

Periferik T cell Lenfomalı Hastalarda Belinostat Deneyimi; Çok Merkezli Gerçek Yaşam Verisi, Türkiye

Outcome of Belinostat in Patients with Peripheral T Cell Lymphoma, Multicenter Real-Life Data, Turkey

¹Aydan Akdeniz, ²Fatma Keklik Karadağ, ³Figen Atalay, ⁴Mine Miskioğlu, ⁵Burak Deveci,

¹Pelin Aytan, ²Güray Saydam

¹Mersin Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

²Ege Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Başkent Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Celal Bayar Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Manisa

⁵Medstar Antalya Hastanesi, Antalya, Türkiye

Özet

Periferik T hücreli lenfomalar (PTHL) non hodgkin lenfomaların oldukça agresif nadir bir alt türüdür. ALK-pozitif anaplastik büyük hücreli lenfoma dışındaki tüm alt gruplarda prognoz kötüdür. Son yıllarda kurtarma rejimlerinin yanı sıra relaps refrakter (RR) hastalarda hedef tedavilerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bunlardan belinostat; histon deasetilaz (HDAC) inhibitörü olup Türkiye'de Temmuz 2019 dan itibaren RR PTHL hastalarda kullanıma girmiştir. Bu çalışmada şimdiye kadar RR PTHL tanısı ile ülkemizde belinostat tedavisi alan hastaların sonuçlarının değerlendirilmesi planlandı. Kullanıma girdiği tarihten itibaren RR PTHL ile tanısı olan ve Türkiye'de belinostat tedavisi alan ve erişilebilen tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Demografik, patolojik ve klinik özellikleri, objektif yanıt oranları kaydedildi. Elde edilen veriler literatür eşliğinde değerlendirildi. Toplam 5 merkezden 10 hasta değerlendirildi. Tanıdan itibaren takip süresi 38 ay idi. En sık görülen patolojik alt tip ALK negatif PTHL (%40) idi. Belinostat tedavisi ile 2 hastada tam yanıt, 3 hastada parsiyel yanıt, 4 hastada da progresyon izlendi, 1 hastada ise durum değerlendirilmesi yapılamadı. Takiplerinde progresse olan 2 hasta eksitus oldu. Bu hastalarda belinostattan ölüme kadar geçen süre 1 ve 2 ay idi. Bir hastada grade 3 hematolojik yan etki (nötropeni) görüldü. Çalışmamız belinostat ile ilgili olarak ülkemizde ulusal çok merkezli gerçek yaşam verilerini sunan ilk çalışma olması bakımından önem taşımaktadır

Anahtar Kelimeler: Periferik T cell lenfoma, Belinostat, non hodgkin lenfoma

Abstract

Peripheral T-cell lymphoma (PTHL) is a rare and aggressive subtype of non-Hodgkin lymphomas. The prognosis is poor in all subgroups except for ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. In recent years, the use of targeted therapies in patients with relapse-refractory (RR) disease, as well as salvage chemotherapy regimens, has become increasingly common. Among these, belinostat, a histone deacetylase (HDAC) inhibitor has been used in patients with RR PTHL since July 2019 in Turkey. In this study, it was aimed to evaluate the outcome of patients who were known to be treated with belinostat in Turkey with the diagnosis of RR PTHL. Patients who were diagnosed with RR PTHL and known to be treated with belinostat in Turkey since the date of approval for its use were included in the study. Demographic, pathological and clinical features and objective response rates were recorded. The data obtained were evaluated in the light of the literature. Ten patients from a total of 5 centers were evaluated. The follow-up period from diagnosis was 38 months. The most common pathological subtype was ALK-negative PTHL (40%). Complete response in 2 patients, partial response in 3 patients and progression in 4 patients were observed with belinostat, and the response status could not be evaluated in 1 patient. Two patients who progressed on belinostat treatment died. Time from belinostat to death in these patients was 1 and 2 months, respectively. Grade 3 hematological side effects (neutropenia) were observed in one patient. Our study is important in terms of the fact that it is the first study in Turkey to present national multicenter real-life data regarding belinostat.

