

Успешное применение брентуксимаба ведотина в терапии прогрессии периферической Т-клеточной лимфомы неспецифицированной у пожилой пациентки

Л.Г. Горенкова, С.К. Кравченко, Е.Е. Клебанова, К.И. Данишян, М.А. Силаев, А.М. Ковригина,
Н.В. Рыжикова, Н.И. Скидан, М.А. Цейтлина, В.Г. Савченко

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

Контакты: Лилия Гамилевна Горенкова l.aitova@mail.ru

Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная – редко встречающаяся подгруппа лимфом. Заболевание обнаруживается преимущественно у лиц старшей возрастной группы, нередко с экстранодальной локализацией, в том числе на коже и в мягких тканях. Для верификации диагноза необходимо выполнение гистологического и иммуногистохимического исследования, по данным которого, помимо экспрессии других Т-клеточных антигенов (CD2, CD4, CD5, CD7), наблюдается экспрессия активационного антигена CD30 в различных соотношениях (не менее 10 %, не более 80 %). В выборе режима индукции у лиц старшей возрастной группы при отягощенном кардиальном анамнезе предпочтительны неантрациклинсодержащие курсы химиотерапии. Однако, несмотря на их невысокую интенсивность, лечение пожилых пациентов сопряжено с высоким риском развития осложнений. Применение новых препаратов (моноклональные антитела, эпигенетические агенты) в сочетании с полихимиотерапией открывает возможность успешного лечения, в том числе для пациентов старше 65 лет, и является перспективным для изучения направлением.

В приведенном клиническом случае терапии периферической Т-клеточной лимфомы неспецифицированной отмечалось первично-рефрактерное течение заболевания. Значимый клинический ответ (полная ремиссия) был получен в результате таргетной терапии препаратом брентуксимабом ведотином, содержащим CD30 – моноклональное антитело и новое антимиотическое соединение – монометилауристатин Е, и при этом без постхимиотерапевтических осложнений.

При развитии неоднозначной ситуации (увеличение размеров одного из опухолевых очагов при регрессии других, присутствие признаков инфекции – гиперемии, перифокального отека, распространения зоны некроза) необходима гистологическая верификация для подтверждения прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: периферическая Т-клеточная лимфома, лечение пожилых пациентов, рефрактерное течение, брентуксимаб ведотин, полная ремиссия

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-23-29

Successful use of brentuximab vedotin in the treatment of progressive peripheral unspecified T-cell lymphoma in an elderly female patient

L.G. Gorenkova, S.K. Kravchenko, E.E. Klebanova, K.I. Danishyan, M.A. Silaev, A.M. Kovrigina,
N.V. Rizikova, N.I. Skidan, M.A. Ceitlina, V.G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia

Peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified (PTCL-NOS) is a rare subgroup of lymphomas. This disease is predominantly found in older people and often has extranodal involvement including skin and soft tissues. To verify the diagnosis, it is necessary to perform histological and immunohistochemical tests, which show the expression of CD30 activation antigen in different proportions (less than 10 %, not more than 80 %) in addition to the expression of other T-cell antigens (CD2, CD4, CD5, CD7). When choosing the induction regimen in older people with relevant cardiac history, it is preferable to use non-anthracycline-containing chemotherapy courses. However, despite the low intensity of such regimens, treatment of elderly patients is associated with high risk of side effects. Using new drugs (monoclonal antibodies, epigenetic agents) in combination with polychemotherapy is a promising direction opening a possibility of successful management for all patients including those older than 65 years.

In the described clinical case of PTCL-NOS, the patient had primary refractory disease. Significant clinical response (complete remission) was achieved as a result of targeted therapy with brentuximab vedotin containing anti-CD30 chimeric antibody conjugated to a microtubule-disrupting agent (monomethyl auristatin E) without toxicity and any infections.

In case of ambiguous situation (an increase in the size of one of the tumor sites with regression of others, signs of infection – hyperemia, perifocal edema, the spread of the necrosis zone), histological verification is necessary to confirm the disease progression.

Key words: peripheral T-cell lymphoma, treatment of elderly patients, refractory disease, brentuximab vedotin, complete remission

Введение

Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная — это гетерогенная группа зрелых Т-клеточных лимфом, которые по своим гистологическим и иммунофенотипическим особенностям невозможно классифицировать как другие нозологические подгруппы, и, таким образом, является диагнозом исключения. Среди общей группы нодальных Т-клеточных лимфо-пролиферативных заболеваний частота ее встречаемости составляет около 30–40 %, что соответствует примерно 1–1,5 случая заболевания на миллион населения в год [1–3].

