

Autológ haemopoeticus őssejt-transzplantáció szerepe T-sejtes lymphomában

Magyar adatok

Szomor Árpád dr.¹ ■ Csalódi Renáta dr.¹ ■ Kosztolányi Szabolcs dr.¹
Nagy Ágnes dr.¹ ■ Pammer Judit dr.¹ ■ Tóth Orsolya dr.¹
Losonczy Hajna dr.¹ ■ Alizadeh Hussain dr.¹ ■ Miltényi Zsófia dr.²
Reményi Péter dr.³ ■ Piukovics Klára dr.⁴

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszék, Debrecen

³Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Hematológiai és Őssejt-transzplantációs Osztály, Budapest

⁴Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Hematológiai Osztály, Szeged

A T-sejtes lymphoma rossz prognózisú hematológiai malignitás. Az általánosságban alkalmazott – nem kellően hatékony – indukciós kemoterápiát javítani lehet konszolidatív autológ haemopoeticus őssejt-transzplantációval. A szerzők ismertetik az autológ átültetés szerepét, helyét, hatásosságát ebben a betegcsoportban. Az elmúlt 22 év alatt Magyarországon 133 autológ átültetést végeztek T-sejtes lymphomában. Részletesebb adatok hat év transzplantációs eredményeiről állnak rendelkezésre. Ebben a periódusban 43 átültetés történt a négy magyar centrumban közel azonos esetszámokkal. Kondicionáló kezelésként 95%-ban carmustin-etoposid-cytosin arabinosid-melphalan (BEAM) sémát használtak. Az esetek döntő többségében komplett remisszióban történt az átültetés (84%), a beavatkozás után egy évvel a betegek 65%-a volt komplett remisszióban. Tizenegy beteg halt meg a vizsgált periódusban, 82%-uk alapbetegség progressziójában. Az új szerek közül a brentuximab vedotin már bizonyította hatásosságát, számos egyéb kemoterapeutikummal, monoklonális antitesttel, kinázgátlóval folynak tanulmányok. Bizonyos esetekben az allogén transzplantációnak is helye van a T-sejtes lymphoma kezelési módjait között. *Orv Hetil.* 2017; 158(41): 1615–1619.

Kulcsszavak: T-sejtes lymphoma, autológ haemopoeticus őssejt-transzplantáció, relapsus, brentuximab vedotin

The role of autologous hemopoietic stem cell transplantation in T-cell lymphoma

Hungarian data

T-cell lymphoma is a poor prognostic hematological malignancy. The generally used – not sufficiently effective – induction chemotherapy should be improved with consolidative autologous hemopoietic stem cell transplantation. The authors describe the role, place and effectiveness of transplantation in this disorder. One hundred thirty three autologous stem cell transplantations were performed in the last 22 years in Hungary. Detailed results are available from the last 6 years. In this period 43 transplantations were carried out in 4 Hungarian centers. Carmustine-etoposide-cytosine arabinoside-melphalan (BEAM) conditioning regimen was used in 95%. The transplantation was done mainly in complete remission (84%), 1 year after transplantation 65% of patients were still in complete remission. Eleven patients died, 82% of them have progressive disease. Brentuximab vedotin has already proved the effectiveness, several other chemotherapeutics, monoclonal antibodies, kinase inhibitors are under investigation. In certain cases allogeneic stem cell transplantation has real indication among therapeutic options.

Keywords: T-cell lymphoma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, relapse, brentuximab vedotin

Szomor Á, Csalódi R, Kosztolányi Sz, Nagy Á, Pammer J, Tóth O, Losonczy H, Alizadeh H, Miltényi Zs, Reményi P, Piukovics K. [The role of autologous hemopoietic stem cell transplantation in T-cell lymphoma. Hungarian data]. *Orv Hetil.* 2017; 158(41): 1615–1619.

(Beérkezett: 2017. augusztus 2.; elfogadva: 2017. szeptember 7.)

