

Prekürsör T ve B Hücreli Lenfomalar

Zafer GÜLBAŞ

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Yeni ismi ile prekürsör T ve B hücreli lenfoma (1,2,3) olarak tanımlanan bu lenfoma alt tipi **Lenfoblastik lenfoma** olarak da bilinir. Yazımızda hastalığın epidemiyolojisi, patolojisi, klinik özellikleri, tanıda istenecek testler anlatılacak takiben tedavisi tartışılacaktır.

Az görülen hodgkin dışı lenfoma tipi olup yetişkinlerde yaklaşık lenfomalı olguların % 2 sini oluştururken çocuklarda %30-40 nı oluştururlar. Prekürsör T ve B lenfositlerin hastalığıdır. Yaklaşık % **85-90 ı T, % 10-15 i B prekürsör lenfomadır**. Morfolojik olarak T veya B akut lenfoblastik lösemiden ayırmak mümkün değildir. Olguların _ ü tanı konulduğunda evre IV dür. **Sıklıkla periferik kanı ve kemik iliğini tuttuklarından prekürsör lenfomalar ile akut lenfoblastik lösemiye ayırdetmek gerekir**. Ayırımıdaki anahtar nokta kemik iliğini infiltre eden lenfoblast yüzdesidir. Hastalık kendisini mediastinal kitle ve veya periferik lenfadenopati ile gösteriyorsa ve **lenfoblast miktarı kemik iliğinde % 25 den az ise prekürsör lenfomadır**(1,4,5).

Epidemiyoloji

Adölesan ve ileri yaş çocuklarda sık görülür.

Prekürsör T hücreli lenfoma en sık adölesan erkeklerde görülür. Prekürsör B hücreli lenfomalı olguların %75 inde ise yaş 18 in altındadır ve erkeklerde daha siktir(1,4).

Patoloji

Normal lenfositten biraz daha büyük küçük-orta büyüklükte, az sitoplazmalı, kromatin yapısı kondanse olmaya başlamış, belli belirsiz nukleoluslu lenfoblastlar mevcuttur ve ALL FAB L1 ve L2 ye benzerler. Mitotik figürler görülür. Burkitt len-

fomayı andıran starry-sky görüntü olabilir ancak daha azdır. Patolojik incelemesi Burkitt lenfoma ve Mantle hücreli lenfomanın blastik varyant tipi ile karışır. Ayırım TdT nin pozitif olması ile yapılır ve **prekürsör lenfomalar TdT nin pozitif olduğu tek lenfoma tipidir**(1). Sitokimyasal boyamada myeloperoksidaz, sudan karası negatif, PAS ise pozitif yada negatif boyanır. Nonspesifik esteraz multipl noktalanma şeklinde boyayabilir. Asit fosfataz boyası T prekürsör lenfomada pozitif bulunabilir. Ayrıca, Bcl-2, bcl-6 pozitif olabilir(4). Nadiren prekürsör lenfomaların varyant formları görülebilir ve bunlar Ewing's sarkoma, primitive neuroectodermal tumor, neuroblastoma, alveolar rhabdomyosarcoma ile karışır (4,6).

İmmünohistokimyasal çalışma yada akım sitometri ile immünofenotipleme yapılarak Prekürsör T ve B lenfoma ayırımı yapılır.

Prekürsör T lenfomanın immünofenotipi:

TdT yanı sıra sıklıkla CD7 ve sitoplazmik CD3 pozitifdir. CD1a, CD2, CD3,CD4,CD5,CD8 değişken oranlarda pozitif bulunur. CD13, CD33 veya CD117 pozitif olabilir. T hücre reseptör genleri pozitifdir. Yüzey immünglobulini negatifdir(1)

Prekürsör B lenfomanın immünofenotipi:

CD19, CD10, CD24, DR, TdT, sitoplazmik CD79a ve CD22 genellikle pozitifdir. CD20, CD22 pozitif, CD45 negatif olabilir. CD13 veya CD33 ekspresyonlu olabilir (1). Erken prekürsörden köken almışsa CD10 negatif, aksi takdirde pozitifdir. Asgari gerekli bakılacak olanlar; CD19, sitoplazmik CD79a veya CD22 ile TdT dir(4).

