

Zastosowanie brentuksymabu vedotin w trzeciej linii leczenia chorego na pierwotnie opornego układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek ALK(–)

Treatment efficacy with brentuximab vedotin
in the third-line therapy of primary refractory
systemic anaplastic large cell lymphoma ALK(–)

Beata Kania-Zembaczyńska

Oddział Onkologiczny i Hematoonkologiczny, Beskidzkie Centrum Onkologii — Szpital Miejski, Bielsko-Biała

Streszczenie

Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ALCL) należy do rzadkich nowotworów układu chłonnego, wywodzących się z dojrzałych limfocytów T. W większości przypadków postaci układowej ALCL (sALCL) zastosowanie standardowej chemioterapii pierwszoliniowej opartej na antracyklinach (schemat CHOP [doksorubicyna, winkrystyna, prednizon] lub CHOEP [doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon]) prowadzi do uzyskania odpowiedzi. Odległe wyniki leczenia zależą jednak od podtypu histologicznego oraz innych czynników rokowniczych. W przypadku postaci ALK(–) u 40–65% chorych stwierdza się nawrót choroby. Brentuksymab vedotin wykazuje skuteczność w postaci nawrotowej sALCL i pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 86% chorych, a u 57% — całkowitej remisji.

Słowa kluczowe: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, chemioterapia wysokodawkowana, brentuksymab vedotin

Hematologia 2019; 10, 2: 105–109

Abstract

Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) is rare hematological malignancy and subtype of mature T-cell lymphoma. Most patients with diagnosed systemic ALCL (sALCL) respond to common first-line chemotherapy based on anthracycline (CHOP [doxorubicin, vincristine, prednisone], or CHOEP [doxorubicin, vincristine, etoposide, prednisone]). Long-term treatment results depends on a subtype and other prognostic factors. About 40–65% patients with ALCL ALK(–) develop recurrent disease. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation improve outcome in this group of patients. Brentuximab vedotin has shown efficacy with relapsed sALCL and enable gaining objective responses in 86% of cases.

Key words: anaplastic large cell lymphoma, high-dose chemotherapy, brentuximab vedotin

Hematologia 2019; 10, 2: 105–109

Adres do korespondencji: Beata Kania-Zembaczyńska, Oddział Onkologiczny i Hematoonkologiczny, Beskidzkie Centrum Onkologii — Szpital Miejski, ul. Wyzwolenia 18, 43–382 Bielsko-Biała, e-mail: bzembaczynska@gmail.com

Wprowadzenie

Nowotwory z dojrzałych limfocytów T i NK stanowią 10% wszystkich chorób rozrostowych układu chłonnego, częstość zachorowań wynosi 1,5–2/100 tys. osób rocznie. Cechują je zróżnicowany przebieg kliniczny i obraz patomorfologiczny oraz stosunkowo częste lokalizacje pozawęzłowe.

Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ALCL, *anaplastic large cell lymphoma*) jest agresywnym chłoniakiem T-komórkowym (1% chłoniaków nie-Hodgkina i 10% chłoniaków T-komórkowych). W klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wyróżniono trzy podtypy — postać skórną ALCL (C-ALCL, *primary cutaneous ALCL*) oraz dwie układowe (sALCL, *systemic ALCL*): ALK(+) i ALK(-) [1–3].

Komórki ALCL często przypominają komórki Reed-Sternberga i Hodgkina, mogą również przypominać komórki czerniaka lub nowotworów nabłonkowych, co może stwarzać problemy diagnostyczne, jak w opisanym poniżej przypadku. Charakterystyczną cechą komórek ALCL jest błonowa ekspresja antygenu CD30+. Postaci sALCL ALK(+) oraz ALK(-) cechuje różne rokowanie, a także postępowanie terapeutyczne. Postać ALK(+) jest częściej rozpoznawana u młodszych chorych i cechuje się korzystniejszym rokowaniem niż postać ALK(-); odsetek przeżyć 5-letnich w tej grupie pacjentów wynosi od 70% do 90%, a w populacji chorych ALK(-) — 40–60% [1, 2, 4].

Standardem leczenia pierwszej linii są schematy oparte na antracyklinach (CHOP [cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon] lub CHOEP [cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon]). W przypadku postaci ALK(-) istnieją dodatkowo wskazania do konsolidacji leczenia wysokodawkowaną chemioterapią (HDC, *high-dose chemotherapy*) z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (HDT/ /auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) [1, 2, 4]. U chorych z postacią oporną lub nawrotową zastosowanie brentuksymabu vedotin (BV), dostępnego obecnie w Polsce w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u 86% chorych i może być leczeniem pomostowym do procedury auto-HSCT lub przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*).

