimessä. Kyseessä harvinainen alatyppi (< 1% kaikista T-solulyymfoomista). Todetaan yleensä keski-ikäisillä ja iäkkäämmillä, enemmän miehillä kuin naisilla. Yleensä edennyt tauti, joka muistuttaa kliiniseltä kovalta ja patologiaaltaan AITL:ää (1). Hoidosta ei ole olemassa edes retrospektiivisiä analyysyjä, ja tauti suositellaan hoidettavaksi kuten PTCL NOS.

Enteropatia-assosioitunut T-solulyymooma (EATL)

Yhdistyy vahvasti keliakiaan ja on tavallinen länsimaissa. Potilaiden huono yleiskunto ripulin ja imeytymishäiriöiden vuoksi diagnoosivaiheessa on usein hoidollinen ongelma. Potilaat tarvitsevatkin

1.10.2021 Suomen Lymfoomaryhmä. Valmisteleva työryhmä Prof. Outi Kuittinen (pj.), Dos. Susanna Mannisto, LT Tiina Lyly-Yrjänäinen, LT Erika Alanne, LT Samuli Vaittinen

tehokkaan supportiivisen hoidon ja usein alkuvaiheessa myös i.v. ravitsemuksen. Onnistuneen hoidon myötä suolen kunto korjaantuu ja potilas voi asteittain siirtyä kokonaan peroraaliseen ravitsemukseen. Suolen toipumisen ja lymfoomakontrollin vuoksi oleellista on myös pidättäytyä tiukasti gluteenittomassa dieetissä.

Myös suoliperforaatiot ovat tavallisia. Näitä voidaan tavata taudin ensioireena, tuumorilyysioireena tai relapsin/progression yhteydessä.

Korkea-annoshoitokuntoisille potilaille ovat vaihtoehtoina IVE/MTX- tai CHOEP14/21-induktio ja korkea-annoshoito (15). Kantasolusiirtoon soveltumattomien ja uusiutunutta tautia sairastavien potilaiden hoidosta ei ole tutkimuksia ja spesifisemmän tiedon puuttuessa näitä hoidetaan muiden T-solulymfoomien tapaan.

Ekstranodaalinen nasaalityyppinen NK/T-solulymfooma

NK/T-solulymfoomat ovat antrasykliiniresistenttejä, ja ne suositellaan hoitamaan I-(peg)asparaginaasipohjaisella monisoluspaajahoidolla. Asparaginaasihoitoon voi liittyä anafylaksiaa, pankreatiittejä, hypertriglyseridemiaa ja muita vaikeita haittavaikutuksia. Syöpäsolukko on yleensä EBV-positiivinen, joten lähtötilanteessa ja hoidon vasteen arvioissa suositellaan plasman EBV-Nh-seurantaa (16).

St I (ja St II sädehoidettavalla alueella)

Taudin paikallisuuden varmistamiseksi suositellaan PET-TT-tutkimusta. Lisäksi paikallisen tilanteen tarkempi kuvaus MRI:llä / TT:llä.

Paikallisessa taudissa hoitona solunsalpaaja yhdistettynä sädehoitoon (vähintään 50Gy:tä)(17,18).

- Esim. sandwich-tyyppinen hoito GELOX x 2, minkä jälkeen korkea-annossädehoito ja konsolidaationa GELOX x 2-4 (19,20).
- Modifioitu SMILE x 2-3, minkä jälkeen sädehoito (21). SMILE:n käytöstä sandwich tyyppisessä hoidossa ei ole näyttöä.

Mikäli hoidon siedon ongelmia, paikallisessa taudissa voi harkita kemosädehoitoa viikkosisplatiiniherkistyksellä, jota on konsolidoitu tutkimuksessa mm. VIPD-kuureilla x 3 (22).

Hauraille potilaille pelkkä sädehoito (18).

St III-IV (ja St II, jos sädehoito ei mahdollinen)

Monisytoastaattihoito, esim. SMILE, DDGP tai GELOX (17,23,24). Jos em. monisytoastaatti liian raskas, esim. GDP tai single-gemcitabiini. Omien kantasolujen palautuksella tuetun korkea-annoshoiton merkitys NK/T-solulymfoomien ensilinjan hoidossa on epäselvä. Sen antoa voidaan harkita konsolidaationa levinneessä tautitilanteessa, jossa ensilinjan hoidolle on saatu hyvä hoitovaste (25).

