

À PROPOS DE L'AUTEUR



Anca Prica, MD , MSc

La Dre Anca Prica est hématologue au Princess Margaret Cancer Centre et professeure agrégée à la division d'hématologie de l'Université de Toronto, où elle a été nommée en 2014. Elle est actuellement responsable du programme de lymphome et de myélome du Princess Margaret Cancer Centre. Elle a fait sa formation médicale initiale à Toronto et sa formation clinique en médecine interne et en hématologie à l'Université de Toronto. Elle a ensuite fait un stage postdoctoral de 2 ans en hématologie maligne au Sunnybrook Health Sciences Centre et une maîtrise en méthodologie de la recherche en santé à l'Université McMaster, avec des intérêts de recherche sur les évaluations économiques et de qualité de vie. Ses travaux cliniques portent à la fois sur les troubles lymphoprolifératifs et plasmocytaires, ainsi que sur la greffe autologue de cellules souches et la thérapie par cellules CAR-T. Ses intérêts de recherche se concentrent sur les services de santé, en particulier sur les évaluations économiques et les analyses décisionnelles en oncologie, sur l'utilisation des ressources et le coût des soins, ainsi que sur la toxicité des chimiothérapies, leurs effets sur la qualité de vie des patients et leur fardeau sur les soignants.

STRATÉGIES DE TRAITEMENT EN ÉVOLUTION DANS LE LYMPHOME T PÉRIPHÉRIQUE

Contexte

Les lymphomes T périphériques (LTP) sont dérivés des lymphocytes T matures post-thymiques et représentent un groupe de maladies cliniquement et biologiquement hétérogènes. La majorité des LTP ont un pronostic défavorable par rapport à leurs homologues à cellules B agressifs. De plus, en raison de la rareté de la maladie, le traitement optimal demeure inconnu. Une grande proportion de patients présentent de multiples facteurs de risque selon l'*International Prognostic Index* (IPI) et sont rarement guéris¹⁻³. Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC) ALK positif font exception, car ce groupe de maladies a un pronostic beaucoup plus favorable. Par contre, les patients atteints de LAGC et de multiples facteurs de risque IPI ont eux aussi un pronostic médiocre⁴. La chimiothérapie CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) ou de type CHOP, est le pilier du traitement pour les lymphomes agressifs, incluant les LTP. Toutefois, les taux de réponse pour la plupart des LTP sont inférieurs à ceux observés dans les lymphomes agressifs à cellules B et les rechutes sont fréquentes. Dans une méta-analyse de 31 études portant sur des patients atteints de LTP traités par une chimiothérapie à base d'anthracycline (n = 2912), à l'exclusion des cas de LAGC, la survie globale (SG) estimée à 5 ans n'était que de 36,6 %⁵. Le *German High Grade Non-Hodgkin Lymphoma Group* (DSHNHL) a évalué rétrospectivement les issues de 289 patients atteints de LTP inclus dans les essais de phase II et III, et a rapporté que, l'ajout d'étoposide chez les jeunes patients (≤ 60 ans) avec une lactate déshydrogénase normale ($\leq$ à la limite supérieure normale) améliorait la survie sans événement (SSE), mais pas la SG. Ce bénéfice semble s'observer principalement

chez les patients atteints de LAGC-ALK + ($p = 0,012$). Dans les autres sous-types fréquents de LTP, seule une tendance à l'amélioration de la survie sans événement (SSE) à 3 ans ($p = 0,057$) a été rapportée⁶. Il est important de noter que pour les patients âgés de plus de 60 ans, l'ajout d'étoposide n'a apporté aucun bénéfice.

Récemment, l'essai ECHELON2 a fait état d'une amélioration de la survie sans progression (SSP) et de la SG avec l'ajout de brentuximab au traitement de première ligne, comparé au CHOP seul, dans les lymphomes à cellules T CD30+ (dont 75 % étaient des LAGC)⁷. Ce régime est devenu le traitement de première ligne standard pour ces lymphomes, dans de nombreuses régions. Les effets indésirables tels que la neutropénie fébrile et la neuropathie périphérique étaient similaires dans les deux groupes. D'autres tentatives d'amélioration du CHOP par l'ajout d'un nouvel agent n'ont pas été aussi concluantes. Un essai contrôlé randomisé de phase III comparant la romidepsine-CHOP au CHOP seul, chez 421 patients atteints de LTP non traités, a démontré que cette combinaison n'a pas entraîné d'amélioration de la SSP ou de la SG. Elle était associée à un plus grand nombre d'effets indésirables de grade 3 ou 4 survenant sous traitement (EIST), tels que la thrombocytopénie, la neutropénie, l'anémie et la leucopénie⁸. De façon similaire, l'ajout de l'alemtuzumab au CHOP n'a pas amélioré la survie dans une cohorte de patients âgés, en raison d'une toxicité excessive⁹.

