



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Postępy w leczeniu agresywnych chłoniaków z obwodowych komórek T



Advances in treatment of aggressive peripheral T-cell lymphomas

Anna Czyż *

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Kierownik:
prof. dr hab. med. Mieczysław Komarnicki, Poznań, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 03.02.2015

Zaakceptowano: 17.02.2015

Dostępne online: 11.03.2015

Słowa kluczowe:

- chłoniaki z obwodowych komórek T
- transplantacja autologicznych komórek krwiotwórczych
- transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych
- brentuksymab vedotin
- romidepsin
- pralatreksat
- alemtuzumab

Keywords:

- Peripheral T-cell lymphoma
- Autologous hematopoietic stem cell transplantation
- Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
- Brentuximab vedotin
- Romidepsin
- Pralatrexate
- Alemtuzumab

ABSTRACT

Peripheral T-cell lymphoma (PTCL) is relatively uncommon disorder representing only 8–15% of all non-Hodgkin lymphomas. The nodal types of PTCL, which include PTCL not otherwise specified, anaplastic large cell lymphomas (ALCLs), and angioimmunoblastic T cell lymphoma, are a heterogenous group of diseases that are challenging to treat. Although the outcome of patients with PTCL, with the exception of ALK-positive ALCL, is worse than that of patients with B cell lymphomas, they are treated similarly with the CHOP or CHOP-like regimens. The best treatment option for patients who responded to conventional chemotherapy remains undefined. Several prospective phase II studies support autologous hematopoietic stem cell transplantation as consolidation of first response for PTCL. Allogeneic transplant is usually reserved for relapsed disease. In addition, a variety of new drugs were registered in relapsed disease and are being studied in the upfront setting. This review summarizes the standard of care and new treatment options for the most common aggressive PTCL.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, ul. Szamarzewskiego 84, 61-569 Poznań, Polska.
Adres email: aczyz@onet.eu.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.016>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Chłoniaki z obwodowych komórek T (PTCL; *peripheral T cell lymphoma*) to względnie rzadko występujące nowotwory układu chłonnego, które stanowią zaledwie 8–15% chłoniaków niezmiernych rozpoznawanych w Europie Zachodniej i krajach Ameryki Północnej [1, 2]. W ciągu ostatnich dwóch dekad zaobserwowano jednak wzrost zapadalności na PTCL, szybszy nawet niż na chłoniaki z komórek B [1]. Najczęstsze postaci agresywnych PTCL o pierwotnej lokalizacji w węzłach chłonnych i/lub innych narządach, które stanowią temat niniejszego opracowania, to PTCL bliżej nieokreślony (NOS; *not otherwise specified*), chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ALCL; *anaplastic large cell lymphoma*) oraz chłoniak angioimmunoblastyczny (AITCL; *angioimmunoblastic T-cell lymphoma*) [2]. Rzadziej rozpoznawany jest chłoniak wątrobowo-śledzionowy z komórek T, pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typ nosowy oraz chłoniak z komórek T związany z enteropatią. Zarówno rozpoznanie, jak i leczenie PTCL może nastrożać wiele trudności, mimo pewnych postępów, które dokonały się w tej dziedzinie w ostatniej dekadzie. Rokowanie w większości podtypów PTCL jest niepomyślne, ponieważ mediana przeżycia chorych wynosi zaledwie 2–3 lata, a pięcioletnie przeżycie całkowite (OS; *overall survival*) nie przekracza 30% [3]. Wyjątek stanowi ALCL z ekspresją kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK; *anaplastic lymphoma kinase*), ponieważ pięcioletnie OS osiąga 60–70% chorych leczonych konwencjonalną polichemioterapią [4]. Za standardowe leczenie pierwszej linii chorych na PTCL uznawana jest chemioterapia oparta na schemacie CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), mimo że uzyskiwane wyniki leczenia są znacznie gorsze niż w chłoniakach agresywnych z komórek B [5, 6]. Nie ustalono dotychczas optymalnego sposobu konsolidacji odpowiedzi na konwencjonalną chemioterapię. Wyniki kilku prospektywnych badań, jak i kilkunastu retrospektywnych analiz wskazują, że transplantacja autologicznych komórek krwiotwórczych (autoHSCT; *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) poprzedzona wysokodawkową chemioterapią lub radiochemioterapią wywiera korzystny wpływ na przeżycie całkowite i wolne od progresji choroby (PFS; *progression free survival*) chorych z odpowiedzią na chemioterapię pierwszej linii [7, 8]. Niestety u około 20–30% chorych oporność na leczenie pierwszej linii lub wczesna progresja choroby uniemożliwia przeprowadzenie zaplanowanej procedury autoHSCT, a u kolejnych 20–40% chorych dochodzi do nawrotu choroby po transplantacji. Podejmowane są próby modyfikacji chemioterapii CHOP, jak również zastosowania immunochemioterapii w celu uzyskania dłuższej odpowiedzi na leczenie pierwszej linii. Ponieważ wznowu stanowią główną przyczynę niepowodzenia autoHSCT, analizowane są również wyniki transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych (alloHSCT) przeprowadzonej już w pierwszej remisji choroby u wybranej grupy chorych ze szczególnie wysokim ryzykiem nawrotu choroby [2, 9]. W leczeniu postaci opornych i nawrotowych PTCL stosowane są programy polichemioterapii ratunkowych, a w ramach badań klinicznych II i III fazy przeciwciała monoklonalne anty-CD30 i any-CD52,