Relapsin hoito

L-(peg)asparaginaasipohjainen sytostaattihoito, mikäli ei ole annettu ensilinjassa tai hoitovaste on ollut pitkä. PD-1 vasta-ainehoidolla on saatu vasteita relapsin hoidossa (26). Hyvässä hoitovasteessa tulee harkita allogeenisestä kantasolusiirtohoitoa siihen soveltuvalle potilaalle (18).

Monomorfinen epiteliotrooppinen intestinaalinen T-solulymfooma (MEITL)

Aiemmin EATL tyyppi II:ksi nimetty, mahalaukkua ja suolistoa affisoiva tauti, joka muistuttaa eeniekpressioprofiililtaan NK/T-solutauteja ja näiden tapaan käyttäytyy erittäin aggressiivisesti. Standardihoitoa ei ole, useimmiten hoidetaan CHOP:lla, jolla 5 vuoden elossaololuku on n. 20%. Tauti kuitenkin ekspressoii p-glykoproteiini, joka aiheuttaa synnynäistä resisenssiä antrasykliinipohjaiselle hoidolle. Noin 10%:lla tauti uusiutuu keskushermostossa.

Retrospektiivisen aineiston perusteella näyttäisi, että muut solusalpajayhdistelmät kuin CHOP ovat tehokkaampia (täydellisiä vasteita 27 vs 71%). Myös korkea-annoshoito kantasolupalautuksen tukemana

1.10.2021 Suomen Lymfoomaryhmä. Valmisteleva työryhmä Prof. Outi Kuittinen (pj.), Dos. Susanna Mannisto, LT Tiina Lyly-Yrjänäinen, LT Erika Alanne, LT Samuli Vaittinen

hyvässä vasteessa näyttäisi parantavan potilaan ennustetta (27). PEG-asparaginaasin käytöstä on tapauselostuksia (28).

Subkutaanipannikuliitin kaltainen T-solulymfooma (SPTCL)

Pannikuliitin kaltainen T-solu lymfooma jaetaan α/β ja γ/δ fenotyyppeihin, joista ensimmäinen on suhteellisen indolentti ja, jos siihen ei liity hemofagosyyttistä syndromaa, hyväennusteinen. Jälkimmäinen on aggressiivinen ja lähes aina fataali tauti. Nimensä mukaisesti tauti rajoittuu yleensä ihonalaiskudokseen.

Alfa/beeta SPTCL

Taudin indolenttiin luonteen vuoksi ei suositella ensisijaisesti aggressiivista sytostaattihoitoa. Viimeisimmät tutkimukset ovat osoittaneet, että immunosuppressiivisella hoidolla saavutetaan paremmat tulokset (täydellisiä vasteita n 80%). Ensisijainen hoito on suuriannoksinen prednisoloni 1mg/kg useiden kuukausien ajan. Toinen vaihtoehto on syklosporiini-A. Myös subkutaaninen pieniannoksinen viikoittainen metotreksaatti tai beksaroteeni ovat hyviä vaihtoehtoja (29,30).

Jos potilaalla on yksittäisiä leesioita on käytetty myös intralesionaalista kortisoni-injektioita tai paikallista sädehoitoa 40 Gy annoksella (annoksesta ei ole tutkimusnäyttöä).

Gamma/delta SPTCL

Aggressiivisempi tautimuoto, joka ilmenee useimmiten iholle/ihonalaiskudokseen rajoittuvina plakkeina sekä ulseroivina ja nekroottisina tuumoreina. Taudissa on todettavissa edelleen kolme histologista alatyyppiä; epidermotrooppinen, dermaalinen ja subkutaaninen. Epidermotrooppinen variantti voi käyttäytyä indolentisti ja bexarotene on vaihtoehto sen hoitoon. Muut alatypit käyttäytyvät aggressiivisesti, ja mediaani elossaolo on 15 kk. Hoitona on monisolusalpaajahoito, esim CHOP, jonka hyvä vaste suositellaan soveltuvilla potilailla konsolidoitavaksi allogeenisellä kantasolusiirteellä (29–31).

