

T hücreli Lenfoma Tanı ve Tedavi Klavuzu

Epidemiyoloji

Olgun T ve NK hücreli lenfomalar tüm lenfoid malinitelerin %10-12'sini oluşturur. Birleşik Devletler'de T/NK hücreli neoplaziler 1,77/100.000/yıl oranında görülür. NK hücreli lenfomalar (NKHL) Asya'da Epstein-Barr virus'e (EBV) bağlı olarak daha sık görülmektedir. Human T- 11 cell leukaemia virus (HTLV-I) erişkin T hücreli lösemi/lenfoması (ATLL) ile ilişkilidir.

Tanı

Evreleme ve Risk Değerlendirmesi

Tedavi öncesi değerlendirmeler:

- Öykü ve fizik inceleme, sistemik semptomların varlığı.
- Tam kan sayımı ve çevresel kan yayması.
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-RP.
- Kan biyokimyası: Glukoz, BUN, kreatinin, LDH, ürik asit, AST, ALT, ALP, albumin, bilirubin.
- Viral serolojik değerlendirme (HBV, HCV, HIV).
- Kontrastlı toraks/batın bilgisayarlı tomografisi (BT) ve/veya Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT)
- ECOG performans değerlendirmesi.
- Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi.
- Elektrokardiyografi (EKG) ve kardiyak işlevlerin değerlendirilmesi (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu).
- Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu kuşkusuz olan hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ve kranyal Manyetik Rezonans (MR).
- Fertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili gerekli danışmanlıklar.
- Protein elektroforezi (tercih edilir).
- Boyun bölgesine radyoterapi uygulanacak hastalarda TSH, serbest T3 ve T4.

Evrelemede revize edilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır (Tablo 1). [1]

Tablo 1: Revize Ann-Arbor evreleme sistemi

Evre	Tutulum	Ekstra nodal (E) tutulum
Erken Evre		
I	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ektranodal lezyonlar
II	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayımlı sınırlı ektranodal tutulum
II Kitlesele*	Yukarıdaki gibi kitlesel lezyonla Evre II hastalık	Uygulanamaz
İleri Evre		
III	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanamaz
IV	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz
<p>Not: Hastalık yayılımı, FDG tutulumu olan lenfomalar için PET-BT ile, olmayan lenfomalar içinse BT ile belirlenmiştir. Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilmiştir.</p> <p>Evre II kitlesel* hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji ve prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir.</p>		

Kitlesele* (bulky) hastalık: En büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da ön/arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle.

Tablo 2: Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) [2]

Kötü risk faktörleri	
	Yaş > 60 yaş
	Serum LDH > 1 x normal
	Performans Durumu 2-4 (ECOG ölçütleri)
	Evre III-IV
	Ekstranodal tutulum > 1 bölge
IPI	Her risk faktörü bir puan olarak değerlendirilir
Düşük	0-1
Düşük-orta	2
Yüksek-orta	3
Yüksek	4-5

Tedavi

Periferik T hücreli lenfomalar heterojen bir grup olup 20'den fazla alt tipi vardır. [3] Dört alt tipi bu grubun %60'ını oluşturur:

- 1-Periferik T hücreli lenfoma başka şekilde sınıflandırılmayan (PTHL-BYS)
- 2-Anjiyoimmunoblastik T hücreli lenfoma (AITHL)
- 3 -Anaplastik büyük hücreli lenfoma-ALK negatif (ABHL-ALK(-))
- 4- Anaplastik büyük hücreli lenfoma-ALK pozitif (ABHL-ALK(+))

Bu klavuzda başlıca bu dört grubun tedavileri ele alınacaktır.

Hastalar birinci sıra ve ikinci sıra tedavilerde mümkünse klinik çalışmalara dahil edilmelidir.

Antrasiklin ihtiva eden protokoller tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bu yüzden CHOP/CHOEP ve benzeri kemoterapiler günümüzde yüksek nüks oranlarına rağmen standart olarak ele alınabilecek protokollerdir. [4, 5] PTHL grubunda CHOP protokolüne Etoposit eklenmesi (CHOEP) <60 yaş grubunda genel sağ kalıma (OS) katkısı olmasa da hastalısız sağ kalımı (PFS) iyileştirmiştir. [6] 60 yaşın üzerindeki hastalar için tedaviye Etoposit eklenmesi toksisiteyi arttırmaktadır. [4]

Bununla birlikte ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, hepatosplenik T hücreli lenfoma, enteropati ilişkili T hücreli lenfoma tedavisinde CHOP protokolü etkisiz kalmaktadır.