Rövidítések

AITL = (angioimmunoblastic T-cell lymphoma) angioimmunoblastos lymphoma; ALCL = (anaplastic large-cell lymphoma) anaplasziás nagysejtes lymphoma; ALK = (anaplastic lymphoma kinase) anaplasziás lymphoma kináz; ALL = (acute lymphoblastic leukemia) heveny lymphoblastos leukaemia; ASCT = (autologous stem cell transplantation) autológ őssejt-átültetés; BEAM = BiCNU (carmustin), etoposid, Ara-C (cytarabin), melphalan; CCR4 = (chemokine receptor 4) kemokinreceptor-4; CHOEP = cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, etoposid, metylprednisolon; CHOP = cyclophosphamid, hydroxydaunorubicin (doxorubicin), vincristin, metylprednisolon; CR = (complete remission) teljes válasz; EBMT = (European Blood and Marrow Transplantation Society) Európai Csontvelő Transzplantációs Társaság; EMA = (European Medicines Agency) Európai Gyógyszerügynökség; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerellenőrző Hivatala; HTLV = human T-cell lymphotropic virus; LGL = (large granular lymphocyte) nagy granularis lymphocyt; OS = (overall survival) összesített túlélés; PFS = (progression-free survival) progressziómentes túlélés; PR = (partial remission) részleges válasz; PTCL-NOS = (peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified) perifériás T-sejtes lymphoma, tovább nem osztályozható; T-LB = T-lymphoblastoma; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

A T-sejtes lymphomák heterogén betegcsoportot képeznek mind morfológiailag, mind klinikai megjelenésben és lefolyásban. Az összes lymphomás eset mintegy 10–15%-a Európában. A jelenleg érvényes WHO 2016-os klasszifikáció számos altípust különít el [1]. Általánosságban megállapítható, hogy a T-sejtes lymphomáknak lényegesen kedvezőtlenebb a gyógyhajlama, kimenetele, mint a B-sejteseké [2].

A T-sejtes lymphomák megjelenés alapján három fő csoportba osztható: nodalis típus, extranodalis megjelenő és leukaemiás csoport.

A leggyakoribb altípusok: perifériás T-sejtes lymphoma, tovább nem osztályozható (PTCL-NOS), anaplasziás nagysejtes lymphoma (ALCL), ezen belül anaplasziás lymphoma kináz (ALK) pozitív és ALK-negatív típusok, angioimmunoblastos lymphoma (AITL). A leggyakoribb extranodalis manifesztáció, leginkább érintett szerv a bőr. A mycosis fungoides, Sezary-szindróma, CD30-pozitív T-sejtes lymphoproliferációk, mint a lymphomatoid papulosus és a primer cutan ALCL, subcutan panniculitis-like lymphoma és egyéb primer bőrlymphomák

a bőrgyógyászok látókörébe kerülnek. Gondozásuk, kezelésük többnyire a dermatoonkológusok feladata, ezek a betegek ritkán kerülnek hematológushoz. Léteznek nagyon ritka extranodalis T-sejtes lymphomás altípusok: enteropathia-asszociált T-sejtes lymphoma, hepatosplenicus T-sejtes lymphoma és az extranodalis NK/T sejt lymphoma (nasalis típus). A döntően leukaemiával járó esetek részben Távol-Keleten gyakoriak: HTLV-I vírussal asszociált felnőttkori T-sejtes lymphoma-leukaemia, részben krónikus lymphoid leukaemia variánsai (T-sejtes prolymphocytás leukaemia, T-sejtes LGL-leukaemia).