inhibitory deacetylazy histonowej, inhibitory kinazy Aurora i nowe antymetabolity.

Leczenie pierwszej linii

Wyniki chemioterapii CHOP stosowanej w pierwszej linii leczenia chorych na inne niż ALCL ALK+ podtypy PTCL są gorsze od wyników uzyskiwanych u chorych na agresywne chłoniaki z komórek B, co potwierdzono już ponad dekadę temu [5]. W dobie immunochemioterapii ta różnica w wynikach leczenia została ponownie potwierdzona przez autorów japońskich, którzy retrospektywnie porównali odpowiedź na chemioterapię CHOP u 46 chorych na węzłowe PTCL z odpowiedzią na CHOP w skojarzeniu z rytuksymabem u 48 chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B [6]. Wyniki uzyskane u chorych na PTCL były znamienne gorsze, co wyrażało się zarówno niższym odsetkiem całkowitych odpowiedzi (39% vs 67%, $p < 0,008$), jak i krótszym trzyletnim przeżyciem całkowitym (26% vs 50%, $p = 0,005$). Poszukiwane są sposoby modyfikacji terapii pierwszej linii, które umożliwiłyby uzyskanie wyższego odsetka odpowiedzi i dłuższego czasu do progresji u chorych na PTCL. Niemiecka grupa badawcza *Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome* (DSHNHL) w latach 1993–2007 leczyła 343 chorych na PTCL konwencjonalną chemioterapią CHOP lub chemioterapią CHOP w skojarzeniu z etopozydem. Leczenie było prowadzone w ramach ośmiu różnych badań II lub III fazy. Przeprowadzona przez badaczy analiza kohortowa wyników leczenia wykazała, że rozszerzenie chemioterapii CHOP o etopozyd przynosi poprawę przeżycia całkowitego i wolnego od niepożądanych zdarzeń (EFS; *event free survival*) chorych na ALCL ALK+ [3]. W przypadku pozostałych podtypów PTCL korzystny efekt CHOEP obserwowany jest jedynie u chorych poniżej 60. roku życia i ogranicza się do wydłużenia EFS bez znamienego wpływu na OS. Dotychczasowe próby zastąpienia chemioterapii CHOP/CHOEP intensywniejszymi programami chemioterapii, takimi jak hyperCVAD, VIP-rABVD, ESHAP lub schematami opartymi na gemcytabinie nie przyniosły poprawy przeżycia chorych z nowo rozpoznanymi PTCL [10]. Wysiłki badawcze skupiają się zatem na próbach skojarzenia CHOP z nowymi lekami lub zastosowaniu leczenia podtrzymującego remisję po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie pierwszej linii. Ponieważ u ponad 40% chorych na PTCL stwierdza się ekspresję antygenu CD52 na komórkach chłoniaka [11], jednym z kierunków badań jest wykorzystanie w terapii alemtuzumabu (Campath). Skojarzenie chemioterapii CHOP z alemtuzumabem (CHOP-C) umożliwiłoby uzyskanie odpowiedzi u 60–75% chorych, z których większość osiąga remisję całkowitą choroby [12, 13]. Niestety toksyczność immunochemioterapii CHOP-C jest znacząca, co wyraża się przede wszystkim wysokim odsetkiem ciężkich zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych. W prospektywnym, wielośrodkowym badaniu włoskim u 24 chorych leczonych CHOP-C odsetek reaktywacji infekcji CMV wyniósł 9%, a ciężkich zakażeń 4 stopnia wg WHO 17% [13]. W badanej grupie stwierdzono tak poważne powikłania, jak zapalenie mózgu spowodowane wirusem JC, inwazyjną aspergilozę, zapalenie płuc o etiologii *Pneumocystis jiroveci* oraz posocznice gronkowcową. W niemieckim badaniu II fazy w leczeniu

