

Peripheral T-cell Lymphoma

Peripheral T-cell lymphoma (PTCL) เป็นกลุ่มโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่พบได้บ่อยในประเทศทางเอเชีย เมื่อเทียบกับประเทศทางตะวันตก โดยอุบัติการณ์ของโรคอยู่ที่ร้อยละ 5-15 ของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด สามารถแบ่งเป็นกลุ่มย่อยได้อีกหลายชนิด^{1,2} Subtypes ที่พบบ่อยที่สุด 3 ชนิด ได้แก่ PTCL, not otherwise specified (NOS), anaplastic T cell lymphoma (ALCL), และ angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) ชนิดอื่น ๆ ที่พบได้น้อยได้แก่ enteropathy associated T-cell lymphoma (EATL) (หรือ monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma; MEITL ตามการจำแนกของ WHO classification version 2017),³ hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma (HSGDTCL) เป็นต้น

จากความรู้ความเข้าใจในกลไกการเกิด PTCL การพัฒนาการของเม็ดเลือดขาว และความรู้เกี่ยวกับชีววิทยาของเซลล์ รวมถึงชีวโมเลกุลของเซลล์ ได้มีการจำแนกชนิดของ PTCL โดยอาศัยเซลล์ต้นกำเนิด (Cell of origin) ของ T lymphocyte ตัวอย่างเช่น PTCL ที่มีต้นกำเนิดมาจาก T follicular helper lymphocyte^{4,5} ซึ่งได้แก่ nodal PTCL with T follicular helper phenotype และ AITL โดยทั้งสองชนิดมีลักษณะการเปลี่ยนแปลงของโปรตีน และการแสดงออกของสารทางพันธุกรรมคล้ายคลึงกัน นอกจากนี้ ยังมีการแบ่งชนิดของ PTCL-NOS ออกเป็น 2 ชนิดย่อยตามความผิดปกติของ gene expression profile ได้แก่ PTCL-GATA3 และ PTCL-TBX21^{6,7} สำหรับ ALCL ก็ยังสามารถจำแนกออกได้เป็นชนิดย่อยได้แก่ anaplastic lymphoma kinase-1 (ALK-1) positive ALCL, ALK-1 negative ALCL และ breast implanted ALCL

โดยทั่วไป ผู้ป่วย PTCL มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย B-cell lymphoma⁸⁻¹⁰ โดยอัตราการมีชีวิตรอดระยะยาวอยู่ที่ร้อยละ 25-30 ยกเว้นผู้ป่วย ALK-1 positive ALCL ซึ่งมีพยากรณ์โรคดีมาก¹¹ นอกจากนี้ได้มีการจำแนกชนิดของ ALK-1 negative ALCL โดยดูการเปลี่ยนแปลงของยีน พบว่า ALK-1 negative ALCL ที่มี DUSP22 rearrangement จากการตรวจโดย FISH technique มีพยากรณ์โรคที่ดีมากเช่นเดียวกับ ALK-1 positive ALCL¹² ดังนั้นแนวทางการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงอาจแตกต่างจากผู้ป่วย PTCL กลุ่มอื่น ๆ

การประเมินระยะของโรค PTCL ใช้ระบบเดียวกับ aggressive lymphoma ชนิดอื่นๆ ส่วนปัจจัยพยากรณ์โรค (prognostic factors) ของ PTCL นั้นสามารถใช้ดัชนี international prognostic index (IPI) ที่ใช้ในผู้ป่วย DLBCL ได้ รวมถึงมีดัชนีพยากรณ์โรคอื่น ๆ ที่มีการศึกษาจำเพาะสำหรับ PTCL ได้แก่ IPI for PTCL unspecified (PTCL-U), the Prognostic Index for PTCL-U (PIT) และ International peripheral T-cell lymphoma Project score (IPTCLP) เป็นต้น^{13,14} ตารางที่ 1 แสดงรายละเอียดของ PIT score โดยผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง 3-4 ข้อ มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเพียงร้อยละ 18.3 ส่วนผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง 1-2 ข้อ ร้อยละ 32.9 อยู่รอดที่ 5 ปี

ตารางที่ 1 Prognostic index for PTCL (PIT score)¹⁵

Risk factors	Group	Risk
<ul style="list-style-type: none">Age > 60 ปี	<ul style="list-style-type: none">Low risk	<ul style="list-style-type: none">0
<ul style="list-style-type: none">Serum LDH > 1 x normal	<ul style="list-style-type: none">Low-intermediate	<ul style="list-style-type: none">1
<ul style="list-style-type: none">Performance status 2-4	<ul style="list-style-type: none">High-intermediate	<ul style="list-style-type: none">2
<ul style="list-style-type: none">Bone marrow involvement	<ul style="list-style-type: none">high	<ul style="list-style-type: none">3-4

แนวทางการรักษาผู้ป่วย PTCL (ไม่รวมถึง mycosis fungoides/Sezary syndrome)

1. ผู้ป่วยเมื่อแรกวินิจฉัย (Front-line treatment)

เป็นเวลาหลายทศวรรษ ยาเคมีบำบัดสูตร CHOP-based เป็นการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยเมื่อแรกวินิจฉัย โดยมีการศึกษาแบบย้อนหลังจาก the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group พบว่าในผู้ป่วยอายุน้อย (≤ 60 ปี) โดยเฉพาะผู้ป่วย ALCL ที่มีระดับ LDH ปกติ การให้ etoposide เพิ่มเข้าไปกับ CHOP (CHOEP) ช่วยทำให้อัตราการรอดเหตุการณ์ (event-free survival) ดีขึ้นกว่าสูตรการรักษาที่ไม่ให้ etoposide มากอย่างมีนัยสำคัญ¹⁶ ในขณะที่ผู้ป่วยอายุมาก หรือมีค่า LDH ที่สูงกว่าปกติ การเพิ่ม etoposide ไม่ได้ช่วยทำให้ผลการรักษาดีขึ้น นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาการใช้ Dose-adjusted EPOCH ในลักษณะ single arm study พบว่าให้ผลการรักษาที่ค่อนข้างดี¹⁷⁻¹⁹ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาในลักษณะแบบสุ่มเปรียบเทียบกับระหว่าง CHOP กับ CHOEP หรือ DA-EPOCH นอกเหนือจากผู้ป่วย ALK+ALCL แล้ว ผลการรักษา PTCL ด้วยเคมีบำบัดสูตร CHOP-like regimen ให้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจ²⁰ ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาน้อย มีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงและเสียชีวิตเร็วกว่าผู้ป่วย aggressive B cell lymphoma

