



Svenska Lymfomgruppen

Nationella riktlinjer för behandling av T-cellslymfom

Andra utgåvan

Svenska lymfomgruppen, september 2011

Skånes Onkologiska klinik, Lund
September 2011

Layout: Cecilia Arnesson

Innehållsförteckning

Introduktion	4
WHO-klassifikation	5
Primärbehandling vid PTCL-U, ALCL ALK+/- och AILT	5
Specialfall 1: ALCL ALK+.....	6
Specialfall 2: Extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ	7
Specialfall 3: Övriga ovanliga extranodala PTCL.....	7
CNS-profylax	8
Infektionsprofylax.....	8
PET.....	8
Uppföljning.....	8
Andralinjesbehandling.....	8
Kurativ intention	8
Palliativ intention.....	9
Pågående studier.....	9
Utveckling	9
Specialregimer:.....	9
Kvalitetsgradering av evidens.....	11
Referenser	12

Introduktion

Perifera T-cellslymfom är en ovanlig och mycket heterogen grupp av maligna lymfom. Totalt omfattar gruppen ca 10-15% av alla maligna lymfom i västvärlden. I Sverige insjuknar årligen drygt 100 patienter i T-cellslymfom (Svenska lymfomregistret 2006). På grund av sjukdomarnas sällsynthet saknas randomiserade studier och kunskapen om optimal behandling är bristfällig. T-cellslymfomen har i tidigare studier inte separerats som grupp utan inkluderats i gruppen aggressiva lymfom, dominerad av diffusa storcelliga B-cellslymfom (DLBCL). Prognosen är generellt sämre än vid DLBCL och majoriteten av patienterna blir inte sjukdomsfria trots aggressiv behandling^{1,2}. Internationellt prognostiskt index är tillämpligt, men vid T-cellslymfom inte lika bra som vid DLBCL^{3,4}. Det är mycket angeläget att patienter om möjligt inkluderas i behandlingsstudier, både i primärbehandling och vid recidiv.

Syftet med detta dokument är att ge vägledning om standardbehandling vid de vanligaste T-cellslymfomen. Primärt kutana lymfom, T-lymfoblastlymfom och lymfom med huvudsakligen leukemisk presentation omfattas inte av rekommendationerna. Nedanstående riktlinjer har utarbetats av en arbetsgrupp utsedd av Svenska lymfomgruppen och kommer att uppdateras årligen. De kommer att finnas tillgängliga via de onkologiska centras hemsidor. Riktlinjerna har ursprungligen antagits av den Svenska lymfomgruppens arbetsgruppsmöte den 27/4 2010. En lätt förnyad version med enstaka korrigeringar samt ett avsnitt om nya behandlingsmöjligheter har lagts till och godkänts av SLG 110927. Uppdatering planeras om 2 år.

Arbetsgruppen

Arbetsgruppens sammansättning

Hans Hagberg, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Sverker Hasselblom, Medicinska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Ann-Sofie Johansson, Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Mats Merup, Centrum för hematologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Thomas Relander, Skånes Onkologiska klinik, Skånes Universitetssjukhus, Lund
(sammankallande)

WHO-klassifikation

WHO-klassifikationen, uppdaterad 2008⁵ skiljer mellan prekursor T-cellslymfom och perifera T-cellslymfom (PTCL). De perifera (post-thymiska; mogna) T-cellslymfomen består av flera undergrupper. De omogna T-cellslymfomen/leukemierna kan grupperas ihop i gruppen T-LBL.

Diagnostiken vid PTCL är erkänt svår och den entitet bland maligna lymfom som är svårast att nå konsensus kring då flera patologer undersöker samma fall⁶. Då T-cellslymfomen dessutom är mycket sällsynta rekommenderas att regionala centra involveras i diagnostiken även i klinisk rutin.