Enteropatiye bağlı T hücreli lenfomada 1 kür CHOP sonrası 3 kür IVE (Ifosfamide, Etoposide, Epirubicin) intermediate doz Metotreksat ile dönüşümlü olarak verildikten sonra ilk basamakta otolog kemik iliği nakline verilmesi önerilmektedir. [7] Hepatosplenik T hücreli lenfomada yeterli bilgi yoktur, veriler olgu bazlıdır ve indüksiyon sonrası allojeneik transplant öneren ekoller vardır. Ekstranodal nasal T/NK hücreli lenfomada erken evrede kemoradyoterapi 3 kür DeVIC (Dexametazon, Etoposide, Ifosfamide, Carboplatin) ve radyoterapi (50 Gy) ile uygulanır. [8] İleri evre hastalar için SMILE (Dexametazon, Metotrexate, Ifosfamide, L-asparaginaz, Etoposide) protokolü uygulanır.[9]

CHOP tedavisine Alemtuzumab eklenmesinin sonuçları iyileştirdiğine yönelik bazı veriler bulunmakla birlikte, yüksek toksisite profili nedeniyle klinik araştırma dışında kullanımı önerilmemektedir. [10-12] CHOP benzeri tedaviler dışında oluşturulan PEGS (Platinum, Etoposid, Gemsitabin, Metil-prednisolon) iyi tolere edilmiş fakat genel sağ kalım oranlarında beklenen artışı sağlayamamıştır. [13]

IPI risk belirlemede ve tedavi planlamada önemli bir belirteçtir (Tablo 2). [14] Periferel T hücre İndeksi (PTI) de risk sınıflamasında kullanılabilir. [5] Risk skoru IPI>1 olan hastalarda nüks olasılığı artmaktadır. [4] ALCL dışında yüksek IPI skorları kötü prognostik gösterge olmuştur.

Sonuç olarak Evre I-IV PTHL-BYS, AITHL, ABHL-ALK negatif hasta grubunda 6 kür CHOP benzeri kemoterapi veya DA-EPOCH (Etoposit, Prednizon, Vinkristin, Siklofosfamid, Doxorubisin) protokolü önerilmektedir. Tedavi sonrası yanıt değerlendirmesinde remisyon sağlanmışsa performans ve yaşı uygun olan hastalarda 1. remisyonda yüksek doz kemoterapi ve otolog kemik iliği nakli (YDK-OKİT) ile konsolidasyonu önerilir. [15-18] Konsolidasyon planlanan ve kemoterapiye yanıtı hastaların yaklaşık %25-30'unun 3 ay içinde nüks ettiği dikkate alınarak konsolidasyona kadar geçen sürenin mümkün olduğunca kısa tutulması önerilir. [19] Diğer hastalar klinik çalışmalara veya tedavisiz takibe alınabilir. Parsiyel yanıtı hasta grubu dirençli/ilerleyici hasta grubu gibi tedavi edilmelidir. İndüksiyon kemoterapisi alternatifleri arasında CHOP-IVE tedavisi de yer almaktadır.[7]

ABHL-ALK +

ALK pozitifliği iyi prognostik etki oluşturduğundan 5 yıllık OS % 70 olarak bulunmaktadır. [20] Bu hastaların tedavisi diğer PTCL grubundan farklılıklar içermektedir. Antrasiklin içeren

kemoterapi protokolleri (CHOP, CHOEP) ilk tercih edilecek protokollerdir. Evre I-II hastalarda optimal kemoterapi kür sayısında kanıta dayalı veri olmamakla birlikte 6 kür CHOP benzeri kemoterapi uygulamaları ile kitlesel lezyonu (bulky) olan hastalara tutulu bölge radyoterapisi (TBRT) kombinasyonu olabilir veya erken evrede 3-4 kür CHOP benzeri kemoterapi sonrası TBRT uygulanabilir. [21] Evre III-IV olan hastalarda tedavi 6 kür CHOP benzeri kemoterapilerle yapılır. Tekrarlayan veya dirençli hastalarda platin bazlı kurtarma tedavileri tercih edilir ve kemosensitif hastalarda YDK-OKİT uygulanabilir. [22] Tedaviye bağlı ölüm oranlarının yüksek olması nedeniyle dirençli, tekrarlayıcı, kemosensitif ABHL-ALK + hastalarına allojeneik kemik iliği nakli (allo-KİT) ilk seçenek tedavilerden değildir. [22, 23] Fakat refrakter veya OKİT sonrası nüks olan hasta grubunda allo-KİT bir seçenek olarak değerlendirilebilir. [23] Klinik araştırma varsa öncelikle hastaların klinik çalışmalara yönlendirilmesi tavsiye edilir.