pierwszej lub drugiej linii PTCL alemtuzumab skojarzono z chemioterapią złożoną z fludarabiny, cyklofosfamidu i deksametazonu (FCD-C) [14]. Wyniki badania wskazują jednak, że immunochemioterapia FCD-C wiąże się z jeszcze bardziej nasiloną toksycznością niż CHOP-C. Ciężką neutropenię rozwinęło 95% chorych, u 32% stwierdzono reaktywację infekcji CMV, a 6 z 27 chorych zmarło z powodu powikłań związanych z leczeniem. Nadzieję na poprawę odległych wyników leczenia wiąże się obecnie z zastosowaniem alemtuzumabu w konsolidacji odpowiedzi na chemioterapię CHOP lub CHOEP. W badaniu II fazy prowadzonym przez DSHNHL porównano przeżycie 41 chorych leczonych CHOP lub CHOEP i 29 chorych, u których stosowano alemtuzumab po uzyskaniu odpowiedzi na CHO(E)P [15]. W grupie leczonej alemtuzumabem trzyletnie EFS i OS wyniosło odpowiednio 42% i 75%, natomiast w grupie, w której nie stosowano immunoterapii – 32% i 62%. Odpowiedź dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa immunochemioterapii CHOP-C mogą przynieść wyniki toczących się aktualnie badań III fazy (badania ACT-1 i ACT-2).

W badaniach I i II fazy podjęto także próbę skojarzenia chemioterapii CHOP z bortezomibem, którego aktywność wcześniej wykazano w nawrotowych postaciach PTCL. Największe dotychczas badanie II fazy objęło 46 chorych, z których 65% uzyskało odpowiedź całkowitą na leczenie, a kolejnych 11% odpowiedź częściową [16]. Niestety mimo wysokiego odsetka odpowiedzi na bortezomib skojarzony z CHOP trzyletnie przeżycie całkowite wyniosło 47%, a więc nie odbiegało od wyników uzyskiwanych za pomocą konwencjonalnej chemioterapii CHOP.

Nadzieję na poprawę jakości i czasu trwania odpowiedzi na leczenie pierwszej linii można wiązać z toczącymi się aktualnie badaniami II i III fazy dotyczącymi skuteczności skojarzenia chemioterapii CHOP z nowymi lekami (alemtuzumab, romidepsin, brentuksymab vedotin) oraz zastosowaniem ich w leczeniu podtrzymującym remisję (pralatreksat, alemtuzumab) u chorych na nowo rozpoznane PTCL [10]

Transplantacja komórek krwiotwórczych w konsolidacji pierwszej remisji

Ocena skuteczności autoHSCT w konsolidacji pierwszej remisji PTCL opiera się na wynikach kilku prospektywnych badań II fazy i licznych badań retrospektywnych. Niestety interpretacja wyników retrospektywnych badań jest często trudna z uwagi na heterogenność analizowanych grup chorych i ich małą liczebność [7, 8]. W większości prospektywnych badań chorzy na agresywne PTCL inne niż ALCL ALK+ kwalifikowani byli do wysokodawkowej chemioterapii wspomaganą autoHSCT po uzyskaniu całkowitej (*complete response*; CR) lub częściowej odpowiedzi (*partial response*; PR) na konwencjonalną chemioterapię CHOP lub CHOEP [17–19]. Największe liczebnie badanie grupy norwedgejkiej objęło 160 chorych na PTCL inne niż ALCL ALK+ (PTCL-NOS, AILT oraz ALCL ALK-) leczonych w pierwszej linii 6 cyklami CHOEP (z pominięciem etopozydu u chorych powyżej 60. rz.) [19]. W przypadku uzyskania CR lub PR chorzy kwalifikowani byli do autoHSCT poprzedzonej wysokodawkową chemioterapią wg programu BEAM. Procedurę autoHSCT udało się zrealizować u 71% chorych. Pięcioletnie przeżycie