ในปี 2562 มีผลการศึกษา ECHELON-2 ซึ่งทดสอบประสิทธิภาพของการใช้ brentuximab vedotin ซึ่งเป็น monoclonal antibody ต่อ CD30 ที่มียาเคมีบำบัด auristatin E จับอยู่ มาใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด CHOP (โดยไม่ให้ vincristine)(Bv-CHP) ในการรักษาผู้ป่วย PTCL ที่มีการแสดงออกของโปรตีน CD30 เทียบกับ CHOP พบว่า การให้ Bv-CHP ทำให้ผลการรักษา progressive-free survival (PFS) และ overall survival (OS) ดีกว่าการให้ CHOP^{21,22} อย่างไรก็ตาม จากการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ประโยชน์ของการใช้ Bv-CHP นั้นอยู่ในกลุ่มผู้ป่วย ALCL เป็นหลัก จากผลการวิจัย ECHELON-2 นี้ทำให้ Bv-CHP กลายมาเป็นสูตรการรักษาหลักของผู้ป่วย PTCL ที่มีการแสดงออกของโปรตีน CD30 โดยพบว่าปริมาณการแสดงออกของ CD30 ไม่สัมพันธ์กับอัตราการตอบสนองต่อการรักษา²³ นอกเหนือจาก Bv-CHP มีการศึกษาอีกหลายการศึกษาที่พยายามใช้ยารักษาแนวใหม่ หรือการรักษาแบบพุ่งเป้าร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน เช่น romidepsin-CHOP, pralatrexate-CHOP, chidamide-CHOEP เป็นต้น แต่ก็ยังไม่มีการศึกษาใดที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ยารักษาแนวใหม่ร่วมกับยาเคมีบำบัดเหล่านี้ ทำให้ผลการรักษาดีกว่ายาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน

ตารางที่ 2 ผลการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจกินที่เซลล์ด้วยยาเคมีบำบัด

Chemotherapy regimens	N	Methodology	Results	Reference
Intensive Chemo vs CHOP	94 Without ALCL	Retrospective	3-year OS 49% vs 43%	Cancer 2005;103:2091-8 ²⁴
VIP-rABVD vs CHOP	88	RCT	2-year EFS 45% vs 41%	BJH. 2010;151(2):159-66 ²⁵
CMED vs CHOP	217	RCT	10-year PFS 70% vs 43%	Med Oncol 2008;25(3):360-4 ²⁶
CHOEP, Hi-CHOEP or MegaCHOEP vs CHOP	289	Part of 3 RCT analysis	3-year EFS ALK+ALCL 89.8% vs 75.8% ALK - ALCL 62.1% vs 65.7% AITL 67.5% vs 50.0% PTCL-NOS 53.9% vs 41.1%	Blood 2010;116(18): 3418-25 ¹⁶
MegaCHOEP	33	Part of 2 Phase I/II trial	48.5% CR, 3-year EFS 25.9%	Ann Oncol 2009;20:1977-84 ²⁷
DA-EPOCH	41	Phase II	ORR 78%, CR 61% 2-year PFS 53.3%, 2-year OS 73.2%	Haematologica 2017 Dec; 102(12): 2097-103 ¹⁷

เนื่องจากผลการรักษา PTCL ด้วยเคมีบำบัดยังไม่เป็นที่น่าพอใจ จึงมีความพยายามเพิ่มผลการรักษาโดยให้เคมีบำบัดขนาดสูงร่วมกับการทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของตนเอง (autologous stem cell transplantation, ASCT) เป็น consolidation therapy โดยเฉพาะผู้ป่วยระยะโรคลุกลาม (Stage 3 และ 4) หรือระยะที่ 2 ที่มีดัชนีความเสี่ยงสูง (stage II, high intermediate to high risk) โดยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง หรือการศึกษาในสถาบันเดี่ยวแบบไม่สุ่ม ผลการศึกษาบางชิ้นแสดงให้เห็นว่าการให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงตามด้วย ASCT ทำให้ผลการรักษาดีขึ้น แต่ก็มีผลการศึกษาบางรายงานที่ยังขัดแย้งกัน ดังนั้น จึงยังไม่สามารถให้ข้อสรุปที่ชัดเจนเกี่ยวกับประโยชน์ของ upfront ASCT ในลักษณะของ consolidation หลังได้ first remission อย่างไรก็ดี คำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ และแนวทางการรักษาของสถาบันวิชาชีพ แนะนำให้ทำ ASCT ในผู้ป่วย PTCL (ยกเว้น ALK-1 positive ALCL) ที่ตอบสนองต่อ induction chemotherapy²⁸ นอกจากนี้ เริ่มมีข้อมูลจากการศึกษาแบบย้อนหลังในลักษณะสหสถาบันที่แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วย ALK-1 negative ALCL ที่พบมี *DUSP22* rearrangement จากการตรวจด้วย FISH technique มีการพยากรณ์โรคที่ดีเทียบเคียงกับผู้ป่วย ALK-1 positive ALCL ดังนั้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงอาจไม่ได้ประโยชน์จากการทำ upfront ASCT in first remission^{29,30} อย่างไรก็ดี ยังคงต้องการข้อมูลจากการศึกษาไปข้างหน้าเพิ่มขึ้นเกี่ยวกับบทบาทของการทำ ASCT ในผู้ป่วย ALK-1 negative ALCL with *DUSP22* rearrangement อนึ่ง ข้อมูลเกี่ยวกับ ASCT ในลักษณะ consolidation therapy ที่มีในปัจจุบัน ส่วนใหญ่มีกตามหลังการตอบสนองต่อ induction therapy ที่เป็น CHOP-like regimen เป็นส่วนใหญ่ บทบาทของ ASCT ตามหลังการรักษาด้วย BvCHP จึงยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป สำหรับผู้ป่วย stage I (โดยเฉพาะระยะที่ I) ที่มีดัชนีความเสี่ยงต่ำ สามารถพิจารณาให้การรักษาด้วย induction chemotherapy ร่วมกับรังสีรักษาในตำแหน่งของก้อนได้ พบว่ามีผลการรักษาที่ดี และอาจไม่จำเป็นต้องทำ ASCT^{31,32}

