

Postępowanie w chłoniakach z obwodowych limfocytów T i NK

Management of T/NK cell lymphomas

Article history:
Received: 20.01.2019
Accepted: 27.04.2019

Streszczenie

Chłoniaki z obwodowych komórek T i NK są należą do biologicznie i klinicznie zróżnicowanych grup chorób o złym prognozowaniu. Światowa Organizacja Zdrowia w swojej klasyfikacji podzieliła powyższe chłoniaki na pierwotnie rozsiane (białaczkowe), pierwotnie węzłowe, pierwotnie pozawęzłowe oraz pierwotnie skórne. Rzadkość występowania choroby oraz brak randomizowanych badań klinicznych powodują, że rekomendacje terapeutyczne opierają się na opisach małych grup pacjentów, badaniach 2. fazy oraz opiniach ekspertów. Schemat CHOP oraz jego kombinacje pozostają standardowym leczeniem pierwszego rzutu. Często stosowaną formą konsolidacji jest allogeniczny przeszczep szpiku. Poza tym pojawiło się szereg leków o nowatorskim mechanizmie działania. Należą do nich: pralatreksat, romidepsin, belinostat i brentuksymab vedotyny. Niestety, nie zmieniły one dramatycznie prognozowania w powyższych jednostkach chorobowych.

Jarosław Czyż*

*Klinika Hematologii, Collegium Medicum
w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu, Polska*

Abstract

The peripheral T-cell and NK neoplasms are a biologically and clinically heterogeneous group of lymphomas with poor prognosis. The World Health Organization classification of haemopoietic malignancies has divided this group of disorders into those with predominantly leukaemic (disseminated), nodal, extra-nodal or cutaneous presentation. The rarity of these diseases and the lack of randomized trials mean that there is no consensus about optimal therapy. The therapeutic recommendations are based on small case series, phase II trials and expert opinion. Anthracycline-containing regimens, namely cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP), nowadays represent the standard first-line treatment. Allogenic bone marrow transplantation represents the most commonly used form of consolidation. Several new agents, with innovative mechanisms of action, have been investigated in this context: pralatrexate, romidepsin, belinostat, and brentuximab vedotin have been approved for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphomas based on their activity, although they do not significantly affect survival rates.

© 2019 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine. Published by Sciendo. All rights reserved.

Słowa kluczowe:

chłoniaki T/NK, rozpoznawanie, leczenie

Keywords:

NK/T cell lymphomas, diagnosis, treatment.

Wstęp

Rozpoznawanie i leczenie chłoniaków z obwodowych komórek T pozostaje dużym wyzwaniem. Występują one stosunkowo rzadko, a ich diagnostyka jest złożona. Postawienie precyzyjnego rozpoznania histopatologicznego jest możliwe tylko w wyspecjalizowanych laboratoriach, dysponujących pełnym panelem przeciwciał i możliwością wykonania badań molekularnych.

Chłoniaki z obwodowych komórek T zostały podzielone, według klasyfikacji World Health Organization (WHO) 2008, na chłoniaki T-komórkowe niezróżnicowane, czyli prekursorowe, oraz bardziej dojrzałe, zwane obwodowymi [1, 2]. Wśród chłoniaków obwodowych wydzielone zostały rozrosty o charakterze białaczkowym, chłoniaki pierwotnie węzłowe, pierwotnie pozawęzłowe oraz chłoniaki o wyjściowej lokalizacji na skórze. W 2016 roku ukazała się modyfikacja klasyfikacji WHO, która zawiera nowe jednostki chorobowe: chłoniaka T-komórkowy z limfocytów pomocniczych T-folikularnych oraz chłoniaka anaplastycznego z dużych limfocytów etiopatogenetycznie powiązany z wszczepionym implantem piersi [3].

Ze względu na rzadkość występowania rozrostów T- i NK-komórkowych wytyczne dotyczące ich leczenia tylko w stosunkowo niewielkim stopniu opierają się na wynikach randomizowanych badań klinicznych, często odwołują się do badań 2. fazy, których wyniki bywają niejednoznaczne albo wręcz wzajemnie sprzeczne. W odpowiedzi na powyższe wyzwania grupy specjalistów z różnych krajów europejskich opracowały w ostatnich latach własne przewodniki terapeutyczne. W ciągu ostatnich 5 lat ukazały się opracowania przygotowane przez: Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej (ESMO), Brytyjski Komitet Standardów Hematologicznych (BCSH), w 2014 swój przewodnik opublikowały połączone grupy Włoskiego Stowarzyszenia Hematologów (SIE), Włoskiego Towarzystwa Hematologii Eksperymentalnej (SIES) oraz Włoskiego Towarzystwa Przeszczepiania Szpików (GITMO) [4-7]. Zbiór wytycznych postępowania opracowała i regularnie uaktualnia amerykańska Ogólnokrajowa Kompleksowa Sieć Nowotworowa (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) [8]. Powyższe dokumenty systematyzują zasady postępowania, jednak wyniki leczenia nadal pozostają w dużej mierze niesatysfakcjonujące.

* Corresponding author: Jarosław Czyż, Klinika Hematologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, Polska, e-mail: jczyz@onet.pl

Epidemiologia

Rozrosty z dojrzałych limfocytów T/NK są stosunkowo rzadkie. Częstość nowych rozpoznań szacuje się na 1,77 na 100 000 mieszkańców na rok [5]. Większość opisów przebiegu choroby do niedawna opierała się na obserwacji stosunkowo małych grup pacjentów. Dopiero dzięki międzynarodowej inicjatywie, znanej jako International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T Cell Lymphomas Study, udało się uzyskać bardziej szczegółowe dane o poszczególnych jednostkach chorobowych [9].