Hepatospleeninen γ/δ -T-solulymfooma

Hepatospleeninen γ/δ -T-solulymfooma on aggressiivinen extranodaalinen lymfooma, joka saa alkunsa sytotoksisista γ/δ soluista. Noin 20%:lla potilaista on taustalla krooninen immunosuppressio. Tyypillisiä oireita ovat yleisoireet, kuume, heikkous, vatsakipu ja merkittävä heptosplenomegalia ilman lymfadenopatiaa. 80%:lla potilaista on luuydinaffisio ja siihen liittyen sytopenioita. Myös suuri perna pahentaa sytopenioita ja trombositopenian syvyys korreloi huonoon ennusteeseen. LD on usein hyvin korkea. Tautia hoidetaan yleensä monisolusalpaajahoidolla, joista tavallisimpia ovat CHOP- ja DHAP-tyyppiset hoidot. Tauti kuitenkin yliekspresso MDR-1:tä ja pgg-1 amplifikaatio aiheuttaa solusalpaajaresistenssiä. Potilaista 2/3 osalla saadaan vaste, mutta vasteet ovat lyhytkestoisia ja toisessa linjassa tauti muuttuu yleensä kemorefraktariksi. Soveltuvilla potilailla suositellaan konsolidaatiota allogeenisellä kantasolusiirrolla ensimmäisessä remissiassa (32).

Viitteet

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (revised 4th edition).
2. Cheson BD. PET/CT in Lymphoma: Current Overview and Future Directions. *Lymphoma*. 1. tammikuuta 2018;48(1):76–81.
3. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, Corradini P, Kim WS, Specht L, ym. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *ESMO Updat Clin Pract Guidel*. 1. syyskuuta 2015;26:v108–15.
4. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, ym. Chemotherapy Alone Compared with Chemotherapy plus Radiotherapy for Localized Intermediate- and High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2. heinäkuuta 1998;339(1):21–6.
5. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, ym. 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*. 4. marraskuuta 2010;116(18):3418–25.
6. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H, ym. Up-Front Autologous Stem-Cell Transplantation in Peripheral T-Cell Lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*. 1. syyskuuta 2012;30(25):3093–9.
7. Park SI, Horwitz SM, Foss FM, Pinter-Brown LC, Carson KR, Rosen ST, ym. The role of autologous stem cell transplantation in patients with nodal peripheral T-cell lymphomas in first complete remission: Report from COMPLETE, a prospective, multicenter cohort study. *Cancer*. 1. toukokuuta 2019;125(9):1507–17.
8. Schmitz N, Lenz G, Stelljes M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for T-cell lymphomas. *Blood*. 19. heinäkuuta 2018;132(3):245–53.
9. Hapgood G, Ben-Neriah S, Mottok A, Lee DG, Robert K, Villa D, ym. Identification of high-risk DUSP22-rearranged ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol*. 1. elokuuta 2019;186(3):e28–31.
10. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, ym. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 19. tammikuuta 2019;393(10168):229–40.
11. Zhang XM, Li YX, Wang WH, Jin J, Wang SL, Liu YP, ym. Favorable outcome with doxorubicin-based chemotherapy and radiotherapy for adult patients with early stage primary systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 1. maaliskuuta 2013;90(3):195–201.
12. Clemens MW, Jacobsen ED, Horwitz SM. 2019 NCCN Consensus Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet Surg J*. 31. tammikuuta 2019;39(Supplement_1):S3–13.
13. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, ym. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. *J Clin Oncol*. 20. kesäkuuta 2012;30(18):2190–6.

1.10.2021 Suomen Lymfoomaryhmä. Valmisteleva työryhmä Prof. Outi Kuittinen (pj.), Dos. Susanna Mannisto, LT Tiina Lyly-Yrjänäinen, LT Erika Alanne, LT Samuli Vaittinen