Primer Dirençli, Tekrarlayan Hastalık

Bu gruptaki hastalarda biyopsi ile tekrar değerlendirme yapılmalıdır ve tedavi planı kemik iliği nakline uygun olup olmamasına göre planlanmalıdır.

a) Kemik iliği nakline uygun hastalar:

Kurtarma tedavisi olarak GDP, ICE, DHAP, DA-EPOCH, Gem-Ox, Bendamustin, Praletrexat, Romidepsin tercih edilebilir. [24-30] CD30 (+) olan PTHL'larda Brentuximab kullanımı sonrası yanıtlar tatmin edici olmakla birlikte ortalama remisyon süresi 6,7 ay olması nedeniyle kemik iliği nakli öncesi köprü tedavisi olarak kullanılması önerilir. [25] Kurtarma tedavilerine yanıtı olan hastalara OKİT tercih edilebileceği [31-33] gibi vericisi olan hastalarda kür elde etme potansiyeli olan allo-KİT tercih edilebilir. [22, 34] Allo-KİT uygulamalarında miyeloablative rejimleri alamayacak hastalara yoğunluğu azaltılmış tedavi rejimleri tercih edilebilir. [35] Ototolog-allojeneik KİT tercihi hastanın yaşına, performans durumuna, kurtarma tedavisine verdiği yanıtı, daha önceden OKİT yapıp yapılmadığına göre yapılır. Kurtarma tedavisine tam yanıt vermeyen veya primer dirençli hastalarda allo-KİT tercih edilebilir.

b) Kemik iliği nakline uygun olmayan hastalar

Amaç küratif değildir ve tolere edilebilir tedavi rejimleri ile devamlı bir yanıt elde ederek hastalığı kontrol altında tutabilmektir. Bu amaçla Brentuximab, Bendamustin, Praletrexat, Romidepsin, Belinostat, Gempitabin, Alemtuzumab, radyoterapi tercih edilebilir. AITHL'da Praletrexatın sınırlı etkinliği varken yalnızca bu grup için Siklosporin tedavisi bir alternatif olabilir. [36]

Yanıt Değerlendirmesi

Başlangıç dönemindeki patolojik görüntüleme yöntemleri 3 ya da 4 kür sonrası ve tedavi sonunda tekrarlanmalıdır. (Tablo 3)

Başlangıçta kemik iliği tutulumu olan hastalarda tedavi sonrası aspirasyon ve biyopsi yinelenmelidir.

Tablo 3:Lugano revize yanıt kriterleri [1]

Yanıt	PET-BT ilişkili yanıt	BT ilişkili yanıt
Tam remisyon	Tam metabolik remisyon	Tam radyolojik yanıt (Aşağıdakilerin hepsi)
Lenf düğümleri ve lenf düğümü dışı tutulumlar	5ND ⁺ de rezidüel kitle ile birlikte veya değil Skor 1, 2 veya 3* Bu göstermektedir ki Waldayer halkasında veya ektranodal bölgenin yüksek fizyolojik tutulumu; dalak veya kemik iliğinin aktivasyonu (ör:kemoterapi etikisi veya G-CSF kullanımı) normal mediasten ve/veya karaciğer tutulumundan (uptake) daha fazla olabilir. Doku yüksek fizyolojik tutulum (uptake) gösterse dahi başlangıç tutulu alandaki tutulum (uptake) çevre normal dokudan fazla değilse tam metabolik yanıtta bahsedilir.	Hedef lenf düğümleri/lenf düğümü kitleleri LDi'de $\geq 1,5$ cm altına küçülmelidir. Lenf düğümü dışı alanda hastalık olmamalıdır.
Ölçülmemiş lezyonlar	Uygulanamaz	Yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Normale küçülmüş
Yeni lezyon	Yok	Yok
Kemik iliği	Kemik iliğinde FDG tutulu hastalık üzerine kanıt yok	Morfoloji ile normal, karar verilemez ise IHK negatif olmalıdır
Parsiyel	Parsiyel metabolik cevap	Parsiyel remisyon (aşağıdakilerin hepsi)
Lenf düğümü veya lenf düğümü dışı alanlar	Başlangıca göre azalmış skor 4 veya 5 ⁺ tutulum (uptake) ve herhangi boyutta arta kalan kitle. Ara değerlendirmede bu bulgular hastalık yanıtını gösterir Tedavi sonu değerlendirmede bu bulgular arta kalan hastalığı gösterir	Altı ölçülebilir lenf düğümü ve lenf düğümü dışı bölgenin SPD'de ≥ 50 küçülmesi Lezyon BT'de ölçmek için çok küçükse 5x5 mm olarak kabul edin. Ortadan kaybolduysa 0x0 mm 5x5 mm'den büyük fakat normalden