Dojrzałe rozrosty z komórek T i NK stanowią w Europie i Stanach Zjednoczonych 10-12% wszystkich chłoniaków, a biorąc pod uwagę tylko rozrosty o agresywnym przebiegu, jest ich od 15% do 20%. W Europie najczęstszymi rozpoznaniami są: chłoniak z obwodowych komórek T bliżej nieokreślony, chłoniak angioimmunoblastyczny oraz chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, które łącznie stanowią niemal 80% wszystkich dojrzałych rozrostów T/NK-komórkowych [10]. W Azji odsetek nowotworów z komórek T/NK jest wyższy, głównie z powodu większej zapadalności na pozawęzłowego chłoniaka z komórek NK/T typu nosowego.

Cechy kliniczne, rozpoznanie i prognozowanie

W badaniu International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphomas Study średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosił 61 lat, ale w wypadku chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek ALK-dodatniego czy chłoniaka wątrobowo-śledzionowego, były to zaledwie 33 lata. Cechami, które odróżniają nowotwory z dojrzałych limfocytów T od pozostałych chłoniaków, są między innymi: tendencja do lokalizacji pozawęzłowych, występowania objawów ogólnych, powikłań autoimmunologicznych, hemofagocytozy czy eozynofilii [10-16]. Rozpoznanie opiera się na obrazie histopatologicznym, ocenie reakcji z przeciwciałami monoklonalnymi, analizie rodzaju oraz potwierdzeniu monoklonalności receptora T, a w niektórych przypadkach również na ocenie obecności DNA specyficznych wirusów. Jedyną aberracją chromosomalną charakterystyczną dla rozrostów T jest translokacja t(2;5)(p23;q35) obserwowana w ALK-pozytywnym chłoniaku anaplastycznym z dużych limfocytów. Inne, jak IRF4 w ALK-negatywnym chłoniaku anaplastycznym, delecja 6q w chłoniaku NK/T-komórkowym typu nosowego czy delecja 9q w chłoniaku T-komórkowym towarzyszącym enteropatii nie mają charakteru patognomicznego [17-19].

Z powodu złożonego procesu diagnostycznego nadal istnieją różnice w rozpoznaniach, nawet na poziomie eksperckim. Patolodzy, biorący udział w International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphomas study, różnili się między sobą w diagnozowaniu rozrostów T/NK komórkowych w 10,2% analizowanych przypadków [9]. W przypadku chłoniaka z obwodowych komórek T bliżej nieokreślonego potwierdzenie obecności wirusa HTLV-1 (*human T-cell leukemia/lymphoma virus*) pozwoliło na zmianę rozpoznania na T-komórkową białaczkę/chłoniaka dorosłych aż w 38,7% przypadków [9].

Ustalenie zaawansowania choroby wymaga użycia badań obrazowych oraz biopsji szpiku. Zastosowanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) pozwala na wykrycie nowych lokalizacji choroby aż u 50% pacjentów, ale zaledwie u 5% z nich

wpływa to na podwyższenie stopnia zaawansowania choroby [20, 21]. W większości wypadków badanie z użyciem kontrastu fluorodezoksyglukozowego (^{18}F FDG PET) pozwoliło na odkrycie nowych ognisk choroby we wszystkich lokalizacjach poza skórą. Kluczową rolę badanie ^{18}F FDG PET/CT pełni przy planowaniu radioterapii u pacjentów z chłoniakiem pozawęzłowym z komórek T/NK typu nosowego [22]. Punkcja łądźwiowa, a także użycie rezonansu magnetycznego nie mają rutynowego zastosowania. Ich użycie jest rekomendowane w przypadku podejrzenia zajęcia centralnego układu nerwowego (CUN) [5]. W wypadku chłoniaka związanego z enteropatią dodatkowo rekomendowane jest wykonanie testu na chorobę trzewną [6].

Prognozowanie

Powszechnie stosowany w prognozowaniu u pacjentów z agresywnymi chłoniakami z limfocytów B, Międzynarodowy Indeks Progностyczny (International Prognostic Index – IPI), potwierdził swoją przydatność również w przypadku chłoniaków z linii T [23]. Niestety, większość pacjentów już w chwili rozpoznania kwalifikuje się do wysokiego ryzyka, co obniża jego wartość rokowniczą.

Rozwinięciem IPI jest klasyfikacja PIT (Prognostic Index for PTCL-U), która powstała na podstawie oceny danych klinicznych 385 pacjentów z chłoniakiem z obwodowych komórek T bliżej nieokreślonego [24]. Potwierdziła ona znaczenie progностyczne wieku, stanu ogólnego pacjenta, LDH oraz dodatkowo pierwotnego zajęcia szpiku. W analizowanych grupach pacjentów obciążonych: 0, 1, 2 i ≥ 3 czynnikami ryzyka 5-letnie przeżycie całkowite wynosiło odpowiednio: 62%, 53%, 33% oraz 18%. W wyniku dalszych analiz czynników zależnych od pacjenta, a także cech charakterystycznych nowotworu, powstała zmodyfikowana klasyfikacja PIT, uwzględniająca: wiek, stan ogólny, LDH, a także ekspresję Ki67 [25]. Stosunkowo mniejsze zastosowanie w naszym regionie mają – opracowane dla chłoniaka pozawęzłowego z komórek T/NK – klasyfikacja GPS (Glasgow Prognostic Score) oraz KIPi (Korean Prognostic Index) [26, 27]. Pierwsza z nich uwzględnia znaczenie progностyczne niskiego poziomu albuminy oraz podwyższoną aktywność białka C-reaktywnego, natomiast klasyfikacja KIPi została oparta na ocenie $\beta 2$ -mikroglobuliny oraz ocenie poziomu DNA wirusa Epsteina-Barr (EBV-DNA).