Для данной лимфомы, которая чаще встречается у лиц старшей возрастной группы (медиана возраста — 60 лет), характерна высокая частота экстра nodальных поражений, в том числе кожи [4–6]. У нее, как и у других Т-клеточных лимфом, отмечается агрессивное клиническое течение — около 2/3 больных на момент верификации диагноза относятся к группе промежуточно-высокого или высокого риска по международному прогностическому индексу.

Для верификации диагноза необходимо проведение гистологического исследования, при котором выявляется диффузный рост опухолевого субстрата с плеоморфным составом (атипичные клетки могут быть как мелкого, среднего, так и крупного размера). Иммунофенотип периферической Т-клеточной лимфомы неспецифицированной вариабелен: чаще это CD4-позитивные опухоли; если клетки экспрессируют CD8 (около 15–40 % случаев), то характерен цитотоксический иммунофенотип [7]; встречаются и двойные, как негативные (CD4⁻CD8⁻), так и позитивные (CD4⁺CD8⁺), варианты. Среди других Т-клеточных маркеров на опухолевых клетках чаще экспрессированы CD5, CD7, реже CD2, CD3. Лимфома чаще клональна по β-цепи Т-клеточного рецептора. Экспрессия активационного антигена CD30 характерна для данной нозологической группы и представлена в разных пропорциональных соотношениях — от низкой (менее 10 %) до высокой (менее 80 %) [8].

Полное геномное секвенирование не выявило значимых мутаций, а также специфических цитогенетических нарушений для периферической Т-клеточной лимфомы неспецифицированной, для которой характерно комплексное нарушение кариотипа [9].

При выборе терапии индукции используют антрациклинсодержащие режимы — СНОР (циклофосфамид, гидроксиданорубицин, онковин, преднизон)/СНОЕР (то же с добавлением этопозида). Согласно рекомендациям Национальной онкологической сети США 2017 г. (National Comprehensive Cancer Network, NCCN; <https://education.nccn.org/node/80362>) и Российским клиническим рекомендациям [10] применяют следующую тактику: при развитии общего ответа у молодых сохраненных пациентов проводят консолидацию высокодозной химиотерапией (ХТ) и трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови. В том случае, когда

трансплантацию выполнить невозможно, назначают поддерживающую терапию, предлагают участие в клинических исследованиях либо наблюдение (согласно рекомендациям NCCN Guidelines Version 2.2017) [10]. Схожая терапевтическая тактика применима при прогрессировании и / или рецидиве заболевания:

- пациентам моложе 60 лет при сохранении химиочувствительности опухоли в терапии 2-й линии по программам DHAP (дексаметазон, цитозар, цисплатин)/ICE (вепезид, ифосфамид, карбоплатин)/GemOx (гемцитабин, оксалиплатин) рекомендовано проведение трансплантации аллогенного костного мозга;

- пациентам старшей возрастной группы и / или при отягощенном соматическом статусе проводят различные программы с включением гемцитабина, при отсутствии же общего ответа — паллиативную терапию или включают их в различные клинические исследования [11–13].

В терапии индукции (курсы по программам СНОР/СНОЕР) можно добиться не более 30 % бессобытийной выживаемости (БСВ) [1, 14, 15]. По данным многоцентровых рандомизированных исследований, проведение любых высокодозных курсов ХТ не приводит к увеличению БСВ, снижая при этом медиану общей выживаемости (ОВ) за счет увеличения токсического эффекта [16–18].

Новым и перспективным направлением для повышения эффективности лечения, открывающим также новые горизонты в терапии пожилых пациентов, является добавление к антрациклинсодержащим режимам моноклональных антител и / или новых эпигенетических препаратов, зарегистрированных в качестве потенциально эффективных для лечения Т-клеточных лимфом (ромидепсин, белинонат, пралатрексат, алисертиб) [19–21].

Согласно опубликованным результатам проспективного рандомизированного исследования с включением 116 пожилых пациентов (возраст 61–80 лет) по сравнительной эффективности курсов ХТ по программам СНОР и СНОР+ алемтузумаб (моноклональное анти-CD52 антитело) при сравнимой БСВ 29 и 26 % соответственно, получено снижение ОВ (56 и 38 % соответственно), что свидетельствует о высокой токсичности алемтузумаба без повышения эффективности комбинированной терапии [22].