Parafin blokta veya Akım sitometre immün tipleme paneli: CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, TdT, CD14, CD13, CD20, CD33, CD7, CD4, CD8, CD1a

Tablo 1. T ve B Prekürsör lenfomalarda çeşitli klinik tedavi protokol sonuçları

Kaynak	Olgu sayısı	Tedavi	Süre	SSS profilaksisi	CR	PR	OS	SSS relaps
Coleman (21)	44	Pr1, Pr2	12 ay	Evet	%95	%4	3 yıl %56	Prot1: %30 Prot 2: %3
Slater (20)	51	L2, L10, L10M L17,L17M	3 yıl	Evet	%80		42 ay 5 yılda %45	%2
Morel (10)	80	CHOP, LNH-84 FRALLE, LALA	6 ay- 3 yıl	Değişken	%82		30 ayda %51	%15
Zinzani (7)	53	L17, L0288 L20		Evet	%55	%42	10 yılda %30	
Bernasconi (22)	30	Prot 1 Prot 2	3 yıl	Evet	%77		42 ayı geçen yok	%19
Sweetenham (23)	12	Coleman Prot 2	12 ay	Evet	%83	%17	74 ayda %40	%40
Colgan (19)	39	CHOP+L-Asp İdame: CHOP- 6TG+ARA-C	18 ay	Evet	%79		6 yılda %49	%8
Kantarjian (25)	21	HyperCVAD İdame: POMP	İnd: 9-10 ay İdame: 2yıl	Evet	%95		3 yılda %75	%5
Hoelzer (26)	45	GMALL-89 GMALL-93	8 farklı ilaçla ALL gibi	Evet	%93		7 yılda % 51	

Sitogenetik

Akut lenfoblastik lösemidekine benzer sitogenetik anormallikler % 40-50 sıklıkta görülür(4). Sıklıkla 9, 10, 11. kromozomlarda translokasyon anormalliği görülür ve kromozom anormalliği ile Akut lenfoblastik lösemiden ayırt edilemez.

Klinik

T prekürsör lenfomaların % 50 si mediastinal kitle ile kendisini gösterir ve birlikte plevral sıvı sık rastlanır. Hastalarda mediastinal kitleye bağlı dispne, disfaji, superior vena kava sendromu bulguları, kardiyak tamponat bulguları oluşabilir(1,5,7). Prekürsör B lenfomada ise mediastinal kitle nadir görülür ve daha çok cilt tutulumu vardır. Prekürsör B ve T lenfomada periferik lenfadenopati, cilt, karaciğer, dalak, kemik iliği, santral sinir sistemi, testisler tutulabilir. Olguların çoğu di-afirma üstü bölgede lenfadenopati ile kendini gösterir(4). Abdominal lenfadenopati olguların % 5 inden azında görülür. Olguların tanı anında % 50 sinde kemik iliği tutulumu vardır. Kemik tutulumu litik lezyon yapabilir. Olguların % 20-50 sinde ise tanı anında santral sinir sistemi tutulumu vardır ve tutulum parankimden ziyade leptomeningeal tutulum şeklindedir ve hastalarda şiddetli baş ağrısı, bulantı kusma semptomları vardır. Ciltte multipl nodüller görülebilir. Fizik incelemede; ağrısız lenfadenopati, solukluk, peteşi, ekimoz, splenomegali, nörolojik defisit sık saptanan bulgulardır (1,4,5).

Tanı

Prekürsör lenfomalar hastada yukarıda belirten birçok önemli semptomla yol açtığından hastalar hekime başvurduklarında lenfoproliferatif bir malign hastalıklarının olduğunun anlaşılması zor değildir. Kemik iliği tutulumu varsa tanıya gitmek lenf nodundan veya mediastinal kitleden biyopsi yapmadan olabilmektedir. Bu hastalarda tanıda anahtar nokta akut lenfoblastik lösemiden ve diğer lenfomalardan ayırt edilmeleridir. Bunun içinde her hastanın **1- Lenfoblastlarının TdT pozitif olup olmadığını bilmek 2- Kemik iliğindeki lenfoblast infiltrasyon yüzdesini doğru hesaplamak gerekir.** TdT pozitifliği ile diğer lenfoma tiplerinden(Burkitt lenfoma ve mantle cell lenfoma blastik varyant tip,diffüz large cell lenfoma,periferik T hücreli lenfoma), kemik iliğindeki lenfoblast yüzdesinin % 25 den az olması ile de akut lenfoblastik lösemiden ayırt edilerek kesin tanı konulur. Lenfoblastların sitolojik ve immünohistokimyasal incelemesi akut lenfoblastik lösemiden farklı değildir. Akut lenfoblastik lösemiden bazen ayırt edilmesi gerçekten zordur ancak tedavi şekilleri benzer olduğundan önemli sorun teşkil etmez.