W artykule przedstawiono przypadek 46-letniej chorej z pierwotnie opornym ALCL ALK(-) skutecznie leczonej BV.

Opis przypadku

Chora w wieku 46 lat zgłosiła się do poradni chirurgii onkologicznej w listopadzie 2015 roku z powodu niegojących się od kilku miesięcy dwóch owrzodzeń w obrębie skóry tylnej powierzchni lewego uda (zmiana o wymiarach 8 cm × 4 cm i 2 cm × 1,5 cm), nacieku na jego przyśrodkowej powierzchni i powiększenia węzłów chłonnych pachwinowych po lewej stronie (średnica 2 cm). Pobrano wówczas wycinek z owrzodzenia; na podstawie badania histopatologicznego nie stwierdzono obecności utkania nowotworu złośliwego. W rozmazie cytologicznym materiału uzyskanego w trakcie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) węzła chłonnego pachwinowego stwierdzono jednak liczne komórki nowotworu nienabłonkowego z cechami atypii komórkowej. Obraz mikroskopowy przemawiał przede wszystkim za rozpoznaniem czerniaka złośliwego (amelanotycznego).

W styczniu 2016 roku pobrano kolejny wycinek z owrzodzenia lewego uda. Na podstawie badania histopatologicznego wstępnie rozpoznano *Carcinoma planoepitheliale keratodes partim leve differentiatum exulceratum* G3. Diagnostykę onkologiczną poszerzono o biopsję chirurgiczną lewego węzła chłonnego pachwinowego. Wycięto także owrzodzenie skóry z przyśrodkowej powierzchni lewego uda i pobrano wycinek z brzegu owrzodzenia skóry tylnej powierzchni lewego uda. Na podstawie obrazu klinicznego oraz przeprowadzonych badań histopatologicznych ustalono rozpoznanie ALK(-). W badaniu immunohistochemicznym opisano ekspresję CD30(+), LCA(+), CD43(+). Odczyn z CD3, CD20, CD79a, ALK, CK AE1/AE3, natomiast nie stwierdzono ekspresji S-100 i HMB-45. Komórki chłoniaka cechowały się wysoką aktywnością proliferacyjną — odczyn z Ki-67 był dodatni w około 50% komórek. Badanie konsultacyjne preparatów z wycinka pobranego w styczniu 2016 roku również potwierdziło rozpoznanie ALCL. W badaniu histopatologicznym szpiku opisano ogniskowy naciek z małych limfocytów o fenotypie CD3(+) i CD30(-) stanowiący około 10% komórek.

Nie stwierdzono istotnych odchyień od normy w badaniach biochemicznych ani w badaniu echokardiograficznym (frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 60%).

W badaniu przedmiotowym uwagę zwracały płaskie owrzodzenia w obrębie tylnej powierzchni lewego uda o wielkości 12 × 10 cm oraz 8 × 6 cm. W prawej pachwinie stwierdzono powiększony węzeł chłonny o średnicy 3 cm. W badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron*

emission tomography)/tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) uwidoczniło powiększoną macicę z niejednorodnym zwiększonym metabolizmem glukozy (SUV [*standardized uptake value*] 8,7), wzmożony metabolizm w topografii lewego jajnika (SUV 6,9) oraz powiększone węzły chłonne biodrowe wspólne lewe o wymiarach 9 × 17 mm, zewnętrzne lewe o wymiarach 24 × 13 mm i pachwinowe lewe o wymiarach 15 × 26 mm o cechach rozrostu nowotworowego. W obrębie skóry tylna-bocznej powierzchni lewego uda (w miejscu badanego owrzodzenia skóry) odnotowano wzmożony metabolizm glukozy (SUV 11,2).

Chorą konsultowano ginekologicznie. W ultrasonografii (USG) przezpochwowej opisano 77-milimetrowy mięśniak macicy, który opisywano we wcześniejszych badaniach. Chora została zakwalifikowana do jego operacyjnego usunięcia w trybie planowym.

Na podstawie przeprowadzonych badań dodatkowych oraz obrazu klinicznego ustalono stopień zaawansowania chłoniaka jako IVA, 1/5 według Międzynarodowego Wskaźnika Progностycznego (IPI, *International Prognostic Index*).