Huvudsakligen nodala:

- Perifert T-cellslymfom utan närmare specifikation (PTCL-U)
- Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom (AILT)
- Storcelligt anaplastiskt lymfom, ALK+(ALCL ALK+)
- Storcelligt anaplastiskt lymfom, ALK-(ALCL ALK-)

Huvudsakligen extranodala:

- Enteropatiassocierat T-cellslymfom (EATL)
- Hepatospleniskt T-cellslymfom (HSTL)
- Extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ (NKTCL)
- Subkutant pannikulitliknande T-cellslymfom av $\alpha\beta$ fenotyp (SPTCL)

Prekursor T-lymfom:

- T- akut lymfoblastleukemi/lymfoblastlymfom (T-ALL/LBL)

I föreliggande riktlinjer behandlas ej huvudsakligen leukemiska entiteter såsom T-prolymfocytleukemi (T-PLL), T-cell large granular lymphocytic leukemia (T-LGL), aggressiv NK-cellsleukemi eller adult T-cellsleukemi/lymfom (ATLL). Prekursor T-lymfom och Mycosis fungoides/Sézary's syndrom omfattas inte heller.

Primärbehandling vid PTCL-U, ALCL ALK+/- och AILT

Non-bulky sjukdom, stadium I och begränsat stadium II:

CHOPx 3 följt av strålbehandling till 40 Gy/20 fraktioner⁷ (Grad B)

Kommentar:

Begränsad erfarenhet finns av detta upplägg. Från Vancouver har det rapporterats identiska överlevnadssiffror vid aggressiva B- och T-cellslymfom som behandlats med detta upplägg, talande för att strålbehandling är en viktig komponent i behandling av PTCL i begränsade stadier⁸. Med begränsat stadium II avses sjukdom som lätt kan fås in i en strålvoly, såsom två angränsande lymfkörtelregioner. Det är inte rimligt att ge

strålbehandling till patienter med sjukdomsstadium I i buken; till dessa patienter rekommenderas full cytostatikabehandling.

Övriga stadier, yngre patienter:

CHOEP-14 x 6 följt av konsoliderande högdosbehandling med autologt stamcellsstöd (Grad B)

Kommentar:

Detta motsvarar behandlingsupplägget i den Nordiska lymfomgruppens studie NLG-T01, som nu har 4 års medianuppföljning och presenterats med relativt gynnsamma resultat (d'Amore, EHA 2009). Behandlingen var väl genomförbar. Patienter ≥ 60 år erhöj ej etoposid. Högdosbehandling (HDT) genomfördes efter konditionering med BEAM alternativt BEAC hos patienter som svarat minst med PR vid interimsevaluering efter 3 kemoterapicykler. I Tyskland har en liknande fas-II studie med högdosbehandling i första remission genomförts, där resultaten är snarlika⁹. Ett gemensamt problem är att en betydande andel (ca 30 % av patienterna) har sjukdom som är refraktär mot förstalinjens kemoterapi. Värde av högdosbehandling har dock aldrig undersökts i randomiserade studier. OBS! Överväg inklusion i ACT-1 studien, se nedan.

Patienter 61-67 år:

CHOP-14 x 6 följt av HDT (Grad B)

Patienter >67 år:

CHOP-14 x 6 (Grad B)

Trots att resultaten för CHOP-behandling är suboptimala finns ingen annan regim med bevisad bättre effekt. OBS! Patienter bör övervägas för inklusion i NLG:s och DSHNHL:s fas-III studier för förstalinjesbehandling, där patienterna erhåller CHOP-14 och randomiseras till att få eller inte få tillägg av alemtuzumab sc (MabCampath). ACT-1 inkluderar patienter upp till och med 60 år och innehåller konsoliderande HDT vid respons; ACT-2 inkluderar patienter 60-80 år och innebär 6 x CHOP-14 \pm alemtuzumab. Patienter med ALCL ALK- kan inte inkluderas i ACT-1 studien utan rekommenderas CHOEP+ HDT enligt ovan. Denna grupp har något bättre prognos än övriga PTCL¹⁰.

Specialfall 1: ALCL ALK+

CHOEP-14 x 6 (Grad B)

Kommentar:

Prognosen vid ALK+ ALCL är bättre än vid övriga PTCL inkluderande ALCL ALK-¹¹. Internationell standardbehandling hos vuxna bygger på CHOP. ALCL ALK+ förekommer också hos barn, där man har mycket goda behandlingsresultat med relativt intensiva behandlingsregimer givna varannan vecka (5 års EFS 81 %) ¹², inkluderande metotrexat (ALCL-99-protokollet; BFM)¹³. Hos unga patienter kan barnonkologiska behandlingsprogram övervägas. Jämförande studier saknas mellan CHOP-liknande och mer intensiva protokoll.