Tanıda istenecek testler (1,4,5,8)

Tam kan sayımı ve periferik yayma
Elektrolitler, BUN, kreatinin, total protein, albumin, AST, ALT, alkalen fosfataz, LDH, ürik asit
Akciğer grafisi 2 yönlü
Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi

Tablo 2. Prekürsör lenfomalı olgularda farklı tedavi protokolü ile kök hücre nakli sonuçları

Kaynak	Olgu sayısı	Yaş	Transplant	İndikasyon kriteri	Hazırlama rejimi	İzlem süresi	PFS	OS	Relaps Rate
Milpied (27)	25	22	Oto:13,CR1 Allo:12,CR1	Çoğu Evre III,IV	CY/TBI Melp/TBI	22 ay	4 yılda %68	%68	%27
De Witte (29)	15	35	Oto ve Allo	Yüksek risk	CY/TBI		5 yılda 1/3 %33 3/4 %75	CR da ise 5 yıl %52	
Santini (30)	21	24	Oto	Evre III,IV CR1	CY/TBI	58 ay	%66	%75	%19
Sweetenham (28)	214	27	Oto	CR1: %50 CR2: %14 PR: %9 Relaps: %27	CY/TBI BEAM BU/CY CBV	46 ay	6 yılda %41	6 yılda %42, CR1 ise % 63	Ortalama 6 ayda relaps
Sweetenham (31)	31		Oto			37 ay	3 yılda %55	% 56	
Levine (32)	76 128		Allo Oto	CR1,CR2, PR				%39 %44	%34 %56

Lumber ponksiyon
Toraks ve abdominopelvik tomografi
Nörolojik defisit varsa serebral CT ve veya MR
Gallium sintigrafisi ve veya PET (Şart değil ancak yararlı)
HBsAg, HCV, HIV
Lumber ponksiyon
Lenfoblastların TdT ile immunohistokimyasal boyanması ve akım sitometri ile incelenmesi
Lenfoblastların sitogenetik incelenmesi (Burkitt lenfomadan ayırımında ve prognostik değerlendirme- de yardımcı)

Evreleme

Hastalar Ann Arbor evreleme sistemine göre EVRE I, II, III, IV A veya B olarak evrelendirilir. Olguların çoğu evre III veya evre IV dür.

Prognoz ve risk faktörleri

Histopatolojik bulgular, immünofenotipik özellikler, sitogenetik bulgular gibi risk belirlemesi yapacak faktörler açık seçik ortaya konamamıştır. Ancak bazı yayınlara göre; Yaş>30, beyaz küre>30 bin, Remisyona 4 haftadan geç girme, kemik iliği veya santral sinir sistemi tutulumu ile birlikte evre IV olması, LDH>normalin 1.5 katı olması, sitogenetik t(9;17) olması kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır(4,7,9,10).

Tedavi

Literatürde yetişkin hastaların nasıl tedavi edileceği açık değildir ancak çocuk hasta gruplarında çalışma gruplarının LSA2-L2 ve LMT-81 protokolleri ile evre III, IV hastalarda uzun süreli survi %75

ve %71 dir(11-14) BFM protokolü ile tüm evrelerde toplam ortalama 7 yıllık survi %82 dir(15-18). Bu tedavilerde indüksiyon, konsolidasyon, rekonsolidasyon ve idame olup toplam 1.5-2 yıl süren tedavilerdir. Yetişkin hastalarda sonuçlar çocuklardaki kadar iyi değildir(19-26) ve birbiriyle kıyaslanacak çocuklardaki kadar yeterli çalışma yoktur. **Yetişkinlerde yapılan tedavileri 1- CHOP ve benzeri tedaviler 2-ALL tedavisi benzeri tedaviler** olarak 2 ana grupta kıyaslayabiliriz. Literatürdeki bu konu ile ilgili önemli bulduğumuz çalışmaların sonuçlarını kıyaslamalı olarak Tablo 1'de görebilirsiniz. Bütün bu çalışmalar analiz edildiğinde Lenfoblastik lenfomalı hastalar nasıl tedavi edilmelidir sorusuna şu yanıtları verebiliriz:

1- ALL benzeri yoğun tedaviler, CHOP benzeri tedavilere üstündür.

2- Kısa süreli tedavilerde erken dönemde relaps olmaktadır, idame tedavisi gereklidir.

3- Santral sinir sistemi profilaksisi gereklidir.

