

# Innovations thérapeutiques dans les leucémies/lymphomes T de l'adulte

**Hiba El Hajj**, Département de pathologie expérimentale, microbiologie, et immunologie, faculté de médecine, université américaine de Beyrouth, Beyrouth, Liban

**Olivier Hermine**, Inserm UMR1163; Département d'hématologie, hôpital Necker-Enfants Malades, université Paris-Descartes, AP-HP, Paris, France

**Ali Bazarbachi**, Département de médecine interne, faculté de médecine, université américaine de Beyrouth, Beyrouth, Liban  
Département d'anatomie, biologie cellulaire et sciences physiologiques, faculté de médecine, université américaine de Beyrouth, Beyrouth, Liban  
Tirés à part;

Tirés à part : A. Bazarbachi  
bazarbac@aub.edu.lb

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Therapeutic innovations in adult T leukemia/lymphoma

Leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL), HTLV-1, zidovudine, interféron, arsenic, anticorps monoclonaux, thérapies ciblées, thérapies épigénétiques, vaccins

*Adult T leukemia/lymphoma (ATL), human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1), AZT, interferon, arsenic, monoclonal antibodies, targeted therapies, epigenetic therapies, vaccines*

### Résumé

**L**a leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL) est une tumeur agressive secondaire à l'infection chronique par le rétrovirus HTLV-I. L'ATL est classée en quatre formes cliniques (aiguë, lymphome, chronique et subaiguë ou *smoldering*). Le traitement antirétroviral associant la zidovudine (AZT) et l'interféron alpha (IFN $\alpha$ ) prolonge significativement la survie des patients atteints des formes indolentes (chronique et subaiguë) par rapport à la stratégie d'observation sans traitement ou à la chimiothérapie conventionnelle. Concernant les formes agressives (aiguë et lymphome), plusieurs essais cliniques ont démontré que les patients atteints de l'ATL lymphome, mais pas de l'ATL aiguë, peuvent bénéficier des associations de chimiothérapie utilisées dans les lymphomes agressifs. L'ATL lymphome peut également bénéficier d'une chimiothérapie d'induction, en association simultanée ou

### Abstract

**A**dult T leukemia/lymphoma (ATL) is an aggressive tumor secondary to chronic infection with the HTLV-I retrovirus. ATL is classified into four clinical forms (acute, lymphoma, chronic and subacute or smoldering). Antiretroviral therapy combining zidovudine (AZT) and interferon alpha (IFN $\alpha$ ) significantly prolongs the survival of patients with indolent forms (chronic and subacute) compared to the observation strategy without treatment or to conventional chemotherapy. Regarding the aggressive forms (acute and lymphoma), several clinical trials have shown that patients with ATL lymphoma, but not acute ATL, can benefit from the chemotherapy combinations used in aggressive lymphoma. ATL lymphoma may also benefit from induction chemotherapy, in combination or sequentially, with AZT/IFN $\alpha$ -based antiviral therapy. Acute ATL has a very poor prognosis due to drug resistance and

Pour citer cet article : El Hajj H, Hermine O, Bazarbachi A. Innovations thérapeutiques dans les leucémies/lymphomes T de l'adulte. *Hématologie* 2020 ; 26(5) : 231-248. doi : 10.1684/hma.2020.1590

doi: 10.1684/hma.2020.1590



séquentielle, avec une thérapie antivirale à base d'AZT/IFN $\alpha$ . L'ATL aiguë garde un très mauvais pronostic du fait d'une chimiorésistance et d'un déficit immunitaire. L'association AZT/IFN $\alpha$  permet un contrôle à long terme de la maladie chez environ 25-30 % des patients atteints d'ATL aiguë, en particulier ceux qui obtiennent une rémission complète et ceux qui ne présentent pas de mutation de P53. La prophylaxie de la rechute neuroméningée et des infections opportunistes est indispensable dans la prise en charge de ces malades. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permet un contrôle à long terme chez environ un tiers des patients greffés. Malheureusement, seul un faible pourcentage de malades sont allogreffés. Le pronostic des patients réfractaires ou en rechute demeure abominable, même si des résultats encourageants ont été obtenus avec le lénalidomide ou le mogamulizumab. Pour surmonter les problèmes de résistance à la chimiothérapie, et prévenir les rechutes, de nouvelles pistes thérapeutiques basées sur des études précliniques et cliniques de traitements ciblés sont explorées. On peut citer par exemple le trioxyde d'arsenic, de nouveaux anticorps monoclonaux et des thérapies ciblant les modifications épigénétiques. Les vaccins anti-ATL, utilisant des cellules dendritiques activées par des peptides spécifiques de l'oncoprotéine virale Tax, ont induit des réponses immunitaires et cliniques intéressantes. Enfin, ces nouvelles approches thérapeutiques adaptées aux différentes formes cliniques de l'ATL doivent aussi dorénavant prendre en compte la réponse immunitaire et le microenvironnement de l'hôte, y compris les cellules non malignes infectées par le virus HTLV-1. Cette revue présente un aperçu général des études précliniques ou cliniques explorant de nouvelles pistes thérapeutiques de l'ATL.

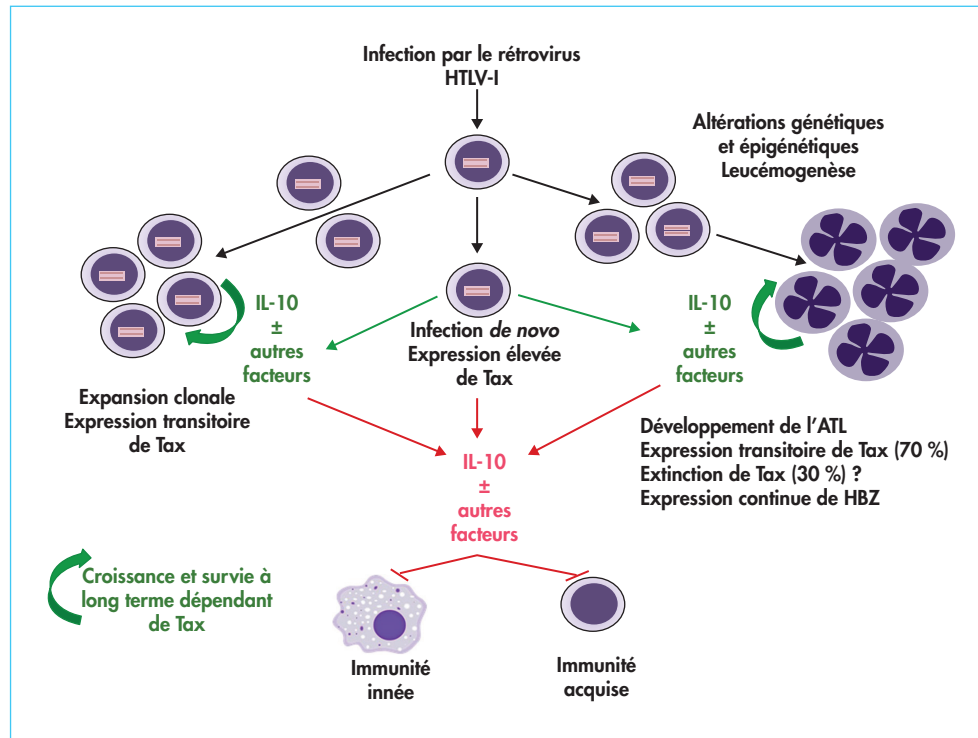
immune deficiency. AZT/IFN $\alpha$  provides long-term disease control in approximately 25-30% of patients with acute ATL, especially those who achieve complete remission and those without a P53 mutation. The prophylaxis of neuromeningeal relapse and opportunistic infections is essential in the management of these patients. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides long-term control in about a third of transplant patients. Unfortunately, only a small percentage of patients are allografted. The prognosis of refractory or relapsing patients remains appalling, although encouraging results have been obtained with lenalidomide or mogamulizumab. To overcome the problems of resistance to chemotherapy, and prevent relapses, new therapeutic avenues based on preclinical and clinical studies of targeted treatments are being explored. These include, for example, arsenic trioxide, new monoclonal antibodies and therapies targeting epigenetic changes. Anti-ATL vaccines, using dendritic cells activated by peptides specific for the viral oncoprotein Tax, have elicited interesting immune and clinical responses. Finally, these new therapeutic approaches adapted to the different clinical forms of ATL must now also take into account the host's immune response and microenvironment, including non-malignant cells infected with the HTLV-1 virus. This review presents a general overview of preclinical or clinical studies exploring new therapeutic avenues for ATL.