Брентуксимаб ведотин (анти-CD30-моноклональное антитело, конъюгированное с монометилауристатином E) зарегистрирован на территории Российской Федерации в феврале 2016 г. Препарат впервые показал высокую эффективность в терапии рецидивов и / или рефрактерных форм анапластической крупноклеточной лимфомы. В настоящее время область его применения значимо расширяется. На сайте Международного реестра клинических исследований Национального института здоровья США (www.clinicaltrials.gov) уже более 39 исследований. Эффективность брентуксимаба ведотина оценивается:

– как в монотерапии всех CD30⁺ лимфом, так и в сочетании с другими таргетными препаратами (+ кризотиниб для анапластической АЛК⁺ лимфомы);

– в качестве поддерживающего лечения после аллогенной трансплантации для пациентов из группы высокого риска;

– в комбинации с курсом ХТ по программе СНОР для терапии 1-й линии CD30-позитивных нодальных Т-клеточных лимфом (исследование ECHELON-2 и многие другие [5, 23–25]).

Получены результаты II фазы открытого многоцентрового исследования монотерапии брентуксимабом ведотином в рецидивах и / или прогрессии Т-клеточных лимфом: работа выполнена с включением 35 пациентов старшей возрастной группы (медиана возраста – 64 года), общий ответ составил 64 % (в группе ангиоиммуобластной Т-клеточной лимфомы – 52 %). В данном исследовании авторами было отмечено интересное событие – показатель клинического ответа не зависел от уровня экспрессии антигена CD30 (что пока остается не изученным) и одним из предположений является воздействие нометилауристатина Е в достаточной концентрации на соседние CD30-негативные опухолевые клетки [26].

При выборе режима индукции ремиссии для пожилых больных, как правило, с отягощенным соматическим статусом (в том числе с кардиальным анамнезом) предпочтительно использование неантрациклинсодержащих режимов ХТ. Исследование Ассоциации гематологов Южной Кореи показало отсутствие достоверной разницы в БСВ у пациентов, получивших курсы ХТ по программам с включением антрациклиновых антибиотиков и без них [27].

Опубликованные результаты 2-й фазы клинического исследования неантрациклинсодержащего ре-

жима ХТ (иринотекан + митоксантрон + дексаметазон) в терапии рецидивов и / или рефрактерных форм периферической Т-клеточной лимфомы неспецифицированной у пациентов старшей возрастной группы (возраст 70–79 лет) показали отсутствие летальных осложнений, связанных с проведением ХТ, а уровень общего ответа составил 60 % [28].

Приводим описание клинического случая успешной таргетной терапии прогрессии периферической Т-клеточной лимфомы неспецифицированной у пожилой больной.

Клинический пример

Пациентка С., 70 лет, с февраля 2016 г. отметила ухудшение самочувствия в виде снижения массы тела на 10 кг и появление подкожных болезненных образований. Длительно (7–8 мес) получала симптоматическую неэффективную терапию у аллерголога. В сентябре 2016 г. в связи с нагноением одного из образований на боковой поверхности грудной клетки в отделении гнойной хирургии областной больницы выполнено иссечение гнойной раны, материал отправлен в том числе на гистологическое исследование, по данным которого заподозрено Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание.

В начале ноября 2016 г. пациентка госпитализирована в ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России с выраженным интоксикационным синдромом (специфическая фебрильная лихорадка, профузная ночная потливость, снижение массы тела), распространенной лимфаденопатией (вовлечение внутрибрюшных, подвздошных, паховых лимфатических узлов), а также с наличием кожно-мягкотканых образований (на передней поверхности левого бедра, инфильтрат в надколенной области, образование мягких тканей правой щечной области) (рис. 1).