Keywords: Peripheral T cell lymphoma, Belinostat, non hodgkin's lymphoma

Correspondence:

Aydan AKDENİZ
Mersin Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye,
e-mail: akdenizdr@hotmail.com

Received 20.12.2021 Accepted 19.01.2022 Online published 21.01.2022

1. Giriş

Matür T lenfositleri ve NK hücrelerin malign proliferasyonu ile karakterize Periferik T hücreli lenfomalar (PTHL) tüm non hodgkin lenfomaların %10-15 ini oluşturan, agresif bir alt türüdür. 2016 da güncellenen Dünya Sağlık Örgütü kriterlerinde alt gruplar daha fazla sayıda tanımlansa da klinik pratikte en önemli olanları; PTHL, başka türlü sınıflandırılmayan (not otherwise specified, NOS), anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL) anaplastik lenfoma kinaz (ALK) ekspresyonu pozitif/negatif, ve anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma (AITL)'dir (1). Morfolojik ve karakteristik özelliklerin yanısıra coğrafik dağılım olarak da oldukça farklılık gösteren PTHL alt gruplarından Kuzey Amerika ve Avrupa'da en sık görüleni PTHL-NOS iken, Asya'da en sık extranodal NK/T-hücreli lenfoma (ENKTL) ve yetişkin T hücreli lenfoma alt tipi görülmektedir (2).

Nadir görülen ve varyasyon gösteren bu hastalığın tedavisi zor, sağ kalımı düşüktür. ALK-pozitif ABHL alt tipi dışındaki tüm alt gruplarda prognoz kötüdür. Kendine özgü standart bir tedavi algoritması olmayıp B hücre neoplazilerine benzer şekilde ilk basamak tedavide CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vincristin, prednizolon) ve benzeri antrasiklin tabanlı rejimler kullanılmaktadır. Altmış yaş altı ve normal laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyine sahip hastalarda tedaviye etoposid eklenmesinin yanıt oranlarını artırdığı gösterilmişse de genel sağ kalıma etkisinin olmadığı görülmüştür (3). Genel olarak hastaların 2/3 ü relaps ya da refrakter olup bu hastalarda median progresyonsuz sağkalım 4 ay, genel sağ kalım 7 ay civarındadır.

Bu nedenle ilk basamak tedavide bu tedavilere hedef tedavi ajanlarının eklenmesi, dozlarının yoğunlaştırılması ya da farklı tedavi ajanları içeren kombinasyonların kullanımı gibi seçenekler üzerindeki çalışmalar devam etmektedir (4-8).

Relaps refrakter (RR) hastalıkta, kurtarma rejiminin ardından uygun olan hastalara kök hücre nakli ile konsolidasyon önerilmektedir. Çalışmalar kurtarma rejimlerinden DHAP (sisplatin, sitarabin, deksametazon), GDP

(gemsitabin, deksametazon, sisplatin), ICE (ifosfamid, karboplatin etoposid), ESHAP (etoposid, metilprednisolon, yüksek doz sitarabin, sisplatin) gibi rejimlerinin yanıt oranlarının benzer olduğunu göstermektedir (9-11). Son yıllarda kurtarma rejimlerinin yanı sıra RR hastalarda hedef tedavilerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Pralatreksat, histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri (Romidepsin, Belinostat, Chiamide), anti CD30 monoklonal antikoru (brentuksimab vedotin), nivolumab (anti-PD1 monoklonal antikoru), CCR4+ PTHL da mogamulizumab (anti-CCR4 monoklonal antikoru), duvelisib (PI3K- δ ve PI3K- γ inhibitörü) ALK + ABHL de crizotinib (tirozin kinaz inhibitörü) bunlardan bazılarıdır. Ancak bu tedavilerle bile hastalıkta genel yanıt oranı %25-40, tam yanıt oranı %10-15 ile sınırlı kalmıştır (12-16).

Bunlardan belinostat; bir hidroksamik asid bazlı olup RR-PTHL için 2014 de FDA onayı alan 2. HDAC tır. BELIEF çalışmasında objektif yanıt oranı %26, tam yanıt (TY) oranı %10.8, yanıt süresi 13.6 ay olarak saptanmıştır. Belinostat Türkiye'de RR-PTHL için Temmuz 2019 dan beri temin edilebilen bir seçenek olarak yerini almıştır.