Leczenie

Leczenie pierwszego rzutu

Podstawą leczenia chłoniaków węzłowych, chłoniaka wątrobowo-śledzionowego, a także chłoniaka związanego z enteropatią pozostaje chemioterapia z użyciem antracyklin, oparta na schemacie CHOP (cyklofosfamid, adriamycyna, oncovin, prednizon). Jak wykazała metaanaliza przeprowadzona na podstawie analizy danych pochodzących od 2911 pacjentów, CHOP umożliwia uzyskanie remisji hematologicznej średnio u około 55%, a pięcioletnie przeżycie u 37% pacjentów [28]. Pomimo że od czasu wprowadzenia powyższego schematu do praktyki klinicznej minęły dziesięciolecia, nie uzyskano przekonujących dowodów, że dodanie nowych cytostatyków wpłynie na istotną poprawę wyników leczenia.

Nie wykazano większej skuteczności kombinacji, w których do standardu CHOP dołączono etopozyd, nie przyniosło również istotnych efektów skojarzenie z gemcytabiną [23, 29-31]. Dodanie bleomycyny i windezyiny w schemacie ACVBP okazało się toksyczne, szczególnie u chorych w starszym wieku [32]. Nadzieję na poprawę efektów leczenia wiązano z zastosowaniem kombinacji etopozydu i bleomycyny w połączeniu z CHOP w schemacie CycloOBEAP. W jednym z badań drugiej fazy 5-letnie przeżycie całkowite wynosiło 72%, a przeżycie bez progresji choroby 61%. Powyższe rezultaty nie zostały potwierdzone w badaniach randomizowanych [33]. Szereg badań poświęconych było efektem dołączenia do standardowej chemioterapii alemtuzumabu (przeciwciało monoklonalne anty CD52) [34-38]. Niewielkiej poprawie przeżycia towarzyszyła bardzo duża toksyczność. Innym problemem jest niewielka gęstość występowania antygenu CD52 na powierzchni limfocytów nowotworowych linii T. Część badaczy sugeruje, że antygen ten jest obecny w nie więcej niż w połowie przypadków [39, 40].

Nadzieje budziło też dodanie do CHOP bortezomibu. Kombinacja ta przyniosła obiektywną odpowiedź u 76% leczonych pacjentów. Ocena opiera się jednak na małej liczbie chorych i wymaga potwierdzenia w badaniach randomizowanych [41]. Schemat CHOP w połączeniu z denileukinem difitoksem wiązał się z obiektywną odpowiedzią u 65% chorych [42]. I tutaj badana grupa była nieliczna, a wyniki nie zostały potwierdzone przez innych badaczy. Leczeniem cytostatycznym wychodzącym z innego schematu lekowego było naprzemienne zastosowanie schematu VIP (etopozyd, ifosfamid, cisplatyna) z ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna). Niestety, także i w tym wypadku nie zaobserwowano istotnej poprawy efektów leczenia [43].

Rekomendowane leczenie pierwszego rzutu

Szczegółowa analiza prezentowanych powyżej badań pokazuje, że w wielu wypadkach obserwowane różnice w przeżyciu nie wynikają z większej skuteczności zastosowanego leczenia, ale z doboru chorych. Dla przykładu: gdy w analizowanej grupie znajduje się więcej chorych z dobrze rokującym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek ALK+, automatycznie wpłynie to na poprawę przeżycia w całej analizowanej grupie. W leczeniu pierwszego rzutu chłoniaków węzłowych i pozawęzłowych z obwodowych komórek T/NK, za wyjątkiem pozawęzłowego chłoniaka z komórek T typu nosowego, wszystkie europejskie grupy są zgodne, że standardem leczenia pozostaje schemat CHOP lub wzbogacony o etopozyd schemat CHOEP [4-6]. BCSH uważa, że wyjątkowo w chłoniaku angioimmunoblastycznym alternatywą dla CHOP może być fludarabina z cyklofosfamidem (FC). Ta sama grupa rekomenduje też dla zlokalizowanej postaci chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek ALK+, bez cech wysokiego ryzyka, leczenie czterema cyklami CHOP w połączeniu z lokalną radioterapią. Dodatkowo BCSH rekomenduje rozważenie profilaktyki CUN u wszystkich chorych [5].

Do niedawna wszystkie wymienione grupy były zgodne, że poza chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek ALK+, wszyscy pozostali powinni otrzymać leczenie konsolidacyjne połączone z autologicznym przeszczepem szpiku [44-50]. Opublikowane najpóźniej rekomendacje NCCN mówią natomiast o kombinacji

wielolekowej, ale bez wspomaganie wysokodawkowaną chemioterapią [8].

Postępowanie w chłoniaku związanym z implantem piersi

Szczególnego postępowania wymagają kobiety z implantem piersi, u których doszło do rozwoju ALK-negatywnego chłoniaka anaplastycznego. W pierwszym rzucie leczenia rekomendowane jest pełne usunięcie implantu wraz z otaczającą tkanką [51]. W wypadku pojawienia się włóknistej otoczki z płynem surowiczym ryzyko rozsiewu jest wyższe, wskazane jest zatem dodatkowo podanie chemioterapii lub radioterapii [52].

