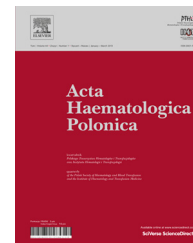




Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

Praca poglądowa/Review

# Agresywne chłoniaki z obwodowych limfocytów T



## Aggressive peripheral T-cell lymphoma

Tomasz Wróbel\*

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku UM we Wrocławiu, Kierownik: prof. dr hab. Kazimierz Kuliczowski, Wrocław, Polska

## INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 31.05.2013

Zaakceptowano: 02.07.2013

Dostępne online: 24.07.2013

Słowa kluczowe:

- chłoniaki z obwodowych limfocytów T
- leczenie
- brentuximab vedotin
- romidepsin

Keywords:

- Peripheral T-cell lymphoma
- Therapy
- Brentuximab vedotin
- Romidepsin

## A B S T R A C T

Peripheral T-cell lymphomas (PTCL) are a heterogeneous group of relatively rare lymphoid malignancies. In Europe they account for approximately 15% of all lymphomas. Results of treatment of aggressive PTCL are poor and differ significantly from what has been achieved in recent years in the treatment of B-cell lymphomas. Currently, only patients with anaplastic large cell lymphoma ALK (+) have more than 50% chance of long-term survival. CHOP protocol should not be considered a standard of care, however, in the absence of alternatives it is used in clinical practice. Consolidation therapy with autologous haematopoietic stem cell transplantation (ASCT) improves response rate. This review summarizes treatment options for most common aggressive PTCL: anaplastic large cell lymphoma, angioimmunoblastic lymphoma, peripheral T-cell lymphoma NOS, NK/T-cell lymphoma, enteropathy associated lymphoma and hepatosplenic T-cell lymphoma.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Chłoniaki T-komórkowe (T-cell lymphomas; TCL) stanowią ok. 10–15% wszystkich chłoniaków niezrębnych. Największą zapadalność na ten rodzaj nowotworu odnotowuje się w Azji. Ponad połowa spośród chłoniaków z obwodowych limfocytów T rozpoznawanych w naszej szerokości geograficznej to chłoniak z obwodowych limfocytów T nieokreślony oraz chłoniaki anaplastyczne. Według klasyfikacji WHO, dzielą się one na wywodzące się z prekursorowych komórek T, np. chłoniak limfoblastyczny T, oraz na pochodzące się z dojrzałych limfocytów T określane jako chłoniaki z obwodowych limfocytów T (*peripheral T-cell lymphomas*; PTCL). Przedmiotem niniejszego opracowania są agresywne PTCL: chłoniak

anaplastyczny z dużych komórek (ALCL), chłoniak angioimmunoblastyczny, PTCL-NOS, pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typ nosowy, chłoniak wątrobowo-śledzionowy z komórek T, chłoniak z komórek T związany z enteropatią.

Histologiczne rozpoznanie rozrostów T-komórkowych jest trudniejsze niż chłoniaków B-komórkowych. Właściwa diagnoza chłoniaka T-komórkowego wymaga doświadczonego histopatologa. Mimo stosowania immunofenotypowania, zgodność histopatologów w rozpoznawaniu PTCL waha się od 97% dla chłoniaka anaplastycznego ALK(+), poprzez 75% dla PTCL-NOS i jedynie 72% dla chłoniaka wątrobowo-śledzionowego [1, 2].

\* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku UM, ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, Polska. Tel.: +48 71 78 42 754.

Adres email: [tomasz.wrobel@umed.wroc.pl](mailto:tomasz.wrobel@umed.wroc.pl).