## La leucémie/lymphome T de l'adulte : épidémiologie, physiopathologie, présentation clinique et classification

La leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL) a été découverte au Japon en 1976 [1]. L'ATL est secondaire à une infection chronique par le rétrovirus HTLV-1 (pour *human T cell leukemia virus type 1*) [2], et est caractérisée par l'expansion clonale de lymphocytes T matures et activés, généralement exprimant les marqueurs CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> et CD25<sup>+</sup> [3-6]. L'ATL se manifeste chez environ 1 à 5 % de personnes infectées, après une longue période de latence, qui peut parfois dépasser 50 ans [7-11]. Le virus HTLV-I est en fait le premier rétrovirus oncogène associé à une maladie humaine. Il infecte environ 10 à 20 millions de personnes à travers le monde, et est endémique dans plusieurs régions, notamment le sud du Japon, les îles des Caraïbes, l'Amérique centrale et latine, la Roumanie, le Moyen-Orient (principalement l'Iran), l'Afrique intertropicale, la Mélanésie et l'Australie centrale [7, 8, 11-13]. L'incidence de l'ATL s'accroît en outre actuellement dans des régions préalablement non endémiques, notamment les États-Unis et le nord du Japon [14, 15].

L'expansion clonale des cellules infectées par le virus HTLV-I est principalement due à l'expression de l'oncoprotéine virale Tax [16, 17] (figure 1). Tax est un acteur important qui joue un rôle essentiel dans l'initiation de l'ATL : elle altère de nombreuses voies cellulaires, suite à l'activation du promoteur viral et à la création d'une boucle autocrine impliquant l'interleukine 2 (IL-2), l'IL-15 et leurs

FIGURE 1



Modèle proposé pour la progression de la pathogénie de l'ATL.

récepteurs respectifs [16-19]. Tax active aussi les facteurs de transcription CREB/ATF (pour *cAMP response element-binding protein/activating transcription factors*), SRF (pour *serum response factor*), AP-1 (pour *activator protein 1*) et NF- $\kappa$ B (pour *nuclear factor  $\kappa$ B*), et inhibe l'apoptose grâce à l'augmentation des protéines antiapoptotiques et l'inactivation du gène suppresseur de tumeur *p53*. Tax crée également une instabilité génétique du fait de la répression de *p53*, de l'ADN polymérase  $\beta$ , de l'antigène nucléaire de cellules en prolifération et des protéines du point de contrôle du fuseau mitotique, MAD1 (pour *mitotic arrest deficient 1*) et PCNA (pour *proliferating cell nuclear antigen*). Tax se lie à la sous-unité régulatrice du complexe IKK (pour *inhibitor of NF- $\kappa$ B*) : l'IKK- $\gamma$  (NEMO, pour *NF- $\kappa$ B essential modulator*) [20-23], induisant l'activation de la voie NF- $\kappa$ B (pour revue : [24]). L'activation de cette voie dépend largement des modifications post-traductionnelles de Tax, telles que l'ubiquitylation, la SUMOylation et l'Urmylation ([22, 25-27], pour revue : [28]). De plus, une perturbation du cycle cellulaire a été démontrée à travers un effet de Tax sur les cyclines et les inhibiteurs de kinases cycline-dépendantes [24, 29, 30]. Tax affecte le microenvironnement cellulaire et facilite ainsi l'extravasation et les propriétés invasives des cellules ATL, suite à l'induction de l'angiogenèse [31-33]. Tax induit également la sous-expression des micro-ARN (miR), y compris le miR-31, connu pour son effet inhibiteur de la voie NF- $\kappa$ B [34].

Tax induit la transformation des lymphocytes T *in vitro* [35]. L'expression de Tax dans les lymphocytes T de souris transgéniques, ou dans les cellules souches humaines CD34<sup>+</sup>, induit une leucémie ayant les mêmes caractéristiques qu'une ATL humaine [36-40]. L'expression du transgène *tax* dans l'œil de la drosophile induit aussi un phénotype caractéristique de la transformation maligne [41]. Bien que l'expression de cette oncoprotéine soit très faible chez la plupart des patients



atteints d'ATL, des données récentes ont démontré une expression transitoire de Tax, se produisant de façon séquentielle et dans un petit nombre de cellules ATL (Billman, [42]). En outre, malgré son faible taux d'expression, qui la rend indétectable par Western-Blot, l'expression de Tax est essentielle pour la survie à long terme des cellules ATL [43, 44].

Une autre protéine nucléaire virale, HBZ (pour *HTLV-1 basic leucine zipper factor*), est codée par le brin complémentaire du génome à ARN du virus HTLV-I [45, 46]. HBZ est un régulateur négatif de la transcription virale médiée par Tax [46], et ses niveaux de transcription sont corrélés positivement avec la charge du provirus HTLV-I, non seulement chez les patients ATL mais aussi chez les porteurs asymptomatiques du virus [47]. Contrairement à Tax, HBZ est constamment exprimée par les cellules ATL [47-49]. Par ailleurs, HBZ affecte plusieurs voies de signalisation cellulaires impliquées dans la prolifération [50]. HBZ inhibe la voie NF- $\kappa$ B, atténuant l'effet de Tax et empêchant ainsi la sénescence des cellules ATL [50]. Bien que HBZ favorise la prolifération des cellules ATL *in vitro*, l'extinction de son expression n'entraîne qu'une inhibition modeste de la prolifération des cellules, démontrant ainsi que l'expression de HBZ n'est pas indispensable pour la survie des cellules ATL [51, 52].

Le potentiel oncogénique de HBZ *in vivo* repose uniquement sur deux modèles de souris transgéniques. Dans le premier, un phénotype de lymphome avec des changements inflammatoires a été observé chez quelques souris transgéniques [53]. Le second modèle, utilisant le promoteur granzyme B, a révélé une maladie lymphoproliférative dans deux tiers des souris, après une longue période de latence dépassant un an et demi [54]. Il faut signaler que, contrairement à ce qui est observé chez les souris transgéniques Tax, la voie NF- $\kappa$ B n'est pas activée dans ces deux modèles transgéniques HBZ, en dépit de l'importance fondamentale de cette voie dans le développement de l'ATL humaine [30, 47, 55-58]. Récemment, une maladie lymphoproliférative a été observée dans un modèle de souris humanisées, établi à partir de cellules infectées par un virus HTLV-1 n'exprimant pas une protéine HBZ fonctionnelle, suggérant ainsi que HBZ n'est pas essentielle pour le développement de l'ATL *in vivo* [59].

La présentation clinique des patients atteints d'ATL est assez hétérogène. Elle varie d'une maladie indolente à progression lente à une maladie agressive rapidement mortelle. La classification de Shimoyama distingue quatre formes cliniques : aiguë, lymphome, chronique, et subaiguë (ou *smoldering*) [60]. Ces formes diffèrent par leur présentation, leur évolution et leur pronostic. Cependant, elles sont toutes caractérisées par un mauvais pronostic à long terme et une médiane de survie assez médiocre [61].

La majorité des patients (55 à 60 %) présentent une forme aiguë [60, 62, 63]. Cette forme clinique est caractérisée par un syndrome tumoral qui comporte une lymphocytose souvent majeure, avec un pourcentage plus ou moins important de lymphocytes atypiques (cellules « en fleur » ou « en trèfle », caractéristiques de l'ATL). Cependant, il est rare qu'un tableau d'insuffisance médullaire soit observé au stade initial. Le reste du bilan biologique montre une augmentation du taux de lactate déshydrogénases (LDH) (Yamaguchi et al., 1983) et une hyperbilirubinémie due à une atteinte hépatique spécifique. Cette forme se présente aussi avec des polyadénopathies superficielles, une hépatosplénomégalie, une hypercalcémie et tous les symptômes qui y sont associés, tels que des problèmes rénaux. On observe parfois de plus, au premier plan, un syndrome confusionnel secondaire à l'hypercalcémie paranéoplasique [64, 65]. L'hypercalcémie n'est pas corrélée à l'importance de la masse tumorale ou à la présence de lésions osseuses, mais semble plus en rapport avec la transactivation des gènes de la PTHrP (pour *parathyroid hormone related protein*) et de l'IL-6 par la protéine Tax du virus. L'hypercalcémie, ainsi que les infections opportunistes fréquentes secondaires à l'immunodépression majeure, sont responsables d'une mortalité importantes dans

cette forme clinique d'ATL. Parmi les infections opportunistes majeures, figurent la pneumopathie causée par *Pneumocystis jiroveci*, la cryptosporidiose, la toxoplasmose, les abcès bactériens, la septicémie, les infections fongiques et une activation du cytomégalovirus [66-69]. Des lésions cutanées à type de papules ou d'érythrodermie généralisée, dues à une infiltration spécifique de la peau par les cellules leucémiques, sont également observées. D'autres atteintes viscérales (des poumons, du système nerveux central, du tractus gastro-intestinal ou des os) peuvent également être observées.

L'ATL/lymphome est observée chez environ 20-25 % des patients [60, 62, 63]. Elle est caractérisée par les mêmes symptômes que ceux observés dans la forme aiguë, mais diffère par l'absence de cellules leucémiques circulantes (moins de 1 %) et donc l'absence de lymphocytose. Cliniquement, on note un syndrome tumoral plus marqué, avec des polyadénopathies superficielles et profondes et une hépatosplénomégalie. Sur le plan anatomopathologique, on observe un envahissement de la moelle osseuse et des ganglions par des lymphocytes T atypiques, CD4<sup>+</sup>, portant les marqueurs d'activation CD25 et HLA-DR, avec un infiltrat ganglionnaire de type pléomorphe. Sur le plan moléculaire on observe une intégration monoclonale du provirus dans l'ADN des cellules tumorales dans les ganglions et la moelle, mais pas dans les lymphocytes circulants. On peut parfois observer une hypercalcémie avec, cependant, une moindre fréquence que la forme aiguë.