Pour les patients qui présentent une réponse complète au traitement de première ligne, certains centres procèdent à une consolidation par une autogreffe de cellules souches

(AGCS). Cette approche n'est cependant pas soutenue par la littérature publiée. Elle a cependant été recommandée par les experts, sur la base de comparaisons de cohortes rétrospectives ou d'essais prospectifs de phase II^{10,11}.

Une récente étude nationale néerlandaise basée sur la population, auprès de patients de moins de 65 ans atteints

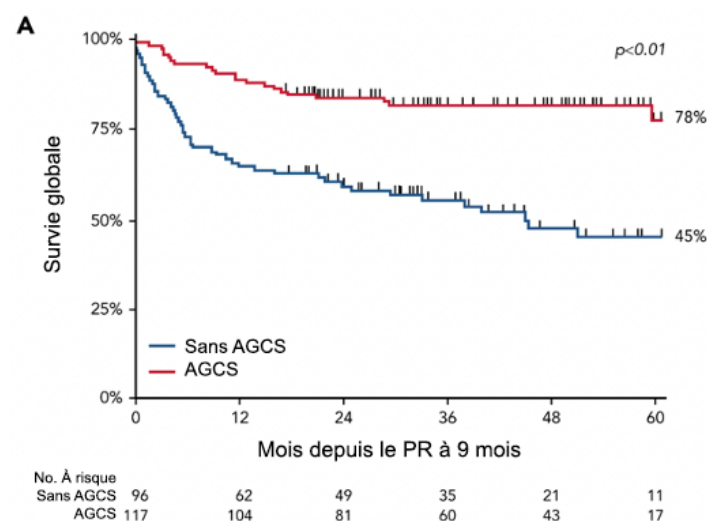


Figure 1. SG chez les patients âgés < 65 ans avec une maladie de stade II à IV. (A-B) SG chez les patients atteints d'un LAGC, d'un LTAI ou d'un LTP-NS traités avec ou sans consolidation par AGCS après chimiothérapie en première intention, mesurée en mois après le point de référence de 9 mois (PR) (A); Brink et al, 2022.

d'un LAGC-ALK négatif de stade avancé, d'un lymphome T angio-immunoblastique (LTAI) ou d'un LTP (LAGC, 35 %; LTAI, 21 % et LTP-NS, 44 % respectivement), a identifié que la consolidation par AGCS était associée à une meilleure SG (78 % contre 45 %) par rapport aux patients recevant uniquement une chimiothérapie d'induction, y compris dans le sous-groupe ayant obtenu une réponse complète (RC) au traitement de première ligne (**Figure 1**)¹².

LTP récidivant/réfractaire

Malgré les approches décrites ci-dessus, de nombreux patients atteints de LTP rechutent. L'approche actuelle de traitement pour ces patients peut être divisée en deux catégories : la chimiothérapie de sauvetage dans le but d'une greffe de cellules souches (GCS) (autologue ou allogénique) ou le traitement par un agent simple, y compris l'utilisation de nouveaux agents dans le cadre d'essais cliniques, soit dans un but palliatif, soit plus rarement, comme traitement de transition dans le but de potentiellement atteindre une GCS allogénique chez les patients plus jeunes et en bonne santé. Cette revue se concentre sur les agents simples disponibles au-delà de la chimiothérapie, en mettant l'accent sur les nouvelles thérapies émergentes.

Inhibiteurs des histones désacétylases (HDAC)

Les mutations dans les gènes de régulation épigénétique sont fréquentes dans le LTAI et le LTP-NS, en particulier dans *TET2*, *DNMT3A*, *IDH2* et *KMT2D*¹³. La romidepsine