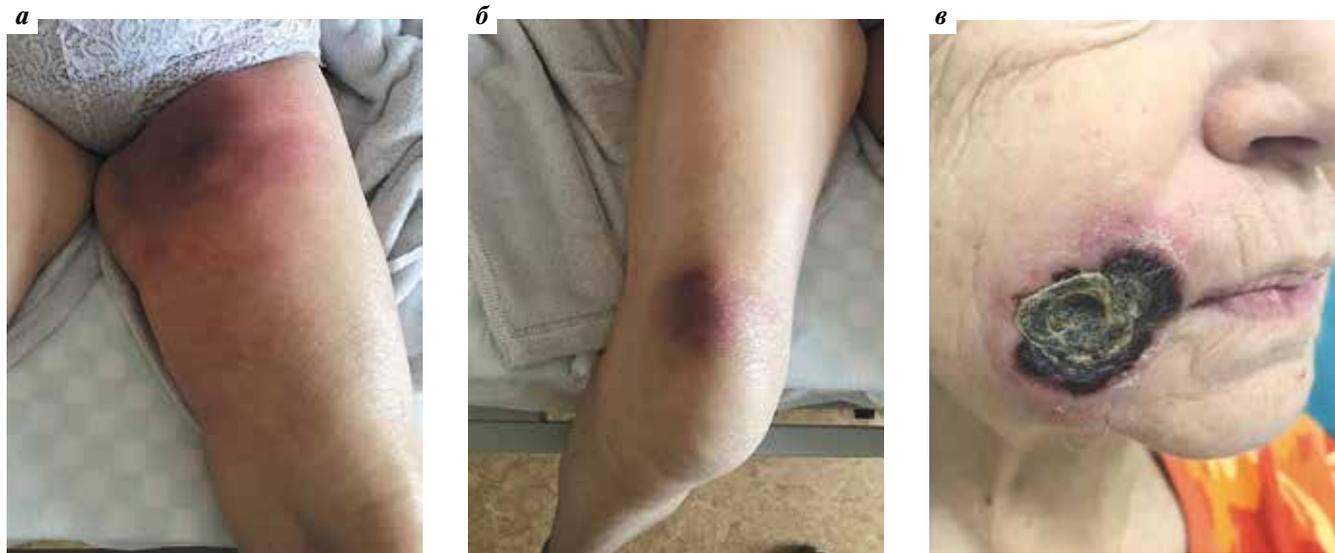


Рис. 1. Кожно-мягкотканые образования до лечения: а – локализация на передней поверхности левого бедра; б – инфильтрат в надколенной области; в – образование мягких тканей правой щечной области

Fig. 1. Soft-tissue masses before treatment: a – mass, localized on the anterior surface of the left thigh; б – patellar infiltrate; в – soft-tissue mass in the right buccal region

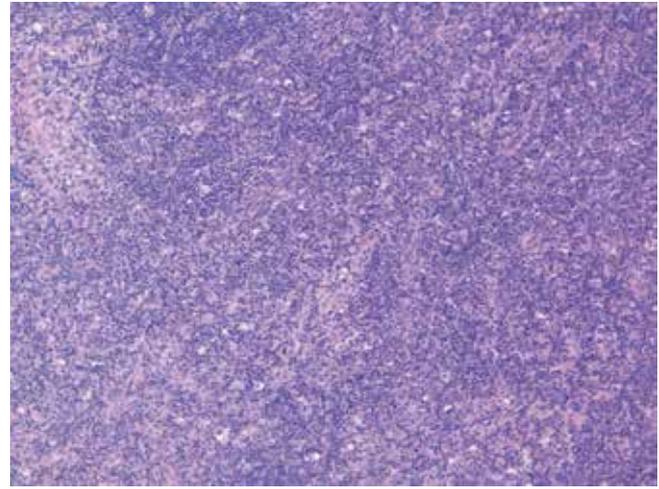
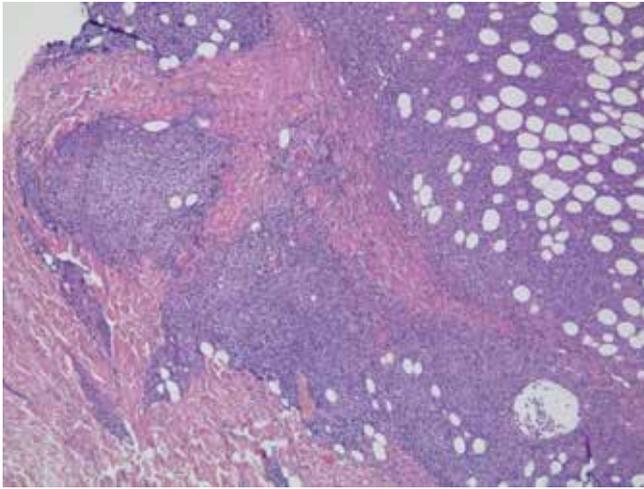


Рис. 2. Гистологическое исследование биоптата: а – кожного образования, ×50; б – лимфатического узла, ×50
Fig. 2. Histological examination of the biopsy specimens: а – biopsy specimen of the skin lesion, ×50; б – biopsy specimen of the lymph node, ×50

Была выполнена повторная биопсия пахового лимфатического узла и кожного образования: при гистологическом исследовании последнего выявлен диффузный инфильтрат в дерме и гиподерме из атипичных клеток преимущественно среднего размера, а также из крупных клеток. Идентичная картина выявлена и в лимфатическом узле (рис. 2а, б). По данным иммуногистохимического исследования определен иммунофенотип опухоли: CD4⁺, CD5⁺, CD3⁺. Активационный антиген CD30 мономорфно экспрессирован (мембранная, цитоплазматическая, dot-like реакция) в большем количестве опухолевых клеток, в том числе и на крупных – примерно 60–70 % (рис. 3). Отсутствует экспрессия В-клеточных маркеров (CD20 и др.), ALK (киназа анапластических лимфом). Индекс пролиферативной активности составлял около 40–50 %.