L'ATL subaiguë (*smoldering ATL*) est identifiée dans 5-10 % des cas [60, 62, 63] et est caractérisée par une lymphocytose < 4 000/μL avec plus de 5 % de lymphocytes T matures anormaux. Elle se distingue des porteurs asymptomatiques, qui peuvent aussi avoir des lymphocytes atypiques de type cellules « en fleur » ou « en trèfle », par l'intégration clonale du provirus HTLV-I dans les lymphocytes. La calcémie est normale et le taux de LDH peut être augmenté jusqu'à 1,5 fois la normale. Une atteinte cutanée ou pulmonaire spécifique est possible, mais il n'existe pas d'atteinte des autres organes. Les patients atteints de *smoldering ATL* peuvent progresser vers une forme chronique ou une forme aiguë. Finalement, l'ATL chronique est identifiée chez 10-20 % des patients [60, 62, 63]. Cette forme est caractérisée par une atteinte viscérale avec des polyadénopathies et une hépatosplénomégalie. On note également une hyperlymphocytose > 4 000/μL, avec une lymphocytose T > 3 500/μL. Les lymphocytes T anormaux sont souvent > 5 %. Il n'existe pas d'hypercalcémie et les LDH peuvent être augmentées jusqu'à 2 fois la normale. Il n'existe cependant pas d'atteinte du système nerveux central, des os ou du tractus gastro-intestinal. Cette forme clinique évolue souvent vers la forme aiguë dans un délai plus ou moins long, en fonction de la leucocytose, du pourcentage des cellules anormales et de l'expression de l'antigène d'activation Ki67. Ce sous-type est en outre divisé en deux sous-groupes : favorable et défavorable. Ce dernier est défini par une faible concentration sérique d'albumine, un niveau élevé de LDH ou une concentration élevée d'urée sanguine, ainsi qu'une expression élevée de l'antigène d'activation Ki-67 [70, 71].

Il reste à signaler que le terme « ATL indolente » fait référence aux formes subaiguës (ou *smoldering*) et chroniques favorables, tandis qu'« ATL agressive » désigne les formes aiguës, lymphome et chroniques défavorables.

### Approches thérapeutiques conventionnelles des leucémies/lymphomes T de l'adulte : chimiothérapie, thérapie antivirale et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Du fait de l'hétérogénéité des formes cliniques de l'ATL, les options thérapeutiques proposées dépendent largement de la présentation de la maladie. Les formes agressives ont un très mauvais pronostic, du fait d'une chimiorésistance



intrinsèque et d'une forte immunodépression avec une fréquence élevée des infections opportunistes [32, 33, 60, 72-75]. Les formes indolentes présentent, par comparaison, un meilleur pronostic. Au Japon, ces patients sont le plus souvent sujets à la stratégie d'observation sans traitement jusqu'à la progression de la maladie, ou, parfois, sont traités par la chimiothérapie. Cependant, leur survie à long terme demeure médiocre [76, 77].

En plus de la classification de Shimoyama, plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés. Ainsi, des niveaux élevés de LDH, le nombre de lésions (quatre ou plus), la thrombopénie, l'atteinte de la moelle osseuse, l'éosinophilie, l'hypercalcémie, l'âge (40 ans ou plus), les mutations de P53, les délétions P16, les taux sériques élevés d'IL-15 et du récepteur de la chimiokine CC4 (CCR4), sont tous des facteurs prédictifs d'un mauvais pronostic [78]. Ainsi, un consensus international a été publié en 2009, définissant les facteurs de pronostic, les caractéristiques cliniques, les stratégies thérapeutiques et les critères de réponse pour l'ATL [78]. Une mise à jour a été récemment publiée [79].

Les traitements classiques de l'ATL comprennent la stratégie d'observation sans traitement pour les formes indolentes, la chimiothérapie conventionnelle, l'association de deux agents antiviraux, la zidovudine (AZT) et l'interféron alpha (IFN $\alpha$ ), ainsi que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [75, 77-79]. Les différents essais cliniques japonais utilisant un protocole de chimiothérapie adopté de la leucémie lymphoblastique aiguë ou du lymphome non hodgkinien, ont clairement démontré que les cellules ATL sont chimiorésistantes et que la chimiothérapie a peu d'effet sur la survie des patients ATL, en particulier ceux atteints de la forme aiguë de la maladie [71, 76, 80-85].

Une étude randomisée de phase III a examiné le protocole LSG15 (vincristine, cyclophosphamide, prednisone, doxorubicine, ranimustine, vindésine, étoposide, carboplatine, méthotrexate et cytosine arabinoside), un traitement standard de l'ATL au Japon. Ce protocole de polychimiothérapie était supérieur au protocole cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine-prednisone (CHOP)-14. Le taux de rémission complète (RC) avec le LSG15 était de 67 % dans les ATL lymphomes contre 40 % dans les ATL chroniques et 20 % dans les ATL aiguës [71]. Malheureusement, les patients ont rapidement rechuté et la survie à long terme demeure médiocre avec un taux de survie à quatre ans n'excédant même pas 10 % des patients traités [86]. Une prophylaxie intrathécale doit être considérée, même en l'absence de symptômes cliniques, car plus de la moitié des rechutes survenant dans de nouveaux sites après la chimiothérapie, ont lieu dans le système nerveux central. Une allogreffe doit être réalisée quand c'est possible [87].

Aux États-Unis, une méta-analyse réalisée sur 195 patients ATL traités avec des thérapies modernes entre 2000 et 2016, a démontré que le taux de survie médian était de quatre mois pour l'ATL aiguë, 10 mois pour l'ATL lymphome, 72 mois pour l'ATL chronique/subaiguë, et non atteint pour le type chronique défavorable, avec des taux de survie à quatre ans, de respectivement 10, 4, 60 et 83 % [15]. Dans l'ensemble, la chimiothérapie a amélioré les taux de réponse dans l'ATL lymphome, mais pas la forme aiguë. Néanmoins, l'impact de la chimiothérapie sur la survie à long terme reste minime.

Les formes indolentes ont un meilleur pronostic que les ATL aiguës [60]. Ces patients étaient classiquement suivis au Japon, par la stratégie d'observation sans traitement jusqu'à progression de la maladie [76], ou étaient traités par la chimiothérapie, lorsque des facteurs de mauvais pronostic étaient identifiés [78]. Cette stratégie d'observation sans traitement était également appliquée au Brésil, dans les formes indolentes. Malheureusement, le taux de survie globale (SG) à cinq ans est inférieur à 10 % avec cette stratégie (Bittencourt et al., 2007). Des suivis plus longs au Japon des formes indolentes d'ATL utilisant cette même stratégie, ont démontré une survie médiane de trois ans et un taux de survie à 15 ans de l'ordre de 14,1 % [76]. Ainsi, la stratégie d'observation sans traitement, ou le traitement

des formes chroniques ou subaiguës par la chimiothérapie restent toujours associés à un mauvais résultat à long terme.

Des progrès spectaculaires dans le traitement de l'ATL ont été réalisés par l'association de l'AZT et l'IFN $\alpha$ . Un taux de réponse élevé a été obtenu, faisant de ces deux agents antiviraux un traitement standard de l'ATL [15, 75, 88-92]. L'efficacité de cette association a été confirmée dans divers essais cliniques [93-96] et dans une méta-analyse internationale [92]. Dans cette méta-analyse, le bénéfice du traitement antiviral seul en première ligne a surtout été observé chez les patients atteints de formes leucémiques (aiguë, chronique et *smoldering*), alors que les patients atteints de la forme lymphomateuse avaient de meilleurs résultats avec la chimiothérapie. Le taux de survie à cinq ans dans les formes indolentes d'ATL (chroniques et *smoldering*) traitées par un traitement antiviral était de 100 %. Dans l'ATL aiguë, le traitement antiviral, utilisé seul en première ligne, a significativement amélioré la survie par rapport à la chimiothérapie en première ligne (taux de SG à cinq ans de respectivement 28 et 10 %). Les meilleurs résultats dans l'ATL aiguë ont été observés chez les patients qui ont obtenu une rémission complète sous traitement antiviral, avec une survie à cinq ans de 82 %. L'efficacité de cette association a donc changé la stratégie thérapeutique de l'ATL à travers le monde. Il est maintenant admis que l'AZT/IFN $\alpha$  augmente considérablement le taux de survie des patients atteints des formes chroniques ou subaiguës, ainsi qu'un sous-groupe de patients atteints de la forme aiguë avec une protéine P53 non mutée [92]. Les patients atteints d'ATL lymphome bénéficient d'un traitement par une chimiothérapie de type CHOP, avec administration simultanée ou séquentielle de l'AZT/IFN $\alpha$  à doses réduites [97]. Dans une étude américaine récemment publiée, la médiane de survie sans progression (SSP) dans les ATL agressives ayant obtenu une RC était de 48 mois chez les patients traités par AZT/IFN $\alpha$  seule en première ligne, contre 11 mois chez les patients traités par chimiothérapie [15]. Une étude randomisée est en cours au Japon comparant, dans les formes indolentes de l'ATL, l'association AZT/IFN $\alpha$  à un placebo.