est un inhibiteur des HDAC dérivé d'un produit naturel de *Chromobacterium violaceum*. Elle a été étudiée en monothérapie dans des essais de phase 2 chez des patients atteints de LTP déjà traité, à la dose de 14 mg/m² aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Un essai portant sur 47 patients de divers sous-types de LTP a démontré un taux de réponse global (TRG) de 38 % avec un taux de RC de 18 % et une durée médiane de la réponse (DDR) de 8,9 mois¹⁴. En 2014, d'autres chercheurs ont mené un essai pivot de phase 2 sur 130 patients, démontrant un TRG de 25 % (RC/RCnc de 15 %), avec une SSP médiane de 29 mois¹⁵. Il est intéressant de noter que dans cette étude, parmi les patients ayant obtenu une réponse complète confirmée ou non confirmée (RC/RCnc), certains ont été des répondeurs de longue durée avec une DDR jusqu'à 48 mois. Parmi les patients LTAI, la DDR médiane était de 38 mois. Donc, les patients obtenant une bonne réponse peuvent rester sous romidepsine jusqu'à la progression et certains cliniciens en diminuent la fréquence d'administration à toutes les deux semaines. Des études précliniques et de phases précoces ont démontré une synergie entre la romidepsine et l'inhibiteur de la méthyltransférase de l'ADN 5-azacitidine (5-aza)¹⁶. Une étude de phase 2, combinant la 5-aza à 300 mg p.o. par jour pour les jours 1 à 14, combiné à la romidepsine à 14 mg/m² aux jours 8, 15 et 22 de chaque cycle de 35 jours, chez 25 patients n'ayant jamais reçu de traitement ou atteints de LTP R/R, a démontré un TRG de 61 % (RC de 48%) et une SSP médiane de 8,0 mois. Dix-sept patients (68 %) présentaient un LTAI ou un LTP de phénotype de cellules T *helper* folliculaires (tTFH). Le TRG pour ce sous-groupe était de 80 % (RC de 67 %), avec une SSP médiane de 8,9 mois contre 2,3 mois pour les autres sous-types de LTP¹⁷. La toxicité la plus fréquemment observée était la myélosuppression (thrombocytopénie 48 %; neutropénie 40 %). Une étude est en cours pour évaluer cette combinaison (NCT04747236).

Le nanatinostat est un inhibiteur des HDAC à l'étude dans les lymphomes EBV-positifs, y compris les LTAL et les LTP-NS. Une étude de phase 1b/2 a évalué l'association de ce médicament avec le valgancyclovir dans les lymphomes R/R positifs à l'EBV, dont 15 patients atteints de lymphomes T/NK. Au total, 9 des 15 patients ont obtenu une réponse (60 %), dont 4 ont eu une RC¹⁸. L'étude de phase II NAVAL-1 étudie cette combinaison et est en cours (NCT05011058).

Pralatrexate

Le pralatrexate est un antifolate intraveineux qui présente une grande affinité pour le transporteur de folate réduit, ce qui entraîne une internalisation et une rétention plus élevées dans les cellules que le méthotrexate. Le pralatrexate est approuvé au Canada pour le traitement du LTP récidivant ou réfractaire (R/R) sur la base des données de l'essai PROPEL, un essai multicentrique international de phase 2 portant sur 109 patients évaluable, et qui a montré un TRG

Paramètres	Nombre
Nbre total de patients (évaluables)	29(23)
TRG tous les patients	13/23 (57 %)
RC tous les patients	4/23 (17 %)
RP tous les patients	9/23 (39 %)
TRG non-LT	3/9 (33 %)
RC non-LT	0/9 (0 %)
RP non-LT	3/9 (33 %)
TRG LT	10/14 (71 %)
RC LT	4/10 (40 %)
RP LT	6/10 (60 %)