Magyarországon évente 100–150 új T-sejtes lymphomás eset fordul elő. Különböző altípusokban más-más az életkorbeli halmozódása: az ALK-pozitív ALCL gyermekkorban és fiatal felnőttkorban, a T-lymphoblastoma (T-LB) fiatal felnőttkorban, míg az AITL 60 éves kor felett halmozódik. Enyhe férfi dominancia figyelhető meg. Világszerte leggyakrabban alkalmazott kezelési mód a CHOP (cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, metylprednisolon) kombinált kemoterápia [2]. Anthracyclintartalmú szer mindenképpen szükséges a kombinációba, ezekkel 40% körüli komplett remisszió érhető el [3]. Számos próbálkozás történt agresszívabb, egyéb kemoterápiás szert tartalmazó protokollok bevezetésére, azonban túlélési előnyt nem jelentettek [4]. Etoposid hozzáadása a CHOP kemoterápiához 60 év alatt és főként az ALK-pozitív ALCL-ben jelentett előnyt [5, 6]. Az alapvetően jó prognózisú ALK-pozitív ALCL-es betegpopulációt nem tartalmazó felmérésben szintén jobbnak bizonyult a CHOEP a CHOP-val szemben 60 év alatti PTCL-es betegeknél [7]. Ebben a tanulmányban is igazolták a Nordic Group prospektív vizsgálatával bizonyított konszolidatív autológ őssejt-transzplantáció nyújtotta túlélési előnyt [8]. Az északi betegcsoportnál a transzplantációt a kezelési protokollba tervezték, úgy, hogy CHOEP-14-et (vagyis kéthetes „dose dense”) kezelést alkalmaztak a 60 év alatti betegeknél, amelyet követett a BEAM kondicionáló kezeléssel elvégzett autológ transzplantáció. A betegek 70%-ánál sikerült elvégezni a transzplantációt. Az ötéves progressziómentes (PFS) és összesített túlélés (OS) 44%, illetve 51% volt. Hasonló volt az átültettek aránya (66%) egy német multicentrikus vizsgálatban [9], ahol a hároméves PFS és OS 36% és 48% volt az összes betegre számítva, míg a transzplantáltaknál az OS lényegesen jobb volt három évnél: 71%. Mindezek a vizsgálatok igazolják azt, hogy a konvencionális kezelésekre kiábrándító a terápiás válasz, ötéves túl-

elés 38,5% [3]. Az utóbbi években általánosan elfogadott és Magyarországon is bevett gyakorlat, hogy a kezdő kemoterápiára (CHOP, CHOEP) reagáló 60 év alatti betegeknél – hacsak nem lokalizált betegség – első vonalbeli autológ transzplantációt tervezünk, kivételt képez az ALK-pozitív ALCL, ahol csak relapsus esetén választandó az autológ haemopoeticus őssejt-transzplantáció (ASCT). Évente Európában 500–600 autológ őssejtátültetésre kerül sor T-sejtes lymphomában.

Eredmények

Felnőtt ASCT-t Magyarországon négy centrumban végeznek. Fő indikáció az elmúlt években a myeloma multiplex lett, amely az összes ASCT 48–52%-a hazánkban, hasonlóan a nemzetközi gyakorlathoz. További indikációk: non-Hodgkin-lymphoma 30–37%, Hodgkin-lymphoma 10–15% és egyéb indikációk (főként akut myeloid leukaemia és autoimmun betegségek). Az elmúlt két-három év alatt minimálisan növekedett a finanszírozott átültetések száma hazánkban, de még így is el vagyunk maradva a környező országoktól: 2016-ban a Szent László Kórházban 93, Debrecenben 77, Pécsen 49 és Szegeden 33 felnőtt autológ átültetés történt. T-sejtes lymphomában 1995 és 2017 között 133 átültetésre került sor itthon. Az 1. táblázat összegzi a szövettani altípusokat. Részletesebb adatok az utóbbi hat év eredményeiről állnak rendelkezésre (2. táblázat). Ez idő alatt elvégzett 43 átültetés közül 11-11 a Szent László Kórházban és Debrecenben, 12 Pécsen, kilenc Szegeden történt. Ezen periódusban a Szent László Kórházban