Как в биоптате кожного образования, так и в лимфоузле выявлен идентичный опухолевый клон по генам гамма-цепи Т-клеточного рецептора.

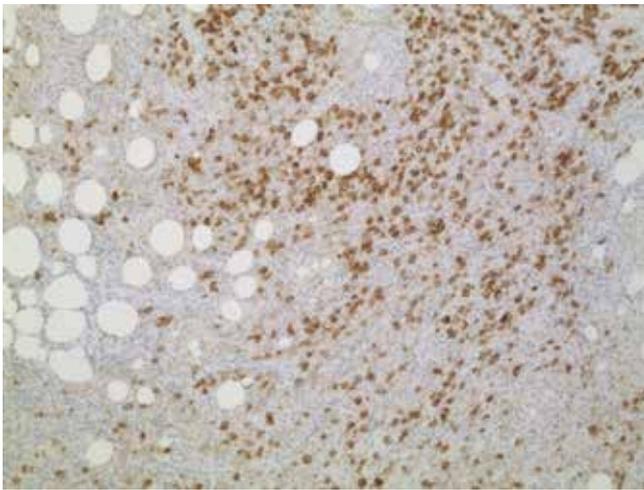


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование: экспрессия активационного антигена CD30 на опухолевых клетках, ×100
Fig. 3. Immunohistochemical examination: CD30 activation antigen expression on tumor cells, ×100

При выборе индукционной терапии 1-й линии решено остановиться на неантрациклинсодержащем режиме ХТ, учитывая длительный кардиальный анамнез и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. После курса ХТ (40 мг дексаметазона, 8 мг/м² митоксантрона, 25 мг/м² иринотекана) отмечено развитие следующих осложнений: в период миелотоксической цитопении Gr⁺ сепсиса (возбудитель *Staphylococcus hominis*), некротической энтеропатии с болевым синдромом, частым жидким стулом и потерей массы тела на 30 %. В результате проведенного курса ХТ получен противоопухолевый ответ в виде сокращения размеров лимфатических узлов на 35–42 % и частичной регрессии кожных образований.

Учитывая развитие серьезных осложнений после курса ХТ и достаточный специфический эффект, пациентке было решено провести 2-й идентичный курс с редукцией дозы глюкокортикостероидных гормонов, а также выполнить введение внутривенных иммуноглобулинов для профилактики инфекционных осложнений. Серьезных побочных эффектов после 2-го курса ХТ не отмечено.

На 15-й день перерыва после 2-го курса ХТ верифицировано прогрессирование заболевания: возврат В-симптомов, увеличение образования правой щечной области с распространением зоны некроза, появление новых и рост ранее вовлеченных лимфатических узлов в брюшной полости.

С учетом возраста пациентки, соматического статуса, серьезных осложнений, полученных после столь неинтенсивного курса ХТ, быстрого прогрессирования заболевания, выбор даже паллиативного режима в данной клинической ситуации был существенно ограничен.

Принимая во внимание высокую экспрессию антигена CD30, мы решили осуществить попытку таргетной терапии в момент прогрессирования заболевания. Выполнено введение брентуксимаба ведотина в дозе 1,8 мг/кг (в пересчете на массу тела – 90 мг).