De fortes doses d'AZT et d'IFN $\alpha$  sont nécessaires, surtout dans les deux premiers mois, pour obtenir les meilleurs résultats. Malheureusement, de nombreux patients sont résistants, et la maladie évolue chez les patients traités, même après une longue période de contrôle. De plus, ce traitement doit être maintenu à vie, du fait de la fréquence des rechutes après l'arrêt du traitement, ce qui indique que l'association AZT/IFN $\alpha$  permet un contrôle à long terme de la maladie mais n'entraîne pas la guérison des patients. Au niveau moléculaire, l'AZT/IFN $\alpha$  inhibe l'activité de la transcriptase inverse chez les patients répondeurs [98]. La réplication virale médiée par la transcriptase inverse ne se produisant pas dans les cellules leucémiques, ces résultats suggèrent que la cible principale de l'AZT/IFN $\alpha$  est le microenvironnement de l'ATL, en particulier l'infection virale *de novo* des cellules T. Ces cellules nouvellement infectées pourraient jouer un rôle majeur dans la survie du clone leucémique.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques demeure une option attrayante dans la prise en charge des patients atteints de formes agressives d'ATL [99]. La plupart des études sur les allogreffes dans l'ATL proviennent du Japon. Des études rétrospectives menées au Japon, et une petite étude européenne, démontrent que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques prolonge significativement la survie à long terme, chez environ un tiers des patients greffés. Malheureusement, l'allogreffe ne concerne qu'un faible nombre de patients [87, 100].

Dans l'ensemble, les traitements actuels de première ligne des formes agressives de l'ATL ne sont pas satisfaisants, et les patients réfractaires ou en rechute posent un problème thérapeutique majeur. Ceci exige un travail assidu sur de nouvelles pistes de thérapies ciblées afin d'améliorer le taux de survie et parvenir à guérir ces patients.



### Anticorps monoclonaux

#### Le mogamulizumab

Le CCR4 est exprimé sur les lymphocytes T auxiliaires (ou *helper*) de type 2 (Th-2) et les cellules T régulatrices (T-reg) [101]. CCR4 est impliqué dans le processus de migration des leucocytes et est fortement exprimé sur les cellules ATL. Le mogamulizumab (KW-0761) est un anticorps humanisé défucosylé qui se lie à CCR4 [102-104]. Le mogamulizumab exerce son activité antitumorale contre les cellules ATL par différents mécanismes d'action. Des études ont montré que cet anticorps induit la déplétion des cellules T-reg, entraînant une augmentation de la réponse immunitaire antitumorale [105, 106]. D'autres études ont démontré qu'il induit une forte cytotoxicité cellulaire en raison de sa défucosylation [102, 107]. Au Japon, cet anticorps est approuvé pour le traitement de patients atteints de différentes tumeurs malignes des lymphocytes T, tels que les patients ATL CCR4<sup>+</sup> en rechute/réfractaires et les lymphomes épidermotropes à cellules T [102]. L'efficacité du mogamulizumab a été testée sur 28 patients atteints d'ATL en rechute [108]. Le taux de réponse globale était de 50 %, dont huit réponses complètes (RC) et cinq réponses partielles avec des différences obtenues en fonction de l'organe concerné : 100% de réponse dans le sang périphérique, 63 % dans la peau et 25 % dans les ganglions lymphatiques. Les médianes de SSP et de SG étaient de 5,2 et 13,7 mois, respectivement [108]. De même, le mogamulizumab a montré une efficacité dans un essai clinique de phase I mené au Japon et un essai randomisé de phase II mené aux États-Unis et en Europe, sur des patients ATL en rechute ou réfractaires ([109], pour revue : [77]). En première ligne, le mogamulizumab associé à une dose intensive de chimiothérapie a permis d'augmenter le taux de réponse, mais n'a aucun effet sur la SG ou la SSP [110].

#### Les anticorps anti-CD25

Les cellules ATL expriment le marqueur CD25 (la chaîne alpha du récepteur de l'IL-2). Un premier essai clinique a utilisé un anticorps anti-CD25 chez 19 patients atteints d'ATL et a montré six réponses (dont deux RC) dont les durées allaient de neuf semaines à plus de trois ans [111]. Le deuxième essai a utilisé un anti-CD25 couplé à l'yttrium-90 chez 18 patients traités, et a obtenu sept réponses partielles et deux RC (un patient est décédé 36 mois après le début du traitement d'une leucémie myéloïde aiguë secondaire et l'autre patient était encore en RC au moment de la publication) [112]. Daclizumab est un autre anticorps monoclonal humanisé ciblant CD25 [113]. Un essai clinique de phase II a montré que le daclizumab bloque la liaison de l'IL-2 au CD25 sur les cellules ATL. Ainsi, une réponse clinique efficace a été acquise, en particulier chez les patients ATL présentant les formes indolentes ([113], pour revue : [77]). Ce monoclonal a été retiré du marché en mars 2018.

#### L'anticorps anti-récepteur de la transferrine

Les cellules infectées par HTLV-1 expriment constitutivement le récepteur de la transferrine, ce qui rend son taux d'expression élevé. A24 est un anticorps monoclonal dirigé contre ce récepteur. Seules des études précliniques ont été réalisées avec cet anticorps et ont démontré que cet anticorps induit l'apoptose des lignées cellulaires ATL et des cellules primaires dérivées des patients ATL atteints des formes aiguës et chroniques. En outre, A24 inhibe l'absorption de la transferrine-[<sup>55</sup>Fe] par les cellules T activées et bloque la prolifération des cellules T *in vitro* et *ex vivo* [114].

### L'anticorps monoclonal anti-KIR3DL2

KIR3DL2 (pour *killer cell immunoglobulin-like receptor, 3 domains, long cytoplasmic tail*, 2) (CD158K), un récepteur normalement exprimé par les lymphocytes *natural killer* (NK), est exprimé de manière aberrante dans le syndrome de Sézary et plusieurs autres lymphomes cutanés à cellules T [115]. Chez plusieurs patients ATL, les cellules tumorales circulantes peuvent également exprimer ce récepteur (Obama et al., 2007), faisant de lui un biomarqueur de la plupart des ATL aigües (Cheminant et al. Données non publiées). Il a été suggéré que le virus HTLV-1 pourrait jouer un rôle dans l'expression de KIR3DL2, et que ce virus puisse contribuer à la méthylation du promoteur de son gène. IPH4102, un anticorps monoclonal dirigé contre KIR3DL2, a montré une efficacité chez les patients atteints de lymphomes épidermotropes à cellules T en rechute (Bagot et al., 2019), et a induit la mort cellulaire, sélectivement, dans les cellules primaires d'ATL KIR3DL2<sup>+</sup> *ex vivo* (Cheminant et al., données non publiées).

### L'alemtuzumab

L'alemtuzumab (Campath-1H<sup>®</sup>) est un anticorps chimérique humanisé anti-CD52, exprimé par les monocytes et les lymphocytes B et T normaux et malins [116]. L'alemtuzumab présente une activité antitumorale contre différents types de cancer du sang tels que la leucémie lymphoïde chronique [117]. Un taux de réponse élevé a été démontré dans une étude prospective incluant 39 patients atteints d'une leucémie T prolymphocytaire et traités avec l'alemtuzumab [118]. Cependant, dans l'ATL, l'expérience est limitée à certains cas cliniques [119] ainsi qu'à une RC chez un patient atteint d'ATL inclus dans une étude utilisant l'association de l'alemtuzumab et de la pentostatine dans divers types de lymphomes T périphériques [120]. De plus, un essai clinique de phase II a démontré que l'alemtuzumab induit un taux de réponse globale dans le sang périphérique de 52 % chez les patients atteints d'ATL, mais la durée de réponse était très courte ([121], pour revue : [77]).

### Le brentuximab védotin

Le SGN-35 ou brentuximab védotin (BV) est un anticorps monoclonal chimérique qui cible la protéine membranaire CD30 et qui est lié à un agent antimétabolique [122]. Ce médicament est approuvé pour le traitement du lymphome de Hodgkin et du lymphome T anaplasique CD30 positif. Des résultats *in vitro* et *in vivo* suggèrent que SGN-35 pourrait être efficace dans l'ATL [123]. Plusieurs essais cliniques ont été menés sur des patients atteints de lymphomes CD30<sup>+</sup> réfractaires/en rechute, y compris certains patients ATL (essai NCT01703949). De plus, une étude de phase II a été réalisée sur des patients atteints de lymphomes T périphériques exprimant le CD30, récidivants et réfractaires [77]. L'essai randomisé ECHELON 2 a démontré que le traitement en première ligne par BV associé à la chimiothérapie à base de CHOP, était meilleur que le CHOP seul chez les patients atteints de lymphomes T périphériques CD30<sup>+</sup>, avec une prolongation significative de la SSP et de la SG [124].