W ocenie zaawansowania klinicznego używa się klasyfikacji Ann Arbor. U chorych z PTCL (za wyjątkiem ALCL) częściej niż w przypadkach DLBCL chorobę rozpoznaje się w stadiach zaawansowanych III lub IV. Badania dodatkowe oraz diagnostyka obrazowa stosowane w ocenie zaawansowania PTCL nie różnią się od tych używanych w chłoniakach B-komórkowych. Rola pozytonowej emisyjnej tomografii (PET) w ocenie zaawansowania PTCL pozostaje przedmiotem kontrowersji. Zwykle SUV max (*Standardized Uptake Value*) w PTCL jest niższy niż w agresywnych chłoniakach B-komórkowych, ponadto wychwytywanie 17-FDG (deoksyglukoza znakowana izotopem  $^{18}\text{F}$ ) może być niski w lokalizacjach pozawęzłowych [3].

## Czynniki prognostyczne

Najczęściej stosowany w praktyce klinicznej jest międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (*International Prognostic Index*; IPI) opracowany dla chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL). Podobnie jak w DLBCL, różnicuje on dobre poszczególne grupy rokownicze chorych na chłoniaki T-komórkowe. Jednak przeżycie w poszczególnych podgrupach u chorych na PTCL jest niższe niż w DLBCL. W 2004 r. Gallamini i wsp. zaproponowali model prognostyczny określony jako *PTCL prognostic index* (PIT). W modelu tym, podobnie jak w IPI, potwierdzono rokownicze znaczenie takich parametrów, jak wiek, stan sprawności oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej, natomiast w odróżnieniu od IPI zajęcie szpiku miało większą siłę prognostyczną niż zaawansowane stadium i liczba lokalizacji pozawęzłowych. Modyfikacją wskaźnika PIT jest model prognostyczny mPIT, w którym zamiast zajęcia szpiku bierze się pod uwagę wskaźnik proliferacji Ki-67  $\geq 80\%$  [3, 4].

## Leczenie

Podobnie jak w innych chłoniakach agresywnych, w terapii PTCL stosuje się polichemioterapię, np. CHOP. Wyniki leczenia są gorsze niż w chłoniakach B-komórkowych, a 5-letnie przeżycia wahają się 25–45% [5]. Podejmowane są próby modyfikacji chemioterapii CHOP poprzez zwiększanie dawek leków, dodanie etopozydu lub gemcytabiny oraz wykorzystanie megachemioterapii wspomaganą ASCT w konsolidacji. U wielu pacjentów dochodzi jednak do progresji choroby przed wdrożeniem procedury transplantacyjnej. Nowym preparatem wykazującym aktywność w chłoniakach T-komórkowych jest pralatreksat, który w postaciach nawrotowych/opornych pozwala na uzyskanie niemal 30% odpowiedzi klinicznych. Duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anty-CD30 (brentuximab vedotin) oraz inhibitorów deacetylazy histonowej.

## Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (*anaplastic large cell lymphoma; ALCL*)

Jest chłoniakiem T-komórkowym, który stanowi ok. 3% wszystkich chłoniaków niezmiernych. Według klasyfikacji

WHO, chłoniaki anaplastyczne z dużych komórek: ALK(+) i ALK(-), stanowią odrębne jednostki patomorfologiczne [1]. W obrazie morfologicznym obserwuje się nacieki złożone z dużych komórek o obfitej cytoplazmie i pleomorficznym jądrze, często w kształcie podkowy. Cechą różnicującą jest obecność translokacji t(2;5)(p23;q35) powodująca fuzję genu ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) i genu nukleofozminy NPM z ekspresją białka ALK. Często wymaga różnicowania z innymi chłoniakami CD30+, szczególnie z chłoniakiem Hodgkina.

60–85% przypadków to chłoniaki anaplastyczne ALK(+) rozpoznawane głównie u młodych mężczyzn (mediana wieku 34 lata). Chłoniaki anaplastyczne ALK(-) dotyczą przeważnie starszych pacjentów (mediana wieku 58 lat). Choroba zwykle przebiega z zajęciem węzłów chłonnych, choć może dojść do nacieków pozawęzłowych. Odsetek 5-letnich przeżyć w chłoniaku ALK(+) sięga 70%. Wyniki leczenia są gorsze w przypadkach ALK ujemnych (5-letnie przeżycie 49%), co może być związane ze starszym wiekiem chorych.