Alman çalışma grubu (26) GMALL protokolü (Tablo 4) ile T lenfoblastik lenfomada CR oranını %93(evre I ve II için %100), 7 yılda OS, CCR,DFS sırası ile % 52, %65, %62 olarak belirtilmiştir. Ancak hasta gruplarında 24 Gy profilaktik mediastinal irradilyasyona karşın %47 mediastinal relaps vardır buda sistemik yoğun kemoterapi gibi yaklaşımların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

MD Anderson protokolü olan HyperCVAD ile umut verici sonuçlar bildirilmiştir (24,25). Hastaların çoğunluğu evre III ve evre IV ve T tipi. Hastalarda tedavi ile CR oranı % 92, %26 sı 4 ayda relaps gösterirken 3 yıllık OS, EFS %80 ve %72 bulun-

Tablo 3. Hyper-CVAD ve idame POMP protokolü**1,3,5,7 ci kürler:**

CY ---300 mg/m² i.v. 100 ml SF de 3 saatte, 12 saatte bir 6 doz, 1,2,3 cü günler
 Adria---50mg/m², 4 cü gün ve CY son dozdan 12 saat sonra IV puşe veya SF ile.
 Vincristine---2 mg IV 50 cc SF de 15 dakikada 4 ve 11 ci günler
 Dexamethasone 40 mg IV veya oral 1,2,3,4 ve 11,12,13,14 cü günler

Tedavinin 5 ci gününden itibaren G-CSF 300 ug gün cilt alt başlanır.

2,4,6,8 ci kürler:

MTX----1000 mg/m² bir L SF içinde 24 saatte IV infüzyon ve birlikte bir L %5 dekstroz içine 150 meq NaHCO₃ koyup 80 ml/m²/saat infüze et
 Folinik asit---25 mg/m² IV MTX infüzyonundan 24 saat sonra başla ve 6 saatte bir ver
 ARA-C--- 3 g/m² iki saatte IV infüzyon ve 12 saatte bir 4 doz 2,3 cü günler, birlikte Benexol ve göze kortikosteroidli damla başla bir hafta kullan
 Kürün 4 cü günü G-CSF 300 ug subkütan başla.

Santral sinir sistemi profilaksisi: MTX 12 mg prezervatifsiz kürün 2 ci günü, ARA-C 70 mg prezervatifsiz kürün 11 ci günü intratekal toplam 16 kez verilir.

Renal yetmezlik ve hepatik enzim yükseğinde doz ayarlaması yapılmalıdır.

POMP idame tedavisi:

6 merkaptopürine---50 mg oral/gün 3X1 açken devamlı
 MTX -----20 mg/m² oral haftada bir
 Vincristine 2 mg IV ayın 1 ci günü
 Prednizolon---200 mg/gün ayın 1,2,3,4,5 ci günleri

Bu tedavi sırasında Bactrim haftada iki gün ve asiklovir 3X200 mg haftada 3 gün profilaktik verilir.

Tablo 4. GMALL protokolü (04/89 and 05/93)**İndüksiyon I**

Prednisone (po) 60 mg/m² 1-28 günler, doz azaltarak kes
 Vincristine (iv) 2 mg 1, 8, 15, 22
 Daunorubicin (iv, 30 min) 45 mg/m² 1, 8, 15, 22
 Methotrexate (it) 15 mg 1
 L-Asparaginase (iv, 30 min) 5 000 IU/m² 15-28, gınaşın

İndüksiyon II

Cyclophosphamide (iv) 1 000 (650) mg/m² 29, 43, 57
 Cytarabine (iv, 1 s) 75 mg/m² 31-34, 38-41, 45-48,52-55
 6-Mercaptopurine (oral) 60 mg/m² 29-57
 Methotrexate (it) 15 mg 31, 38, 45, 52

Konsolidasyon I

HDAC/MITOX
 Cytarabine (iv, 3 h) her 12 saatte bir 1 000 mg/m² 1-4
 Mitoxantrone (iv, 30 min) 10 mg/m² 3-5 (2-5)
 HDMTX/ASP
 Methotrexate (iv, 24 h) 1 500 mg/m² 1, 15
 Asparaginase 10 000 U/m² 2, 16
 6-Mercaptopurine 25 mg/m² 1-5, 15-19

Reindüksiyon I

Prednisolone (orally) 60 mg/m² 1-28
 Vincristine (iv) 2 mg 1, 8, 15, 22
 Adriamycine (iv, 30 min) 25 mg/m² 1, 8, 15, 22
 3 lü profilaksi (it) 1