### Les anticorps anti-PD-1

Des analyses génomiques ont révélé que le taux de mutation somatiques dans l'ATL est supérieur à celui des autres cancers hématopoïétiques. Ces mutations somatiques induisent des changements au niveau des récepteurs des cellules T, de la voie NF-κB et des voies impliquées dans le control de la réponse immunitaire, ainsi que la surexpression du gène *PD-L1* (pour *programmed cell death 1 ligand*). En effet, chez 16 % de patients ATL testés par Kataoka *et al.*, la preuve génétique a été donnée de la sélection clonale des cellules ATL, par la surexpression de PD-L1, et cette sélection s'est produite via l'altération de la séquence non traduite « 3'UTR » du gène *PD-L1* [125]. Plusieurs essais cliniques de phase I/II testant l'efficacité du



nivolumab, un anticorps anti-PD-1, sont en cours. Parmi ces essais, Ratner *et al.* ont rapporté une progression tumorale rapide lors du traitement de trois patients ATL avec cet anticorps [126]. Ces résultats sont compatibles avec le rôle proposé de PD-1, en tant que gène suppresseur de tumeur [127, 128]. En revanche, cette progression tumorale rapide n'a pas été observée par un deuxième groupe, nécessitant ainsi une évaluation plus approfondie des anticorps anti-PD-1, spécialement contre les formes ATL agressives surexprimant le récepteur PD-L1 [129].

### Le lénalidomide

Le lénalidomide, un analogue de la thalidomide, est un médicament immunomodulateur doté d'activités pléiotropes, impliquant des effets anti-inflammatoires, antiangiogéniques et antitumoraux (revue dans : [130-132]). Le lénalidomide est approuvé pour le traitement du myélome multiple, du lymphome du manteau et des myélodysplasies avec délétion 5q. De plus, le lénalidomide a montré une activité clinique notamment dans le lymphome non hodgkinien. Ses propriétés immunomodulatrices comprennent l'augmentation du nombre et de la cytotoxicité des cellules NK, l'activation des cellules T et l'altération de la production de cytokines par les monocytes [130, 131].

Des essais cliniques de phase I, testant le lénalidomide en monothérapie dans l'ATL et les lymphomes T périphériques, ont été réalisés au Japon [133]. La dose maximale tolérée est de 25 mg/j [133]. Par la suite, une étude multicentrique de phase II portant sur 26 patients atteints d'ATL en rechute et réfractaires (15 ATL aiguë, sept ATL lymphome et quatre ATL chronique) a été menée [134]. Le lénalidomide a démontré une efficacité significative, avec un profil de toxicité acceptable. Brièvement, les taux de réponse dont les RC étaient respectivement de 42 et de 19 %, et la médiane de la SG était de 20 mois. Le lénalidomide est approuvé au Japon, pour le traitement des patients ATL récidivants et réfractaires. Récemment, Oka *et al.* ont décrit le cas d'un patient atteint d'ATL aiguë et traité par une faible dose de lénalidomide (5 mg/j) en tant que traitement d'entretien après une chimiothérapie LSG15 avec le mogalizumab. Ce traitement a induit une RC qui durait au moins 24 mois. Le lénalidomide a également induit une augmentation du nombre de cellules T CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> cytotoxiques, et de cellules NK CD56<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> [135]. Par conséquent, des études supplémentaires associant le lénalidomide avec des anticorps monoclonaux et/ou de la chimiothérapie pourraient être réalisées chez les patients ATL qui ne sont pas candidats à l'allogreffe.

### Le trioxyde d'arsenic et l'interféron alpha

En dépit des progrès cliniques réalisés suite à l'utilisation de l'AZT/IFN $\alpha$  comme traitement de l'ATL, plusieurs patients demeurent résistants ou rechutent même après une longue durée de contrôle de la maladie. Dans l'ensemble, le manque de thérapie curative de l'ATL, aussi bien chez les patients que dans les modèles précliniques ou naturellement infectés [136], souligne l'importance d'explorer de nouvelles thérapies ciblant les cellules initiatrices de la leucémie (CIL), afin de réaliser une éradication complète et une guérison de la maladie, plutôt qu'un contrôle à long terme.

Nous avons auparavant démontré que le trioxyde d'arsenic (AS) entre en synergie avec l'IFN $\alpha$  pour induire l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose des cellules transformées par HTLV-1 ainsi que des cellules fraîches d'ATL [137]. Sur le plan moléculaire, cette association induit la dégradation de Tax par le protéasome [138, 139]. *In vivo*, AS et IFN $\alpha$  coopèrent pour guérir l'ATL murine chez les souris transgéniques Tax, grâce à une déplétion spécifique des CIL [140]. Toutefois, le bortézomib, un inhibiteur de protéasome qui bloque la dégradation de Tax induite par AS/IFN $\alpha$ , antagonise les effets du traitement pas AS/IFN $\alpha$  sur l'activité des CIL.

Dans l'ensemble, ces données suggèrent que l'activité des CIL d'ATL dépend fortement de l'expression de l'oncoprotéine Tax [140].

Un essai clinique de phase II portant sur sept patients ATL récidivants et réfractaires, a montré que l'AS/IFN $\alpha$  a induit une RC et trois réponses partielles, avec un patient qui a survécu plus de cinq ans, sans aucun symptôme de la maladie ([141] et non publié). Une étude prospective de phase II a été réalisée par notre groupe pour étudier l'efficacité de la triple association AS/AZT/IFN $\alpha$  chez 10 patients atteints d'ATL chronique *de novo*. Des résultats spectaculaires ont été observés avec 100 % de réponses dont sept RC, deux RC mais avec plus de 5 % de lymphocytes atypiques circulants, et une réponse partielle. Les effets secondaires étaient modérés et surtout hématologiques [91]. Trois des six patients sont restés en RC continue, pendant sept à 18 mois après l'arrêt du traitement d'entretien, alors que les cinq patients traités avec la double association AZT/IFN $\alpha$  ont tous rapidement rechuté après l'arrêt du traitement. Ce résultat suggère une guérison potentielle des malades traités par la triple association AS/AZT/IFN $\alpha$ , suite à la perte de l'activité des CIL [91]. Sur le plan immunologique, une étude a montré que cette triple association AS/AZT/IFN $\alpha$  change le statut immunitaire, le faisant passer d'une immunodéficience initiale (profil d'expression de cytokines de type T-reg et Th2) à une immunocompétence (profil d'expression de cytokines de type Th1) après un mois de traitement (Kchour et al., 2013). Récemment, un essai clinique testant l'AS en thérapie de consolidation a été réalisé sur neuf patients ATL (quatre ATL lymphomes, trois ATL indolentes et deux ATL aigus). Quatre patients étaient en RC, trois étaient en réponse partielle, un autre avait une maladie stable et le dernier une maladie progressive. Ces patients ont reçu l'AS par voie intraveineuse, à la dose de 0,15 mg/kg/j, pendant une durée de quatre à huit semaines, en association avec l'AZT/IFN $\alpha$ . Un patient est décédé rapidement, tandis que les huit autres patients ont présenté une médiane de réponse prolongée de 24 et 39 mois respectivement après l'initiation de la consolidation par l'AS, et à partir du diagnostic de l'ATL [142]. Ces résultats suggèrent que la consolidation avec l'AS pourrait être une option thérapeutique pour les patients ATL présentant une réponse satisfaisante après un traitement d'induction, et qui ne sont pas candidats à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [142].

## Vaccins

Des études assez récentes ont proposé des vaccins anti-ATL comme option thérapeutique plausible contre l'ATL. Ces vaccins ont pour but de stimuler la réponse immunitaire de l'hôte contre le virus, en particulier chez les patients ATL récidivants et réfractaires. Un vaccin à base de cellules dendritiques activées par des épitopes de Tax (Tax-CD) était généré, dans le but d'augmenter une réponse spécifique anti-Tax, par les lymphocytes T cytotoxiques [143]. Un essai clinique était réalisé sur trois patients préalablement traités, néanmoins classés dans la catégorie des patients à risque [143]. Les résultats étaient satisfaisants, avec deux patients qui ont survécu plus de quatre ans après la vaccination [144, 145]. Ce vaccin Tax-CD est actuellement en essai clinique de phase I. Tax-DC pourrait ainsi être utilisé comme thérapie d'entretien contre l'ATL. Il peut également être utilisé dans le cas des ATL indolentes, et pourrait être envisagé comme une approche prophylactique préventive chez les porteurs sains du virus HTLV-1 [144, 145].

Un autre candidat de vaccination, appelé le THV02, comprend deux vecteurs lentiviraux qui peuvent être utilisés sous forme de *prime/boost*. Ce vaccin code un peptide dérivé des protéines virales Tax, HBZ, p12I et p30II, et induit une réponse cellulaire dans des modèles animaux, justifiant la réalisation d'essais cliniques pour tester son efficacité (pour revue : [77]).