całkowite i wolne od choroby w całej 160 osobowej grupie chorych wyniosło odpowiednio 51% i 44%. Najlepsze wyniki uzyskano w grupie chorych na ALCL ALK-, w której OS i PFS wyniosły odpowiednio 70% i 61%. W innych podobnie zaplanowanych badaniach II fazy 3–5-letnie OS osiągnęło 34–52% chorych. Dla prognozowania wyników autoHSCT stosuje się zarówno Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPI) opracowany dla DLBCL, jak i Wskaźnik Prognostyczny dla Chłoniaków z Obwodowych Limfocytów T (PIT) skonstruowany przez Gallaminiego i wsp. dla chorych na PTCL-NOS [20]. Wydaje się, że PIT, którego wartość zależna jest od wieku i stanu sprawności chorego oraz aktywności dehydrogenazy mleczanowej i zajęcia szpiku, pozwala na lepsze przewidywanie przeżycia po autoHSCT niż IPI. Takie wnioski wynikały z prospektywnych badań grupy niemieckiej i hiszpańskiej [17, 18]. Wyższą wartość prognostyczną wskaźnika PIT niż IPI w przewidywaniu odległych wyników autoHSCT u chorych na PTCL potwierdziły również wyniki polskiego wieloośrodkowego retrospektywnego badania [21]. Przeżycie chorych z wartością PIT powyżej 2 nie przekraczało 30% w cytowanych badaniach. Poza wysokim IPI i PIT do innych niekorzystnych czynników prognostycznych najczęściej identyfikowanych w badaniach prospektywnych i retrospektywnych należy brak CR bezpośrednio przed transplantacją, zajęcie szpiku jako pojedynczy niezależny czynnik rokowniczy oraz, w ostatnio publikowanych pracach, również wynik badania PET wykonanego po zakończeniu lub po 4 cyklach leczenia [10]. Podsumowując, autoHSCT jest obecnie powszechnie stosowana u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie pierwszej linii. Należy jednak podkreślić, że dotychczas nie opublikowano wyników żadnego randomizowanego badania, które wykazałoby przewagę takiego postępowania nad chemioterapią konwencjonalną.

Rola alloHSCT w konsolidacji pierwszej remisji PTCL nie jest udokumentowana wynikami badań prospektywnych. Obserwacje dotyczące wyników takiej strategii zastosowanej u wybranych chorych z grup wysokiego ryzyka pochodzą jedynie z retrospektywnych badań [9, 22–24]. Przeżycie po alloHSCT chorych w pierwszej remisji jest lepsze niż chorych leczonych alloHSCT z powodu nawrotu choroby lub oporności choroby na chemioterapię.

Miejsce transplantacji komórek krwiotwórczych w konsolidacji pierwszej remisji choroby potwierdza niedawno opublikowane badanie II fazy, w którym Corradini i wsp. porównali wyniki autoHSCT, alloHSCT i immunochemioterapii CHOP-C u 86 chorych z noworopoznanym PTCL [25]. Chorzy w wieku poniżej 60 lat kwalifikowani byli do alloHSCT lub, jeżeli dawca komórek krwiotwórczych nie był dostępny, do autoHSCT. Czteroletnie przeżycie całkowite w grupie chorych w wieku poniżej 60 lat poddanych autoHSCT lub alloHSCT wyniosło 49%, a w grupie chorych powyżej 60 lat leczonych wyłącznie CHOP-C jedynie 31%, pomimo podobnego wysokiego odsetka odpowiedzi na immunochemioterapię w obu grupach [25].