U osób dorosłych w terapii ALCL najczęściej są stosowane programy chemioterapii analogiczne jak w agresywnych chłoniakach B-komórkowych: CHOP, HyperCVAD, EPOCH. Według badaczy niemieckich, u chorych poniżej 60. r. z ALCL, ale także z PTCL NOS i angioimmunoblastycznym obserwuje się korzystny efekt skojarzenia CHOP z etopozydem. U chorych powyżej 60. r. CHOP-21 pozostaje niesatysfakcjonującym standardem postępowania [2, 6, 7]. Leczenie postaci nawrotowych i opornych chłoniaka anaplastycznego jest trudne. Jednym z nielicznych leków wykazujących aktywność w takich sytuacjach jest pralatreksat, który pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 35% chorych [8]. U młodszych pacjentów podejmowane są próby allotransplantacji.

Antygen CD30 należy do rodziny receptorów czynnika martwicy guza (TNF), a jego funkcja nie jest do końca poznana. Uważa się, że bierze on udział w aktywacji czynnika jądrowego  $\kappa\text{B}$  (NF $\kappa\text{B}$ ). Ekspresja antygeny CD30 jest niska na zdrowych komórkach i pojawia się zwykle na aktywowanych przez infekcję wirusową limfocytach B i T, natomiast jest ona bardzo wysoka na komórkach nowotworowych ALCL. Stąd też antygen CD30 stanowi dobry cel dla przeciwciał monoklonalnych. Brentuximab vedotin (Adcetris, SGN-35) jest obiecującym przeciwciałem chimerowym antyCD30, powiązanym kowalencyjnie z inhibitorem mikrotubuli auristatyną E jednonometrylaną, stosowanym w leczeniu HL i chłoniaków T-komórkowych CD30(+). Mechanizm przeciwnowotworowego działania brentuximabu nie jest do końca poznany. Przeciwciało po związaniu z komórką CD30(+) ulega internalizacji, co prowadzi do zahamowania cyklu komórkowego. Następnie zaś niewielkie ilości auristatyny przedostają się do mikrośrodowiska i wywierają efekt cytotoksyczny na okoliczne komórki. Skuteczność brentuximabu zarówno w postaciach nawrotowych/opornych chłoniaka Hodgkina, jak i ALCL, została potwierdzona w dwóch badaniach II fazy. W badaniu dotyczącym chłoniaka anaplastycznego lek podano u 58 chorych z nawrotową/oporną postacią choroby. Mediana wieku chorych to 52 lata (14–76), a mediana poprzednich linii leczenia wynosiła 2 lata. Większość chorych (72%) stanowili pacjenci ALK(-). Ogólny odsetek odpowiedzi po brentuximabie wyniósł 86%, a CR 57%. Mediana czasu trwania odpowiedzi

wynosiła 12,6 miesiąca, nie osiągnięto natomiast mediany całkowitego przeżycia. Co istotne, możliwe jest także ponowne zastosowanie terapii u chorych, którzy uzyskali dobry efekt po brentuximabie [9].

Najistotniejsze działania niepożądane brentuximabu to neuropatia i cytopenia. Neuropatię obwodową, prawdopodobnie związaną z działaniem auristatyny, obserwowano u ok. 30% chorych. Ponadto pojawiły się pojedyncze doniesienia o zgonach w przebiegu postępującej wieloogniskowej encefalopatii związanej z reaktywacją wirusa JC u chorych otrzymujących brentuximab. Były to osoby, u których stosowano kilka wcześniejszych linii chemioterapii. Podejmowane są także próby stosowania tego leku w innych nowotworowych CD30(+), m.in. w chłoniakach skórnych czy chłoniakach z komórek NK.

Crizotinib – inhibitor kinazy tyrozynowej ALK był stosowany w nawrocie ALCL ALK(+) u dwóch pacjentów. W obu przypadkach preparat ten stosowany w monoterapii pozwolił na uzyskanie CR [10].