Przed rozpoczęciem leczenia chorą konsultowano w poradni transplantacyjnej i zakwalifikowano do leczenia konsolidującego za pomocą HDT/ /auto-HSCT po uzyskaniu odpowiedzi na pierwszą linię leczenia. Zdecydowano także o rozpoczęciu chemioterapii indukującej według schematu CHOEP. W trakcie terapii (w terminie podania 2. cyklu leczenia) u chorej wystąpiły zaburzenia nastroju i urojenia prześladowcze. W związku z tym, w czasie pobytu chorej na oddziale onkologicznym, przeprowadzono konsultację psychiatryczną i rozpoznano zaburzenia psychotyczne. Włączono risperidon. Z powodu braku poprawy klinicznej chorą skierowano do leczenia na oddział psychiatrii. W wywiadzie zebrany od rodziny ustalono, że epizody zaburzeń psychotycznych występowały w przeszłości, ale były leczone niesystematycznie. Wykonano również CT głowy w celu wykluczenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu chłoniaka. Rozpoczęto także intensywne leczenie psychiatryczne, jednak bez większego efektu (mimo terapii były obecne objawy wytwórcze i pobudzenie psychoruchowe). W związku z powyższym zdecydowano o kontynuacji chemioterapii w oparciu o schemat CHOP na oddziale dziennym.

Chora otrzymała łącznie 1 cykl chemioterapii według schematu CHOEP i 4 cykle według schematu CHOP. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano całkowitą remisję (CR) zmiany naciekowej na tylnej powierzchni uda oraz częściową

remisję (PR, *partial remission*) pozostałych zmian skórnych i stabilizację choroby (SD, *stable disease*) w zakresie węzłów chłonnych pachwinowych. W kontrolnych badaniach obrazowych, wykonanych miesiąc po zakończonym leczeniu, opisano progresję zmian węzłowych w pachwinach. Fizykalnie stwierdzono zmianę naciekową w obrębie lewej pachwiny z przetoką w zakresie węzłów chłonnych oraz zmiany naciekowe skóry i tkanki podskórnej podbrzusza.

Chorą zakwalifikowano do chemioterapii drugolinowej w oparciu o schemat ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna). Otrzymała 1 cykl leczenia. W terminie 2. cyklu stwierdzono maszyną progresję zmian naciekowych skóry i tkanki podskórnej podbrzusza, okolicy pachwin, oraz naciek wargi sromowej większej po prawej stronie. W związku z powyższym przeprowadzono paliatywną radioterapię miednicy do Dc dawką 30 Gy/g oraz lewego uda do Dc dawką 10 Gy/g. Leczenie było powikłane odczynem skórny 2. stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). W wyniku napromieniania uzyskano PR zmian naciekowych skóry i tkanki podskórnej oraz zmian węzłowych.

Miesiąc później chorą przyjęto w trybie pilnym na oddział onkologiczny z powodu progresji choroby z towarzyszącymi objawami ogólnymi (gorączka, poty nocne). W badaniu przedmiotowym stwierdzono nacieki w obrębie skóry podbrzusza oraz liczne owrzodzenia o średnicy do 5 cm (zmiany dochodziły do wżgórka łonowego i przechodziły na lewy pośladek), nacieki wielkości 4 cm na prawej wardze sromowej większej oraz płaski nacieki wielkości 6 cm pokryty w większości strupem na przyśrodkowej powierzchni lewego uda. Węzły chłonne pachwinowe były powiększone, a ich wielkość była trudna do oceny z powodu towarzyszącego nacieku skóry i tkanki podskórnej. W wykonanym wówczas badaniu CT opisano progresję w zakresie węzłów chłonnych pachwinowych i zaotrzewnowych oraz zastój w lewej nerce.

Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia trzeciej linii opartego na BV w ramach programu lekowego NFZ, jako leczenia pomostowego do allo-HSCT. Jednocześnie podjęto działania w kierunku identyfikacji potencjalnych dawców. Chora otrzymała łącznie 12 podań BV.

Po 2 cyklach leczenia uzyskano zmniejszenie dolegliwości bólowych do 2 pkt. we wzrokowo-analogowej skali oceny bólu (VAS, *Visual Analogue Scale*), ustąpienie objawów ogólnych, regresję 80% nacieków skóry i całkowitą regresję nacieku wargi sromowej. W wykonanych po 2. cyklu leczenia

kontrolnych badaniach obrazowych opisano regresję zmian węzłowych w obrębie jamy brzusznej i pachwin oraz zmian naciekowych powłok brzusznych — uzyskano częściową regresję zmian według kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Chorej zaproponowano eskalację leczenia poprzez dołączenie do BV bendamustyny, na które chora nie wyraziła zgody w obawie przed toksycznością chemioterapii.