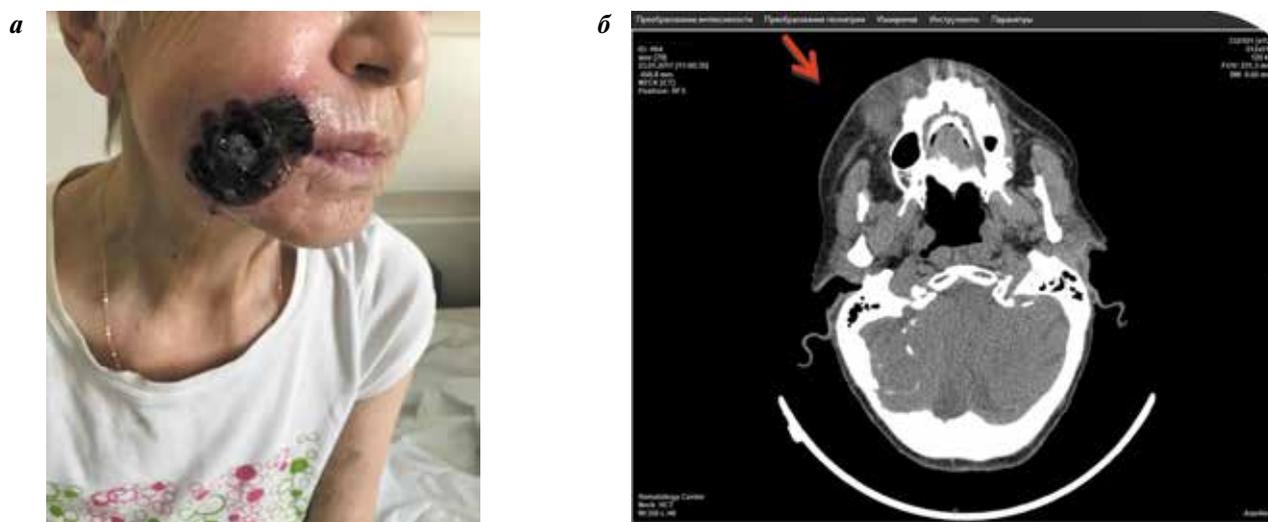


Рис. 4. Рост образования щечной области с распространением зоны некроза: а – внешний вид; б – снимок компьютерной томографии
Fig. 4. Growth of the buccal mass with the expansion of necrosis area: a) appearance; б) CT scan

Через 7 дней оценена первая точка контроля – регрессировала специфическая лихорадка, полностью регрессировали внутрибрюшные лимфатические узлы и сократились размеры периферических лимфатических узлов. Однако на фоне противоопухолевого ответа по другим локализациям образование мягких тканей правой щеки продолжало увеличиваться в размерах, распространялась зона некроза, что подтверждалось на компьютерной томограмме, однако уже на тот момент при ультразвуковом исследовании кровотоков не регистрировался (рис. 4а, б).

С целью прекратить рост образования правой щечной области и с учетом отсутствия прогрессии других опухолевых очагов экстренно была начата локальная лучевая терапия. Суммарно выполнено 8 сеансов дистанционной гамма-терапии с суммарной

очаговой дозой 16,2 Гр. Однако отмечались дальнейший рост зоны некроза, увеличение перифокального отека и распространение гиперемии, появилось гнойное отделяемое. Была выполнена первичная хирургическая обработка раны: биоптат отправлен на бактериологическое исследование, где выделена Gr^+ флора (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterococcus faecalis*). Во время хирургической обработки произведена глубокая биопсия для оценки состояния опухоли. При гистологическом исследовании лимфоидная инфильтрация не выявлена, имелись зоны с тотальными явлениями некроза. При молекулярно-генетическом исследовании присутствовала картина поликлональности (рис. 5а, б), ранее определяемый моноклон обнаружен не был. Таким образом, развившаяся картина постепенного