14. Bossi E, Aroldi A, Brioschi FA, Steidl C, Baretta S, Renso R, ym. Phase two study of crizotinib in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive anaplastic large cell lymphoma relapsed/refractory to chemotherapy. *Am J Hematol.* 1. joulukuuta 2020;95(12):E319–21.
15. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, Chasty R, Davies J, Forsyth P, ym. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood.* 6. toukokuuta 2010;115(18):3664–70.
16. Kim SJ, Choi JY, Hyun SH, Ki CS, Oh D, Ahn YC, ym. 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 Haematol.* helmikuuta 2015;2(2):e66–74.
17. Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, Barnes J, Barta SK, Clemens MW, ym. NCCN Guidelines Insights: T-Cell Lymphomas, Version 1.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(11):1460–7.
18. Tse E, Kwong YL. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol/J Hematol Oncol.* 14. huhtikuuta 2017;10(1):85.
19. Wang L, Wang Z hui, Chen X qin, Li Y jun, Wang K feng, Xia Y fei, ym. First-line combination of gemcitabine, oxaliplatin, and L-asparaginase (GELOX) followed by involved-field radiation therapy for patients with stage IE/IIe extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer.* 15. tammikuuta 2013;119(2):348–55.
20. Wei W, Wu P, Li L, Zhang Z hui. Effectiveness of pegaspargase, gemcitabine, and oxaliplatin (P-GEMOX) chemotherapy combined with radiotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIe, nasal-type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Hematology.* 3. heinäkuuta 2017;22(6):320–9.
21. Ghione P, Qi S, Imber BS, Seshan V, Moskowitz A, Galasso N, ym. Modified SMILE (mSMILE) and intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for extranodal NK-T lymphoma nasal type in a single-center population. *Leuk Lymphoma.* 5. joulukuuta 2020;61(14):3331–41.
22. Kim SJ, Kim K, Kim BS, Kim CY, Suh C, Huh J, ym. 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.* 10. joulukuuta 2009;27(35):6027–32.
23. Li X, Cui Y, Sun Z, Zhang L, Li L, Wang X, ym. DDGP versus SMILE in Newly Diagnosed Advanced Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Randomized Controlled, Multicenter, Open-label Study in China. *Clin Cancer Res.* 31. lokakuuta 2016;22(21):5223–8.
24. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, Maeda Y, Hashimoto C, Suh C, ym. 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.* 20. marraskuuta 2011;29(33):4410–6.
25. Kim SJ, Park S, Kang ES, Choi JY, Lim DH, Ko YH, ym. Induction treatment with SMILE and consolidation with autologous stem cell transplantation for newly diagnosed stage IV extranodal natural killer/T-cell lymphoma patients. *Ann Hematol.* 1. tammikuuta 2015;94(1):71–8.

1.10.2021 Suomen Lymfoomaryhmä. Valmisteleva työryhmä Prof. Outi Kuittinen (pj.), Dos. Susanna Mannisto, LT Tiina Lyly-Yrjänäinen, LT Erika Alanne, LT Samuli Vaittinen

26. Kwong YL, Chan TSY, Tan D, Kim SJ, Poon LM, Mow B, ym. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase. *Blood*. 27. huhtikuuta 2017;129(17):2437–42.
27. Cavalieri D, Tournilhac O, Missiglia E, Bonnet C, Ledoux-Pilon A, Bisig B, ym. MONOMORPHIC EPITHELIOTROPIC INTESTINAL T-CELL LYMPHOMA (MEITL): CLINICO-PATHOLOGICAL ANALYSIS OF A MULTICENTER EUROPEAN COHORT. *Hematol Oncol* [Internet]. 1. kesäkuuta 2021 [viitattu 29. tammikuuta 2022];39(S2). Saatavissa: https://doi.org/10.1002/hon.44_2879
28. Yi JH, Lee GW, Do YR, Jung HR, Hong JY, Yoon DH, ym. Multicenter retrospective analysis of the clinicopathologic features of monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma. *Ann Hematol*. 1. marraskuuta 2019;98(11):2541–50.
29. Alsomali DY, Bakshi N, Kharfan-Dabaja M, El Fakih R, Aljurf M. Diagnosis and treatment of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: A systematic literature review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. toukokuuta 2021;S1658387621000510.
30. Lin E, Liao J, Fang Y, Hong C. The pathophysiology and current treatments for the subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma: An updated review. *Asia Pac J Clin Oncol*. 4. toukokuuta 2022;ajco.13787.
31. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, Berti E, Santucci M, Assaf C, ym. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood*. 15. tammikuuta 2008;111(2):838–45.
32. Ferreri AJM, Govi S, Pileri SA. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1. elokuuta 2012;83(2):283–92.