Specialfall 2: Extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ

Lokaliserad sjukdom i och kring näskaviteten:

Extern strålbehandling till hög slutdos (≥ 50 Gy, 1,8-2 Gy per fraktion) (Grad B)

Kommentar:

Endast små behandlingsstudier finns vid NK/T-cellslymfom, som är ovanliga i västvärlden och omfattar ca 1 % av alla maligna lymfom¹⁴. Undergruppen är betydligt vanligare i Asien och de maligna cellerna är i allmänhet EBV-infekterade. NK/T-cellslymfom av nasal typ är relativt cytostatikarefraktära och diagnostiseras oftast i stadium PEI-II lokaliserade till näskaviteten. Strålbehandling är att betrakta som den viktigaste behandlingen vid lokaliserad sjukdom och leder till CR hos >80 % av patienterna^{15,16}, utan föregående kemoterapi, vilken riskerar att fördröja eller omöjliggöra definitiv terapi. Huruvida kemoterapi efter fulldos strålbehandling tillför något vid lokaliserad sjukdom är oklart men kan övervägas hos patienter med sjukdomsstadium II. Vid återfall ses främst extranodala fjärrecidiv. Recidivbehandling är sällan framgångsrik.

Spridd sjukdom inklusive extranasal primärpresentation:

Kemoterapi inkluderande asparaginas (Grad C)

Kommentar:

Primärlokalisering extranasalt ses främst i hud, testis och tarm. Resultaten vid CHOP-baserad behandling är dåliga. Tumörerna har ofta ett högt uttryck av P-glykoprotein och är därmed relativt resistent mot kemoterapi. Lovande behandlingsresultat med L-asparaginas har rapporterats vid CHOP-refraktär sjukdom^{17,18} (inkluderande lokaliserad nasal sjukdom) och konfirmerats i mindre serier, där man kombinerat med dexametason och metotrexat. Kombinationen SMILE (Steroiden dexametason, Metotrexat, Ifosamid, L-asparaginas och Etoposid) innehåller läkemedel som undgår P-gp-relaterad kemoresistens och har rapporterats effektiv i en fas-1 studie¹⁹. Med tanke på den synnerligen dåliga prognosen hos denna patientgrupp kan det vara värt att pröva asparaginasbaserad behandling. Hos yngre patienter kan allogen stamcellstransplantation övervägas vid respons.

Specialfall 3: Övriga ovanliga extranodala PTCL

Hepatospleniska T-cellslymfom har mycket dålig prognos med standardbehandling²⁰, varför individuell behandling kan vara motiverad redan i första linjen. Någon enskild regim kan inte rekommenderas framom andra. Om sjukdomskontroll kan uppnås kan allogen stamcellstransplantation rekommenderas i första remission.

Enteropatiassocierat T-cellslymfom har också relativt dålig prognos och är ofta förknippat med avmagring och tarmperforation vilket utgör speciella utmaningar. Den optimala behandlingen är inte definierad. En del av de 21 patienterna med denna diagnos, som ingick i NLG-T01 studien är dock i remission efter CHOEP + HDT, vilket kan ses som standardbehandling.

Subkutant pannikulitliknande T-cellslymfom av alfa/beta fenotyp har ofta en relativt stillsam klink och i dessa fall kan man överväga mindre intensiv behandling.

CNS-profylax

Risken för CNS-recidiv vid PTCL är inte klarlagd, men den är av mindre betydelse än riskerna för primärt refraktär sjukdom eller tidiga generella recidiv (Grad D).

Infektionsprofylax

Vid CHOP/CHOEP-14 ges Pneumocystisprofylax med trimetoprim/sulfametoxazol enligt lokala riktlinjer, alternativt inhalation pentamidin.

PET

PET/CT kan ha fördelar jämfört med CT vid utvärdering efter avslutad kemoterapi hos patienter där tillägg av strålbehandling kan ha kurativ potential, dock rekommenderas i så fall PET-undersökning före start av behandling eftersom PTCL i något lägre frekvens än DLBCL är FDG-upptagande^{21,22}. Remissionsbedömning med PET/CT bör utföras minst 3 veckor efter avslutad cytotatikabehandling för att minimera risken för en falskt positiv undersökning. Vid undersökning efter strålbehandling bör PET utföras först 8-12 veckor efter avslutad behandling.