Leczenie postaci opornych na chemioterapię i nawrotowych

Powszechnie przyjęta strategia leczenia chorych na PTCL ze wznową lub opornością na leczenie pierwszej linii zakłada

zastosowanie chemioterapii ratunkowej, a następnie po uzyskaniu odpowiedzi przeprowadzenie alloHSCT lub autoHSCT. W codziennej praktyce chorzy leczeni są zwykle programami chemioterapii ratunkowych stosowanymi w chłoniakach agresywnych z komórek B, takimi jak DHAP, ESHAP, MINE, ICE lub EPOCH. W ostatnich latach w badaniach klinicznych stosowanych jest jednak szereg nowych leków. Zadowalające wyniki uzyskiwane są po zastosowaniu gemcytabiny w monoterapii [26] lub w skojarzeniu z oksyplatyną i deksametazonem [27]. Podobnie skuteczność bendamustyny wyrażająca się wysokim odsetkiem odpowiedzi na lek została udokumentowana w badaniu II fazy [28]. Niestety czas do progresji po leczeniu był krótki, a w przebiegu leczenia obserwowano ciężkie cytopenie i infekcje.

Najważniejszy postęp w leczeniu opornych i nawrotowych PCTL, jaki dokonał się w ostatnich latach, wiąże się z zastosowaniem leków ukierunkowanych na leczenie nowotworów z komórek T (Tab. 1). Skuteczność brentuksymabu vedotin, przeciwciała monoklonalnego anti-CD30 związanego z inhibitorem mikrotubul aurystatyną, badana jest przede wszystkim w ALCLs, których charakterystyczną cechą jest wysoka ekspresja antygenu CD30. W badaniu II fazy przeprowadzonym w grupie 58 chorych na ALCL ze wznową choroby po przynajmniej jednej linii terapii uzyskano aż 86% odpowiedzi na leczenie, których mediana czasu trwania wyniosła 12,6 miesiąca. Głównymi poważnymi działaniami niepożądanymi leku obserwowanymi w badaniu była neutropenia, małopłytkowość i polineuropatia czuciowa [29]. Brentuksymab vedotin stosowany był również w innych niż ALCL chłoniakach z obwodowych komórek T. Wyniki badania II fazy opublikowane przez Horwitz SM i wsp. wskazują na klinicznie znamienne, choć gorszą niż w ALCL skuteczność przeciwciała anti-CD30 w PTCL-NOS i AITL (Tab. 1) [30]. Inne leki, których aktywność w postaciach

opornych i nawrotowych PTCL udokumentowano w badaniach II fazy to denileukin diftitoks [31], pralatreksat [32], romidepsin [33] oraz alisertib [34] (Tab. 1).

U chorych bez istotnych chorób współistniejących i w dobrym stanie sprawności ogólnej po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie ratunkowe rozważa się zwykle przeprowadzenie alloHSCT. Strategia ta opiera się w głównej mierze na wynikach retrospektywnych badań, które wskazują, że alloHSCT może zapewnić trzyletnie PFS u 30–60% chorych ze wznową lub chemioopornością PTCL [7, 22–24, 35]. Najlepsze wyniki uzyskiwane są w AITL. Trzyletnie OS osiąga 65–80% chorych na ten podtyp PTCL. Najczęściej przygotowanie („kondycjonowanie”) do alloHSCT oparte jest na programach niemieloablacyjnych lub o zredukowanej intensywności, choć u młodszych chorych bywa również stosowane kondycjonowanie mieloablacyjne. Raportowana śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby (NRM; *non relapse mortality*) wynosi 6–39% w zależności od sposobu przygotowania do alloHSCT, wieku i liczebności grupy objętej analizą. W niemal wszystkich badaniach najważniejszym niezależnym czynnikiem prognostycznym pozostaje wrażliwość choroby na chemioterapię przed alloHSCT. W przypadku wznowy lub oporności na leczenie pierwszej linii z zachowaną wrażliwością na chemioterapię ratunkową stosowana bywa również autoHSCT. Porównanie wyników alloHSCT i autoHSCT jest niestety trudne z uwagi na liczne ograniczenia wynikające z retrospektywnego charakteru badań. Wydaje się, że odległe wyniki alloHSCT są lepsze niż autoHSCT. Opinie tej nie potwierdzają jednak niedawno opublikowane wyniki dużej, retrospektywnej analizy amerykańskiego rejestru *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* [36]. Raportowane przez autorów trzyletnie OS chorych poddanych autoHSCT i alloHSCT z powodu oporności lub nawrotu PTCL wyniosło odpowiednio 59%

Tabela I – Wyniki badań II fazy dotyczące skuteczności wybranych leków u chorych na postaciach odporne na chemioterapię i nawrotowe chłoniaków z obwodowych komórek T
Table I – The results of phase II studies on the effectiveness of selected drugs in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphomas

Lek	Mechanizm działania/grupa leków	Liczba chorych	ORR	CR	DOR (mediana)
Brentuksymab vedotin [28]	Przeciwciała anti-CD30 związane z inhibitorem mikrotubul	58 (ALCL)	86%	57%	13 miesięcy
Brentuksymab vedotin [29]		34 (PTCL-NOS i AITL)	41%	24%	8 miesięcy
Pralatreksat [31]	Analog kwasu foliowego	111	29%	11%	10 miesięcy
Romidepsin [32]	Inhibitor deacetylazy histonowej	130	25%	15%	17 miesięcy
Alisertib [33]	Inhibitor kinazy Aurora	48	50%	25%	mediana nie została osiągnięta w badaniu
Denileukin diftitoks [30]	Interleukina 2 związana z toksyną błoniczą	27	48%	23%	6 miesięcy
Bendamustyna [27]	Lek alkilujący i analog puryn	60	50%	28%	3,5 miesiąca
Gemcytabina [25] (badanie retrospektywne)	Antymetabolit pirymidynowy	20	55%	30%	nie podano w publikacji

ORR; *overall response rate* – odpowiedź ogółem

CR; *complete response* – odpowiedź całkowita

DOR; *duration of response* – czas trwania odpowiedzi

ALCL; *anaplastic large cell lymphoma* – chłoniak anaplastyczny z dużych komórek

PTCL-NOS; *peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified* – chłoniak z obwodowych komórek T bliżej nieokreślony

AITL; *angioimmunoblastic T-cell lymphoma* – chłoniak angioimmunoblastyczny

i 47%, a NRM po trzech latach odpowiednio 6% i 34%. Należy jednak pokreślić, że mediana liczby wcześniejszych chemioterapii, wartość PIT przed transplantacją oraz odsetek chorych z zajęciem szpiku w chwili rozpoznania były znacznie wyższe w grupie chorych poddanych alloHSCT. Stąd autorzy w podsumowaniu stwierdzają jedynie, że autoHSCT może być rozważana jako alternatywna do alloHSCT opcja terapeutyczna, zwłaszcza u chorych ze wznową ALCL, u których raportowane w badaniu wyniki autoHSCT były znacznie lepsze niż alloHSCT.