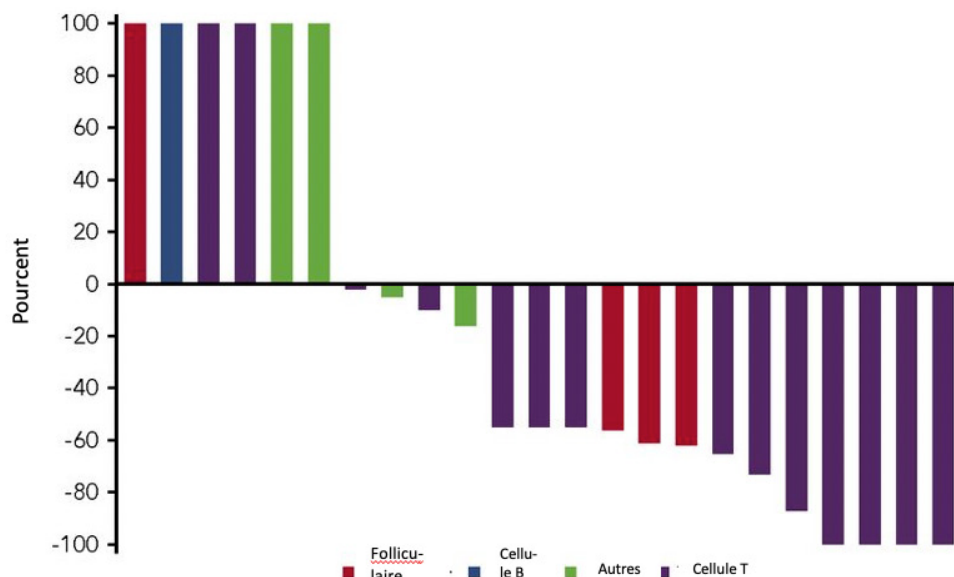


Figure 2. Résumé des taux de réponse dans la population étudiée pour les patients traités par romidepsine et pralatrexate. (A) Taux de réponse par sous-type de maladie. (B) Graphique en cascade représentant le pourcentage de changement dans la croissance de la tumeur après le traitement, selon le sous-type de maladie. TRG, taux de réponse global; LT, lymphome à cellules T; Amengual et al. 2017.

de 29 % (RC de 11 %), une SSP médiane de 3,5 mois et une DDR de 10,1 mois¹⁹. Les cytopénies et les mucosites peuvent être graves; les patients doivent donc recevoir une prémédication à base de vitamine B12, d'acide folique et de leucovorine. Le pralatrexate a également été étudié en association avec la romidepsine dans une étude de phase 1 afin de déterminer les toxicités limitant la dose (TLD), la dose maximale tolérée, le profil pharmacocinétique et les taux de réponse. L'association a montré un TRG de 71 % et une RC de 40 % (**Figure 2**). Les toxicités de grade 3 les plus fréquentes comprenaient l'anémie (29 %), la mucosite orale (14 %), la thrombocytopénie (14 %) et la neutropénie (10 %). Cinq toxicités de grade 4 ont été observées, notamment une thrombocytopénie (14 %), une neutropénie (10 %), un sepsis (7 %), une fièvre (3 %) et une pneumonie. Ces toxicités peuvent limiter l'applicabilité de cette association chez les patients atteints de LTP R/R²⁰.

Duvélisib

Le duvélsib est un inhibiteur oral double de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)- δ et de la PI3K- γ qui a été bien étudié chez les patients atteints de LTP. Il doit en principe inhiber à la fois la prolifération des cellules de lymphome par son inhibition de la PI3K- γ et les macrophages M2 associés à la tumeur, ce qui entraîne une augmentation de l'activation des cellules T cytotoxiques CD8+. L'essai de phase 2 Primo chez des patients atteints de LTP-R/R a terminé son recrutement à la dose d'expansion de 75 mg deux fois par jour pendant deux mois, suivi de 25 mg deux fois par jour. Une analyse intermédiaire des 78 premiers patients est disponible et les résultats sont très encourageants. Chez les patients ayant reçu une médiane de 3 lignes antérieures de traitement, le TRG est de 50 % et le taux de RC est de 32 %. À noter que les patients atteints de LTAI ont obtenu un TRG de

66,7 % et un taux de RC de 47,6 %²¹. Les patients ont présenté des EIST, ce qui a conduit à un arrêt du traitement pour 18 % d'entre eux. Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents étant la neutropénie (39 %), l'augmentation des ALT/AST (24 %/21 %), les éruptions cutanées (7,7 %), la diminution du nombre de lymphocytes (7,7 %) et le sepsis (6,4 %). Récemment, un essai de phase I a étudié l'association de duvélsib et romidepsine chez 64 patients atteints de LTP. Il est intéressant de souligner que le taux d'élévation des transaminases était beaucoup plus faible dans cette étude d'association que dans celle sur le duvélsib en monothérapie²². Un TRG de 55% (RC de 34 %) et une SSP médiane de 6,9 mois chez les patients LTP ont été observés, ce qui est encourageant dans cette population de patients. Une étude semblable associant le ténalisib, un inhibiteur très sélectif des PI3K δ/γ et de SIK3, avec la romidepsine chez les patients atteints d'un LTP-R/R ou d'un lymphome cutané à cellules T (LCT), a procuré des résultats prometteurs avec un TRG de 75 % et un taux de RC de 50 % chez 12 patients avec un LTP²³.