W wyniku terapii uzyskano całkowitą regresję nacieków skóry i węzłów chłonnych, potwierdzoną w badaniu CT wykonanym po 8. cyklu leczenia. W trakcie terapii odnotowano powikłania hematologiczne — neutropenię 2. stopnia według CTCAE oraz niehematologiczne: zakrzepicę lewej żyły podkolanowej z obrzękiem limfatycznym kończyny (w leczeniu stosowano heparyny drobnocząsteczkowe w dawce terapeutycznej), polineuropatię. Po 11. podaniu BV z powodu polineuropatii 2. stopnia według CTCAE odroczone podanie 12. dawki leku, po zmniejszeniu nasilenia neurotoksyczności do 1. stopnia według CTCAE dawkę BV zmniejszono zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, mimo to po 12. podaniu leku wystąpiła polineuropatia 3. stopnia według CTCAE, z powodu której przerwano leczenie. Zastosowano leczenie objawowe: duloksetynę w dawce dobowej 60 mg, pregabalinę w dawce 400 mg/dobę, oksykodon w dawce 10 mg/dobę, uzyskując niewielką poprawę. Wśród dwójki rodzeństwa chorej nie udało się zidentyfikować w pełni zgodnego dawcy, w związku z czym wszczęto procedurę doboru dawcy niespokrewnionego. Po zakończeniu leczenia BV pacjentka pozostawała pod obserwacją poradni onkologicznej, neurologicznej i poradni leczenia bólu; po 5 miesiącach od zakończenia terapii przeprowadzono allo-HSCT od haploidentycznego dawcy rodzinnego.

Pacjentka pozostaje pod kontrolą poradni transplantacyjnej, bez nawrotu. W badaniu CT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy wykonanym po 11 miesiącach od allo-HSCT stwierdzono utrzymanie się CR choroby. Po leczeniu utrzymuje się przetrwała neuropatia czuciowa 2. stopnia według CTCAE.

Omówienie

U chorych na opornego/nawrotowego chłoniaka ALCL ALK(-) z chemiowrażliwością leczeniem z wyboru jest wysokodawkowana chemioterapia wspomagana auto-HSCT [1, 2, 5]. W badaniu *Centre for International Blood and Bone Marrow Transplant Research* HD/auto-HSCT przeprowadzono

w grupie 61 chorych na opornego/nawrotowego ALCL. Odsetek 3-letnich przeżyć bez progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) wynosił 50%, a odsetek 3-letnich przeżyć całkowitych (OS, *overall survival*) — 65% [6]. Opisano również wiele innych badań retrospektywnych, w których oceniano skuteczność HDT/auto-HSCT u chorych na opornego/nawrotowego ALCL. Potwierdzono w nich zwiększenie odsetka 3-letnich i 5-letnich PFS z 25% do 75 % [7]. Inne wnioski płyną jednak z badania przeprowadzonego w grupie 16 chorych z postacią oporną/nawrotową ALCL ALK(-), ponieważ mediana PFS w tej grupie chorych wynosiła jedynie 12 tygodni. U podłoża tego typu rozbieżności może leżeć fakt, że do wcześniejszych badań włączano chorych CD30+ lub z bardzo wczesnym nawrotem choroby [8].

Mniej jest badań dotyczących efektów terapii konsolidującej remisję opartej na allo-HSCT w grupie chorych na ALCL, ponieważ większość danych dotyczy chorych na chłoniaka z obwodowych komórek T (PTCL *T-cell lymphoma, not otherwise specified*) bez wyodrębnienia podtypu ALCL [3].

W przypadku chorych na nawrotowego/opornego ALCL niekwalifikujących się do HDT/auto-HSCT lub po niepowodzeniu drugiej linii chemioterapii ratunkowej wyniki leczenia były niesatysfakcjonujące z medianą OS i PFS odpowiednio 3,0 i 1,8 miesiąca [9]. Nadzieję na poprawę wyników terapii w grupie chorych o złym rokowaniu stwarza wprowadzenie nowych leków [10–12]. Brentuksymab vedotin jest koniugatem przeciwciała skierowanego przeciwko CD30 i aurystatyny E, leku cytotoksycznego inhibitora mikrotubuli. W badaniu klinicznym II fazy przeprowadzonym w grupie chorych z nawrotowym/opornym ALCL (42 ALK-, 16 ALK+), w którym oceniano zastosowanie BV w monoterapii, całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) wynosił 86%, a odsetek CR — 57%. Mediana PFS wynosiła 13,3 miesiąca, a w grupie chorych, która uzyskała CR — 14,6 miesiąca [12]. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w trakcie terapii BV należała polineuropatia czuciowa, którą stwierdzono u 41% chorych, w tym u 12% w 3. stopniu według CTCAE. Mediana 3-letnich PFS w grupie chorych, którzy uzyskali CR, wynosiła 26,3 miesiąca, a 16 (47%) z 34 badanych w momencie oceny nadal pozostawało w remisji. Mediana PFS w grupie chorych, u których przeprowadzono HDT/auto-HSCT lub allo-HSCT, nie została osiągnięta, a w przypadku badanych niepoddanych konsolidacji opartej na tych procedurach wynosiła 18,4 miesiąca [13]. Odsetek