Ölçülemeyen lezyonlar	Uygulanamaz	küçük lenf düğümleri için hesaplama için güncel boyutlarını kullanın. Yok/normal, küçülmüş fakat büyüme yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Dalak normalden büyük fakat %50'den fazla küçülmüş
Yeni Lezyonlar	Yok	Yok
Kemik iliği	Başlangıç değerlendirmeye göre azalmış fakat normal kemik iliğine göre artmış orta kalan tutulum (uptake) (kemoterapiye bağlı reaktif diffüz tutulum). Eğer kemik iliğinde lenf düğümünde yanıtı rağmen devam eden fokal tutulum varsa MR, biyopsi veya tekrar tarama ile değerlendirilmelidir.	Uygulanamaz
Yanıtız veya stabil hastalık	Metabolik yanıt yok	Stabil hastalık
Hedef lenf düğümleri/lenf düğümü kitleleri, lenf düğümü dışı lezyonlar	Ara veya tedavi sonu değerlendirmede başlangıca göre anlamlı değişim olmayan skor 4 veya 5 FDG tutulum (uptake)	6 ana ölçülebilir lenf düğümü ve lenf düğümü dışı alanda başlangıca göre <%50 küçülme, ilerleyici hastalık kriterlerinin oluşmaması
Ölçülmemiş lezyonlar	Uygulanamaz	İlerleyici artışın olmaması
Organ tutulumu	Uygulanamaz	İlerleyici artışın olmaması
Yeni lezyonlar	Yok	Yok
Kemik iliği	Başlangıca göre değişiklik yok	Uygulanamaz
İlerleyici hastalık	İlerleyici metabolik hastalık	En az aşağıdaki 1 PPD ilerlemesi olmalı
Tek hedef lenf düğümü/lenf düğümü kitleleri	Başlangıca göre artmış skor 4 veya 5 tutulum (uptake) ve/veya	Tek lenf düğümü/lezyon aşağıdakilerle anormal olmalı: LDİ>1,5 cm ve PPD ≥%50 artma ve LDİ veya SDİ'de artış ≤2 cm lezyonlar için 0,5 cm >2 cm lezyonlar için 1 cm
Lenf düğümü dışı lezyonlar	Ara veya tedavi sonu değerlendirmede yeni FDG tutulu alan.	Dalak büyüklüğü durumunda dalak boyutu başlangıçtaki artışına göre >%50 artmalı (ör: 15 cm'lik dalak >16 cm'e büyümeli). Eğer daha önce dalak büyüklüğü yoksa başlangıca göre en az 2 cm büyümeli Yeni veya devam eden dalak büyüklüğü
Ölçülmemiş lezyonlar	Yok	Yeni veya önceki ölçülmemiş lezyona göre açık büyüme.
Yeni Lezyonlar	Başka etyolojilerden ziyade lenfoma ile ilgili yeni FDG tutulu odak (Ör: infeksiyon, inflamasyon). Yeni lezyonun etyolojisi kesin değilse biyopsi veya aralıklı tarama ile değerlendirilmelidir.	Daha önce kaybolan lezyonun tekrar oluşması. Yeni gelişen >1,5 cm lenf düğümü Yeni gelişen >1cm lenf düğümü dışı lezyon; eğer <1cm ise varlığı kesin ve lenfomaya bağlı olmalıdır
Kemik iliği	Yeni veya tekrarlayan FDG tutulumlu odak	Yeni veya tekrarlayan tutulum
Kısaltmalar: 5ND, 5 nokta değerlendirme; BT, bilgisayarlı tomografi, FDG, fluorodeoxyglucose; IHK, immün histokimya; LDi, lezyonun transfersi çapının en uzun ölçüsü; PPD, LDi ve dikey çapın çarpımı; SDi, LDi' ye en kısa dikey çizgi; SPD, çoklu lezyonlar için dikey ölçülerin toplamı.		
* Özellikle ara değerlendirmeyse 3 skoru standart tedavide pek çok hasta için iyi prognoz işaretidir. PET içeren ve tedavi azaltımını değerlendiren çalışmalarda skor 3 yetersiz yanıt olarak kabul edilebilmektedir (yetersiz tedaviden kaçınmak için). Ana lezyonun ölçümünde: İki çapta ölçmek için altıya kadar seçilmiş en geniş lenf düğümleri, lenf düğümü kitleleri ve lenf düğümü dışı kitleler seçilmiştir. Ölçülmemiş lezyonlar: Ölçümü alınmamış herhangi lezyon. Bu lezyonlar herhangi lenf düğümü, lenf düğümü kitleleri, lenf düğümü dışı		