Valémétostat

Le valémétostat est un inhibiteur oral double des histones méthyltransférases EZH1 et EZH2, qui entraîne une augmentation de l'expression génétique des gènes proapoptotiques et des gènes suppresseurs des tumeurs en modifiant la méthylation des histones. Ce mécanisme d'action est considéré comme une approche thérapeutique importante, puisque la dysrégulation épigénétique est une caractéristique des lymphomes à cellules T. Les premières données ont démontré l'efficacité du produit dans le lymphome/leucémie à cellules T adulte (ATLL) R/R²⁴, et c'est pourquoi un essai de phase 1 a été entrepris dans le LTP R/R et le ATLL. Dans une cohorte de quarante-cinq patients atteints de LTP traités avec des posologies variées,

des taux encourageants de TRG de 55,6 % et de RC de 24 % ont été observés. Plus spécifiquement, les patients atteints d'ATLL ont obtenu un TRG de 70,6 %. Les effets indésirables significatifs comprenaient principalement des cytopénies, une dysgueusie et une alopecie, mais dans l'ensemble, le valémétostat est une option de traitement bien tolérée²⁵. La dose sélectionnée pour la phase II de l'évaluation était de 200 mg/jour, et l'étude VALENTINE-PTCL01 qui est en cours, est sur le point de terminer son recrutement de patients avec un LTP-R/R (NCT04703192)²⁶.

Tolinapant

Le tolinapant (ASTX660) est un nouvel antagoniste oral non peptidomimétique, de petite taille, des protéines inhibitrices de l'apoptose cellulaire/liée au chromosome X. Dans l'essai de phase II, 98 patients atteints de LTP (45% LTP-NS, 34% ALAI) et 51 patients atteints de lymphome cutané à cellules T (LCT) ont reçu le tolinapant par voie orale, à raison de 180 mg/jour aux jours 1 à 7, et 15 à 22 d'un cycle de 28 jours. Le traitement a été bien toléré. Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents chez les patients avec un LTP étaient l'élévation de la lipase (15 %), les éruptions cutanées (8 %) et l'élévation de l'amylase (6 %). Deux patients ont présenté une pancréatite de grade 4. Le TRG des patients atteints de LTP était de 22 %, dont 9 réponses complètes (RC) et 13 réponses partielles (RP). La SSP médiane n'était que de 1,8 mois, avec une durée de la réponse (DDR) de 6,5 mois. Le TRG des patients atteints de LCT était de 28 %, dont 2 RC et 12 RP²⁷. Un essai combinant le tolinapant avec la décitabine/cédazuridine orale dans le LTP-R/R est en cours et recrute toujours des patients [NCT05403450].

Thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T)

Le développement de la thérapie CAR-T dans les lymphomes à cellules T a été plus difficile que dans les lymphomes à cellules B, en raison d'un certain nombre de difficultés. Tout d'abord, la thérapie CAR-T entraîne une aplasie des lymphocytes normaux qu'elle cible en même temps que les lymphocytes malins. Bien que l'aplasie des lymphocytes B soit un effet secondaire gérable de la thérapie par cellules CAR-T dirigées contre le CD19, l'aplasie des lymphocytes T est moins tolérable à long terme et peut entraîner des infections potentiellement mortelles²⁸. Des approches utilisant l'expression ou la persistance transitoire des cellules CAR-T, le ciblage de sous-ensembles de lymphocytes T ou les gènes suicides, pourraient cependant être utilisées pour permettre la reconstitution immunitaire des lymphocytes T. Deuxièmement, la destruction entre elles des cellules exprimant les CAR, connue sous le nom de fratricide, peut compromettre les produits de cellules CAR-T. Les solutions possibles comprennent l'édition de gènes, la neutralisation des récepteurs des cellules T à la surface

des cellules ou l'utilisation de cellules NK. Les cellules tumorales circulantes peuvent contaminer les produits de la leucaphérèse et être transduites pendant la fabrication des CAR. Ceci peut être contourné en utilisant des cellules NK ou des cellules T allogéniques. Enfin, l'identification de cibles exprimées uniquement sur les cellules T malignes, et non sur les cellules T normales, s'est avérée difficile. Une approche a consisté à cibler des molécules exprimées par une sous-population de cellules T ou qui sont régulées à la baisse lorsque les cellules T sont activées. Cette approche a permis de concevoir des CAR contre le CD4, le CD5, le CD7, le CD30, le CD37, le CCR4 et les deux allèles des chaînes bêta (TRBC1/TRBC2) des récepteurs des cellules T²⁸. Plusieurs essais cliniques de phase précoce sont en cours, utilisant à la fois des cellules T autologues et allogéniques, ainsi que des cellules NK, pour le traitement potentiel des lymphomes à cellules T.