Chłoniak pozawęzłowy z komórek T/NK typu nosowego

Ta postać chłoniaka występuje głównie w Azji, sporadycznie w Ameryce Południowej i innych regionach, występowanie na związek z obecnością wirusa EBV. Jego leczenie jest na tyle różne, że wymaga osobnego omówienia. W postaci zlokalizowanej w jamie nosowej lub nosogardzieli dobre wyniki daje stosowanie radioterapii na małe pola [53]. Stosując dawki powyżej 54 Greyów (Gy), udało się uzyskać 5-letnie przeżycie całkowite 52,3%, a przeżycie bez choroby 39,2%. Jedynym czynnikiem prognostycznym okazało się wczesne włączenie radioterapii. Skuteczność radioterapii dawką > 50 Gy potwierdziły liczne opublikowane badania [54-56]. Próby łączenia radioterapii z chemioterapią sugerowały niewielką przewagę leczenia kojarzonego, lecz nie zostało to potwierdzone w badaniach randomizowanych [57, 58].

Pacjenci z chorobą uogólnioną słabo odpowiadają na leczenie oparte na schemacie CHOP [59, 60]. Większość prezentowanych prac opisywała łącznie pacjentów ze zlokalizowaną i uogólnioną postacią choroby, co utrudnia bardziej szczegółową analizę, ale nie ulega wątpliwości, że powyższa postać chłoniaka jest mało wrażliwa na chemioterapię. Niektórzy autorzy sugerują, że wynika to z wysokiej ekspresji p-glikoproteiny, co wiąże się z opornością na większość cytostatyków [61]. Powyższa koncepcja pomogła w stworzeniu schematów terapeutycznych opartych na l-asparaginazie i deksametazonie. W ten sposób powstał schemat SMILE, poprzez który uzyskano 79% całkowitych odpowiedzi, a 12-miesięczne przeżycie wynosiło 55% i odbiegało na korzyść od doniesień historycznych [62]. Podobnie dobre efekty przyniosło zastosowanie innego, opartego na l-asparaginazie i metotreksacie schematu: Aspa-Met-Dex [63].

Chłoniak T-komórkowy przebiegający z enteropatią

Leczenie tej postaci choroby jest niezwykle trudne, większość pacjentów nie toleruje chemioterapii, u pozostałych rzadko udaje się podać zaplanowaną liczbę cykli leczenia. Pięcioletnie przeżycie całkowite utrzymuje się na poziomie 20%, a przeżycie bez progresji choroby w zakresie 3-4% [9, 64]. Jedno z doniesień z Wielkiej Brytanii sugeruje, że znacząco lepsze efekty można uzyskać, stosując u pacjentów w lepszym stanie ogólnym kombinację agresywnej chemioterapii połączonej z autologicznym przeszczepem szpiku. Tego rodzaju postępowanie pozwoliło na uzyskanie 5-letniego przeżycia na poziomie 60%, przy 52% przeżyciu wolnym od choroby [65].

Postępowanie w nawrotach i pierwotnej oporności

Brentuksymab wedotyny

Szereg leków było testowanych w odpornej i nawrotowej postaci choroby, tylko kilka z nich potwierdziło istotną skuteczność. W chłoniaku anaplastycznym dużą skuteczność wykazało połączone z toksyną przeciwciała monoklonalne anty CD30 – brentuksymab wedotyny [66]. Wśród 58 pacjentów włączonych do badania 57% uzyskało całkowitą remisję choroby. Pomimo 6 lat obserwacji nie udało się ustalić średniego przeżycia, gdyż u żadnego z pacjentów nie obserwowano progresji po 40. miesiącu od zakończenia leczenia.

Kryzotynib

U pacjentów z chłoniakiem anaplastycznym ALK-pozytywnym ogromne nadzieje budzi specyficzny inhibitor ALK – kryzotynib [67, 68]. Podany u 26 pacjentów z nawrotowym chłoniakiem anaplastycznym pozwolił na uzyskanie całkowitej odpowiedzi u przeszło 80% z nich [69]. Czas trwania odpowiedzi wynosił powyżej 2,7 roku, przy czym 12 pacjentów przerwało udział w badaniu, aby zostać poddanym przeszczepowi szpiku. Jeszcze bardziej skuteczne może być połączenie kryzotynibu z brentuksymabem, lecz wyniki badań powyższej kombinacji u chorych z chłoniakiem anaplastycznym ALK-dodatnim dostępne będą dopiero za kilka lat [70].

Inhibitory deacetylazy histonowej

Acetylotransferazy histonowe dodają grupy acetylowe do histonów, pozwalając na „otwarcie” struktury chromatynowej, czego efektem jest inicjacja transkrypcji DNA i zwiększona ekspresja niektórych genów [71]. Inhibitory deacetylazy histonowej usuwają grupę acetylową z histonów, powodując „zamknięcie” chromatyny, a w efekcie zablokowanie transkrypcji [72]. Pierwszym z leków należących do powyższej grupy, który został zaakceptowany przez FDA (Food and Drug Administration) do leczenia chłoniaków z obwodowych limfocytów T, był romidepsin. W badaniach drugiej fazy jego zastosowanie pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi u 25% pacjentów (15% oceniono jako całkowite remisje), średni czas trwania odpowiedzi wynosił 28 miesięcy [73, 74]. Trwają prace nad skojarzeniem romidepsinu ze standardową chemioterapią CHOP. Wczesne doniesienia mówią o 66% całkowitych remisji w efekcie jej stosowania [75]. Bardzo zbliżoną skuteczność zaobserwowano przy stosowaniu innego inhibitora deacetylazy histonowej – belinostat [75-77]. Również i ten lek otrzymał przyspieszoną akceptację FDA do leczenia odpornej i nawrotowej postaci chłoniaka z obwodowych limfocytów T.