Bu çalışmada şimdiye kadar ülkemizde belinostat tedavisi aldığı bilinen hastaların sonuçlarının değerlendirilmesi planlandı.

2. Metod

Çalışma için 22/09/2021 tarih ve 628 karar sayısı ile etik kurul onayı alındı. Temmuz 2019 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında PTHL tanısı ile Türkiye'de belinostat tedavisi aldığı bilinen tüm hastalar belirlendi. Demografik veriler, daha önce aldığı tedaviler, tedaviye yanıtları, progresyona kadar geçen süre, kemik iliği nakli olup olmadıkları, tanıdan belinostata kadar geçen süre, belinostattan ölüme kadar geçen süre, hastaların son durumları bir excel formatına kaydedildi. Veriler SPSS programında değerlendirildi. Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde verildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerde ki kare analizi kullanıldı. Yanıtı göre kür ortalaması analiz sayı yetersizliğinden analiz edilemedi. Fakat tanımlayıcı istatistik olarak min-max-medyan

ve quartiller verildi. Ayrıca görsel sunumda Box Plot grafiği tercih edildi. Lugano kriterlerine göre pozitron emisyon tomografisinde parsiyel yanıt veya tam yanıt elde edilmesi; objektif yanıt olarak tanımlandı. Elde edilen veriler literatür eşliğinde değerlendirildi.

3. Bulgular

Çalışmaya toplam 5 merkezden 10 hasta dahil edildi. Hastaların demografik, klinik ve immünohistopatolojik özellikleri tablo1 de özetlenmiştir. Toplam 8 hastada immünohistokimyasal olarak ALK değerlendirmesi yapıldı, hepsi negatifti. Hastaların %50'si ilk basamakta CHOP tedavisi alırken 3 hasta (%30) CHOEP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon, etoposid), 1 (%10) hasta HyperCVAD (siklofosamid, adriamisin, vinkristin, deksametazon), 1 (%10) hasta da

doz ayarlanmış EPOCH kombinasyonu almıştı. GDP ile kombine alan 1 hasta dışında tüm hastalar belinostatı 21 günde bir 1000mg/m²/gün, 5 gün boyunca monoterapi olarak aldı. Hastalara uygulanan belinostat kür sayısı ortalama 4 (SD:3,8; min-max:1-13 kür) idi. Hastalarda 2 kür belinostat tedavisinin ardından pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) ile yanıt değerlendirmesi yapıldı. Bir hasta yanıt değerlendirmesi yapılamadan eks oldu. İki hastada tam yanıt, 3 hastada parsiyel yanıt, 4 hastada da progresyon izlendi. İki hastada (%20) trombositopeni (grade 1 ve 2), 1 hastada nütropeni (grade 3) oldu. Nonhematolojik yan etki olarak 1 hastada karın ağrısı, 1 hastada cilt döküntüsü izlendi. Hiçbir hastada yan etki nedeniyle ilaç kesilmesi ya da doz azaltımı yapılmadı. Takiplerinde 2 hasta eks oldu. Progresyon nedeniyle eksitus olan bu hastalarda belinostattan ölüme kadar geçen süre sırasıyla 1 ve 2 ay idi.