Le CTX130 est un traitement expérimental par cellules CAR-T allogéniques, anti-CD70, gène CRISPR/Cas9 modifié, qui est à l'étude dans les lymphomes T R/R CD70+. Le CD70 est un ligand du CD27 qui s'exprime de façon transitoire sur les lymphocytes activés et qui est fortement exprimé dans de nombreux lymphomes à cellules T. Les résultats de 18 patients (8 avec LTP et 10 avec LCT) ont été récemment présentés²⁹. L'expression médiane du CD70 dans les lymphomes était de 90 %. Des réponses ont été observées dans les LTP (TRG de 80 % au niveau de dose ≥ 3) et dans les LCT (TRG de 60 % au niveau de dose ≥ 3) dans les différents compartiments de la maladie (peau, sang, organes et ganglions lymphatiques). Il n'y a pas eu de maladie du greffon contre l'hôte ni de toxicité limitant la dose, de syndrome de relargage des cytokines (SRC) de grade ≥ 3 ou de syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS). Par contre, 80 % des patients des cohortes à la plus forte dose de cellules ont présenté un SRC de grade 1 et 2, et 30 % un ICANS de grade 1 et 2. Quatre patients (22 %) ont présenté une infection de grade ≥ 3 . Cette étude est en cours.

Conclusions et travaux en cours

Les patients atteints de LTP continuent d'obtenir de mauvais résultats, et ce, malgré le développement de nouveaux traitements dans le contexte de maladie en rechute/réfractaire. Beaucoup de ces nouveaux agents n'offrent que de courtes rémissions avec une visée palliative. Les premières données sur le duvélsib et le valémétostat sont encourageantes et d'autres résultats sont attendus. Il est cependant probable que des gains plus importants seront obtenus avec des thérapies combinées. Les nouvelles associations de romidepsine et duvélsib, ainsi que de romidepsine et 5-aza semblent prometteuses. L'utilisation de ces médicaments dans des lignes de traitement plus précoces, y compris dans le traitement de première ligne des lymphomes à cellules T non CD30+, doit être explorée de manière plus significative.

afin d'améliorer les issues chez ces patients. Un essai en première ligne de traitement mené par le *North American Lymphoma Intergroup* est en cours. Il compare, l'ajout de duvelisib ou de 5-aza au CHOEP vs le CHOEP seul, dans les lymphomes à cellules T CD30 négatifs jamais traités auparavant (NCT04803201). Le développement de la thérapie CAR-T est à un stade plus précoce que celui des lymphomes à cellules B, mais des résultats prometteurs commencent à poindre. Des données récentes ont confirmé que la conduite d'essais randomisés de phase 3 est réalisable chez les patients atteints de lymphomes à cellules T et sera nécessaire pour démontrer que ces thérapies peuvent conduire à des réponses plus durables et à une amélioration de la survie de ces patients.