สำหรับ PTCL เช่น hepatosplenic gamma delta T cell lymphoma รวมถึง PTCL ที่มีความเสี่ยงสูงบางชนิดที่มีการดำเนินโรคที่รุนแรงและมีอัตราการควบคุมโรคโดยการทำ ASCT ต่ำ มีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูง ความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญแนะนำพิจารณาทำ allogeneic hematopoietic stem cell transplant (allo-HCT) ตามความเหมาะสม^{28,33,34} ทั้งนี้ในอดีตการทำ allo-HCT มีข้อจำกัดจากอัตราการเสียชีวิตที่ค่อนข้างสูง ในยุคปัจจุบัน เนื่องจากมีความก้าวหน้าในการดูแลแบบประคับประคองผู้ป่วยในระหว่างการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด รวมถึงการใช้สูตรยาเคมีบำบัดที่มีความเข้มข้นลดลง (reduced intensity conditioning regimen) ทำให้อัตราการเสียชีวิตจาก allo-HCT ลดลงอยู่ในระดับที่ยอมรับได้ อย่างไรก็ดี บทบาทของการทำ upfront allo-HCT ในผู้ป่วย PTCL ยังมีหลักฐานทางวิชาการที่ค่อนข้างจำกัด จึงควรพิจารณาทำในผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไปตามความเหมาะสม

สำหรับผู้ป่วย subcutaneous panniculitis T cell lymphoma (SPTCL) ในระยะหลัง มีข้อมูลแสดงให้เห็นความสัมพันธ์กับความผิดปกติของรหัสพันธุกรรม HAVCR2 ซึ่งเกี่ยวข้องกับอาการที่เกิดจากการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่มากเกินไป เช่น ภาวะ hemophagocytic lymphocytic histocytosis (HLH) จึงแนะนำว่า การรักษา ผู้ป่วย SPTCL เบื้องต้น อาจให้ยาในกลุ่มยากดภูมิคุ้มกันซึ่งมีฤทธิ์ immunomodulatory effect เช่น cyclosporin A โดยในระยะแรกอาจพิจารณาให้ยา 6-10 mg/kg ต่อวัน โดยแบ่งให้ 2 ครั้งต่อวัน ปรับขนาดยาให้ได้ระดับ trough level ที่เหมาะสมระหว่าง 150-300 ng/mL ในช่วง 1-3 เดือนแรกจนได้การตอบสนองสูงสุด และพิจารณาค่อยลดขนาดยาลงช้า ๆ และอาจพิจารณาหยุดยาในที่สุดหากผู้ป่วยตอบสนองโดยสมบูรณ์แบบ หรือให้ยาในขนาดต่ำที่สุดเพื่อรักษาระดับการตอบสนอง โดยอาจให้เป็น cyclosporin ตัวเดียวหรือให้ร่วมกับ corticosteroid ก็ได้ ทั้งนี้ในปัจจุบันแนวทางการรักษา SPTCL โดยทั่วไปจะหลีกเลี่ยงการให้ยาเคมีบำบัด (ยกเว้นในกรณีที่พบมีรอยโรคในต่อมน้ำเหลือง หรืออวัยวะอื่น ๆ ในปริมาณมาก) เนื่องจากถึงแม้มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดที่ดีแต่ก็มักมีการตอบสนองในระยะสั้น และมีผลข้างเคียงจากการรักษามากกว่ายากดภูมิคุ้มกัน^{35,36}

ตารางที่ 3 การศึกษาในลักษณะไปข้างหน้า (prospective study) เกี่ยวกับการรักษาด้วย ASCT ในลักษณะ upfront in first remission

การศึกษา	รูปแบบ	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด/ปลูกถ่าย	สูตร conditioning regimen	ระยะเวลาติดตาม (เดือน)	ผลการรักษา
D'Amore และคณะ 2012 ³⁷	สหสถาบัน	166	BEAM/BEAC	60.5	5-yr PFS 44%, 5-yr OS 51%
Gisselbrecht และคณะ 2002 ³⁸	สหสถาบัน	370	CEOP+ECVBP+BEAM	60	5-yr EFS 20%, 5-year OS 32%
Reimer และคณะ 2004 ³⁹	สหสถาบัน	30/21	DexaBEAM or ESHAP or both followed by Cy-TBI	15	18-mo OS 60%, 18-mo EFS 48%
Mercadal และคณะ 2008 ⁴⁰	สหสถาบัน	41/17	BEAM/BEAC	34.8	4-Yr OS 39%
Reimer และคณะ 2009 ⁴¹	สหสถาบัน	83/55	Cy-TBI	33	3-Yr PFS 36%, OS 48%

ตารางที่ 4 การศึกษาในลักษณะย้อนหลังเกี่ยวกับการรักษาด้วยการ ASCT ในลักษณะ upfront in first remission

การศึกษา	รูปแบบ	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด/ปลูกถ่าย	อายุ	สูตร conditioning regimen	ระยะเวลาติดตาม (เดือน)	ผลการรักษา
Yamazaki และคณะ 2006	สถาบันเดียว	11/11	58 (58-72)	CEM	78 (13-96)	3-Yr OS 71.6%, TTF 53%
Kim และคณะ 2007	สถาบันเดียว	40/9	44 (18-68)	BEAM, BEAC, others	16 (5-135)	Median OS 80 เดือน, median EFS 49.6 เดือน
Jantunen และคณะ 2004	สหสถาบัน	37/18	46 (16-68)	BEAC, BEAM	24 (0-139)	5-Yr PFS 64%, OS 63%
Rodriguez และคณะ 2007	สหสถาบัน	74	46 (15-69)	BEAM 54, BEAC 13, others 7	67 (8-214)	5-Yr PFS 63%, OS 68%
Prochazka และคณะ 2009	สถาบันเดียว	18	59 (29-64)	BEAM	25.7	2-Yr PFS 52%, OS 71%
Sieniawski และคณะ 2010	สหสถาบัน	54/13	57 (28-82)	MEL/TBI, BEAM	ไม่ได้รายงาน	5-Yr PFS 52%, OS 60%
Prochazka และคณะ 2011	สถาบันเดียว	29/19	48 (29-64)	BEAM	55.1 (4-120)	2-Yr EFS 52%, OS 65%
Mehta และคณะ 2013	สถาบันเดียว	65/34	58 (22-75)	Mostly BEAM	48	4-Yr PFS 54.9%, OS 67.4%
Ahn และคณะ 2013	สหสถาบัน	31	47 (18-64)	BuCyE	32.4 (0.4-96)	3-Yr PFS 64.5%, OS 64.5%
Broussais-Guillaumot และคณะ 2013	สถาบันเดียว	208/66	55 (17-89)	ไม่รายงาน	52	35 patients still alive and disease free at median FU 52 เดือน
Kim และคณะ 2013	สหสถาบัน	135/72	52 (15-72)	ไม่รายงาน	46 (2.3-136)	5-Yr OS 62%
Jantunen และคณะ 2013	สหสถาบัน EBMT	44/31	54 (35-72)	BEAM	46	4-Yr OS 66%
Corradini และคณะ 2014	สหสถาบัน	61/14	48 (24-61)	BEAM	32	4-Yr OS 92%
Yam และคณะ	สถาบันเดียว	48/20	57 (21-72)	ไม่ได้รายงาน	23 (7-52)	3-Yr PFS 41%, OS 72%