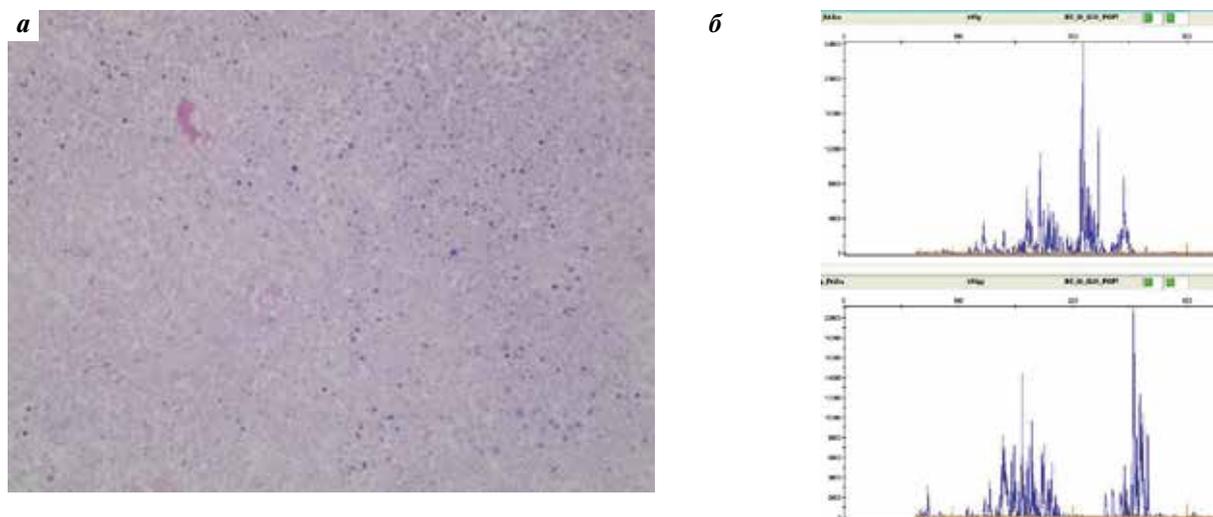


Рис. 5. Исследование биоптата образования: а – гистологическое: в зоне некроза отсутствует лимфоидная инфильтрация; б – молекулярно-генетическое: картина поликлональности
Fig. 5. Examination of the biopsy specimen of the mass: a) histological examination: there is no lymphoid infiltration in the necrotic zone; б) molecular genetic testing: polyclonal pattern

увеличения образования щечной области после 1-го введения брентуксимаба ведотина была расценена как распад опухоли с сопутствующими симптомами инфекции мягких тканей.

Из-за больших размеров гнойно-некротического дефекта было решено проводить поэтапно некрэктомию с санационными перевязками и местной антибактериальной терапией. В результате отмечалась постепенная положительная динамика – отсутствовал перифокальный отек, регрессировал болевой синдром, нормализовалась температура тела, стали появляться вялые грануляции. Пациентка выписана под амбулаторное наблюдение.

Принимая во внимание выраженный специфический эффект моноклонального анти-CD30 антитела, одновременно выполнено еще 2 введения брентуксимаба ведотина с периодичностью раз в 21 день без побочных эффектов, что позволило проводить терапию в амбулаторном режиме. При выполнении контрольного стадирования отмечалось отсутствие новых образований (как кожных, так и мягких тканей), наличие единичной паховой лимфаденопатии (паховый лимфатический узел справа размером 28 × 7 мм с нормальным воротным кровотоком).

В результате консервативной поэтапной хирургической тактики за 1,5 мес получено полное заживление раны без рубцовых изменений и дефектов жевательных и мимических мышц (рис. 6).

Заключение

Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная помимо нодальных локализаций нередко поражает экстранодальные области, в том числе кожу и мягкие ткани. Лечение такой лимфомы у пожилых пациентов, несмотря на неинтенсивные курсы индукционной терапии, сопряжено с высоким риском осложнений. При отсутствии химиочувствительности опухоли и развитии рефрактерности для пациентов старшей возрастной группы предпочтительно использовать иммунохимиотерапию. В данном клиническом случае таргетная терапия монокло-



Рис. 6. Внешний вид раны после 1,5 мес консервативной поэтапной хирургической тактики: минимальный дефект без грубых рубцовых изменений, отсутствует дефицит движений жевательной и мимической мускулатуры

Fig. 6. Wound appearance after 1.5 months of the conservative stepwise surgical management: a minimal defect without rough cicatricial changes, no dysfunction of masticatory and mimical muscles

нальным анти-CD30 антителом позволила достичь полной ремиссии Т-клеточной лимфомы, резистентной к предыдущим курсам ХТ. Лечение не сопровождалось токсическими осложнениями, что позволило проводить его в амбулаторных условиях с сохранением хорошего качества жизни.

Немаловажной особенностью клинической ситуации явилось то, что увеличение размеров опухолевидного образования создало иллюзию прогрессии опухоли, в то время как процесс ретроспективно расценен как распад опухоли и инфекция мягких тканей. Таким образом, прогрессирование заболевания всегда требует гистологической верификации.

Выбранная консервативная хирургическая тактика по ведению обширного раневого дефекта после вскрытия гнойно-некротического процесса привела к постепенному заживлению без рубцовых изменений и дефицита движений жевательной и мимической мускулатуры.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ellin F, Landström J., Jerkeman M. et al. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood*. 2014;124(10):1570–7. DOI: 10.1182/blood-2014-04-573089.
2. De Leval L., Parrens M., Le Bras F. et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma is the most common T-cell lymphoma in two distinct French information data sets. *Haematologica* 2015;100(9):e361–4. DOI: 10.3324/haematol.2015.126300.
3. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
4. Weisenburger D.D., Savage K.J., Harris N.L. et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011;117(12):3402–8. DOI: 10.1182/blood-2010-09-310342.
5. Federico M., Rudiger T., Bellei M. et al. Clinicopathologic characteristics