Références

1. Savage, K.J.; Chhanabhai, M.; Gascoyne, R.D.; Connors, J.M. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann. Oncol.* 2004, **15**, 1467–1475.
2. Vose, J.; Armitage, J.; Weisenburger, D.; Project, I.T.-C.L. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes. *J. Clin. Oncol.* 2008, **26**, 4124–4130.
3. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, Gascoyne RD, Jaffe ES, MacLennan KA, Rüdiger T, Pileri S, Nakamura S, Nathwani B, Campo E, Berger F, Coiffier B, Kim WS, Holte H, Federico M, Au WY, Tobinai K, Armitage JO, Vose JM; International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood.* 2011 Mar 24;117(12): 3402-8.
4. Savage, K.J.; Harris, N.L.; Vose, J.M.; Ullrich, F.; Jaffe, E.S.; Connors, J.M.; Rimsza, L.; Pileri, S.A.; Chhanabhai, M.; Gascoyne, R.D.; 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**, 5496–5504.
5. Abouyabis AN, Shenoy PJ, Sinha R, Flowers CR, Lechowicz MJ. A Systematic Review and Meta-Analysis of Front-line Anthracycline-Based Chemotherapy Regimens for Peripheral T-Cell Lymphoma. *ISRN Hematol.* 2011;623924 Epub.
6. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, Peter N, Loeffler M, Rosenwald A, Pfreundschuh M. 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 Nov 4;116(18):3418-25.
7. Horwitz, S.; O'Connor, O.A.; Pro, B.; Illidge, T.; Fanale, M.; Advani, R.; Bartlett, N.L.; Christensen, J.H.; Morschhauser, F.; Domingo-Domenech, E.; et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): A global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019, **393**, 229–240.
8. Bachy, E.; Camus, V.; Thieblemont, C.; Sibon, D.; Casasnovas, R.O.; Ysebaert, L.; Damaj, G.; Guidéz, S.; Pica, G.M.; Kim, W.S.; et al. Romidepsin Plus CHOP Versus CHOP in Patients With Previously Untreated Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Ro-CHOP Phase III Study (Conducted by LYSA). *J. Clin. Oncol.* 2022, **40**, 242–251.
9. Wulf, G.G.; Altmann, B.; Ziepert, M. et al. Alemtuzumab plus CHOP versus CHOP in elderly patients with peripheral T-cell lymphoma: the DSHNHL2006-1B/ACT-2 trial. *Leukemia.* 2021, **35**, 143–155.
10. D'Amore, F.; Relander, T.; Lauritzen, G.F.; Jantunen, E.; Hagberg, H.; Anderson, H.; Holte, H.; Osterborg, A.; Merup, M.; Brown, P.; et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J. Clin. Oncol.* 2012, **30**, 3093–3099.
11. Park SI, Horwitz SM, Foss FM, Pinter-Brown LC, Carson KR, Rosen ST, Pro B, Hsi ED, Federico M, Gisselbrecht C, et al; COMPLETE Investigators. The role of autologous stem cell transplantation in patients with nodal peripheral T-cell lymphomas in first complete remission: Report from COMPLETE, a prospective, multicenter cohort study. *Cancer.* 2019 May 1;125(9):1507-1517.
12. Brink M, Meeuwes FO, van der Poel MWM, Kersten MJ, Wondergem M, Mutsaers PGNJ, Böhmer LH, Woei-A-Jin FJSH, Visser O, Oostvogels R, Jansen PM, Plattel W, Huls GA, Vermaat JSP, Nijland M. Impact of etoposide and ASCT on survival among patients aged <65 years with stage II to IV PTCL: a population-based cohort study. *Blood.* 2022 Sep 1;140(9):1009-1019.
13. Ye, Y.; Ding, N.; Mi, L.; Shi, Y.; Liu, W.; Song, Y.; Shu, S.; Zhu, J. Correlation of mutational landscape and survival outcome of peripheral T-cell lymphomas. *Exp. Hematol. Oncol.* 2021, **10**, 9.
14. Piekarz, R.L.; Frye, R.; Prince, H.M.; Kirschbaum, M.H.; Zain, J.; Allen, S.L.; Jaffe, E.S.; Ling, A.; Turner, M.; Peer, C.J.; et al. Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2011, **117**, 5827–5834.
15. Coiffier, B.; Pro, B.; Prince, H.M.; Foss, F.; Sokol, L.; Greenwood, M.; Caballero, D.; Morschhauser, F.; Wilhelm, M.; Pinter-Brown, L.; et al. Romidepsin for the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: Pivotal study update demonstrates durable responses. *J. Hematol. Oncol.* 2014, **7**, 11.
16. O'Connor, O.A.; Falchi, L.; Lue, J.K.; Marchi, E.; Kinahan, C.; Sawas, A.; Deng, C.; Montanari, F.; Amengual, J.E.; Kim, H.A.; et al. Oral 5-azacytidine and romidepsin exhibit marked activity in patients with PTCL: A multicenter phase I study. *Blood* 2019, **134**, 1395–1405.
17. Falchi, L.; Ma, H.; Klein, S.; Lue, J.K.; Montanari, F.; Marchi, E.; Deng, C.; Kim, H.A.; Rada, A.; Jacob, A.T.; et al. Combined oral 5-azacytidine and romidepsin are highly effective in patients with PTCL: A multicenter phase 2 study. *Blood* 2021, **137**, 2161–2170.