5-letnich PFS wynosił 57%, a 5-letnich OS — 79% w grupie chorych, którzy uzyskali CR [14]. Na podstawie badania Pro i wsp. [13] w 2012 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) oraz Europejska Agencja Leków (EMA, *European, Medicine Agency*) zarejestrowały BV do leczenia postaci opornych/nawrotowych sALCL.

Wnioski

Opisany przypadek ilustruje skuteczność leczenia opartego na BV u chorej z pierwotnie opornym układowym ALCL ALK(-). W wyniku tego typu terapii możliwe jest uzyskanie trwałych remisji przy akceptowalnej i, w większości przypadków odwracalnej, toksyczności. Lek ten podawany w monoterapii w dawce 1,8 mg/kg mc. co 3 tygodnie pozwala uzyskać 86% ORR (57% CR). Polineuropatia obwodowa występuje u około 57% leczonych, jednak w ciągu 2 lat od zakończenia leczenia jej objawy ulegają wycofaniu aż u 67% chorych, a u 24% — regresji.

Piśmiennictwo

1. Warzocha K. 6.15. Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK. W: Robak T, Warzocha K. red. *Hematologia*. Via Medica, Gdańsk 2016: 1005–1024.
2. Warzocha K. Rozdział 68. Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK. W: Krzakowski M., Warzocha K. red. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013*. Wydanie 3. Via Medica, Gdańsk 2013: 1348–1367.
3. Haggood G, Savage KJ. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2015; 126(1): 17–25, doi: [10.1182/blood-2014-10-567461](https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-567461), indexed in Pubmed: [25869285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25869285/).
4. Vu K, Ai W. Update on the treatment of anaplastic large cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018; 13(2): 135–141, doi: [10.1007/s11899-018-0436-z](https://doi.org/10.1007/s11899-018-0436-z), indexed in Pubmed: [29516333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29516333/).
5. 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(5): 443–450, doi: [10.1038/sj.bmt.1705752](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705752), indexed in Pubmed: [17589529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17589529/).
6. 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(25): 3100–3109, doi: [10.1200/JCO.2012.46.0188](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.0188), indexed in Pubmed: [23897963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23897963/).
7. Gkotzamanidou M, Papadimitriou CA. Peripheral T-cell lymphoma: the role of hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014; 89(2): 248–261, doi: [10.1016/j.critrevonc.2013.08.016](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.08.016), indexed in Pubmed: [24075060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24075060/).
8. Zamkoff KW, Matulis MD, Mehta AC, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplant does not result in long-term disease-free survival in patients with recurrent chemotherapy-sensitive ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33(6): 635–638, doi: [10.1038/sj.bmt.1704392](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704392), indexed in Pubmed: [15004538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15004538/).
9. Mercadal S, Briones J, Xicoy B, et al. Grup per l'Estudi dels Limfomes de Catalunya I Balears (GELCAB). Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2008; 19(5): 958–963, doi: [10.1093/annonc/mdn022](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn022), indexed in Pubmed: [18303032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18303032/).
10. 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(18): 3418–3425, doi: [10.1182/blood-2010-02-270785](https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270785), indexed in Pubmed: [20660290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20660290/).
11. Forero-Torres A, Leonard JP, Younes A, et al. A phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2009; 146(2): 171–179, doi: [10.1111/j.1365-2141.2009.07740.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07740.x), indexed in Pubmed: [19466965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19466965/).
12. O'Connor OA, Horwitz S, Hamlin P, et al. Phase II-I-II study of two different doses and schedules of pralatrexate, a high-affinity substrate for the reduced folate carrier, in patients with relapsed or refractory lymphoma reveals marked activity in T-cell malignancies. *J Clin Oncol*. 2009; 27(26): 4357–4364, doi: [10.1200/JCO.2008.20.8470](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.8470), indexed in Pubmed: [19652067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19652067/).
13. 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(18): 2190–2196, doi: [10.1200/JCO.2011.38.0402](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0402), indexed in Pubmed: [22614995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22614995/).
14. 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(25): 2709–2717, doi: [10.1182/blood-2017-05-780049](https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-780049).