Wielu ekspertów jest zdania, że chorzy z ALCL wysokiego ryzyka (IPI  $\geq 2$ , ALK ujemny), po uzyskaniu przynajmniej PR po leczeniu I linii, powinni być poddani konsolidacji z ASCT. Ponadto ASCT oraz alloSCT u chorych młodszych stanowią opcje terapeutyczną w nawrotowych postaciach choroby [11, 12].

Należy także wspomnieć o niedawno opisanej postaci chłoniaka anaplastycznego u kobiet z wszczepionym implantem piersi. W takiej sytuacji niezbędnym elementem leczenia jest usunięcie implantu [13].

Chłoniak angioimmunoblastyczny z komórek T należy do najczęstszych PTCL rozpoznawanych w Europie. Występuje zwykle u pacjentów starszych (mediana wieku 65 lat), chorobie często towarzyszą objawy systemowe. Stadium III/IV w chwili diagnozy stwierdza u 80–90% chorych [2]. Leczenie oparte na protokole CHOP pozwala na uzyskanie 5-letniego przeżycia u 32% pacjentów. Ze względu na współistniejące zakażenie EBV podejmowane są próby zastosowania rituksimabu w zestawie R-CHOP, jednak bez wyraźnych korzyści klinicznych [14]. Obecnie powszechnie przyjętym postępowaniem w terapii chłoniaka angioimmunoblastycznego jest chemioterapia CHOP, a następnie konsolidacja remisji za pomocą ASCT. U chorych poddanych ASCT w pierwszej remisji 4-letni czas wolny od progresji wynosi 56%, u chorych w chemiowrażliwym nawrocie 30%, natomiast w przypadkach opornych jedynie 23%. U pacjentów starszych niekwalifikujących się do polichemioterapii można stosować cyklosporynę lub prednizon w monoterapii.

Allotransplantacja pozostaje opcją u młodszych chorych nawrotowych/opornych [15]. Opisywane są także przypadki skutecznego leczenia postaci nawrotowych za pomocą cyklosporyny, bevacizumabu oraz lenalidomidu. Ostatnio opublikowano wyniki badania BENTLY z zastosowaniem bendamustyny w terapii 60 chorych z nawrotową/oporną postacią PTCL (głównie chłoniaka angioimmunoblastycznego oraz PTCL NOS). U niemal wszystkich pacjentów choroba miała charakter rozsiany. Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 50%, w tym całkowitych remisji 28%. Czas trwania odpowiedzi wyniósł 3,5 miesiąca [3, 6, 16].

## **Chłoniak z obwodowych limfocytów T nieokreślony (peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified; PTCL NOS)**

Stanowi ok. 5–7% wszystkich chłoniaków i niemal połowę chłoniaków T-komórkowych. Występuje częściej u mężczyzn powyżej 60. rż. Choroba zwykle przebiega z zajęciem obwodowych węzłów chłonnych i jest rozpoznawana w zaawansowanych stadiach. Do najczęstszych lokalizacji pozawęzłowych należą skóra i przewód pokarmowy. W postaci rozsianej dochodzi do nacieków wątroby, śledziony i szpiku. W obrazie klinicznym stwierdza się nacieki złożone ze średnich lub dużych komórek limfoidalnych z fenotypem CD4+/CD8- i brakiem ekspresji CD7 i CD5 [2].

Podobnie jak w innych chłoniakach agresywnych, leczenie oparte jest na chemioterapii CHOP. Intensywne protokoły, np. ACVBP czy hyperCVAD lub zestawy zawierające gemcytabinę, nie wykazują istotnej przewagi nad CHOP. Według niektórych autorów, dodanie etopozydu do CHOP poprawia wyniki chemioterapii. Podejmowane są także próby kojarzenia CHOP z innymi cząsteczkami, takimi jak bortezomib, alemtuzumab, denileukin diftitoks (białko fuzyjne składające się z rekombinowanej interleukiny 2 i toksyny błonicznej). Megachemioterapia wspomagana ASCT jest zwykle stosowana jako konsolidacja remisji u chorych wysokiego ryzyka. Ponadto ASCT i alloSCT pozostają opcją terapeutyczną w postaciach nawrotowych/opornych [2, 6, 7, 11, 12].