Reindüksiyon II

Cyclophosphamide (iv) 1 000 (650) mg/m² 29
 Cytarabine (iv, 1 h) 75 mg/m² 31-34, 38-41
 6-Thioguanine (orally) 60 mg/m² 29-42
 3 lü profilaksi (it) 29

Konsolidasyon II

VM26/ARAC
 Etoposide (iv, 1 h) 100 (60) mg/m² 1-5
 Cytarabine (iv, 1 h) 150 (75) mg/m² 1-5
 CYCLO/ARAC
 Cyclophosphamide (iv) 1 000 mg/m² d 1
 Cytarabine (iv, 24 h) 500 mg/m² d 1

3 lü profilaksi

Methotrexate (it) 15 mg, Cytarabine (it) 40 mg, Dexamethasone (it) 4 mg

yor ve 2ci yıldan sonra survi eğrisinde plato izleniyor.

Sonuç olarak **mevcut bilgilere göre prekürsör T ve B hücreli lenfomalar için en etkili rejim HyperCVAD gibi görünüyor. Bu rejimi alterne olarak 8 kür verdikten sonrada POMP ile 2 yıl idame tedavisi gerekiyor** (Tablo 3).

Ortalama 5 yıllık OS çocuklarda %80-90 iken yetişkinlerde %45-55 dir.

Kök hücre nakli: Ototog ve allojeneik kök hücre nakli ile ilgili sonuçlar az sayıda çalışmayı içermektedir(27-32).

Ototog kök hücre nakli: EBMT retrospektif olarak 214 lenfoblastik lenfomalı olgunun sonuçla-

rını sunmuştur(28). Ortalama izlem süresi 46 ay olup 6 yıllık OS %42, PFS %41 olarak bildirilmiştir. CR1 de iken transplantasyon yapılanların survisi %63 iken kemosenitif relapsda yapılanların %24 dür. Diğer bir randomize çalışmada(31) ise kemoterapi ile otolog kök hücre nakli karşılaştırılmış 3 yıllık relapssız yaşam otolog kök hücre naklinde %55 iken kemoterapi grubunda %24 fakat OS de bir fark saptanmamıştır.

Allojeneik kök hücre nakli: IBMTR/ABMTR otolog ve allojeneik transplantasyon yapılan hastaları karşılaştırmış (32) 5 yılda relaps allojeneik grupta % 34 iken otolog grupta %56 saptanmıştır ancak allojeneik grupta transplanta bağlı mortalite

% 18 iken otolog grupta %3 dir ve OS farklı değildir. Otolog grupta CR1 deki neticeler kemosenitif relaps veya CR2 deki yapılanlara göre daha iyi saptanmıştır.

Kimlere transplant yapılmalı: CR1 de fakat kötü risk faktörü olanlara, PR1, CR2 veya PR2 dekilere yapılmalıdır.