1. táblázat T-sejtes lymphomás transzplantációk szövettani megoszlása 1995–2017 között Magyarországon, valamint az utóbbi hat évben. Az ALCL-es betegek közül a 22 éves periódus alatt ALK-negatív: 27, ALK-pozitív: hét, ALK ismeretlen: 20. Az utóbbi hat évben minden beteg ALK-státusza ismert volt: 10 ALK-negatív, egy ALK-pozitív

| Altípus | 1995–2017 között | 2011–2017 között |
|--|------------------|------------------|
| Perifériás T-sejtes lymphoma, tovább nem osztályozható | 41 | 13 |
| Anaplasiás nagysejtes | 54 | 11 |
| Angioimmunoblastos | 16 | 9 |
| T-lymphoblastoma | 8 | 3 |
| Enteropathia-asszociált | 3 | 2 |
| Lennert-lymphoma | 3 | 1 |
| Szürkezóna-lymphoma | 2 | 1 |
| Extranodalis NK-sejtes | 2 | 1 |
| T-sejtes prolymphocytás leukaemia | 2 | 2 |
| Hepatosplenicus | 1 | 0 |
| Subcutan panniculitis-like | 1 | 0 |

ALCL = anaplasiás nagysejtes lymphoma; ALK = anaplasiás lymphoma kináz

2. táblázat Fő demográfiai és transzplantációs adatok 2011–2017-re vonatkozóan

| Centrum | Debrecen | László Kórház | Pécs | Szeged |
|--|-------------------------------|-----------------|---------------------|-----------------------------------|
| Életkor (év) | 51,6 (24–63) | 48,1 (23–63) | 47,3 (28–60) | 45,2 (18–60) |
| Nő/férfi | 7/4 | 6/5 | 2/10 | 4/5 |
| PTCL/ ALCL/AITL | 4/2/2 | 3/3/4 | 2/3/3 | 4/3/0 |
| Egyéb altípus | 1 T-PLL 1 EATL 1 Sezary | 1 EATL | 3 T-LB 1 Lennert | 1 T-PLL 1 Nasalis NK-sejtes |
| Előző regimenek száma | 3,4 (1–8) | 1,8 (1–3) | 1,6 (1–4) | 1,4 (1–2) |
| Dignózis- transzplantáció közti idő (hó) | 8,8* (4–156) | 10 (4–16) | 10,2* (6–120) | 9,3 (5–19) |
| Él/összes | 8/11 | 8/11 | 9/12 | 7/9 |

AITL = angioimmunoblastos lymphoma; ALCL = anaplasiás nagysejtes lymphoma; EATL = enteropathia-asszociált lymphoma; NK = natural killer; PTCL = perifériás T-sejtes lymphoma; T-LB = T-lymphoblastoma; T-PLL = T-sejtes prolymphocytás leukaemia

*Egy-egy késői transzplantációt (>10 évvel a diagnózis után) nem számoltuk bele.