## Thérapies ciblant la machinerie épigénétique affectée par les leucémies/lymphomes T de l'adulte

### Les inhibiteurs des protéines Ezh

EZH1 et EZH2 (pour *Enhancer of zeste homolog 1* et 2) sont des unités protéiques répressives du complexe PRC2 (pour *polycomb repressive protein 2*). EZH2, la sous-unité catalytique de PRC2, inhibe la transcription par le biais de triméthylation de la lysine 27 de l'histone H3 (H<sub>3</sub>K<sub>27</sub><sup>me3</sup>). EZH2 est surexprimée ou mutée dans de nombreux types de cancer et les inhibiteurs d'EZH2 sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques en tant qu'agents anticancéreux potentiels (pour une revue [146-148]). Plus récemment, l'importance de la protéine EZH1 a aussi été montrée [149]. Dans les cellules ATL, les taux de miR-31 sont régulés épigénétiquement. Une surexpression aberrante des protéines du complexe PRC, dont EZH1/2, contribue à la sous-expression de miR-31, à l'activation conséquente de la voie NF-κB et à la résistance à l'apoptose [150]. EZH2 est affectée par l'oncoprotéine virale Tax. De manière importante, des cellules immortalisées par Tax ont montré une reprogrammation H<sub>3</sub>K<sub>27</sub><sup>me3</sup> identique à celle des cellules ATL [151]. L'inhibition pharmacologique de l'EZH2, *in vitro*, a entraîné une élimination sélective des cellules leucémiques infectées par HTLV-1. Ces résultats présentent ainsi l'EZH2 comme cible intéressante pour la thérapie épigénétique de l'ATL [151].

Le valémostat (DS-3201) est un inhibiteur sélectif d'EZH1 et d'EZH2, doté d'un potentiel antinéoplasique, en particulier contre les lymphomes, y compris l'ATL [149]. Une étude multicentrique de phase I, utilisant des doses croissantes et multiples de DS-3201b, a été réalisée sur des patients japonais récidivants et réfractaires, atteints de lymphomes non hodgkiniens, y compris l'ATL. Le but de cette étude était d'évaluer la toxicité, la pharmacocinétique et la dose recommandée de DS-3201. Des résultats prometteurs ont été obtenus, et une étude de phase II utilisant le valémostat, après traitement des patients ATL récidivants et réfractaires au mogamulizumab, est actuellement en cours au Japon.

### Les inhibiteurs des histone-désacétylases

Les inhibiteurs des histone-désacétylases (IHDAC) sont des médicaments anticancéreux qui dégarnissent la désacétylation imposée par le HDAC sur les histones. Ceci entraîne un remodelage de la chromatine et une réactivation des gènes qui étaient transcriptionnellement inhibés (pour revue : [152]). Plusieurs IHDAC, y compris le vorinostat, la romidepsine et le bélinostat, sont approuvés pour le traitement des lymphomes T cutanés récidivants et réfractaires. Le taux de réponse est d'environ 30 % (30 % pour le vorinostat et 34 % pour la romidepsine) [153, 154].

Une étude a utilisé l'association d'AZT, d'IFNα et d'acide valproïque (un autre inhibiteur de HDAC) comme traitement d'entretien chez 13 patients ATL [155]. Un patient a montré une réponse positive (diminution de la maladie ATL clonale par PCR). Les cellules fraîches de ce patient ont été traitées *ex vivo* avec le vorinostat : une augmentation de l'expression d'HTLV-1 et une induction de l'apoptose étaient observées. Cependant, l'induction d'une réponse immunitaire contre les cellules infectées par le virus n'a pas été abordée dans cette étude. En effet, les auteurs ont proposé que l'inhibition de l'HDAC pourrait réactiver le virus HTLV-1 latent dans les cellules ATL qui ont intégré un provirus intact, et donc pourrait aider à éliminer la maladie résiduelle [156].

*In vitro*, plusieurs IHDAC ont montré une efficacité contre les lignées cellulaires transformées par le virus HTLV-1, dérivées des patients ATL, ou même les cellules ATL primaires. Ces IHDAC bloquent la voie Notch, diminuent l'activation de la voie

NF- $\kappa$ B et induisent l'apoptose [157-159]. Ces IHDAC comprennent l'acide valproïque, le vorinostat, la romidepsine, le panobinostat et l'étinostat [157, 158]. L'AR-42, un autre IHDAC biodisponible par voie orale, induit l'apoptose et l'hyperacétylation des histones dans les lignées cellulaires ATL et prolonge la survie dans un modèle de souris NOD/SCID (pour *non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency*) ATL [160]. La romidepsine, appliquée en monothérapie prolonge également la survie des souris NOD/SCID injectées par la lignée cellulaire MT-1 [159]. L'association de la romidepsine avec un depsipeptide anti-CD25 prolonge la survie d'un autre modèle murin, ATL-Met-1 [161]. Le panobinostat induit la sous-expression des facteurs de transcription impliqués dans la prolifération cellulaire et diminue le caractère invasif des cellules ATL. Parmi ces facteurs de transcription figurent les CCR4, l'IL-2R et le HTLV-1 HBZ-SI, une forme épissée de la protéine virale HBZ. De plus, le panobinostat induit l'apoptose des cellules ATL *via* l'activation d'une nouvelle voie de signalisation, la voie RAIDD-caspase-2 [162].

Des essais cliniques de phase I ont été réalisés, associant le vorinostat avec l'alisertib, un inhibiteur de l'aurora kinase A, sur des patients récidivants et réfractaires atteints par des lymphomes, hodgkiniens ou non hodgkiniens, ou par des lymphomes T périphériques [163]. Le profil de toxicité de cette association était acceptable.

Le chidamide, un membre biodisponible par voie orale, et appartenant à la classe benzamide des IHDAC, est approuvé en Chine pour le traitement des patients récidivants et réfractaires atteints de lymphomes T périphériques. Cette molécule est recommandée en monothérapie, à la dose de 30 mg, deux fois par semaine (pour revue : [164]). Un essai clinique de phase I sur le chidamide a été réalisé au Japon, sur des patients récidivants et réfractaires, atteints de lymphomes non hodgkiniens, y compris l'ATL. La dose de 40 mg, administrée deux fois par semaine a été utilisée dans une cohorte de sept patients testés, et a permis d'obtenir une RC, cinq réponses partielles et une maladie stable. Parmi les patients qui ont partiellement répondu au traitement, quatre sur cinq étaient des patients ATL (pour revue : [164]). Une étude clinique de phase II est actuellement en cours au Japon, testant l'efficacité du chidamide sur des patients récidivants et réfractaires atteints de formes agressives de l'ATL, après traitement au mogamulizumab.

## Conclusions

L'ATL demeure une maladie difficile à traiter. En effet, moins de 40 % des patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et 10-20 % de patients traités par la chimiothérapie peuvent être guéris ou du moins avoir une rémission de plus de cinq ans. Les formes indolentes de la maladie peuvent avoir une survie à long terme, après traitement par AZT/IFN $\alpha$ . Dans les formes agressives, le traitement n'est pas satisfaisant et seul un petit nombre de patients peuvent espérer une survie à long terme, soit après une RC par thérapie antivirale, soit après une chimiothérapie intensive suivie d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Des études de vaccination anti-Tax sont prometteuses. Les anticorps monoclonaux seuls ou associés à la chimiothérapie ont amélioré les taux de réponse, mais avec peu ou pas d'effet sur le taux de SG. Des inhibiteurs ciblant la machinerie épigénétique s'avèrent encourageants en études précliniques ou cliniques de phase I. Le trioxyde d'arsenic associé à l'IFN $\alpha$ , cible l'oncoprotéine virale Tax, et induit la guérison de l'ATL dans un modèle murin, par abolition de l'activité des CIL. Des études cliniques préliminaires, associant l'arsenic à un traitement antiviral, ou en tant que thérapie de consolidation après chimiothérapie, suggèrent que certains patients peuvent avoir une survie à long terme suite à une éradication potentielle de la maladie. Les études moléculaires apportant une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'ATL soulignent l'importance



de nouvelles thérapies ciblées qui prennent en considération la réponse immunitaire de l'hôte et de son microenvironnement, y compris les cellules non tumorales infectées par le virus HTLV-1. Cela pourrait également conduire à la prévention du développement de l'ATL chez les porteurs sains du virus.]