- of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol* 2013;31(2):240–6.
DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3647.
6. Mourad N., Mounier N., Brière J. et al. Clinical, biologic and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. *Blood* 2008;111(9):4463–70.
DOI: 10.1182/blood-2007-08-105759.
 7. Yamashita Y., Nakamura S., Kagami Y. et al. Lennert's lymphoma: a variant of cytotoxic T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol* 2000;24(12):1627–33.
PMID: 11117783.
 8. Bossard C., Dobay M.P., Parrens M. et al. Immunohistochemistry as a valuable tool to assess CD30 expression in peripheral T-cell lymphomas: high correlation with mRNA levels. *Blood* 2014;124(19):2983–6.
DOI: 10.1182/blood-2014-07-584953.
 9. De Leval L., Bisig B., Thielen C. et al. Molecular classification of T-cell lymphomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;72(2):125–43.
DOI: 10.1016/j.critrevonc.2009.01.002.
 10. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2016. С. 85–91. [Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Lymphoproliferative Diseases. Eds.: Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. Moscow: Buki Vedi, 2016. P. 85–91. (In Russ)].
 11. Zinzani P.L., 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(4):860–3.
DOI: 10.1093/annonc/mdp508
 12. Arkenau H.T., 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(2):271–2.
PMID: 17296587.
 13. Park B.B., Kim W.S., Suh C. et al. Salvage chemotherapy of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphomas: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial. *Ann Hematol* 2015;94(11):1845–51.
DOI: 10.1007/s00277-015-2468-y.
 14. 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):3418–25.
DOI: 10.1182/blood-2010-02-270785.
 15. Vose J., Armitage J., Weisenburger D. et al. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008;26(25):4124–30.
DOI: 10.1200/JCO.2008.16.4558
 16. Escalón M.P., Liu N.S., Yang Y. et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2005;103(10):2091–8.
DOI: 10.1002/cncr.20999.
 17. Kim J.G., Sohn S.K., Chae Y.S. 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(1):35–9.
DOI: 10.1007/s00280-005-0136-y.
 18. Phase I Dose Finding Study of Belinostat for Treatment of Patients With Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL). In: *ClinicalTrials.gov*. [Internet]. [Cited 2017, March 31]. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01839097>.
 19. Romidepsin in Combination With CHOEP as First Line Treatment Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Young Patients With Nodal Peripheral T-cell Lymphomas: a Phase I-II Study. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [Cited 2017, March 31]. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02223208>.
 20. Mahadevan D., Unger J.M., Spier C.M. et al. Phase 2 trial of combined cisplatin, etoposide, gemcitabine, and methylprednisolone (PEGS) in peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Study S0350. *Cancer* 2013;119(2):371–9.
DOI: 10.1002/cncr.27733.
 21. Trumper L.H., Wulf G., Ziepert M. et al. Alemtuzumab added to CHOP for treatment of peripheral T-cell lymphoma of the elderly: final results of 116 patients treated in the international ACT-2 phase III trial. *J Clin Oncol* 2016;34:7500.
 22. Anderson M.D. Cancer Center. Safety and Efficacy of Brentuximab Vedotin Maintenance After Allogeneic Stem Cell Transplantation in High Risk CD30+ Lymphoma (Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL)). In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [Cited 2017, March 31]. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02169505>.
 23. A Multi-center, Randomized, Phase 3 Study of Sequential Pralatrexate Versus Observation in Patients With Previously Undiagnosed Peripheral T-cell Lymphoma Who Have Achieved an Objective Response Following Initial Treatment With CHOP-based Chemotherapy. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [Cited 2017, March 31]. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01420679>.
 24. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin and CHP (A+CHP) Versus CHOP in the Frontline Treatment of Patients With CD30-positive Mature T-cell Lymphomas. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [Cited 2017, March 31]. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01777152>.
 25. Horwitz S.M., Advani R.H., Bartlett N.L. et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood* 2014;123(20):3095–100.
DOI: 10.1182/blood-2013-12-542142.
 26. A Randomized Phase 2 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN35, NSC#749710), or Crizotinib (NSC#749005, Commercially Labeled) in Combination With Chemotherapy for Newly Diagnosed Patients With Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). In: *ClinicalTrials.gov*. [Internet]. [Cited 2017, March 31]. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01979536>.
 27. Jo J.C., Choi Y., Shin H.J. et al. Peripheral T-cell lymphomas in elderly patients: a retrospective analysis from the Hematology Association of South East Korea (HASEK). *Ann Hematol* 2016;95(4):619–24.
DOI: 10.1007/s00277-016-2597-y.
 28. Niitsu N., Kohori M., Higashihara M. et al. Phase II study of the irinotecan (CPT-11), mitoxantrone and dexamethasone regimen in elderly patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Cancer Sci* 2007;98(1):109–12.
DOI: 10.1111/j.1349-7006.2006.00349.x.