Uppföljning

Klinisk uppföljning sker enligt lokala rutiner. Rutinmässig uppföljning med CT rekommenderas inte för patienter i CR.

Andralinjebeshandling

Kurativ intention

Andralinjens kemoterapi, DHAP (dexametason, cisplatin och cytarabin), IKE (ifosfamid, karboplatin och etoposid) eller GDP (gemcitabin, dexametason och cisplatin), föreslås om patienten kan tolerera högdosbehandling med autologt stamcellsstöd och inte genomgått sådan behandling i första linjen. Det saknas evidens för att rekommendera en regim framför en annan.

Yngre patienter i gott allmäntillstånd och utan komplicerande sjukdomar, med responderande recidiv kan övervägas för allogen stamcellstransplantation²³ (Grad C).

Allogen stamcellstransplantation kan övervägas i första linjen vid PTCL av subtyper med särskilt dålig prognos (HSTL)²³. I Tyskland planeras en randomiserad studie där konsolidering med HDT jämförs med konsoliderande allogen stamcellstransplantation i första linjen vid PTCL (Grad D).

Alemtuzumab (MabCampath) har en bevisad ensameffekt vid PTCL²⁴, men dess användning begränsas av svår toxicitet inkluderande livshotande infektioner. Dess plats i behandling av PTCL är än så länge oklar och under utvärdering i ACT-studierna.

Palliativ intention

- Gemcitabin
- Vinblastin i veckodos, i synnerhet vid ALK+ ALCL²⁵
- Klorambucil
- Radioterapi inkl 2 Gy x 2

Pågående studier

Första linjen:

ACT-1 och ACT-2: Alemtuzumab and CHOP-14 in T-cell lymphoma. Studier som initierats av NLG och DSHNHL (Deutsche Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkinlymphome).

- **ACT-1:** CHOP-14 x 6 ± alemtuzumab följt av HDT vid respons. Inkluderar patienter 18-60 år.
- **ACT-2:** CHOP-14 x 6 ± alemtuzumab. Inkluderar patienter 60-80 år.

Utveckling:

Ett flertal preparat är under utvärdering för behandling av T-cellslymfom, Vid behandling med histondeacetylshämmare har man sett responsrater kring 30 % vid PTCL. HDAC-hämmarna romidepsin²⁶ (Istodax) och vorinostat²⁷ (Zolinza) är godkända av FDA i USA för behandling av kutana T-cellslymfom; romidepsin även för recidiverande PTCL. Pralatrexat (Foloty), en ny folattransporthämmare, har också godkänts i USA på denna indikation²⁸. Brentuximab vedotin, ett konjugat av en monoklonal antikropp mot CD30-antigenet och antitubulinsubstansen monometyl auristatin E har visat lovande resultat vid recidiverande storcelligt anaplastiskt T-cellslymfom och vid Hodgkinlymfom^{29,30}. Dessa substanser kan vara av intresse för framtida behandling av T-cellslymfom, men ingen av dem är registrerad i EU idag (september 2011).

Specialregimer:

- GDP: se <http://www.ocsyd.se/Cytostatika/PDFfiler/GDP.pdf>
- LCAL: se <http://www.ocsyd.se/Cytostatika/PDFfiler/LCAL%2099%20Behandlingsoversikt.pdf>

Asparaginasbaserad behandling:

- L-asparaginas 6000 E/m² iv dag 1-7 tillsammans med dexametason 10-40 mg/d. Yong¹⁸ gav denna behandling med vinkristin efter 2 cykler CHOP; Jaccard¹⁷ gav asparaginas tillsammans med högdos metotrexat (3g/m²) till vissa patienter.

- SMILE: dexametason 40 mg iv d 2-4; metotrexat 2 g/m² iv på 6 h d 1; ifosfamid 1,5 mg/m² iv d 2-4; L-asparaginas 6000 E/m² iv dag 8, 10, 12, 14, 16, 18 och 20; etoposid 100 mg/m² d 2-4³¹.