## Références

- [1] Takatsuki K, Uchiyama T, Sagawa K, Yodoi J. Surface markers of malignant lymphoid cells in the classification of lymphoproliferative disorders, with special reference to adult T-cell leukemia (author's transl). *Rinsho Ketsueki* 1976 ; 17 (4) : 416-21.
- [2] Poesz BJ, Ruscetti FW, Reitz MS, Kalyanaraman VS, Gallo RC. Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sezary T-cell leukaemia. *Nature* 1981 ; 294 (5838) : 268-71.
- [3] Uchiyama T, Hattori T, Wano Y, Tsudo M, Takatsuki K, Uchino H. Cell surface phenotype and *in vitro* function of adult T-cell leukemia cells. *Diagn Immunol* 1983 ; 1 (3) : 150-4.
- [4] Waldmann TA, Greene WC, Sarin PS, et al. Functional and phenotypic comparison of human T cell leukemia/lymphoma virus positive adult T cell leukemia with human T cell leukemia/lymphoma virus negative Sezary leukemia, and their distinction using anti-Tac. *Monoclonal antibody identifying the human receptor for T cell growth factor J Clin Invest* 1984 ; 73 (6) : 1711-8.
- [5] Dasanu CA. Newer developments in adult T-cell leukemia/lymphoma therapeutics. *Expert Opin Pharmacother* 2011 ; 12 (11) : 1709-17.
- [6] Tian Y, Kobayashi S, Ohno N, et al. Leukemic T-cells are specifically enriched in a unique CD3(dim) CD7(low) subpopulation of CD4(+) T-cells in acute-type adult T-cell leukemia. *Cancer Sci* 2011 ; 102 (3) : 569-77.
- [7] Gessain A, Mahieux R. Epidemiology, origin and genetic diversity of HTLV-1 retrovirus and STLV-1 simian affiliated retrovirus. *Bull Soc Pathol Exot* 2000 ; 93 (3) : 163-71.
- [8] Gessain A. Human retrovirus HTLV-1: descriptive and molecular epidemiology, origin, evolution, diagnosis and associated diseases. *Bull Soc Pathol Exot* 2011 ; 104 (3) : 167-80.
- [9] Ishitsuka K, Tamura K. Human T-cell leukaemia virus type I and adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 (11) : e517-526.
- [10] Watanabe T. Adult T-cell leukemia: molecular basis for clonal expansion and transformation of HTLV-1-infected T-cells. *Blood* 2017 ; 129 (9) : 1071-81.
- [11] Bangham CR. Human T-cell leukemia virus Type 1: persistence and pathogenesis. *Annu Rev Immunol* 2018 ; 36 : 43-71.
- [12] Laperche S, Worms B, Pillonel J, European network of transfusion medicine, Steering C. Blood safety strategies for human T-cell lymphotropic virus in Europe. *Vox Sang* 2009 ; 96 (2) : 104-10.
- [13] Afonso PV, Cassar O, Gessain A. Molecular epidemiology, genetic variability and evolution of HTLV-1 with special emphasis on African genotypes. *Retrovirology* 2019 ; 16 (1) : 39.
- [14] Chihara D, Ito H, Katanoda K, et al. Increase in incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma in non-endemic areas of Japan and the United States. *Cancer Sci* 2012 ; 103 (10) : 1857-60.
- [15] Malpica L, Pimentel A, Reis IM, et al. Epidemiology, clinical features, and outcome of HTLV-1-related ATLL in an area of prevalence in the United States. *Blood Adv* 2018 ; 2 (6) : 607-20.
- [16] Wattel E, Vartanian JP, Pannetier C, Wain-Hobson S. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *J Virol* 1995 ; 69 (5) : 2863-8.
- [17] Mortreux F, Kazanji M, Gabet AS, de Thoisy B, Wattel E. Two-step nature of human T-cell leukemia virus type 1 replication in experimentally infected squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J Virol* 2001 ; 75 (2) : 1083-9.
- [18] Bamford RN, Grant AJ, Burton JD, et al. The interleukin (IL) 2 receptor beta chain is shared by IL-2 and a cytokine, provisionally designated IL-T, that stimulates T-cell proliferation and the induction of lymphokine-activated killer cells. *Proc Natl Acad Sci* 1994 ; 91 (11) : 4940-4.
- [19] Azimi N, Jacobson S, Leist T, Waldmann TA. Involvement of IL-15 in the pathogenesis of human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: implications for therapy with a monoclonal antibody directed to the IL-2/15R beta receptor. *J Immunol* 1999 ; 163 (7) : 4064-72.
- [20] Yamaoka S, Courtois G, Bessia C, et al. Complementation cloning of NEMO, a component of the IkappaB kinase complex essential for NF-kappaB activation. *Cell* 1998 ; 93 (7) : 1231-40.
- [21] Harhaj EW, Sun SC. IKKgamma serves as a docking subunit of the IkappaB kinase (IKK) and mediates interaction of IKK with the human T-cell leukemia virus Tax protein. *J Biol Chem* 1999 ; 274 (33) : 22911-4.
- [22] Kfoury Y, Nasr R, Favre-Bonvin A, et al. Ubiquitylated Tax targets and binds the IKK signalosome at the centrosome. *Oncogene* 2008 ; 27 (12) : 1665-76.
- [23] Wang C, Long W, Peng C. HTLV-1 Tax functions as a ubiquitin E3 ligase for direct IKK activation via synthesis of mixed-linkage polyubiquitin chains. *PLoS Pathog* 2016 ; 12 (4) : e1005584.
- [24] Kfoury Y, Nasr R, Hermine O, de The H, Bazarbachi A. Proapoptotic regimes for HTLV-I-transformed cells: targeting Tax and the NF-kappaB pathway. *Cell Death Differ* 2005 ; 12 (Suppl 1) : 871-7.
- [25] Nasr R, Chiari E, El-Sabban M, et al. Tax ubiquitylation and sumoylation control critical cytoplasmic and nuclear steps of NF-kappaB activation. *Blood* 2006 ; 107 (10) : 4021-9.
- [26] Kfoury Y, Setterblad N, El-Sabban M, et al. Tax ubiquitylation and SUMOylation control the dynamic shuttling of Tax and NEMO between Ubc9 nuclear bodies and the centrosome. *Blood* 2011 ; 117 (1) : 190-9.
- [27] Hleihel R, Khoshnood B, Dacklin I, et al. The HTLV-1 oncoprotein Tax is modified by the ubiquitin related modifier 1 (Urm1). *Retrovirology* 2018 ; 15 (1) : 33.
- [28] Kfoury Y, Nasr R, Journo C, Mahieux R, Pique C, Bazarbachi A. The multifaceted oncoprotein tax: subcellular localization, posttranslational modifications, and NF-kappaB activation. *Adv Cancer Res* 2012 ; 113 : 85-120.
- [29] Mulloy JC, Kislyakova T, Cereseto A, et al. Human T-cell lymphotropic/leukemia virus type 1 Tax abrogates p53-induced cell cycle arrest and apoptosis through its CREB/ATF functional domain. *J Virol* 1998 ; 72 (11) : 8852-60.
- [30] Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and leukemic transformation: viral infectivity, Tax, HBZ and therapy. *Oncogene* 2011 ; 30 (12) : 1379-89.
- [31] El-Sabban ME, Merhi RA, Haidar HA, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1-transformed cells induce angiogenesis and establish functional gap junctions with



endothelial cells. *Blood* 2002 ; 99 (9) : 3383-9.

[32] Bazarbachi AR, Abou Merhi A, Gessain R, et al. Human T-cell lymphotropic virus type I-infected cells extravasate through the endothelial barrier by a local angiogenesis-like mechanism. *Cancer Res* 2004 ; 64 (6) : 2039-46.

[33] Bazarbachi A, Ghez D, Lepelletier Y, et al. New therapeutic approaches for adult T-cell leukaemia. *Lancet Oncol* 2004 ; 5 (11) : 664-72.

[34] Yamagishi M, Watanabe T. miRNA in HTLV-1 related disease. *Uirusu* 2012 ; 62 (1) : 9-18.

[35] Tanaka A, Takahashi C, Yamaoka S, Nosaka T, Maki M, Hatanaka M. Oncogenic transformation by the tax gene of human T-cell leukemia virus type I *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci* 1990 ; 87 (3) : 1071-5.

[36] Portis T, Harding JC, Ratner L. The contribution of NF-kappa B activity to spontaneous proliferation and resistance to apoptosis in human T-cell leukemia virus type 1 Tax-induced tumors. *Blood* 2001 ; 98 (4) : 1200-8.

[37] Hasegawa H, Sawa H, Lewis MJ, et al. Thymus-derived leukemia-lymphoma in mice transgenic for the Tax gene of human T-lymphotropic virus type I. *Nat Med* 2006 ; 12 (4) : 466-72.

[38] Banerjee P, Rochford R, Antel J, et al. Proinflammatory cytokine gene induction by human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 Tax in primary human glial cells. *J Virol* 2007 ; 81 (4) : 1690-700.

[39] Ohsugi T, Kumasaka T, Okada S, Urano T. The Tax protein of HTLV-1 promotes oncogenesis in not only immature T cells but also mature T cells. *Nat Med* 2007 ; 13 (5) : 527-8.

[40] Moodad S, Akkouche A, Hleihel R, et al. Mouse models that enhanced our understanding of adult T-cell leukemia. *Front Microbiol* 2018 ; 9 : 558.

[41] Shirinian M, Kambris Z, Hamadeh L, et al. A transgenic drosophila melanogaster model to study human T-lymphotropic virus oncoprotein Tax-1-Driven transformation *In Vivo*. *J Virol* 2015 ; 89 (15) : 8092-5.

[42] Billman MR, Rueda D, Bangham CR. Single-cell heterogeneity and cell-cycle-related viral gene bursts in the human leukaemia virus HTLV-1. *Wellcome Open Res* 2017 ; 2 : 87.

[43] Dassouki Z, Sahin U, El Hajj H, et al. ATL response to arsenic/interferon therapy is triggered by SUMO/PML/RNF4-dependent Tax degradation. *Blood* 2015 ; 125 (3) : 474-82.

[44] Mahgoub M, Yasunaga JI, Iwami S, et al. Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells. *Proc Natl Acad Sci* 2018 ; 115 (6) : E1269-78.