három allogén átültetésre is sor került T-sejtes lymphomában (egy-egy T-lymphoblastoma, ALK-pozitív ALCL és PTCL-NOS). A T-lymphoblastoma transzplantációja kapcsán a magyar transzplantációs bizottság ülésein többször előfordult vita arról, hogy allogén vagy autológ átültetés történjen. Az Európai Csontvelő Transzplantációs Társaság (EBMT) adatbázisa alapján 2000 és 2012 között Európában 712 transzplantáció történt T-lymphoblastomában, ezek közül 380 (53,4%) allogén, 332 (46,6%) autológ. A 43 magyar transzplantált T-sejtes lymphomás beteg átlagéletkora 48,2 év volt. A legfiatalabb beteg 18, a legidősebb 63 éves volt. A transzplantációt megelőző kezelési módok (regimenek) száma egyöt volt. Kondicionáló kezelés két beteg kivételével BEAM-protokoll volt, néhány betegnél az utóbbi években brentuximabbal, a vizsgálati periódus elején alemtuzumabbal kiegészítve. A fennmaradó két kondicionáló kezelés thiotepatartalmú kombináció volt. A diagnózis és a transzplantáció között 5–19 hónap telt el, Debrecenben és Pécsen történt egy-egy, a diagnózist 10 évvel követő transzplantáció. A transzplantáció kimenetele akkor a legjobb, ha az az első komplett remisszióban történik. A 43 transzplantált beteg 84%-a volt a transzplantációkor komplett remisszióban, ezek közül négy betegnél ez a második komplett remissziót jelentette, a relapsust követő salvage-kezelésre adott jó terápiás válasznak köszönhetően. A betegek egyhatodánál (hét beteg) parciális remisszióban történt az átültetés. Ezek közül hat beteg meghalt (PR-es transzplantáltak 86%-a), mindannyian

progresszióban, egyetlen beteg maradt változatlanul részleges remisszióban brentuximabbal kombinált BEAM-kondicionálást követően. Itt a követés még kevesebb, mint fél év. A kis esetszám és a rövid követési idő (>10 betegnél egy éven belül történt a transzplantáció) miatt progressziómentes és összesített túlélést nem számoltunk. A 43 transzplantált beteg közül egy évnél 28 (65%) maradt komplett remisszióban. Tizenkét beteg kapott újabb kezelést részben a nem teljes remisszió, részben a progresszió, relapsus miatt. A T-sejtes lymphomában jó hatásfokkal alkalmazható gemcitabin volt a leggyakrabban használt mentő kezelés fő alkotóeleme (6/12 beteg részesült a T-sejtes lymphomában ezen legpotensebb pirimidin nukleozidanalóg kemoterapeutikumban különböző kombinációkban). Az utóbbi két évben hozzáférhető konjugált monoklonális anti-CD30-ellenes brentuximab vedotint öt beteg kapta (ebből mindössze két beteg volt ALCL-es, a többi CD30-pozitív egyéb T-sejtes lymphoma). Nem volt váratlan, hogy mindkét T-sejtes prolymphocytás leukaemiás beteg progrediált az átültetést követően, ők mindketten alemtuzumabot kaptak. További kezelések között bendamustin, cladribin, methotrexat, radioterápia és fotoferezis szerepel. Egy betegnél allogén transzplantációra került sor.

Megbeszélés

A T-sejtes lymphomás betegek túlélési eredményei, sajnos, még a XXI. század elején is kifejezetten rosszak, az ötéves túlélés 30–40% körüli [3, 10]. Autológ haemopoieticus őssejt-transzplantációra csak a 60–65 év alattiak kandidálnak, a kiinduláskor alkalmazott konvencionális kemoterápiát követően a betegek kétharmada alkalmas a beavatkozásra. Számos tanulmány kimutatta, hogy ezek a betegek túlélési előnyben részesülnek, a három-öt éves túlélés az 50%-ot is meghaladhatja [8–11]. Az első kezelésre refrakter, illetve relapsusba került betegek életkilátásai rendkívül kedvezőtlenek, a progresszió, illetve relapsus kialakulása után a medián progressziómentes túlélés (második PFS) 3,1 hónap, az összesített túlélés 5,5 hónap. Akik ekkor kemoterápiában részesülnek, azoknak is csak néhány héttel(!) jobb a túlélésük: PFS: 3,7 hónap, OS: 6,5 hónap [12]. Sokváltozós elemzés alapján a relatíve jó általános állapot segített a jobb túlélésben, a késői relapsus, a kombinált kemoterápia alkalmazása a relapsuskor minimálisan javította, a csontvelő-érintettség rontotta a kimenetelt. A T-lymphoblastoma nem a perifériás T-sejtes lymphomák közé tartozik, hanem a prekursor sejtes folyamatok közé, akut T-sejtes lymphoblastos leukaemiához (T-ALL) hasonló klinikai lefolyást mutató betegség, agresszív kemoterápiát igényel. Mind az autológ, megfelelő donor esetén az allogén transzplantáció javítja a betegség kimenetelét [11]. A korábban hangsúlyozott CD1a-pozitivitás vagy -negativitás jelenleg kevésbé jelentős prognosztikus tényező, fontosabbak a csontvelő- és/vagy központi ideg-