kitleler olabilir veya plevral efüzyon, asit, kemik lezyonları, leptomeningeal hastalık, abdominal kitleler ve diğer kitleler gibi ölçülme gerekliliği olmayan fakat hastalığa bağlı olup anormal olarak kabul edilen lezyonlar olabilir. Waldeyer halkası veya lenf düğümü dışı alanlar (ör: GI sistem, karaciğer, kemik iliği), FDG tutulumu tam metabolik yanıtta dahi mediastenden daha fazla olabilir fakat çevreleyen normal dokunun fizyolojik tutulumundan (uptake) daha fazla olmamalıdır (ör:kemoterapi veya G-CSF sonrası kemik iliği aktivasyonu).

+PET 5 ND: 1, arka alandan daha fazla tutulum (uptake) yok; 2, tutulum (uptake) \leq mediasten; 3, tutulum (uptake) $>$ Mediasten fakat \leq karaciğer; 4, tutulum (uptake) orta $>$ karaciğer; 5, tutulum (uptake) karaciğerden belirgin yüksek ve/veya yeni lezyonlar; X, lenfomaya bağlı durmayan yeni tutulum (uptake) alanları

Ara değerlendirme BT veya PET-BT ile yapılmalı ve kısmi yanıtli hastalarda (>%50 yanıt) tedavinin tamamlanması planlanmalıdır. PET-BT ile değerlendirilen hastalarda yalancı pozitiflikler olacağından biyopsi veya bir başka yöntemle doğrulama düşünülebilir. Tedavi altında progrese olduğu kanıtlanmış hastalarda tedavi sonlandırılır ve kurtarma rejimine geçilir.

İzlem

Tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ardından yılda bir izlem gerçekleştirilir. Hastanın tedavi sonrası bulgularına dayalı olarak öykü, fizik inceleme, laboratuvar testleri ve gerekirse görüntüleme yapılır. Bilgisayarlı tomografi ve PET-BT rutin izlemde önerilmez. [1, 37, 38] Boyuna radyoterapi alan olgularda tiroid işlev testlerinin izlemi önerilir. Uzun dönem komplikasyonlar açısından kalp ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir. İzlemde ikincil habis hastalık riski nedeniyle kanser tarama programları düzenli olarak yapılmalıdır.

Yeni tedavi yöntemleri

Pralatrexate, Romidepsin, Brentuximab vedotin, Belinostat, Bortezomib, Crizotinib PTHL tedavisinde kullanılan yeni ajanlardır. Bu ajanların alt tiplere göre değişen etkinlikleri mevcuttur (Tablo 4). Crizotinib nüks etmiş ABHL-ALK pozitif olgularda oral olarak kullanıldığında tam remisyona sağlayabilir. [39, 40]

Tablo 4: Yeni tedavi ajanlarının PTHL'da Toplam yanıt oranları (%ORR)

Alt tip	Pralatrexate[29]	Romidepsin[30]	Belinostat[41]	Brentuximab[25]
	ORR (%)	ORR (%)	ORR (%)	ORR (%)
PTHL-BYS	31	29	23	53
AITHL	8	30	46	34