2016						
Fossard และคณะ	สหสถาบัน	269/134	52 (19-66)	Mostly BEAM	57.6	5-Yr PFS 46.3%, OS 59.2%
2018						
Park และคณะ	สหสถาบัน	119/36	58 (23-75)	Mostly BEAM	34	2-Yr OS 87.8%, Median PFS 57.6 เดือน
2019						
Garcia-Sancho และคณะ	สหสถาบัน	174/103	54	ไม่ได้รายงาน	65	5-Yr PFS 63%, OS 70%
2022						

2. Relapsed/Refractory PTCL

การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้มีแนวทางการรักษาที่หลากหลาย ไม่มีแนวทางการรักษามาตรฐาน และยังให้ผลลัพธ์ที่ไม่น่าพอใจ สำหรับผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำโดยที่ไม่ได้รับการทำ upfront ASCT in first remission รวมถึงผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ induction chemotherapy หากผู้ป่วยยังอายุน้อย แข็งแรง และสามารถทนต่อการให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงได้ แนะนำให้รักษาเพื่อให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบด้วยยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับมาก่อน (salvage chemotherapy) และถ้าผู้ป่วยตอบสนอง โดยเฉพาะถ้าได้ complete remission แนะนำให้ทำการรักษาต่อด้วยยาเคมีบำบัดขนาดสูงตามด้วย ASCT^{42,43} ทั้งนี้ salvage chemotherapy ยังไม่มีสูตรมาตรฐาน แต่นิยมใช้เป็น platinum based chemotherapy เช่น ICE, DHAP, ESHAP หรือ gemcitabine-based regimens ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ salvage chemotherapy แนะนำให้เปลี่ยนสูตรการรักษา และพิจารณาทำ ASCT เฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด นอกจากนี้มีการศึกษาแบบ retrospective study, registry study รวมถึง meta-analysis เปรียบเทียบระหว่างการทำ ASCT และ allo-HCT ในผู้ป่วย relapsed/refractory PTCL พบว่าผลการรักษาโดยรวมไม่ต่างกัน โดย ASCT มีอัตราการกลับเป็นซ้ำที่มากกว่า ในขณะที่ alloHCT มีอัตราการเสียชีวิตจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดที่สูงกว่า^{44,45} อย่างไรก็ตาม การศึกษาเหล่านี้เป็นการศึกษาในลักษณะ retrospective study ในขณะที่การศึกษาแบบไปข้างหน้ายังมีค่อนข้างจำกัด

ในกรณีที่ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำภายหลังจากการทำ ASCT หากผู้ป่วยยังอายุน้อย แข็งแรง และไม่มีโรคประจำตัวที่เป็นข้อห้ามใดๆ พิจารณาให้รักษาเพื่อให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบด้วย salvage chemotherapy สูตรที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับมาก่อน หากผู้ป่วยตอบสนอง พิจารณาทำ allo-HCT มีการศึกษาแบบย้อนหลังทั้งในลักษณะสถาบันเดียว หรือสหสถาบันที่แสดงให้เห็นว่า allo-HCT สามารถทำให้ผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำภายหลัง ASCT เข้าสู่ภาวะโรคสงบและหายขาดได้ โดยมีผลแทรกซ้อนในอัตราที่ยอมรับได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยโรคกลับเป็นซ้ำที่มีข้อห้ามในการทำ allo-HCT พิจารณาการรักษาใน clinical trials หากมี clinical trials รอรับ หรือเปลี่ยนแนวทางการรักษาเป็นมุ่งเน้นการรักษาแบบประคับประคอง

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดเลย (chemorefractory disease) รวมถึงไม่ตอบสนองต่อ salvage chemotherapy เป็นกลุ่มที่ไม่ได้ประโยชน์จากการทำ ASCT แนวทางการรักษาของผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรให้เข้า clinical trials หากมี clinical trial รอรับ อย่างไรก็ตาม มีหลักฐานจากข้อมูลการศึกษาย้อนหลังแสดงว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้บางรายอาจได้ประโยชน์จากการทำ allo-HCT ซึ่งเป็นการพิจารณาเป็นรายไปตามความเหมาะสม^{43,45-49} เช่น อายุ performance status ความเร็วของการดำเนินโรค ชนิดของ PTCL รวมทั้งการพบมีผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดให้กับผู้ป่วย เป็นต้น ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าถึงการรักษาดังกล่าว ควรให้การรักษาแบบประคับประคอง

สำหรับบทบาทของยารักษาแบบพุ่งเป้าในผู้ป่วยกลุ่มนี้แสดงไว้ในตารางที่ 5 brentuximab vedotin ในปัจจุบันได้รับการ approve สำหรับผู้ป่วย anaplastic large cell lymphoma ที่กลับเป็นซ้ำ แต่สามารถพิจารณานำมาใช้ได้ในผู้ป่วย PTCL ที่มีการแสดงออกของโปรตีน CD30 ได้, ยา pralatrexate, ยาในกลุ่ม histone deacetylase inhibitor (HDACi) เป็น

ต้น โดยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในระยะที่ 2 และมีอัตราการตอบสนองโดยเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณร้อยละ 30-35 อย่างไรก็ตาม ยา รักษาพุ่งเป้าแนวใหม่เหล่านี้ยังไม่มีการจดทะเบียน และไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย ยกเว้น brentuximab vedotin ซึ่งยังมี ราคาค่อนข้างสูง และมีการเข้าถึงที่ค่อนข้างจำกัด ดังนั้นจึงพิจารณาการให้ยาในกลุ่มเหล่านี้แก่ผู้ป่วยตามความเหมาะสมของ ข้อบ่งชี้ และการเข้าถึงยาในผู้ป่วยเฉพาะราย นอกเหนือจากยาพุ่งเป้าแนวใหม่ ยาเคมีบำบัดดั้งเดิมที่สามารถพิจารณาให้เป็นการรักษาแบบประคับประคองได้แก่ gemcitabine เป็นต้น

ตารางที่ 5 งานวิจัยระยะที่ 2 เกี่ยวกับยารักษาแบบพุ่งเป้าสำหรับผู้ป่วย relapsed/refractory PTCL