Podsumowanie

Wyniki konwencjonalnej chemioterapii CHOP u chorych na PTCL o pierwotnej lokalizacji w węzłach chłonnych i/lub innych narządach nie są zadowalające. Rozszerzenie programu CHOP o etopozyd wydaje się poprawiać efekty leczenia chorych poniżej 60 roku życia. Nadzieję na postęp w terapii PTCL wiąże się z próbami skojarzenia chemioterapii CHOP z nowymi lekami, których aktywność wykazano wcześniej w postaciach opornych i nawrotowych PTCL. W konsolidacji odpowiedzi na terapię pierwszej linii stosowana jest autoHSCT, za wyjątkiem ALCL ALK+, w którym konwencjonalna chemioterapia zapewnia zadowalające wyniki. AlloHSCT znajduje miejsce przede wszystkim w leczeniu postaci opornych i nawrotowych PTCL. Wyniki alloHSCT podobnie jak autoHSCT uwarunkowane są w głównej mierze odpowiedzią na leczenie ratunkowe. W postaciach nawrotowych i chemoopornych PTCL badania II fazy potwierdziły skuteczność nowych leków, takich jak brentuksymab vedotin (w ALCL), romidepsin i pralatreksat. Można oczekiwać, że skojarzenie tych leków z konwencjonalną chemioterapią przyniesie dalszą poprawę wyników leczenia chorych na PTCL.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Abouyabis AN, Shenoy PJ, Lechowicz MJ, Flowers CR. Incidence and outcomes of the peripheral T-cell lymphoma subtypes in the United States. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2099-2107.
- [2] 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* 2008;26:4124-4130.
- [3] 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* 2010;116:3418-3425.
- [4] 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* 1999;93:3913-3921.
- [5] Cheng AL, Chen YC, Wang CH, et al. Direct comparisons of peripheral T-cell lymphoma with diffuse B-cell lymphoma of comparable histological grades—should peripheral T-cell lymphoma be considered separately? *J Clin Oncol* 1989;7:725-731.
- [6] Akagi T, Takahashi N, Yamaguchi K, et al. Comparison of long-term clinical outcomes of CHOP chemotherapy between Japanese patients with nodal peripheral T-cell lymphomas and those with diffuse large B-cell lymphoma in the study group of the Tohoku Hematology Forum. *J Clin Exp Hematop* 2011;51:29-35.
- [7] Hosing C, Champlin RE. Stem-cell transplantation in T-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Oncol* 2011;22(7):1471-1477.
- [8] Gkotzamanidou M, Papadimitriou CA. Peripheral T-cell lymphoma: the role of hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89:248-261.
- [9] Goldberg JD, Chou JF, Horwitz S, et al. Long-term survival in patients with peripheral T-cell non-Hodgkin lymphomas after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1124-1129.
- [10] Moskowitz AJ, Lunning MA, Horwitz SM, How I. treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2014;123:2636-2644.
- [11] Piccaluga PP, Agostinelli C, Righi S, Zinzani PL, Pileri SA. Expression of CD52 in peripheral T-cell lymphoma. *Haematologica* 2007;92:566-567.
- [12] Kluin-Nelemans HC, van Marwijk Kooy M, Lugtenburg PJ, et al. Intensified alemtuzumab-CHOP therapy for peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2011;22:1595-1600.
- [13] Gallamini A, Zaja F, Patti C, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood* 2007;110:2316-2323.
- [14] Weidmann E, Hess G, Chow KU, et al. A phase II study of alemtuzumab, fludarabine, cyclophosphamide, and doxorubicin (Campath-FCD) in peripheral T-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2010;51:447-455.
- [15] Binder C, Ziepert M, Pfreundschuh M, et al. CHO(E)P-14 followed by alemtuzumab consolidation in untreated peripheral T cell lymphomas: final analysis of a prospective phase II trial. *Ann Hematol* 2013;92:1521-1528.
- [16] Kim SJ, Yoon DH, Kang HJ, et al. Bortezomib in combination with CHOP as first-line treatment for patients with stage III/IV peripheral T-cell lymphomas: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Eur J Cancer* 2012;48:3223-3231.
- [17] Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from The Gel-Tamo Study Group. *Eur J Haematol* 2007;79:32-38.
- [18] 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* 2009;27:106-113.

- [19] d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol* 2012;30:3093-3099.
- [20] 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* 2004;103:2474-2479.
- [21] Czyz A, Romejko-Jarosinska J, Helbig G, et al. Autologous stem cell transplantation as consolidation therapy for patients with peripheral T cell lymphoma in first remission: long-term outcome and risk factors analysis. *Ann Hematol* 2013;92:925-933.
- [22] Kyriakou C, Canals C, Finke J, et al. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2009;27:3951-3958.
- [23] Delioukina M, Zain J, Palmer JM, Tsai N, Thomas S, Forman S. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation using fludarabine-melphalan conditioning for treatment of mature T-cell lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:65-72.
- [24] Kanakry JA, Kasamon YL, Gocke CD, et al. Outcomes of related donor HLA-identical or HLA-haploidentical allogeneic blood or marrow transplantation for peripheral T cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:602-606.
- [25] Corradini P, Vitolo U, Rambaldi A, et al. Intensified chemoimmunotherapy with or without stem cell transplantation in newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma. *Leukemia* 2014;28:1885-1891.
- [26] Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol* 2010;21:860-863.
- [27] Yao YY, Tang Y, Zhu Q, et al. Gemcitabine, oxaliplatin and dexamethasone as salvage treatment for elderly patients with refractory and relapsed peripheral T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1194-1200.
- [28] Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *J Clin Oncol* 2013;31:104-110.
- [29] Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30:2190-2196.
- [30] Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood* 2014;123:3095-3100.
- [31] Dang NH, Fayad L, McLaughlin P, et al. Phase II trial of the combination of denileukin difitox and rituximab for relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2007;138:502-505.
- [32] 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;29:1182-1189.
- [33] 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;30:631-636.
- [34] Jonathan W, Friedberg JW, Mahadevan D, et al. Phase II Study of Alisertib, a Selective Aurora A Kinase Inhibitor, in Relapsed and Refractory Aggressive B- and T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:44-50.
- [35] Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008;26:2264-2271.
- [36] Smith SM, Burns LJ, van Besien K, et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:3100-3109.