Pralatreksat

Innym lekiem o umiarkowanej, lecz potwierdzonej skuteczności jest inhibitor produkcji kwasu foliowego, pralatreksat. W badaniu PROPEL lek ten zastosowano u 115 pacjentów z nawrotową postacią chłoniaka z obwodowych limfocytów T [78]. Obiektywną odpowiedź

na leczenie uzyskano u 29% pacjentów, z czego u 11% była to odpowiedź całkowita. Średni czas do progresji wynosił 3,5 miesiąca, średnie przeżycie – 14,5 miesiąca.

Postępowanie w pozostałych chłoniakach T

W pozostałych podtypach chłoniaków T-komórkowych leczenie postaci odpornej i nawrotowej w dużym stopniu opiera się na standardowej chemioterapii. Zastosowanie kombinacji gemcytabiny z cisplatyną oraz metylprednizolonem pozwoliło na uzyskanie całkowitej odpowiedzi u 19%, a częściowej u 50% pacjentów. Przeżycie po 12 miesiącach wynosiło 68% [79]. Wysoki odsetek odpowiedzi zaobserwowano też u pacjentów leczonych DHAP w połączeniu z alemtuzumabem, a następnie przy pomocy przeszczepu autologicznych komórek progenitorowych. Całkowitą odpowiedź uzyskano u 50%, a częściową u 21% pacjentów, ale średnie przeżycie wynosiło tylko 6 miesięcy. Duża liczba zgonów niezwiązanych z nawrotem choroby świadczyła o toksyczności powyższej kombinacji [80]. Dobre rezultaty przyniosło zastosowanie bendamustyny. W badaniu przeprowadzonym na 38 pacjentach odsetek odpowiedzi wynosił 47%, z czego 29% to remisje całkowite [81]. W nawrotowych i opornych postaciach chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek T potwierdzono skuteczność przeciwciała anty CD30 skojarzonego z monometylourastatiną E (brentuksymab verodotin). Odsetek odpowiedzi wynosił tam 86%, z czego 57% było całkowitych, a średni czas do progresji wynosił 12,6 miesiąca [82].

Rola autologicznego przeszczepu szpiku

Konsolidacja z wykorzystaniem wysokodawkowanej chemioterapii pozwala na długotrwałe przeżycie u 31-52% pacjentów [83-86]. Powyższe wyniki posłużyły do rekomendowania tej metody leczenia jako standardu postępowania w większości zaleceń. Późniejsze doniesienia wpłynęły jednak na zmianę postrzegania wspomnianej procedury. Metaanalizę 21 badań obejmujących pacjentów, u których przeszczep autologiczny wykonano jako konsolidację pierwszego rzutu leczenia, opublikował Yin i wsp. [87]. Odsetek całkowitych remisji po przeszczepie wahał się od 59% do 100%, prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wynosiło 62%. W czterech analizowanych badaniach porównywano chemioterapię w wysokich dawkach z leczeniem tradycyjnym. Ich podsumowanie nie wykazało istotnych korzyści ze stosowania leczenia zawierającego autologiczny przeszczep szpiku (*autologous stem cell transplant* – ASCT). Nie zaobserwowano różnicy pomiędzy pacjentami przeszczepianymi w całkowitej i częściowej remisji. Nie ma dowodów na skuteczność przeszczepów autologicznych w nawrotowej postaci chłoniaków T-komórkowych. Fossard i wsp. analizowali dane pochodzące od 269 pacjentów z Francji, Belgii i Portugalii, w celu ustalenia skuteczności chemioterapii w wysokich dawkach w połączeniu z autologicznym przeszczepem szpiku [88]. Nie udało się wykazać jakiegokolwiek korzyści z powyższej procedury, zarówno w całej analizowanej populacji chorych, jak i w podgrupach badanych pod kątem podtypu histopatologicznego czy obecności czynników ryzyka. Pomimo tego wytyczne, w tym zalecenia NCCN, rekomendują ten rodzaj leczenia do stosowania w odpornej i nawrotowej postaci choroby [8].