	Pralatrexate	Romidepsin	Belinostat	Brentuximab vedotin
การศึกษา	O'Connor และคณะ (PROPEL) ⁵⁰	Coiffier และคณะ (GPI-06-0002) ⁵¹	O'Connoor และคณะ (BELIEF) ⁵²	Pro และคณะ (ALCL) ⁵³ Horwitz และคณะ (CD30 NHL) ⁵⁴
ขนาด วิธีการให้ยา และรอบของการให้ยา	30 mg/m ² /week เป็นเวลา 6 สัปดาห์ เว้น 1 สัปดาห์	14 mg/m ² /week เป็นเวลา 3 สัปดาห์ เว้น 1 สัปดาห์	1000 mg/m ² 5 วัน ทุก 3 สัปดาห์	1.8 mg/kg 1 วัน ทุก 3 สัปดาห์
จำนวนผู้ป่วย	111	131	129	58 (Pro และคณะ) 35 (Horwitz และคณะ)
จำนวนการรักษาก่อนหน้านี้	3 (1-13)	2 (1-8)	2 (1-8)	2 (1-6) (Pro และคณะ) 2 (1-9) (Horwitz และคณะ)
ประวัติทำ ASCT มาก่อน	16%	16%	21%	26% (Pro และคณะ) 9% (Horwitz และคณะ)
การตอบสนอง ORR/CR (%)				
▪ ทุกชนิด	29/11	33/15	26/11	34/24 (Horwitz และคณะ)
▪ PTCL-NOS	32/ไม่มีรายงาน	29/14	23/ไม่มีรายงาน	33/14 (Horwitz และคณะ)
▪ AITL	8/ไม่มีรายงาน	30/19	46/ไม่มีรายงาน	54/38 (Horwitz และคณะ)
▪ ALCL	35/ไม่มีรายงาน	24/19	15/ไม่มีรายงาน	86/57 (Pro และคณะ)
▪ Others	38/ไม่มีรายงาน	0	0	ไม่มีรายงาน
ระยะเวลา PFS (เดือน)	3.5	4	1.9	ALCL 13.3 เดือน PTCL-NOS 1.6 เดือน AITL 6.7 เดือน
ระยะเวลา OS (เดือน)	14.5	18 (ผู้ป่วยที่ตอบสนองสมบูรณ์)	7.6	ALCL Not reached PTCL-Nos, AITL ไม่มีรายงาน

สรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วย PTCL นอกเหนือจาก ALCL, ALK-1 positive

ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาเพื่อชักนำเข้าสู่ภาวะโรคสงบในเบื้องต้นด้วยเคมีบำบัดสูตร CHOP (IA), CHOEP (IB) หรือ Bv*-CHP (IIC) โดยผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ I-II (low/low-intermediate risk) ควรได้รับยา 4-6 cycles ในรายที่ก้อนมีขนาดใหญ่เกินกว่า 10 เซนติเมตร ควรได้รับการฉายรังสีรักษาที่รอยโรคในขนาด 30-40 Gy ร่วมด้วย หลังการรักษาครบแล้วประเมินผลการรักษา หากเข้าสู่ภาวะโรคสงบ (CR) สามารถยุติการรักษา แล้วติดตามผู้ป่วยทุก 3-6 เดือนไปเป็นเวลา 5 ปีหลังจากนั้น ติดตามปีละครั้ง ทั้งนี้หลักฐานประโยชน์ของการให้ Bv ร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยระยะแรกไม่ชัดเจนเท่ากับในผู้ป่วยระยะลุกลาม (ระยะที่ III หรือ IV)

ส่วนผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ II ที่มีดัชนีความเสี่ยงสูง (high/high-intermediate risk) หรือระยะ III-IV ควรได้รับเคมีบำบัด 6 cycles ร่วมกับการฉายรังสีเฉพาะที่ในรายที่มีก้อนหรือต่อมน้ำเหลืองขนาดใหญ่ สำหรับผู้ป่วยในกลุ่มความเสี่ยงสูง พิจารณาตรวจ CD30 หากมีการแสดงออกของโปรตีน CD30 โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วย ALK-1 negative ALCL พิจารณาให้การรักษาด้วย Brentuximab ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร CHP (Bv-CHP)(IB) ในรายที่ได้ CR อาจพิจารณาให้ HDT/ASCT เป็น

consolidation (IB) อย่างไรก็ตาม ในสถานที่ที่สามารถตรวจ *DUSP22* rearrangement ได้ อาจพิจารณาส่งตรวจเพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยเป็น ALK-1 negative ALCL เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ได้ประโยชน์จากการทำ upfront ASCT

สำหรับผู้ป่วยที่มีโรคกลับเป็นซ้ำ (relapse) หรือผู้ป่วยที่ยังมีรอยโรคหลงเหลือหลังการรักษา (refractory) พิจารณาให้ salvage chemotherapy ซึ่งอาจจะเป็น ESHAP, ICE, DHAP หรือ gemcitabine-based chemotherapy หากตอบสนองดีได้ CR หรือ PR พิจารณาให้ HDT/ASCT (IA) หากตอบสนองไม่ดี รวมถึงมีข้อห้ามในการทำ HDT/ASCT หรือกลับเป็นซ้ำภายหลัง HDT/ASCT พิจารณาให้การรักษาประคับประคองโดยยาเคมีบำบัดแบบตัวเดียว หรือฉายรังสีเฉพาะที่ตามความเหมาะสม (IIA) สำหรับการทำให้การรักษาระดับประคองโดยยาเคมีบำบัดแบบตัวเดียว หรือฉายรังสีเฉพาะที่ตามความเหมาะสม (IIB)