Kvalitetsgradering av evidens

(efter Oxford-Centre for Evidence Based Medicine (Mars 2009)

<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

1 a	Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studie med homogenitet.
1 b	Minst en stor randomiserad kontrollerad studie.
1 c	“Allt eller intet” uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med överlever alla.
2 a	Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
2 b	Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i studie etc.).
2 c	Utfallsstudier (“Outcomes research”)
3 a	Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
3 b	Individuella fall-kontrollstudier
4	Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet.
5	Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer:

- Grad A Baseras på evidensgrad 1 a, b, och c
- Grad B Baseras på evidensgrad 2 a, b och c samt 3 a och b
- Grad C Baseras på evidensgrad 4
- Grad D Baseras på evidensgrad 5

Referenser

1. Vose J, Armitage J, Weisenburger D: International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 26:4124-30, 2008.
2. 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* 92:76-82, 1998.
3. Sonnen R, Schmidt WP, Muller-Hermelink HK, et al: The International Prognostic Index determines the outcome of patients with nodal mature T-cell lymphomas. *Br J Haematol* 129:366-72, 2005.
4. Ansell SM, Habermann TM, Kurtin PJ, et al: Predictive capacity of the International Prognostic Factor Index in patients with peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 15:2296-301, 1997.
5. Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, et al: World health organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, IARC Press, 2008.
6. Anonymous: A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 89:3909-18, 1997.
7. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339:21-6, 1998.
8. Savage KJ, Chhanabhai M, Voss N, et al: Survival of Limited Stage Peripheral T-cell Lymphoma is Similar To Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Blood:Abstract*, 2005.
9. Reimer P, Rudiger T, Geissinger E, et al: Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 27:106-13, 2009.
10. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, 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* 111:5496-504, 2008.
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* 93:3913-21, 1999.

12. Marky I, Bjork O, Forestier E, et al: Intensive chemotherapy without radiotherapy gives more than 85% event-free survival for non-Hodgkin lymphoma without central nervous involvement: a 6-year population-based study from the nordic society of pediatric hematology and oncology. *J Pediatr Hematol Oncol* 26:555-60, 2004.
13. Brugieres L, Le Deley MC, Rosolen A, et al: Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol* 27:897-903, 2009.
14. Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, et al: Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 113:3931-7, 2009.
15. Li YX, Yao B, Jin J, et al: Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 24:181-9, 2006.
16. You JY, Chi KH, Yang MH, et al: Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan. *Ann Oncol* 15:618-25, 2004.
17. Jaccard A, Petit B, Girault S, et al: L-asparaginase-based treatment of 15 western patients with extranodal NK/T-cell lymphoma and leukemia and a review of the literature. *Ann Oncol* 20:110-6, 2009.
18. Yong W, Zheng W, Zhu J, et al: Midline NK/T-cell lymphoma nasal-type: treatment outcome, the effect of L-asparaginase based regimen, and prognostic factors. *Hematol Oncol* 24:28-32, 2006.
19. Yamaguchi M, Suzuki R, Kwong YL, et al: Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. *Cancer Sci* 99:1016-20, 2008.
20. Belhadj K, Reyes F, Farcet JP, et al: Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood* 102:4261-9, 2003.
21. Horwitz SM, Foss F, Goldfarb S, et al: FDG-PET scans as staging study for T-cell lymphomas: High rates of positivity do not result in frequent changes in stage. *Blood*:2399a, 2006.
22. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al: Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 25:579-86, 2007.
23. Corradini P, Doderio A, Zallio F, et al: Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 22:2172-6, 2004.

24. Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al: A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 103:2920-4, 2004.
25. Brugieres L, Pacquement H, Le Deley MC, et al: Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 27:5056-61, 2009.
26. Piekarz RL, Frye R, Prince HM, et al: Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 117:5827-34.
27. Duvic M, Talpur R, Ni X, et al: Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* 109:31-9, 2007.
28. 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* 29:1182-9.
29. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al: Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 363:1812-21.
30. Shustov AR, Advani R, Brice P, et al: Complete remissions with Brentuximab Vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 116:961a, 2010.
31. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al: Phase II Study of SMILE Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage IV, Relapsed, or Refractory Extranodal Natural Killer (NK)/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: The NK-Cell Tumor Study Group Study. *J Clin Oncol*, 2011.