Leczenie za pomocą allogenicznego przeszczepu szpiku

Allogeniczny przeszczep szpiku pozwala na uzyskanie długotrwałego przeżycia wolnego od choroby u znaczącej liczby pacjentów [89, 90]. Prawdopodobieństwo kilkuletniego przeżycia bez nawrotu choroby szacuje się na 31-53%. Należy jednak pamiętać, że wielu chorych wykazuje progresję już w trakcie leczenia lub tuż po jego zakończeniu. Dane dotyczące przeżycia odnoszą się zatem do pacjentów, którzy zachowali wrażliwość na chemioterapię. Największe opisane grupy pochodzą z Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), Societe Francaise de Graffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM), European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) oraz German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Swoje dane publikował również Uniwersytet w Kilonii oraz kilka innych grup badawczych [91-95]. Analizowane grupy nie były jednorodne pod względem rozpoznania histopatologicznego, a ich liczebność waha się od 76 do 24 pacjentów. W kondycjonowaniu stosowano zarówno schematy mieloablacyjne, jak i zredukowane, oparte na napromienianiu całego ciała w połączeniu z cyklofosfamidem; a także kombinacje fludarabiny z busulfanem, melafalanem czy też standardowy BEAM. Śmiertelność okołoprzeszczepowa wynosiła od 12% do 36%, była ona niższa w wypadku schematów o mniejszej intensywności, lecz nie przekładało się to na odległe efekty leczenia. Długotrwałe przeżycie wolne od choroby mieściło się w zakresie od 20% do 47%, a przeżycie całkowite od 42% do 64%. Największy wpływ na powodzenie leczenia miał stan choroby w chwili przeszczepu. W kilku doniesieniach podkreślano pozytywny wpływ umiarkowanej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi na przeżycie bez nawrotu choroby. W badaniu EBMT u żadnego z 19 pacjentów z przewlekłą postacią choroby przeszczep przeciw gospodarzowi nie doszło do nawrotu choroby, natomiast miał on miejsce u 57% bez powyższego powikłania. Co ciekawsze, 2 pacjentów z nawrotem odpowiedziało na infuzję limfocytów dawcy [95]. Najlepsze efekty uzyskiwano u pacjentów z chemiowrażliwą postacią choroby, poddawanych przeszczepowi w okresie całkowitej remisji. Beitinjaneh i wsp. porównali w badaniu jednoośrodkowym 134 pacjentów leczonych za pomocą przeszczepu autologicznego i allogenicznego [96]. W przypadku pacjentów przeszczepianych w pierwszej remisji, 4-letnie przeżycie całkowite było jednakowe. Wśród pacjentów przeszczepianych z powodu nawrotu choroby przeżycie wykazywało większą korzyść z przeszczepu autologicznego

(76% i 54%). Wong i wsp. analizowali skuteczność drugiego przeszczepu po niepowodzeniu przeszczepu autologicznego na podstawie danych z CIBMTR [97]. W grupie chorych, którzy jako drugi przeszczep otrzymali allotransplantację, średnie przeżycie było statystycznie gorsze (15,9 miesiąca) niż wśród pacjentów, u których drugą procedurą był ponownie przeszczep autologiczny (64 miesiące). Powyższe dane jednoznacznie sugerują, że optymalnym momentem wykonania przeszczepu allogenicznego jest pierwsza remisja choroby.

Podsumowanie

Prognozowanie w obwodowych chłoniakach T-komórkowych pozostaje bardzo poważne, lecz umiejętne postępowanie pozwala na uratowanie znaczącej liczby pacjentów. Coraz więcej wątpliwości budzi skuteczność wysokodawkowanej chemioterapii połączonej z autologicznym przeszczepem szpiku, nie ma też jednoznacznych danych potwierdzających dobre efekty leczenia z użyciem przeszczepu allogenicznego. Brak alternatywy powoduje jednak, że pozostają one wśród rekomendowanych metod postępowania. W tej sytuacji rosną oczekiwania związane ze stosowaniem nowych leków. Tylko niektóre z nich potwierdziły swoją skuteczność. Na razie nie ma przesłanek pozwalających na oczekiwanie, w przewidywalnej przyszłości, na przełom w leczeniu powyższych jednostek chorobowych.

Wkład autorów / Authors' contribution

JCZ – koncepcja pracy, opracowanie tekstu artykułu

Konflikt interesu / Conflict of interest

Nie występuje

Finansowanie / Financial support

Nie występuje

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych

Piśmiennictwo References

- [1] Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019–32.
- [2] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937–51.
- [3] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*;127:2375–90.
- [4] M. Dreyling, Thieblemont C, Gallamini A, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2013;24:857–77.