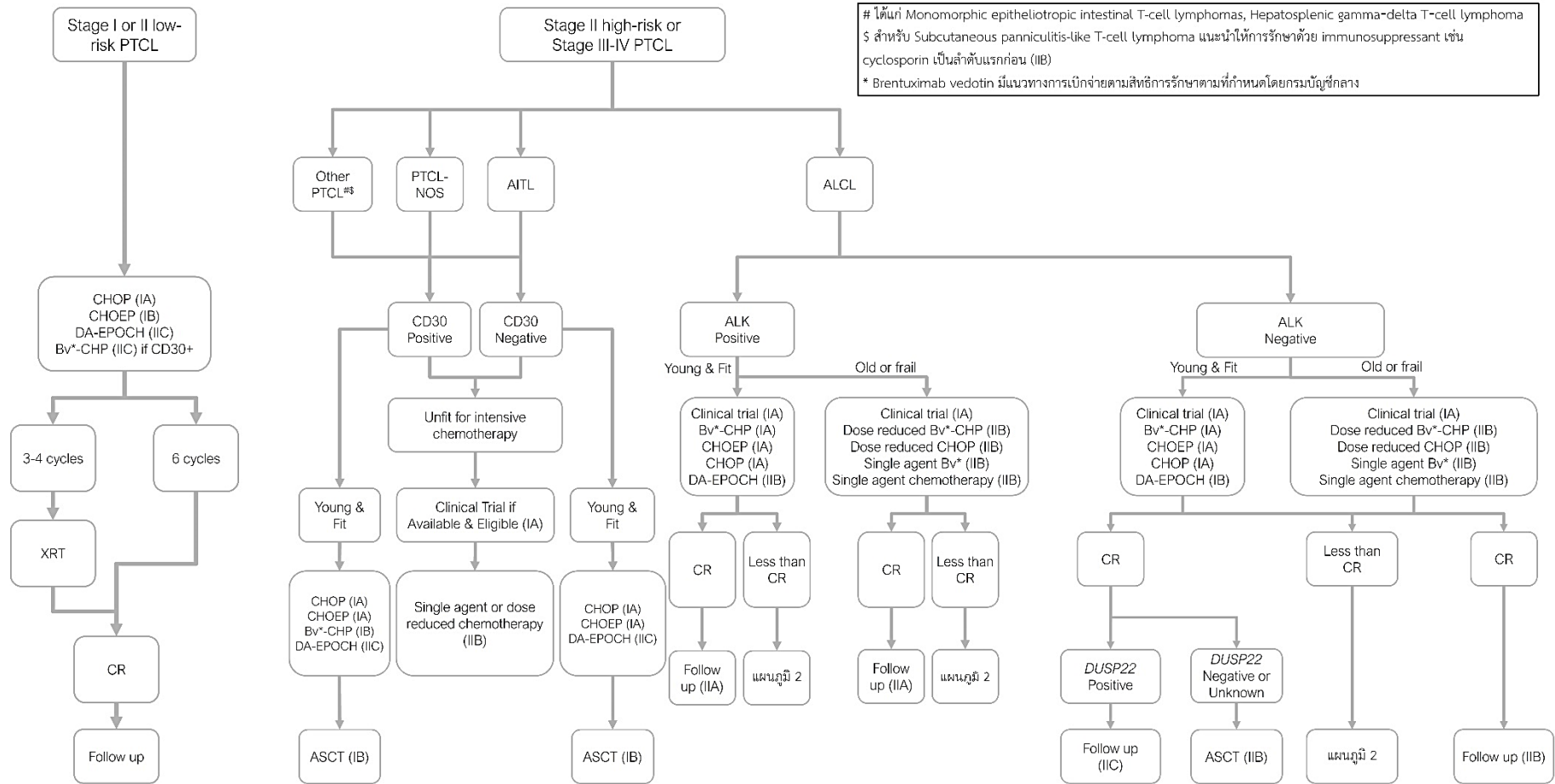
การรักษา Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK positive

เนื่องจาก ALCL, ALK+ มีการพยากรณ์โรคที่ดีมาก แตกต่างจาก PTCL ชนิดอื่น แนวทางการรักษาจึงแตกต่างไปจาก PTCL ชนิดอื่นๆ ผู้ป่วยที่อยู่ในระยะที่ I หรือ II โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีดัชนีความเสี่ยงต่ำ พิจารณาให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด CHOP (IA), CHOEP (IA) หรือ Bv*-CHP (IA) 3-4 cycles ตามด้วยการฉายรังสีรักษาที่ตำแหน่งรอยโรค 30-40 Gy หรือพิจารณาให้ยาเคมีบำบัด 6 cycles ตามความเหมาะสม ทั้งนี้หลักฐานประโยชน์ของการให้ Bv ร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยระยะแรกไม่ชัดเจนเท่ากับในผู้ป่วยระยะลุกลาม (ระยะที่ III หรือ IV)

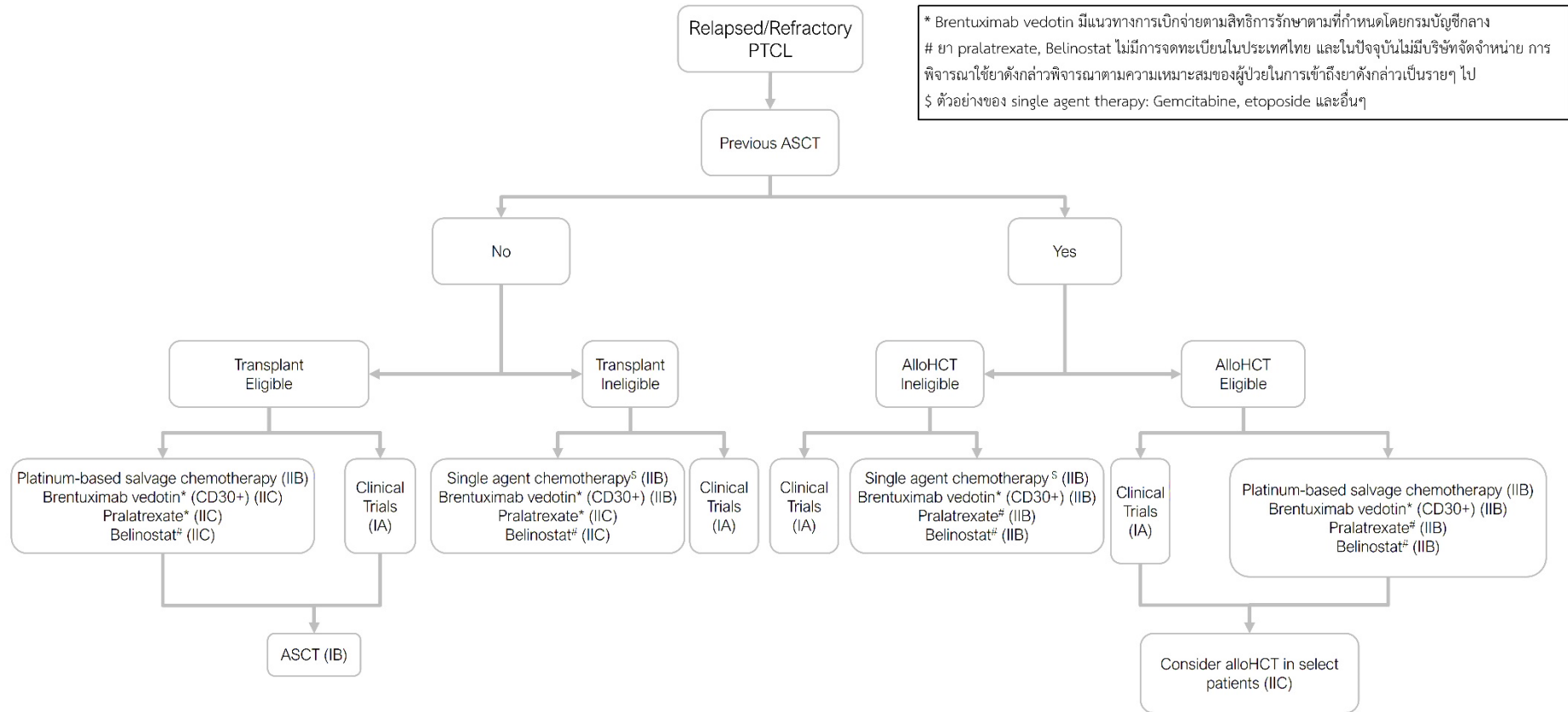
สำหรับผู้ป่วยระยะที่ III-IV ที่มีความเสี่ยงสูง แนะนำการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร CHOP (IA), CHOEP (IA) หรือ Bv*-CHP (IA) ในกรณี que ผู้ป่วยได้ complete remission ไม่จำเป็นต้องให้การรักษาต่อด้วย HDT/ASCT สามารถยุติการรักษาแล้วติดตามผู้ป่วยอย่างเดียวได้ (IIA) สำหรับผู้ป่วยที่ก้อนมีขนาดใหญ่เกินกว่า 10 เซนติเมตร อาจพิจารณาได้รับการฉายรังสีรักษาที่รอยโรคในขนาด 30-40 Gy ร่วมด้วย (IIA) ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือเกิดโรคกลับเป็นซ้ำ พิจารณาให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตร second-line แล้วตามด้วย HDT/ASCT เช่นเดียวกับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดอื่น (IA) หากตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี รวมถึงมีข้อห้ามในการทำ HDT/ASCT รวมถึงการกลับเป็นซ้ำภายหลัง HDT/ASCT พิจารณาให้การรักษาประคับประคองโดยยาเคมีบำบัดแบบตัวเดียว หรือฉายรังสีเฉพาะที่ตามความเหมาะสม (IIB)