rendszeri érintettség, magas laktátdehidrogenáz, Ann Arbor-i IV. stádium, esetleg a t(9;17)(q34;3)-transzlokáció jelenléte, a minimális residualis betegség, amelyek mind kedvezőtlen jelek [13]. Egyértelmű prognosztikus modell nem áll rendelkezésre az optimális terápia megválasztására (ALL-kemoterápia, ASCT, allogén transzplantáció), a nagy rizikójú betegeket javasolt transzplantálni. Hasonló az általános vélekedés az allogén transzplantációról a többi T-sejtes lymphomában, főként refrakter esetekben történik ilyen beavatkozás [14]. A betegek nagy része autológ transzplantáción már átesett. Az ASCT-t követő relapsust, progressziót bizonyos rizikófaktorok előre jelezhetik. Ezek részben a T-lymphoblastomában leírt kedvezőtlen jelek, valamint a magas nemzetközi prognosztikai index, a nem komplett remisszióban végzett átültetés, a magasabb életkor, rossz általános állapot és a nem ALCL-es szövettani altípus [15].

A T-sejtes lymphoma kezelési eredményeiben az elmúlt években némi sikert lehetett elérni. Ezt leginkább a célzott monoklonális antitesttel végzett kezelés bevezetése tette lehetővé. A brentuximab vedotin egy rekombináns kimerá immunoglobulin G1 anti-CD30 monoklonális antitestből és a hozzá kapcsolt monomethyl auristatin E-ből áll, amely „célzott” kemoterápiát tesz lehetővé, a CD30-kötés által a tumorsejtbe juttatott, és ott felszabaduló citosztatikum a mikrotubulusok gátlásával okoz sejthalált. Egy 2012-ben publikált II-es fázisú vizsgálatban 58, relapsusba került ALCL-es betegnél háromheteente alkalmazott 1,8 mg/kg dózisu brentuximab vedotin 86%-os válaszarányt (CR: 57%) mutatott, az egyéves becsült túlélés 70% volt [16]. Erre a vizsgálatra alapozva relapsusba került ALCL-ben az Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala (FDA) 2011-ben, az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2012-ben törzskönyvezte a brentuximab vedotint. Egyéb perifériás T-sejtes lymphomában (PTCL-NOS és AITL) is hatásos volt a brentuximab vedotin [17]. Érdekes módon a CD30-expresszió és a válaszarány között nem volt kapcsolat. Számos további szert vizsgálnak – főként relapsusos vagy refrakter – T-sejtes lymphomában. A hisztondeacetiláz-gátlók közül a romidepsin, belinostat, chidamid (ez utóbbit Kínában törzskönyvezték). Antifolat hatású a pralatrexat, monoklonális antitest az alemtuzumab, amely CD52 ellen irányul, a mogalizumab nevű szer kemokinreceptor-4- (CCR4-) ellenes és a zanolimiumab, amely CD4-ellenes monoklonális antitest. Ezek közül többet az FDA befogadott, ugyanakkor európai törzskönyvvel egyik szer sem rendelkezik. További vizsgált szerek közé tartozik az immunmoduláns hatású lenalinomid, nukleozidanalógok közül a gemcitabin, pentostatin, cladribin, fludarabin, clofarabin, forodesin és a nelarabin. Szintén nemzetközi tanulmányok folytak/folytak az Aurora A kinázgátló alisertibbel, ALK-pozitív ALCL-ben különböző ALK-gátló szerekkel (például: crizotinib, ceritinib stb.), a bendamustinnal, proteoszómagátló szerekkel, mTOR-gátlókkal és egyéb szerekkel. Sajnos, az eredmények nem jók: az összesített