U chorych w nawrocie stosowane są inhibitory deacetylazy histonowej (romidepsin) i pralatreksat. W badaniu PROPEL (Pralatrexate in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma) u 111 chorych (w większości PTCL NOS) z nawrotową/oporną postacią choroby, po średnio 3 liniach leczenia ogólny odsetek odpowiedzi po zastosowaniu pralatreksatu wyniósł 29% w tym 11% całkowitych remisji z medianą czasu odpowiedzi 10,1 miesiąca [8]. Natomiast romidepsin w podobnej populacji 45 pacjentów pozwolił na uzyskanie odpowiedzi u 38% chorych z medianą czasu trwania odpowiedzi 8,9 miesiąca [17].

## **Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typ nosowy**

Jest rzadkim chłoniakiem wywodzącym się głównie z komórek NK, choć niektóre przypadki mogą mieć fenotyp cytotoksycznych limfocytów T. Choroba jest związana z zakażeniem EBV. Zmiany zwykle są zlokalizowane w jamie nosowej, zatokach nosowych i nosogardle. Chłoniak ten może jednak występować także w innych lokalizacjach, takich jak skóra, tkanki miękkie, przewód pokarmowy, jądra. W przeciwieństwie do innych chłoniaków agresywnych leczenie postaci zlokalizowanych w tym podtypie powinno być oparte na radioterapii. Zwykle stosuje się także adjuwantową chemioterapię, jakkolwiek skuteczność takiego postępowania nie została udowodniona. Leczenie cytostyczne bywa stosowane jednocześnie z naświetlaniami lub

po ich zakończeniu. U chorych z IPI 0/1 5-letnie przeżycie wynosi 53%, natomiast rokowanie w postaciach rozszianych jest wybitnie niekorzystne, gdyż w przypadkach IPI 4/5 nie uzyskuje się przeżyć 5-letnich. Ostatnio pojawiło się doniesienie o skuteczności protokołu SMILE (dexametazon, metotreksat, ifosfamid, L-asparaginaza i etopozyd), który u 38 chorych z rozszianą, nawrotową bądź oporną postacią pozawęzłowego chłoniaka z komórek NK/T typu nosowego pozwolił na uzyskanie 45% całkowitych remisji i 55% rocznego przeżycia. Protokół ten wydaje się zatem najlepszą obecnie metodą leczenia postaci rozszianych, ale powinien być także brany pod uwagę jako chemioterapia adjuwantowa w postaciach zlokalizowanych [3, 6, 18].

### Chłoniak z komórek T związany z enteropatią (enteropathy associated T-cell lymphoma)

Jest agresywnym nowotworem związanym często z chorobą trzewną. Choroba zwykle dotyczy osób w 6. dekadzie życia, a do jej najczęstszych objawów zalicza się uporczywe bóle brzucha, anoreksję i zmęczenie. Powikłaniem może być perforacja jelit. Rokowanie jest niekorzystne, nawet u chorych z niskim IPI całkowite przeżycie 5-letnie wynosi 29%. U chorych w dobrym stanie biologicznym obiecujące wyniki uzyskano, stosując intensywną polichemioterapię zawierającą ifosfamid, winkrystynę, etopozyd i metotreksat z konsolidacją ASCT [2, 3, 6, 19].