สรุปแนวทางการรักษา PTCL แสดงไว้ในแผนภูมิที่ 1 และ 2

แผนภูมิที่ 1 แนวทางการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง PTCL แรกวินิจฉัย



แผนภูมิที่ 2 แนวทางการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง PTCL ที่กลับเป็นซ้ำ หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา



* Brentuximab vedotin มีแนวทางการเบิกจ่ายตามสิทธิการรักษาตามที่กำหนดโดยกรมบัญชีกลาง
 # ยา pralatrexate, Belinostat ไม่มีการจดทะเบียนในประเทศไทย และในปัจจุบันไม่มีบริษัทจัดจำหน่าย การพิจารณาใช้ยาดังกล่าวพิจารณาตามความเหมาะสมของผู้ป่วยในการเข้าถึงยาดังกล่าวเป็นรายๆ ไป
 § ตัวอย่างของ single agent therapy: Gemcitabine, etoposide และอื่นๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Yoon SE, Song Y, Kim SJ, et al. Comprehensive analysis of peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma in Asian patients: A multinational, multicenter, prospective registry study in Asia. *Lancet Reg Health West Pac.* May 2021;10:100126. doi:10.1016/j.lanwpc.2021.100126
2. Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International TCLP. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* Sep 1 2008;26(25):4124-30. doi:10.1200/JCO.2008.16.4558
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Revised 4th Edition ed. vol 2. WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition. WHO; 2017:1300.
4. Rodriguez M, Alonso-Alonso R, Tomas-Roca L, et al. Peripheral T-cell lymphoma: molecular profiling recognizes subclasses and identifies prognostic markers. *Blood Adv.* Dec 28 2021;5(24):5588-5598. doi:10.1182/bloodadvances.2021005171
5. Vega F, Medeiros LJ. A suggested immunohistochemical algorithm for the classification of T-cell lymphomas involving lymph nodes. *Hum Pathol.* Aug 2020;102:104-116. doi:10.1016/j.humpath.2020.05.006
6. Amador C, Greiner TC, Heavican TB, et al. Reproducing the molecular subclassification of peripheral T-cell lymphoma-NOS by immunohistochemistry. *Blood.* Dec 12 2019;134(24):2159-2170. doi:10.1182/blood.2019000779
7. Iqbal J, Wright G, Wang C, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood.* May 8 2014;123(19):2915-23. doi:10.1182/blood-2013-11-536359
8. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood.* Jul 1 1998;92(1):76-82.
9. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol.* Oct 2004;15(10):1467-75. doi:10.1093/annonc/mdh392
10. Ellin F, Landstrom J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood.* Sep 4 2014;124(10):1570-7. doi:10.1182/blood-2014-04-573089
11. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood.* Jun 1 1999;93(11):3913-21.
12. Pedersen MB, Hamilton-Dutoit SJ, Bendix K, et al. DUSP22 and TP63 rearrangements predict outcome of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a Danish cohort study. *Blood.* Jul 27 2017;130(4):554-557. doi:10.1182/blood-2016-12-755496

13. Gutierrez-Garcia G, Garcia-Herrera A, Cardesa T, et al. Comparison of four prognostic scores in peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. Feb 2011;22(2):397-404. doi:10.1093/annonc/mdq359
14. Ellin F, Maurer MJ, Srour L, et al. Comparison of the NCCN-IPI, the IPI and PIT scores as prognostic tools in peripheral T-cell lymphomas. *Br J Haematol*. Aug 2019;186(3):e24-e27. doi:10.1111/bjh.15859
15. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. Apr 1 2004;103(7):2474-9. doi:10.1182/blood-2003-09-3080
16. Schmitz N, Trumper 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*. Nov 4 2010;116(18):3418-25. doi:10.1182/blood-2010-02-270785
17. Maeda Y, Nishimori H, Yoshida I, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: a multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707. *Haematologica*. Dec 2017;102(12):2097-2103. doi:10.3324/haematol.2017.167742
18. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Phase II trial of dose-adjusted EPOCH in untreated systemic anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica*. Jan 2016;101(1):e27-9. doi:10.3324/haematol.2015.131151
19. Sethi T, Gerstein R, Schiffer M, Amin K, Agarwal S, Foss FM. EPOCH Is a Safe and Effective Treatment Option for Aggressive T-Cell Lymphomas. *Blood*. 2021/11/23/ 2021;138:4547. doi:<https://doi.org/10.1182/blood-2021-151238>
20. Carson KR, Horwitz SM, Pinter-Brown LC, et al. A prospective cohort study of patients with peripheral T-cell lymphoma in the United States. *Cancer*. Apr 1 2017;123(7):1174-1183. doi:10.1002/cncr.30416
21. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. Jan 19 2019;393(10168):229-240. doi:10.1016/S0140-6736(18)32984-2
22. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. Mar 2022;33(3):288-298. doi:10.1016/j.annonc.2021.12.002
23. Advani RH, Horwitz SM, Iyer SP, et al. Response to A+CHP by CD30 expression in the ECHELON-2 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019/05/20 2019;37(15_suppl):7538-7538. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.7538
24. Escalon MP, Liu NS, Yang Y, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. May 15 2005;103(10):2091-8. doi:10.1002/cncr.20999