Referanslar

1. Cheson, B.D., et al., *Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification*. Journal of Clinical Oncology, 2014.
2. *A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project*. N Engl J Med, 1993. **329**(14): p. 987-94.
3. Swerdlow SH, C.E., Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition*. Vol. 2. 2008, Lyon, France: IARC Press.
4. Schmitz, N., 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): p. 3418-25.
5. Gallamini, A., et al., *Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study*. Blood, 2004. **103**(7): p. 2474-9.
6. Ellin, F., 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): p. 1570-7.
7. Sieniawski, M., et al., *Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation*. Blood, 2010. **115**(18): p. 3664-70.
8. Yamaguchi, 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**(33): p. 5594-600.
9. Kwong, Y.L., et al., *SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group*. Blood, 2012. **120**(15): p. 2973-80.
10. Kim, J.G., 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**(1): p. 129-34.
11. Kluin-Nelemans, H.C., et al., *Intensified alemtuzumab-CHOP therapy for peripheral T-cell lymphoma*. Ann Oncol, 2011. **22**(7): p. 1595-600.
12. Gallamini, A., 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**(7): p. 2316-23.
13. Mahadevan, D., 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): p. 371-9.
14. Schmitz, N., 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*. Vol. 116. 2010. 3418-3425.
15. Mehta, N., 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**(6): p. 664-70.
16. Reimer, P., 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**(1): p. 106-13.
17. d'Amore, F., et al., *Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01*. J Clin Oncol, 2012. **30**(25): p. 3093-9.

18. Corradini, P., 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**(9): p. 1533-8.
19. Dearden, C.E., et al., *Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma)*. *Br J Haematol*, 2011. **153**(4): p. 451-85.
20. Savage, K.J., et al., *ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project*. *Blood*, 2008. **111**(12): p. 5496-504.
21. Zhang, X.M., et al., *Favorable outcome with doxorubicin-based chemotherapy and radiotherapy for adult patients with early stage primary systemic anaplastic large-cell lymphoma*. *Eur J Haematol*, 2013. **90**(3): p. 195-201.
22. Smith, S.M., et al., *Hematopoietic Cell Transplantation for Systemic Mature T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma*. *Journal of Clinical Oncology*, 2013.
23. Le Gouill, S., 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*. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. **26**(14): p. 2264-2271.
24. Damaj, G., 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**(1): p. 104-10.
25. Horwitz, S.M., et al., *Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin*. *Blood*, 2014. **123**(20): p. 3095-100.
26. Mey, U.J., et al., *Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. *Cancer Invest*, 2006. **24**(6): p. 593-600.
27. Dong, M., et al., *Gemcitabine-based combination regimen in patients with peripheral T-cell lymphoma*. *Med Oncol*, 2013. **30**(1): p. 351.
28. Lopez, A., et al., *GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study*. *Eur J Haematol*, 2008. **80**(2): p. 127-32.
29. O'Connor, O.A., et al., *Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(9): p. 1182-9.
30. Coiffier, B., 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**(6): p. 631-6.
31. Czyz, A., 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*. *Annals of Hematology*, 2013. **92**(7): p. 925-933.
32. Nademanee, A., et al., *High-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation in peripheral T cell lymphoma (PTCL): analysis of prognostic factors*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011. **17**(10): p. 1481-9.
33. Yang, D.H., 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**(1): p. 118-25.
34. Doderer, A., 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**(3): p. 520-6.
35. Kanakry, J.A., et al., *Outcomes of related donor HLA-identical or HLA-haploidentical allogeneic blood or marrow transplantation for peripheral T cell lymphoma*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013. **19**(4): p. 602-6.

36. Advani, R., et al., *Angioimmunoblastic T cell lymphoma: treatment experience with cyclosporine*. *Leuk Lymphoma*, 2007. **48**(3): p. 521-5.
37. Liedtke, M., et al., *Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population*. *Ann Oncol*, 2006. **17**(6): p. 909-13.
38. Zinzani, P.L., et al., *Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(11): p. 1781-7.
39. Gambacorti Passerini, C., et al., *Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients*. *J Natl Cancer Inst*, 2014. **106**(2): p. djt378.
40. Gambacorti-Passerini, C., C. Messa, and E.M. Pogliani, *Crizotinib in anaplastic large-cell lymphoma*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(8): p. 775-6.
41. O'Connor, O., et al., *Belinostat, a novel pan-histone deacetylase inhibitor (HDACi), in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (R/R PTCL): Results from the BELIEF trial*. *ASCO Meeting Abstracts*, 2013. **31**(18_suppl): p. 519.