### Chłoniak wątrobowo-śledzionowy z komórek T

Nowotwór należy do PTCL o wybitnie niekorzystnym rokowaniu, w którym nie obserwuje się przeżyć 5-letnich. Występuje on u młodych mężczyzn, a rozpoznanie jest trudne z uwagi na niejednoznaczny obraz kliniczny. Choroba przebiega z gorączką, hepatosplenomegalią i cytopenią bez limfadenopatii. Leczenie CHOP z konsolidacją ASCT przeważnie nie daje trwałych odpowiedzi. Istnieją pojedyncze doniesienia o skuteczności alemtuzumabu skojarzonego z kładrybiną, pentostatyną oraz allotransplantacji szpiku [2, 6].

Wyniki leczenia agresywnych PTCL są niezadowalające i znacznie odbiegają od osiągnięć, jakich dokonano w ostatnich latach w terapii chłoniaków B-komórkowych. Obecnie jedynie chorzy na ALCL ALK(+) mają ponad 50% szans na wyleczenie. Protokół CHOP z pewnością nie może być uznany za standard leczenia, jakkolwiek wobec braku alternatywy jest stosowany w praktyce klinicznej. Leczenie konsolidujące ASCT poprawia jakość odpowiedzi. Duże nadzieje na poprawę tych niekorzystnych danych budzą nowe leki, takie jak przeciwciała anty CD30: brentuximab vedotin, inhibitory deacetylazy histonowej: romidepsin, belinostat, inhibitor kinazy Aurora: alisertib oraz znane ze skuteczności w leczeniu innych nowotworów układu krwiotwórczego bortezomib, lenalidomid, dasatinib [20, 21].

### 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] Swerdlow SH. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer.; 2008.
- [2] Vose J, Armitage J, Weisenburger D, et al. International peripheral T-cell natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcome. *J Clin Oncol* 2008;26:4124-4139.
- [3] Dreyling M, 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;24:857-877.
- [4] Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (TCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004;103:2474-2479.
- [5] Abouyabis AN, Shenoy PJ, Flowers J, Lechowicz MJ. Response and survival rates in patients with peripheral T-cell lymphoma treated with anthracyclines-based regimens: a comprehensive meta-analysis. *Blood* 2007;110. Abstract 3452.
- [6] Foss F, Zinzani PL, Vose JM, et al. Peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2011;117:6756-6767.
- [7] Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010;116:3418-3425.
- [8] O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results From the Pivotal PROPEL Study. *J Clin Oncol* 2011;29:1182-1189.
- [9] Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30:2190-2196.
- [10] Gambacorti-Passerini C, Messa C, Pogliani EM. Crizotinib in Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2011;364:775-776.
- [11] Czyż A, Romejko-Jarosinska J, Helbig G, et al. Autologous stem cell transplantation as consolidation therapy for patients with peripheral T cell lymphoma in first remission: long-term outcome and risk factors analysis. *Ann Hematol* 2013;92:925-933.
- [12] d'Amore F, Relander T, Lauritzen GF, et al. Up-Front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol* 2012;30:3093-3099.
- [13] de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* 2008;300:2030-2035.

- [14] Delfau-Larue MH, de Leval L, Joly B, et al. Targeting intratumoral B cells with rituximab in addition to CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. A clinicobiological study of the GELA. *Haematologica* 2012;97:1594-1602.
- [15] 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;27:3951-3958.
- [16] Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *J Clin Oncol* 2013;31:104-110.
- [17] Piekarz RL, Frye R, Prince HS, et al. Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2011;117:5827-5834.
- [18] Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II Study of SMILE Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage IV, Relapsed, or Refractory Extranodal Natural Killer (NK)/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: The NK-Cell Tumor Study Group Study. *J Clin Oncol* 2011;29:4410-4416.
- [19] 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;115:3664-3670.
- [20] Dueck G, Chua N, Prasad A, et al. Interim report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide for T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2010;116:4541-4548.
- [21] Qi W, Spier C, Liu X, Agarwal A, et al. Alisertib (MLN8237) an investigational agent suppresses Aurora A and B activity, inhibits proliferation, promotes endo-reduplication and induces apoptosis in T-NHL cell lines supporting its importance in PTCL treatment. *Leuk Res* 2013;37:434-439.