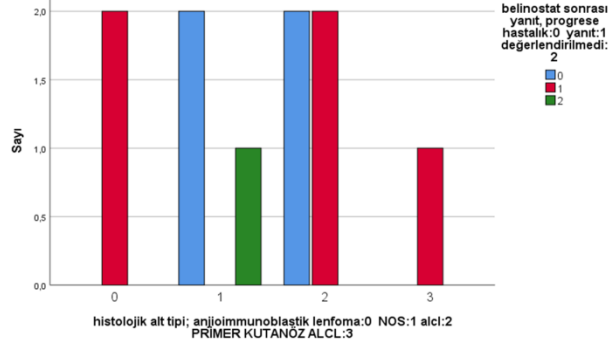
Tablo 1. Demografik ve klinik veriler

Toplam hasta sayısı, n	10
Kadın/Erkek	3/7
Tam yaş ortalaması, yıl, ort±SD (min-max)	49±19,6 (20-78)
Tamdan itibaren takip süresi, ay, ort±SD (min-max)	38±15,2 (12-66)
Tamdan belinostata kadar geçen süre, ay, ort±SD (min-max)	32±14,9 (5-60)
Belinostat tedavisinden sonra takip süresi, ay	9,4±6,1 (2-22)
Komorbidi olan hasta sayısı, n (%)	5 (%50)
ALK pozitif /değerlendirilen hasta sayısı, n	0/8
CD30 pozitif hasta sayısı, n (%)	5 (%50)
Belinostat kür sayısı, ort±SD (min-max)	4±3,8 (1-13)
Daha önceki sistemik tedavi sayısı, ort±SD (min-max)	4,9±1,9 (1-8)
Kemik iliği tutulumu olan hasta sayısı, n (%)	4 (%40)
Allojenik kemik iliği nakli olan hasta sayısı, n (%)	5 (%50)
Monoterapi, n (%)	9 (%90)
Kombinasyon tedavisi alan hasta sayısı, n (%)	1 (%10)
Objektif yanıt oranı, n (%)	5 (%55)
Eksitus olan hasta sayısı, n (%)	2 (%20)
Hematolojik yan etki olan hasta, n (%)	3 (%30)
Nonhematolojik yan etki olan hasta sayısı, n (%)	2 (%20)
ECOG performans dağılımı (n, (%))	
0	2 (%20)
1	7 (%70)
2	1 (%10)
Ann-Arbor evreleme sistemine göre evre dağılımı, (n (%))	
2	1 (%10)
3	2 (%20)
4	7 (%70)

Ort; Ortalama, SD; standart deviasyon, min; minimum, max; maksimum, ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group

Histopatolojik alt tiplerine göre yanıtlar değerlendirildi. Buna göre anji-immunoblastik lenfoma tanılı 2 hastanın 2 sinde, ABHL tanılı 4 hastanın 2 sinde ve primer kutanöz ABHL tanılı 1 hastada

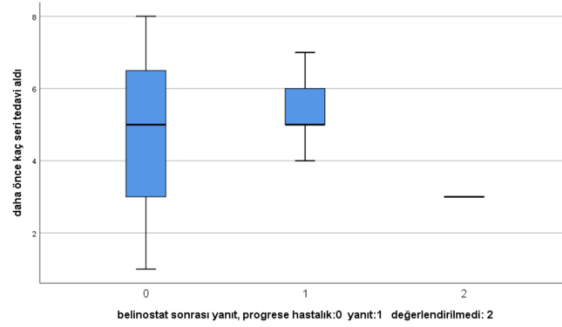
objektif yanıt elde edildiği görüldü. PTHL NOS tanılı 3 hastanın 1'i değerlendirme yapılamadan eksitus oldu, 2 hastada progresyon izlendi. (Figür 1)



Figür 1: Histopatolojik alt tiplere göre yanıt dağılımı

Belinostat öncesinde aldığı tedavi sıra sayısına göre yanıt değerlendirildi. Buna göre progresif hastalar belinostat öncesinde ortalama

5 (min-max;1-8), objektif yanıt alınan hastalar da belinostat öncesinde ortalama 5 (min-max; 4-7) sıra tedavi almışlardı. (Figür 2)



Figür 2. Belinostat öncesinde aldığı tedavi sıra sayısına göre yanıt durumu

Hastalardan 1 tanesinde immunohistokimyasal özellikleri itibarı ile NOS alt grubunun oldukça nadir bir formu olan lenfoepiteloid Lennert varyantı tespit edildi. Bu hasta, tanı yaşı en genç olan (23 yaş) hasta olup, progresyon nedeniyle eksitus olan hastalardan biriydi.

Hastalardan 1 tanesi tam remisyonda iken ilaca erişim problemi nedeniyle ilaçsız kaldığı 4 ayın sonunda progresse oldu. Ancak belinostat tedavinin yeniden başlanması ile tekrar remisyona girdi.

Belinostatı ikinci sıra tedavi olarak GDP ile kombine alan hasta tedaviye yanıtızsız idi.