18. Haverkos, B.M.; Alpdogan, O.; Baiocchi, R.; Brammer, J.E.; Feldman, T.A.; Capra, M.; Brem, E.A.; Nair, S.M.; Scheinberg, P.; Pereira, J.; et al. Nanatinostat (Nstat) and Valganciclovir (VGCV) in Relapsed/Refractory (R/R) Epstein-Barr Virus-Positive (EBV+) Lymphomas: Final Results from the Phase 1b/2 VT3996-201 Study. *Blood* 2021, **138** (Suppl. S1), 623.
19. O'Connor, O.A.; Pro, B.; Pinter-Brown, L.; Bartlett, N.; Popplewell, L.; Coiffier, B.; Lechowicz, M.J.; Savage, K.J.; Shustov, A.R.; Gisselbrecht, C.; et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: Results from the pivotal PROPEL study. *J. Clin. Oncol.* 2011, **29**, 1182–1189.
20. Amengual, J.E.; Lichtenstein, R.; Lue, J.; Sawas, A.; Deng, C.; Lichtenstein, E.; Khan, K.; Atkins, L.; Rada, A.; Kim, H.A.; et al. A phase 1 study of romidepsin- and pralatrexate reveals marked activity in relapsed and refractory T-cell lymphoma. *Blood* 2018, **131**, 397–407.
21. Brammer, J.E.; Zinzani, P.L.; Zain, J.; Mead, M.; Casulo, C.; Jacobsen, E.D.; Gritti, G.; Litwak, D.; Cohan, D.; Katz, D.J.; et al. Duvelisib in Patients with Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma from the Phase 2 Primo Trial: Results of an Interim Analysis. *Blood* 2021, **138**, 2456.
22. Horwitz, S.M.; Moskowitz, A.J.; Mehta-Shah, N.; Jacobsen, E.D.; Khodadoust, M.S.; Ganesan, N.; Drill, E.; Hancock, H.; Davey, T.; Myskowski, P.; Maccaro, C.; Blouin, W.; Schwieterman, J.; Cathcart, E.; Fang, S.; Perez, L.; Ryu, S.; Galasso, N.; Straus, D.; Fisher, D.C.; Kumar, A.; Noy, A.; Falchi, L.; Dogan, A.; Kim, Y.H. and Weinstock, D. The combination of duvelisib and romidepsin (DR) is highly active against relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma with low rates of transaminitis: final results. *Hematological Oncology* 2021, **39**.
23. Iyer, S.P.; Huen, A.; Ai, W.Z.; Jagadeesh, D.; Lechowicz, M.J.; Okada, C.; Feldman, T.A.; Sundaram, R.; Drucco, J.P.; Reddy, N.; et al. Safety and Efficacy of Tenalisib Given in Combination with Romidepsin in Patients with Relapsed/Refractory T-Cell Lymphoma: Final Results from a Phase I/II Open Label Multi-Center Study. *Blood* 2021, **138** (Suppl. S1), 1365.
24. Izutsu K, Makita S, Nosaka K, Yoshimitsu M, Utsunomiya A, Kusumoto S, Morishima S, Tsukasaki K, Kawamata T, Ono T, Rai S, Katsuya H, Ishikawa J, Yamada H, Kato K, Tachibana M, Kakurai Y, Adachi N, Tobinai K, Yonekura K, Ishitsuka K. An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Trial of Valemetostat in Relapsed or Refractory Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *Blood.* 2022 Sep 23. Epub ahead of print. Ishitsuka, K.; Izutsu, K.; Maruyama, D.; Makita, S.; Jacobsen, E.D.; Horwitz, S.; Kusumoto, S.; Allen, P.; Porcu, P.; Imaizumi, Y.; et al. First-in-human study of the ezh1 and ezh2 dual inhibitor valemetostat tosylate (ds-3201b) in patients with relapsed or refractory non-hodgkin lymphomas. *Hematol. Oncol.* 2021, **39** (Suppl. S2).
25. Foss, F.M.; Porcu, P.; Horwitz, S.M.; Izutsu, K.; Ishitsuka, K.; Kato, K.; Jin, J.; Du, Y.; Inoue, A. A Global Phase 2 Study of Valemetostat Tosylate (Valemetostat) in Patients with Relapsed or Refractory (R/R) Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL), Including R/R Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATL)-Valentine-PTCL01. *Blood* 2021, **138**, 2533.
26. Michot, J.-M.; Mehta, A.; Samaniego, F.; Bachy, E.; Zinzani, P. L.; Prica, A. Colins, G. P.; Ribrag, V.; Wagner-Johnston, N.; El-Sharkawi, D.; et al. PRELIMINARY ANALYSIS OF THE PHASE II STUDY USING TOLINAPANT (ASTX660) MONOTHERAPY IN 98 PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA AND 51 CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA SUBJECTS WITH RELAPSED REFRACTORY DISEASE.. *HemaSphere.* 2022 – Volume 6 – Issue – p 118-119
27. Scarfö I, Frigault MJ, Maus MV. CAR-Based Approaches to Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Oncol.* 2019 Apr 16;9:259.
28. Iyer, S. P.; Sica, R. A.; Ho, P. J.; Hu, B.; Zain, J.; Prica, A.; Weng, W.-K.; Kim, Y. H.; Khodadoust, M. S.; Palomba, M. L.; et al. THE COBALT-LYM STUDY OF CTX130: A PHASE I DOSE ESCALATION STUDY OF CD70-TARGETED ALLOGENEIC CRISPR-CAS9-ENGINEERED CAR T CELLS IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) T-CELL MALIGNANCIES. *HemaSphere.* June 2022 – Volume 6 – Issue – p 163-164