25. Simon A, Peoch M Fau - Casassus P, Casassus P Fau - Deconinck E, 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. (1365-2141 (Electronic))
26. Avilés A, Castañeda C Fau - Neri N, Neri N Fau - Cleto S, et al. Results of a phase III clinical trial: CHOP versus CMED in peripheral T-cell lymphoma unspecified. (1357-0560 (Print))
27. Nickelsen M, Ziepert M Fau - Zeynalova S, Zeynalova S Fau - Glass B, et al. High-dose CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) in T-cell lymphoma: a comparative analysis of patients treated within trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). (1569-8041 (Electronic))
28. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, et al. Clinical Practice Recommendations on Indication and Timing of Hematopoietic Cell Transplantation in Mature T Cell and NK/T Cell Lymphomas: An International Collaborative Effort on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. Nov 2017;23(11):1826-1838. doi:10.1016/j.bbmt.2017.07.027
29. Hapgood G, Ben-Neriah S, Mottok A, et al. Identification of high-risk DUSP22-rearranged ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol*. Aug 2019;186(3):e28-e31. doi:10.1111/bjh.15860
30. Pedersen MB, Relander T, Lauritzen GF, et al. The Impact of Upfront Autologous Transplant on the Survival of Adult Patients with ALCL and PTCL-NOS According to Their ALK, DUSP22 and TP63 Gene Rearrangement Status - a Joined Nordic Lymphoma Group and Mayo Clinic Analysis. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):822-822. doi:10.1182/blood.V130.Suppl_1.822.822
31. Chen Z, Huang H, Li X, et al. Chemotherapy Plus Radiotherapy Versus Chemotherapy Alone for Patients With Peripheral T-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified. *Front Oncol*. 2021;11:607145. doi:10.3389/fonc.2021.607145
32. Briski R, Feldman AL, Bailey NG, et al. Survival in patients with limited-stage peripheral T-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. Jun 2015;56(6):1665-70. doi:10.3109/10428194.2014.963078
33. Schmitz N, Truemper L, Bouabdallah K, et al. A randomized phase 3 trial of autologous vs allogeneic transplantation as part of first-line therapy in poor-risk peripheral T-NHL. *Blood*. 2021;137(19):2646-2656. doi:10.1182/blood.2020008825
34. Loirat M, Chevallier P, Leux C, et al. Upfront allogeneic stem-cell transplantation for patients with nonlocalized untreated peripheral T-cell lymphoma: an intention-to-treat analysis from a single center. *Ann Oncol*. Feb 2015;26(2):386-92. doi:10.1093/annonc/mdu515
35. Lin EC, Liao JB, Fang YH, Hong CH. The pathophysiology and current treatments for the subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma: An updated review. *Asia Pac J Clin Oncol*. May 4 2022;doi:10.1111/ajco.13787
36. Alsomali DY, Bakshi N, Kharfan-Dabaja M, El Fakh R, Aljurf M. Diagnosis and treatment of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: A systematic literature review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. May 12 2021;doi:10.1016/j.hemonc.2021.04.001

37. 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*. Sep 1 2012;30(25):3093-9. doi:10.1200/JCO.2011.40.2719
38. Gisselbrecht C, Lepage E, Molina T, et al. Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol*. May 15 2002;20(10):2472-9. doi:10.1200/JCO.2002.02.125
39. Reimer P, Schertlin T, Rudiger T, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: first results of a prospective multicenter study. *Hematol J*. 2004;5(4):304-11. doi:10.1038/sj.thj.6200359
40. Mercadal S, Briones J, Xicoy B, et al. Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. May 2008;19(5):958-63. doi:10.1093/annonc/mdn022
41. Reimer P, Rüdiger T, Fau - Geissinger E, Geissinger E, Fau - Weissinger F, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. (1527-7755 (Electronic))
42. Song KW, Mollee P, Keating A, Crump M. Autologous stem cell transplant for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: variable outcome according to pathological subtype. *Br J Haematol*. Mar 2003;120(6):978-85. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04203.x
43. Beitinjaneh A, Saliba RM, Medeiros LJ, et al. Comparison of survival in patients with T cell lymphoma after autologous and allogeneic stem cell transplantation as a frontline strategy or in relapsed disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. May 2015;21(5):855-9. doi:10.1016/j.bbmt.2015.01.013
44. Du J, Yu D, Han X, Zhu L, Huang Z. Comparison of Allogeneic Stem Cell Transplant and Autologous Stem Cell Transplant in Refractory or Relapsed Peripheral T-Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. May 3 2021;4(5):e219807. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.9807
45. Huang H, Wang Q, Jin Z, et al. A Comparison Study Between Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant for High-Risk Peripheral T-Cell Lymphomas (PTCL). *Blood*. 2016;128(22):5845-5845. doi:10.1182/blood.V128.22.5845.5845
46. Kameda K, Kako S, Kim SW, et al. Autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed or refractory PTCL-NOS or AITL. *Leukemia*. May 2022;36(5):1361-1370. doi:10.1038/s41375-022-01545-w
47. Mamez AC, Dupont A, Blaise D, et al. Allogeneic stem cell transplantation for peripheral T cell lymphomas: a retrospective study in 285 patients from the Societe Francophone de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). *J Hematol Oncol*. May 19 2020;13(1):56. doi:10.1186/s13045-020-00892-4

48. Huang H, Jiang Y, Wang Q, et al. Outcome of Allogeneic and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for High-Risk Peripheral T Cell Lymphomas: A Retrospective Analysis From a Chinese Center. *Biol Blood Marrow Transplant*. Aug 2017;23(8):1393-1397. doi:10.1016/j.bbmt.2017.04.021
49. Jacobsen ED, Kim HT, Ho VT, et al. A large single-center experience with allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Ann Oncol*. Jul 2011;22(7):1608-1613. doi:10.1093/annonc/mdq698
50. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol*. Mar 20 2011;29(9):1182-9. doi:10.1200/JCO.2010.29.9024
51. Coiffier B, Pro B, Prince HM, 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*. Feb 20 2012;30(6):631-6. doi:10.1200/JCO.2011.37.4223
52. O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, et al. Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study. *J Clin Oncol*. Aug 10 2015;33(23):2492-9. doi:10.1200/JCO.2014.59.2782
53. 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*. Jun 20 2012;30(18):2190-6. doi:10.1200/JCO.2011.38.0402
54. Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood*. May 15 2014;123(20):3095-100. doi:10.1182/blood-2013-12-542142