4. Tartışma

Faz –II çalışmalarında %25 civarında objektif yanıt oranı elde edilmesi ile belinostat, RR PTHL tanılı hasta grubunda dikkat çeken seçenekler arasına yerini aldı (14,16). 2013'den beri FDA onayı bulunan belinostat ile ilgili literatürde vaka takdimleri dışında gerçek yaşam ve uzun dönem verileri oldukça kısıtlıdır. Çalışmamız belinostat ile ilgili olarak ülkemizde ulusal çok merkezli gerçek yaşam verilerini sunan ilk çalışma olması bakımından önem taşımaktadır.

Belinostat ile ilgili en önemli çalışma BELIEF çalışmasıdır. Elbette hem hasta sayısı hem de dizaynı bakımından farklı olan belinostat faz

II çalışması BELIEF ile bu çalışma sonuçlarını karşılaştırmak istatistiksel anlamda tam olarak doğru olmayacaktır ancak gerçek yaşam verisinin faz çalışması ile ne kadar örtüştüğünü görmek bakımından değerli olacaktır. Buna göre çalışmamızdaki hastaların tanı yaşı daha genç, belinostat öncesi aldığı tedavi sıra sayısı, takip süreleri, kemik iliği tutulum oranı ve objektif yanıt oranı daha fazladır. Bu çalışmadaki takip süresinin çalışmamıza göre oldukça kısa olduğu (38 aya karşılık 12 ay) görülmektedir.

Elbette bunda çalışmamızdaki hasta grubunu daha genç, performanslarının daha iyi, komorbiditelerinin daha az olmasının payı vardır. Alt tiplere göre yanıt değerlendirmesine bakıldığında BELIEF çalışmasına benzer şekilde AITL alt tipi olan hastalarda objektif yanıtın diğer alt gruplara göre daha fazla olduğu görülmüştür (14). Bazı demografik klinik özellikler ile tedavi yanıt durumları BELIEF çalışması ile karşılaştırmalı olarak Tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 2. BELIEF araştırmasının verileri ile Türkiye gerçek yaşam verilerinin karşılaştırılması

	Türkiye	BELIEF
Toplam hasta sayısı, n	10	120
Kadın/Erkek, n	3/7	58/62
Tanı yaşı	49 (ortalama)	64 (ortanca)
ECOG, performans dağılımı (n, (%))		
0-1	9 (%90)	93 (%64,2)
PTHL alt tiplerine göre hasta sayısı, n (%)		
PTHL-NOS	3	77 (64,2)
AITL	2	22 (18,3)
ALCL		
ALK negatif	4	3 (10,8)
ALK pozitif	-	2 (1,7)
Primer kutanöz ALCL	1	-
Kemik iliği tutulumu olan hasta sayısı	4 (%40)	35 (%29,2)
Takip süresi, ay	38 (ortalama)	12 (ortanca)
Daha önceki sistemik tedavi sayısı	4,9 (ortalama)	2 (ortanca)
Belinostat sonrası kök hücre nakli olan hasta sayısı, n	-	12
Objektif yanıtlı hasta sayısı, n (%)	5 (%55)	31 (%25,8)

Henüz uzun dönem sonuçlarını gösteren geniş popülasyonlu çalışma sonuçları elimizde olmasa da, belinostatın kombinasyon tedavilerinin bir parçası olarak birinci basamak tedavide kullanımı üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bachy ve ark; yeni tanı PTHL hastalarda CHOP tedavisine romidepsin eklenmesinin yanıt oranlarına bir katkı sağlamadığını göstermişlerdir (17). Buna karşılık Johnston ve ark primer sonlanım noktası belinostat maksimum dozunu belirlenmesi olan çalışmalarında CHOP tedavisine 1000 mg/gün 5 gün belinostat eklenmesinin iyi tolere edildiğini, yanıt oranlarını iyileştirdiğini göstermişlerdir (18). Çalışmamızda ise RR PTHL hastalarda GDP kurtarma rejimi ile %80' in üzerinde genel yanıt oranına ulaşıldığı bilindiğinden, bu yanıtı daha da derinleştirmek amacı ile 1

hastaya ikinci basamakta GDP-belinostat kombinasyonu uygulanmıştır. Ancak hastanın bu kombinasyona yanıtı olmaması, gelecekte belinostat içeren kombinasyon tedavileri ile ilgili geniş hasta katılımlı çalışmalara olan ihtiyacı göstermektedir. (19)