Radyoterapi: Mediastinal kitlesi olanlara kemoterapi tamamlandıktan sonra 36 Gy radyoterapi verilmelidir(4,7,33). Tedavideki en önemli sorun mediastinal hastalığın kontrol altına alınamamasıdır ve bu nedenle eskiden 24 Gy verilirken bu doz 36 Gy e arttırılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Brunning et al. Precursor B lymphoblastic lymphoma, Precursor T lymphoblastic lymphoma. In WHO classification Tumours of Haematopoetic and lymphoid tissues. Jaffe ES et al 2001, Lyon:ARC pres
2. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying nonhodgkin's lymphoma: Clinical features of major histologic subtypes. Nonhodgkin's lymphoma classification Project. J Clin Oncol 1998;16(8):2780-2795
3. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. Blood. 1997;89:3909-3918.
4. Thomas DA, Kantarjian HM. Lymphoblastic lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am; 2001;15(1): 51-95
5. Hoffman R, Benz EJ, Cohen HE, et al, eds: Hematology: Basic Principles and Practice. 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1995.
6. Ozdemirli M, Fanburg-Smith JC, Hartmann DP, et al: Precursor B-lymphoblastic lymphoma presenting as a solitary bone tumor and mimicking Ewing's sarcoma. Am J Surg Pathol 1998;22:795-797
7. Zinzani PL, Bendandi M, Visani G, et al: Adult lymphoblastic lymphoma: Clinical features and prognostic factors in 53 patients. Leuk Lymphoma 1996;23:577-582
8. NCCN. Practice Guidelines in Oncology-V.I. 2003
9. Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose JM, et al: Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: Description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. J Clin Oncol 1991;9:211
10. Morel P, Lepage E, Brice P, et al: Prognosis and treatment of lymphoblastic lymphoma in adults: A report on 80 patients. J Clin Oncol 1992;10:1078-1085
11. Mora J, Filippa DA, Qin J, Wollner N. Lymphoblastic lymphoma of childhood and the LSA2-L2 protocol: the 30-year experience at Memorial-Sloan-Kettering Cancer Center. Cancer. 2003 Sep 15;98(6):1283-91.
12. Tubergen DG, Krailo MD, Meadows AT, et al. Comparison of treatment regimens for pediatric lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: a Children's Cancer Group study. J Clin Oncol. 1995;13:1368-1376.
13. Amylon MD, Shuster J, Pullen J, et al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. Leukemia. 1999;13:335-342.
14. Patte C et al. Results of the LMT81 protocol, a modified LSA2L2 protocol with high dose methotrexate on 84 children with non B cell lymphoblastic lymphoma. Med Pediatr Oncol 1992;20:105-143
15. Millot F et al. Value of high-dose cytarabine during interval therapy of a Berlin-Frankfurt-Munster-based protocol in increased-risk children with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: results of the European Organization for Research and Treatment of Cancer 58881 randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2001;19(7):1935-42.
16. Grenz Bach J, Schrappe M, Ludwig WD, Parwaresch R, Zimmermann M, Gadner H, Riehm H, Reiter A; BFM-Group. Favorable outcome for children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma with an intensive ALL-type therapy without local radiotherapy. Ann Hematol. 2001;80 Suppl 3:B73-6.
17. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. Blood. 2000;95:416-421.
18. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. Blood. 2000;95:3310-3322.
19. Colgan JP, Andersen J, Habermann TM, et al. Long-term follow-up of a CHOP-based regimen with maintenance therapy and central nervous system prophylaxis in lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma. 1994;15:291-296.
20. Slater DE, Mertelsmann R, Koziner B, et al. Lymphoblastic lymphoma in adults. J Clin Oncol. 1986;4:57-67.
21. Coleman CN, Picozzi VJ, Cox RS, et al. Treatment of lymphoblastic lymphoma in adults. J Clin Oncol. 1986;4:1628-1637.
22. Bernasconi C, Brusamolino E, Lazzarino M, Morra E, Pagnucco G, Orlandi E. Lymphoblastic lymphoma in adult patients: clinicopathological features and response to intensive multiagent chemotherapy analogous to that used in acute lymphoblastic leukemia. Ann Oncol. 1990;1:141-146.
23. Sweetenham JW et al. Adult lymphoblastic lymphoma: high incidence of santral nervous system relapse in patients Stanford university protocol. Ann Oncol 1992; 3(10): 839-841.

25. Thomas D, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Outcome with the hyper-CVAD regimen in lymphoblastic lymphoma. *Proc ASCO*. 1999;18:38a.
26. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al: Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:547-
27. Hoelzer D, Gokbuget N, Digel W, Faak T, Kneba M, Reutzel R, Romejko-Jarosinska J, Zwolinski J, Walewski J. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002;99(12):4379-85.
28. Milpied N, Ifrah N, Kuentz M, et al: Bone marrow transplantation for adult poor prognosis lymphoblastic lymphoma in first complete remission. *Br J Haematol* 1989;73:82-87
29. Sweetenham JW, Liberti G, Pearce R, Taghipour G, Santini G, Goldstone AH. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of the European Group for Bone Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 1994;12:1358-1365.
30. De Witte T et al. Role of allogeneic bone marrow transplantation in adolescent or adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma in first remission. *Bone Marrow Transplant* 1994;14(5): 767-774.
31. Santini G, Coser P, Chisesi T, et al: Autologous bone marrow transplantation for advanced stage adult lymphoblastic lymphoma in first complete remission: A pilot study of the Non-Hodgkin's Lymphoma Co-operative Study Group (NHLCSG). *Bone Marrow Transplant* 4:399, 1989
32. Sweetenham JW, Santini G, Qian W, Guelfi M, Schmitz N, Simnett S, Nagler A, Holte H, Kvaloy S, Bruzzi P, Goldstone AH. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma Group. *J Clin Oncol*. 2001;19(11):2927-36.
33. Levine et al. A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation. *Blood* 2003;101:2476-2482
34. Dabaja BS et al. The role of local radiation therapy for mediastinal disease in adults with T cell lymphoblastic lymphoma. *Cancer* 2002;94: 2738-2744