válaszarány 30–50% körüli, a CR azonban zömmel 30% alatti. Az esetlegesen jobb reagálási arányt viszont le-
rontja a toxicitás [18–20]. Az autológ transzplantáció
előtt a lehető legjobb indukciós kezelést, még hatáso-
sabb kondicionálást és a transzplantációt követően fenn-
tartó kezelést kell megtalálni a túlélési eredmények javí-
tása érdekében.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása során a szer-
zők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: A kéziratot Sz. Á. írta. A
transzplantációk elvégzésében és az adatok rendelkezés-
re bocsátásában a többi szerző vett részt: Pécs: Sz. Á.,
Cs. R., K. Sz., N. Á., P. J., T. O., L. H. és A. H., Debre-
cenben M. Zs., a Szent László Kórházban R. P. és Szege-
den P. K. A szerzők a cikk végleges változatot elolvasták
és jóváhagyták.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak a négy transzplantációs centrum vala-
mennyi munkatársának.

Irodalom

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–2390.
- [2] 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: 4124–4130.
- [3] Abouyabis AN, Shenoy PJ, Sinha R, et al. A systematic review and meta-analysis of front-line anthracycline-based chemotherapy regimens for peripheral T-cell lymphoma. *ISRN Hematol*. 2011; 2011: 623924.
- [4] Simon A, Peoch M, Casassus P, et al. Upfront VIP-reinforced-ABVD (VIP-rABVD) is not superior to CHOP/21 in newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma. Results of the randomized phase III trial GOELAMS-LTP95. *Br J Hematol*. 2010; 151: 159–166.
- [5] 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.
- [6] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's lymphoma, V.2.2015. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp [accessed: March 23, 2015].
- [7] Ellin F, Landström J, Jerkeman M, et al. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from Swedish Lymphoma Registry. *Blood* 2014; 124: 1570–1577.
- [8] d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*. 2012; 30 3093–3099.
- [9] Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 106–113.
- [10] Feldman T, Farber CM, Choi K, et al. Treatment of peripheral T-cell lymphoma in community settings. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17: 354–361.
- [11] Corradini P, Marchetti M, Barosi G, et al. SIE-SIES-GITMO Guidelines for the management of adult peripheral T- and NK-cell lymphomas, excluding mature T-cell leukaemias. *Ann Oncol*. 2014; 25: 2339–2350.
- [12] Mak V, Hamm J, Chanabhai M, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 1970–1976.
- [13] Cortelazzo S, Ferreri A, Holezer D, et al. Lymphoblastic lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 113: 304–317.
- [14] Wei J, Xu J, Cao Y, et al. Allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Acta Haematol*. 2015; 133: 136–144.
- [15] Hamadani M, Abu Kar SM, Usmani SZ, et al. Management of relapses after hematopoietic cell transplantation in T-cell non-Hodgkin lymphomas. *Semin Hematol*. 2014; 51: 73–86.
- [16] 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.
- [17] Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood* 2014; 123: 3095–3100.
- [18] Zhang Y, Xu W, Liu H, et al. Therapeutic options in peripheral T-cell lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2016; 9: 37.
- [19] Skamene T, Crump M, Savage KJ, et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphoma: a subset analysis of the Canadian Cancer Trials Group LY.12 randomized phase 3 study. *Leuk Lymphoma* 2017; 58: 2319–2327.
- [20] Al-Zahrani A, Savage KJ. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: A review of current disease understanding and therapeutic approaches. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017; 31: 189–207.

(Szomor Árpád dr.,
Pécs, Ifjúság u. 13., 7624
e-mail: szomor.arpad@pte.hu)