- [5] Dearden CE, Johnson R, Pettengell R, et al. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma). *Br J Haematol* 2011;153:451–85.
- [6] Corradini P, Marchetti M, Barosi G, et al. SIE-SIES-GITMO guidelines for the management of adult peripheral T- and NK-cell lymphomas, excluding mature T-cell leukaemias. *Ann Oncol* 2014;25:2339–50.
- [7] d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v108–15.
- [8] Horwitz SM, Ansell SM, Ai WZ, et al. NCCN Guidelines Insights: T-Cell Lymphomas, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:123.
- [9] Vose J, Armitage J, Weisenburger D, 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;26:4124–30.
- [10] Ascani S, Zinzani PL, Gherlinzoni F, et al. Peripheral T-cell lymphomas. Clinico-pathologic study of 168 cases diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol* 1997;8:583–92.
- [11] Arrowsmith ER, Macon WR, Kinney MC, et al. Peripheral T-cell lymphomas: clinical features and prognostic factors of 92 cases defined by the revised European American lymphoma classification. *Leuk Lymphoma* 2003;44:241–9.
- [12] Lopez-Guillermo A, Cid J, Salar A, et al. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol* 1998;9:849–55.
- [13] Falini B, Pileri SA, Flenghi L, et al. Selection of a panel of monoclonal antibodies for monitoring residual disease in peripheral blood and bone marrow of interferon-treated hairy cell leukaemia patients. *Br J Haematol* 1990;76:460–8.
- [14] Saragoni A, Falini B, Medri L, et al. [Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome: a recently identified entity. Clinico-pathologic and immunohistochemical study of 2 cases]. *Pathologica* 1990;82:359–69 [article in Italian: Linfoma a cellule T periferiche con associata sindrome emofagocitica: un'entita di recente identificazione. Studio clinico-patologico ed immunoistochimico di due casi].
- [15] Falini B, Pileri S, De Solas I, et al. Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Blood* 1990;75:434–44.
- [16] Gutierrez A, Solano C, Ferrández A, et al. Peripheral T-cell lymphoma associated consecutively with hemophagocytic lymphohistiocytosis and hypereosinophilic syndrome. *Eur J Haematol* 2003;71:303–6.
- [17] Feldman AL, Law M, Remstein ED, et al. Recurrent translocations involving the IRF4 oncogene locus in peripheral T-cell lymphomas. *Leukemia* 2009;23:574–80.
- [18] Siu LL, Wong KF, Chan JK, Kwong YL. Comparative genomic hybridization analysis of natural killer cell lymphoma/leukemia. Recognition of consistent patterns of genetic alterations. *Am J Pathol* 1999;155: 1419–25.
- [19] Zettl A, Ott G, Makulik A, et al. Chromosomal gains at 9q characterize enteropathy-type T-cell lymphoma. *Am J Pathol* 2002;161:1635–45.
- [20] Khong PL, Pang CB, Liang R, Kwong YL, Au WY. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in mature T-cell and natural killer cell malignancies. *Ann Hematol* 2008;87:613–21.
- [21] Tsukamoto N, Kojima M, Hasegawa M, et al. The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET) and a comparison of (18)F-FDG-pet with (67)gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. *Cancer* 2007;110:652–9.
- [22] 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;21:860–3.
- [23] 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;116:3418–25.
- [24] 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;103:2474–9.
- [25] 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;24:2472–9.
- [26] Li YJ, Jiang WQ, Huang JJ, Xia ZJ, Huang HQ, Li ZM. The Glasgow Prognostic Score (GPS) as a novel and significant predictor of extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Am J Hematol* 2013;88:394–9.
- [27] J. Lee, 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;24:612–8.
- [28] AbouYabis AN, Shenoy PJ, Flowers C, Lechowicz MJ. Response and survival rates in patients with peripheral T-Cell lymphoma treated with anthracycline-based regimens: a comprehensive meta-analysis. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110:3452.
- [29] 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;104:634–41.
- [30] 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;104:626–33.
- [31] Kim JG, Sohn SK, Chae YS, et al. CHOP plus etoposide and gemcitabine (CHOP-EG) as front-line chemotherapy for patients with peripheral T cell lymphomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:35–9.
- [32] Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003;102:4284–9.
- [33] Niitsu N, Hayama M, Yoshino T, et al. Multicentre phase II study of the CycLOBEAP regimen for patients with peripheral T-cell lymphoma with analysis of biomarkers. *Br J Haematol* 2011;153:582–8.
- [34] Weidmann E, Hess G, Chow KU, et al. A phase II study of alemtuzumab, fludarabine, cyclophosphamide, and doxorubicin (Campath-FCD) in peripheral T-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2010;51:447–55.
- [35] 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;110:2316–23.
- [36] Kim JG, Sohn SK, Chae YS, et al. Alemtuzumab plus CHOP as front-line chemotherapy for patients with peripheral T-cell lymphomas: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;60:129–34.

- [37] Kluijn-Nelemans HC, van Marwijk Kooy M, Lugtenburg PJ, et al. Intensified alemtuzumab-CHOP therapy for peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2011;22:1595-600.
- [38] Janik JE, et al. A pilot trial of Campath-1H and dose-adjusted EPOCH in CD52-expressing aggressive T-Cell malignancies. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2005;106:3348.
- [39] Rodig SJ, Abramson JS, Pinkus GS, et al. Heterogeneous CD52 expression among hematologic neoplasms: implications for the use of alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Clin Cancer Res* 2006;12:7174-9.
- [40] Piccaluga PP, Agostinelli C, Righi S, Zinzani PL, Pileri SA. Expression of CD52 in peripheral T-cell lymphoma. *Haematologica* 2007;92:566-7.
- [41] 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;48:3223-31.
- [42] 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;54:1373-9.
- [43] 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;151:159-66.
- [44] Sieniawski M, Lennard J, Millar C, et al. Aggressive primary chemotherapy plus autologous stem cell transplantation improves outcome for peripheral T Cell lymphomas compared with CHOP-like regimens. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009;114:1660.
- [45] Yang DH, Kim WS, Kim SJ, et al. Prognostic factors and clinical outcomes of high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphoma, unspecified: complete remission at transplantation and the prognostic index of peripheral T cell lymphoma are the major factors predictive of outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:118-25.
- [46] Mounier N, Gisselbrecht C, Brière J, et al. Prognostic factors in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated by front-line autotransplantation after complete remission: A cohort study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2004;22:2826-34.
- [47] Rodríguez J, Conde E, Gutiérrez A, et al. The adjusted International Prognostic Index and β -2-microglobulin predict the outcome after autologous stem cell transplantation in relapsing/refractory peripheral T-cell lymphoma. *Haematologica* 2007; 92:1067-74.
- [48] 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;40:443-50.
- [49] Mounier N, Gisselbrecht C, Brière J, et al. All aggressive lymphoma subtypes do not share similar outcome after front-line autotransplantation: a matched-control analysis by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Ann Oncol* 2004;15:1790-97.
- [50] Kyriakou C, Canals C, Goldstone A, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of outcome—Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008;26:218-24.
- [51] Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, et al. Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34:160-8.
- [52] Laurent C, Delas A, Gaulard P, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol* 2016;27:306-14.
- [53] 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;70:166-74.
- [54] Wu X, Li P, Zhao J, et al. A clinical study of 115 patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Clin Oncol* 2008;20:619-25.
- [55] Isobe K, Uno T, Tamaru J, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Cancer* 2006;106:609-15.
- [56] Sakata KI, Fuwa N, Kodaira T, et al. Analyses of dose-response in radiotherapy for patients with mature T/NK-cell lymphomas according to the WHO classification. *Radiother Oncol* 2006;79:179-84.
- [57] Kim K, Chie EK, Kim CW, Kim IH, Park CI. Treatment outcome of angiocentric T-cell and NK/T-cell lymphoma, nasal type: radiotherapy versus chemoradiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:1-5.
- [58] 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;27:5594-600.
- [59] Huang H, Lin Z, Lin X, Cai Q, Xia Z, Jiang W. Long-term outcomes of patients with newly diagnosed extranodal natural killer/T-cell lymphoma treated by etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin regimen: a single-institution experience. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1041-8.
- [60] Ma X, Guo Y, Pang Z, et al. A randomized phase II study of CEOP with or without semustine as induction chemotherapy in patients with stage IE/IIe extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type in the upper aerodigestive tract. *Radiother Oncol* 2009;93:492-97.
- [61] Egashira M, Kawamata N, Sugimoto K, Kaneko T, Oshimi K. P-glycoprotein expression on normal and abnormally expanded natural killer cells and inhibition of P-glycoprotein function by cyclosporin A and its analogue, PSC833. *Blood* 1999;93:599-606.
- [62] 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;29:4410-16.
- [63] Jaccard A, Gachard N, Marin B, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood* 2011;117:1834-39.
- [64] Gale J, Simmonds PD, Mead GM, Sweetenham JW, Wright DH. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol* 2000;18:795-803.
- [65] Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood* 2010;115:3664-70.