Advers olaylarla ilgili kayıtlara bakıldığında sadece 1 hastada ciddi nötropeni olduğu, Campbell ve arkadaşlarının raporladıklarının aksine bulantı, kusma, halsizlik, ateş ve aneminin olmadığı görülmüş, ancak bu sonucun daha çok yan etki bildirim kayıtlarının yetersizliği ile ilgili olduğu düşünülmüştür. (20)

Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılıklar öncelikle hasta sayısının az ve takip sürelerinin kısa olmasıdır. Ayrıca yan etki ve

komorbidite bildirimleri ile ilgili eksik kayıt tutulmuş olabileceğinden de şüphelenilmektedir. Ayrıca ALK ile ilgili immunhistokimyasal inceleme de tüm hastalara yapılmamıştır.

5. Sonuç

Seçeneklerinin oldukça kısıtlı olduğu RR PTHL hasta grubunda belinostat umut vadeden bir tedavi biçimi olmakla beraber sağ kalım analizleri yapılabilmesi için geniş hasta katılımlı ve uzun takip sürelerini içeren gerçek yaşam verilerine ihtiyaç vardır

KAYNAKLAR

1. Ma H, Cheng B, Falchi L, et al. Survival benefit in patients with peripheral T-cell lymphomas after treatments with novel therapies and clinical trials. *Hematol Oncol.* 2020 ;38:51–8.
2. 2-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.* 2021 ;10:100126
3. Ellin F, Landström 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.* 2014 ;124:1570–7.
4. 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.* 2017;102:2097–103
5. Wulf GG, Altmann B, Ziepert M, et al.; ACT-2 study investigators. Alectuzumab plus CHOP versus CHOP in elderly patients with peripheral T-cell lymphoma: the DSHNHL2006-1B/ACT-2 trial. *Leukemia.* 2021;35:143–55.
6. Gleeson M, Peckitt C, To YM, et al. CHOP versus GEM-P in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma (CHEMO-T): a phase 2, multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Haematol.* 2018;5:e190–200
7. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al.; ECHELON-2 Study Group. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial [Erratum in: *Lancet.* 2019 Jan 19;393] [10168] [228. PMID: 30522922; PMCID: PMC6436818]. *Lancet.* 2019 Jan;393(10168):229–40.
8. Li X, Cui Y, Sun Z, et al. DDGP versus SMILE in Newly Diagnosed Advanced Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Randomized Controlled, Multicenter, Open-label Study in China. *Clin Cancer Res.* 2016;22:5223–8.
9. 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;58:2319–27.
10. Kogure Y, Yoshimi A, Ueda K, et al. Modified ESHAP regimen for relapsed/refractory T cell lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Hematol.* 2015;94:989–94.
11. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 1:i5–10.
12. 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.* 2012 Feb;30(6):631–6.
13. 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.* 2011 ;29:1182–9.
14. 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.* 2015 ;33:2492–9.
15. Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood.* 2014 ;123:3095–100.
16. Foss F, Advani R, Duvic M, et al. A Phase II trial of Belinostat (PXD101) in patients with relapsed or refractory peripheral or cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2015;168:811–9.
17. Bachy E, Camus V, Thieblemont C, et al. Final analysis of the Ro-CHOP Phase III (conducted by LYSA): Romidepsin plus CHOP in patients with peripheral T-cell lymphoma. Presented at: 62nd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; December 5–9, 2020. Abstract 39
18. Johnston PB, Cashen AF, Nikolinakos PG, Beaven AW, Barta SK, Bhat G, et al. Belinostat in combination with standard cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone as first-line treatment for patients with newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma. *Exp Hematol Oncol.* 2021;10:15.
19. Qi F, Dong M, He X, Li Y, Wang W, Liu P, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) as salvage chemotherapy for patients with relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma-not otherwise specified. *Ann Hematol.* 2017 Feb;96:245–51.
20. Campbell P, Thomas CM. Belinostat for the treatment of relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;23:143–7.