- [66] Pro B, Advani R, Brice P, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2017;130:2709–17.
- [67] Cleary JM, Rodig S, Barr PM, et al. Crizotinib as salvage and maintenance with allogeneic stem cell transplantation for refractory anaplastic large cell lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:323–6; quiz 326.
- [68] Mosse YP, Lim MS, Voss SD, et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol* 2013;14:472–80.
- [69] Mosse YP, Voss SD, Lim MS, et al. Targeting ALK with crizotinib in pediatric anaplastic large cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2017;35:3215–21.
- [70] Ordemann R, Stöhlmacher J, Beuthien-Baumann B, et al. Use of targeted therapy for refractory ALK-positive anaplastic large cell lymphoma as a bridging strategy prior to allogeneic transplantation. *Ann Hematol* 2013;92:125–7.
- [71] Marsoni S, Damia G, Camboni G. A work in progress: the clinical development of histone deacetylase inhibitors. *Epigenetics* 2008;3:164–71.
- [72] New M, Olzscha H, La Thangue NB. HDAC inhibitor-based therapies: can we interpret the code? *Mol Oncol* 2012;6:637–56.
- [73] 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;30:631–6.
- [74] Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Romidepsin for the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: pivotal study update demonstrates durable responses. *J Hematol Oncol* 2014;7:11.
- [75] Bodiford A, Bodge M, Talbott MS, Reddy NM. Profile of belinostat for the treatment of relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Onco Targets Ther* 2014;7:1971–7.
- [76] Foss F, Advani R, Duvic M, et al. A Phase II trial of Belinostat (PXD101) in patients with relapsed or refractory peripheral or cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2015;168:811–9.
- [77] McDermott J, Jimeno A. Belinostat for the treatment of peripheral T-cell lymphomas. *Drugs Today (Barc)* 2014;50:337–45.
- [78] 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;29:1182–9.
- [79] Arkenau HT, Chong G, Cunningham D, et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone for the treatment of patients with peripheral T-cell lymphoma: the Royal Marsden Hospital experience. *Haematologica* 2007;92:271–72.
- [80] Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. Alemtuzumab and DHAP (A-DHAP) is effective for relapsed peripheral T-cell lymphoma, unspecified: interim results of a phase II prospective study. *Annals of Oncology* 2009;20:390–2.
- [81] 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;31:104–10.
- [82] 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;30:2190–6.
- [83] 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;27:106–13.
- [84] 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;30:3093–9.
- [85] Corradini P, Tarella C, Zallio F, et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006;20:1533–8.
- [86] Mehta N, Maragulia JC, Moskowitz A, et al. A retrospective analysis of peripheral T-cell lymphoma treated with the intention to transplant in the first remission. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:664–70.
- [87] Yin J, Wei J, Xu JH, Xiao Y, Zhang YC. Autologous stem cell transplantation as the first-line treatment for peripheral T cell lymphoma: results of a comprehensive meta-analysis. *Acta Haematol* 2014;131:114–25.
- [88] Fossard G, Broussais F, Coelho I, et al. Role of up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma for patients in response after induction: an analysis of patients from LYSA centers. *Ann Oncol* 2018;29:715–23.
- [89] Smith SM, Burns LJ, van Besien K, et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-Cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:3100–9.
- [90] 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;26:2264–71.
- [91] Doderio A, Spina F, Narni F, et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. *Leukemia* 2012;26:520–6.
- [92] Schmitz N, Wu HS, Glass B. Allogeneic transplantation in T-cell lymphomas. *Semin Hematol* 2014;51:67–72.
- [93] Kyriakou C, Canals C, Finke J, et al. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2009;27:3951–8.
- [94] Jacobsen ED, Kim HT, Ho VT, et al. A large single-center experience with allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Ann Oncol* 2011;22:1608–13.
- [95] Czajczynska A, Günther A, Repp R, et al. Allogeneic stem cell transplantation with BEAM and alemtuzumab conditioning immediately after remission induction has curative potential in advanced T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1632–7.
- [96] 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;21:855–9.
- [97] Wong A, LeMaistre CF, Shaughnessy P, Bachier C. Upfront tandem autologous stem cell transplant is superior to autologous or allogeneic stem cell transplant after failure of a 1st autologous transplant. *Blood* 2011;118:4094.