[45] Larocca D, Chao LA, Seto MH, Brunck TK. Human T-cell leukemia virus minus strand transcription in infected T-cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989 ; 163 (2) : 1006-13.

[46] Gaudray G, Gachon F, Basbous J, Biard-Piechaczyk M, Devaux C, Mesnard JM. The complementary strand of the human T-cell leukemia virus type 1 RNA genome encodes a bZIP transcription factor that down-regulates viral transcription. *J Virol* 2002 ; 76 (24) : 12813-22.

[47] Saito M, Matsuzaki T, Satou Y, et al. *In vivo* expression of the HBZ gene of HTLV-1 correlates with proviral load, inflammatory markers and disease severity in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Retrovirology* 2009 ; 6 : 19.

[48] Mahieux R. A vaccine against HTLV-1 HBZ makes sense. *Blood* 2015 ; 126 (9) : 1052-3.

[49] Sugata K, Yasunaga J, Mitobe Y, et al. Protective effect of cytotoxic T lymphocytes targeting HTLV-1 bZIP factor. *Blood* 2015 ; 126 (9) : 1095-105.

[50] Panfil AR, Dissinger NJ, Howard CM, et al. Functional comparison of HBZ and the related APH-2 protein provides insight into human T-cell leukemia virus type 1 pathogenesis. *J Virol* 2016 ; 90 (7) : 3760-72.

[51] Satou Y, Yasunaga J, Yoshida M, Matsuoka M. HTLV-I basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci* 2006 ; 103 (3) : 720-5.

[52] Arnold J, Zimmerman B, Li M, Lairmore MD, Green PL. Human T-cell leukemia virus type-1 antisense-encoded gene, Hbz, promotes T-lymphocyte proliferation. *Blood* 2008 ; 112 (9) : 3788-97.

[53] Satou Y, Yasunaga J, Zhao T, et al. HTLV-1 bZIP factor induces T-cell lymphoma and systemic inflammation *in vivo*. *PLoS Pathog* 2011 ; 7 (2) : e1001274.

[54] Esser AK, Rauch DA, Xiang J, et al. HTLV-1 viral oncogene HBZ induces osteolytic bone disease in transgenic mice. *Oncotarget* 2017 ; 8 (41) : 69250-63.

[55] Yoshida M, Satou Y, Yasunaga J, Fujisawa J, Matsuoka M. Transcriptional control of spliced and unspliced human T-cell leukemia virus type 1 bZIP factor (HBZ) gene. *J Virol* 2008 ; 82 (19) : 9359-68.

[56] Matsuoka M, Green PL. The HBZ gene, a key player in HTLV-1 pathogenesis. *Retrovirology* 2009 ; 6 : 71.

[57] Zhao T, Matsuoka M. HBZ and its roles in HTLV-1 oncogenesis. *Front Microbiol* 2012 ; 3 : 247.

[58] Ma G, Yasunaga J, Matsuoka M. Multifaceted functions and roles of HBZ in HTLV-1 pathogenesis. *Retrovirology* 2016 ; 13 : 16.

[59] Xiang J, Rauch DA, Huey DD, et al. HTLV-1 viral oncogene HBZ drives bone destruction in adult T-cell leukemia. *JCI Insight* 2019 ; 4 (19).

[60] Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group. *Br J Haematol* 1991 ; 79 (3) : 428-37.

[61] Tsukasaki K, Marçais A, Nasr R, et al. Diagnostic approaches and established treatments for adult T-cell leukemia lymphoma. *Front Microbiol* 2020 ; 11 : 1207.

[62] Pombo De Oliveira MS, Loureiro P, Bittencourt A, et al., The Brazilian ATLL Study Group. Geographic diversity of adult t-cell leukemia/lymphoma in Brazil. *Int J Cancer* 1999 ; 83 (3) : 291-8.

[63] Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, et al. Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood* 2015 ; 126 (24) : 2570-7.

[64] Tamura K, Nagamine N, Araki Y, et al. Clinical analysis of 33 patients with adult T-cell leukemia (ATL)-diagnostic criteria and significance of high- and low-risk ATL. *Int J Cancer* 1986 ; 37 (3) : 335-41.

[65] Kiyokawa T, Yamaguchi K, Takeya M, et al. Hypercalcemia and osteoclast proliferation in adult T-cell leukemia. *Cancer* 1987 ; 59 (6) : 1187-91.

[66] Ueda N, Iwata K, Tokuoka H, Akagi T, Ito J, Mizushima M. Adult T-cell leukemia with generalized cytomegalic inclusion disease and pneumocystis carinii pneumonia. *Acta Pathol Jpn* 1979 ; 29 (2) : 221-32.

[67] Blayney DW, Jaffe ES, Blattner WA, et al. The human T-cell leukemia/lymphoma virus associated with American adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 1983 ; 62 (2) : 401-5.

[68] Bunn PA, Schechter GP, Jaffe ED, et al. Clinical course of retrovirus-associated adult T-cell lymphoma in the United States. *N Engl J Med* 1983 ; 309 (5) : 257-64.

[69] Verdonck K, Gonzalez E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis* 2007 ; 7 (4) : 266-81.



- [70] Shirono K, Hattori T, Hata H, Nishimura H, Takatsuki K. Profiles of expression of activated cell antigens on peripheral blood and lymph node cells from different clinical stages of adult T-cell leukemia. *Blood* 1989 ; 73 (6) : 1664-71.
- [71] Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H, et al., Japan clinical oncology Study Group. A new G-CSF-supported combination chemotherapy LSG15, for adult T-cell leukemia-lymphoma. *Br J Haematol* 2001 ; 113 (2) : 375-82.
- [72] Hermine O, Wattel E, Gessain A, Bazarbachi A. Adult T-cell leukaemia: a review of established and new treatments. *BioDrugs* 1998 ; 10 (6) : 447-62.
- [73] Bazarbachi A, Hermine O. Treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma: current strategy and future perspectives. *Virus Res* 2001 ; 78 (1-2) : 79-92.
- [74] Tobinai K. Current management of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Oncology* 2009 ; 23 (14) : 1250-6.
- [75] Bazarbachi A, Suarez F, Fields P, Hermine O. How i treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2011 ; 118 (7) : 1736-45.
- [76] Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood* 2010 ; 115 (22) : 4337-43.
- [77] Hermine O, Ramos JC, Tobinai K. A review of new findings in adult T-cell leukemia-lymphoma: a focus on current and emerging treatment strategies. *Adv Ther* 2018 ; 35 (2) : 135-52.
- [78] Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 (3) : 453-9.
- [79] Cook LB, Fuji S, Hermine O, et al. Revised adult T-cell leukemia-lymphoma international consensus meeting report. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (8) : 677-87.
- [80] Taguchi H, Kinoshita KI, Takatsuki K, et al. An intensive chemotherapy of adult T-cell leukemia/lymphoma: CHOP followed by etoposide, vindesine, ranimustine, and mitoxantrone with granulocyte colony-stimulating factor support. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996 ; 12 (2) : 182-6.
- [81] Dearden C, Matutes E, Catovsky D. Deoxycoryformycin in the treatment of mature T-cell leukaemias. *Br J Cancer* 1991 ; 64 (5) : 903-6.
- [82] Tobinai K, Shimoyama M, Inoue S, et al., The DCF Study Group. Phase I study of YK-176 (2'-deoxycoryformycin) in patients with adult T-cell leukemia-lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 1992 ; 22 (3) : 164-71.
- [83] Tsukasaki K, Tobinai K, Shimoyama M, et al., Japan clinical oncology Study Group. Deoxycoryformycin-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia-lymphoma. *tdunderline/tdunderline J Hematol* 2003 ; 77 (2) : 164-70.
- [84] Tsuda H, Takatsuki K, Ohno R, et al. Treatment of adult T-cell leukaemia-lymphoma with irinotecan hydrochloride (CPT-11). *Br J Cancer* 1994 ; 70 (4) : 771-4.
- [85] Tanabe K, Ikegami Y, Ishida R, Andoh T. Inhibition of topoisomerase II by anti-tumor agents bis(2,6-dioxopiperazine) derivatives. *Cancer Res* 1991 ; 51 (18) : 4903-8.
- [86] Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al., Japan clinical oncology Study Group. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: JCOG9801. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 (34) : 5458-64.
- [87] Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood* 2010 ; 116 (8) : 1369-76.
- [88] Gill PS, Harrington Jr W, Kaplan MH, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *N Engl J Med* 1995 ; 332 (26) : 1744-8.
- [89] Hermine O, Bouscary D, Gessain A, et al. Brief report: treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with zidovudine and interferon alfa. *N Engl J Med* 1995 ; 332 (26) : 1749-51.
- [90] Bazarbachi A, Hermine O. Treatment with a combination of zidovudine and alpha-interferon in naive and pretreated adult T-cell leukemia/lymphoma patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996 ; 13 (Suppl 1) : S186-190.
- [91] Kchour G, Tarhini M, Kooshyar MM, et al. Phase 2 study of the efficacy and safety of the combination of arsenic trioxide, interferon alpha, and zidovudine in newly diagnosed chronic adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). *Blood* 2009 ; 113 (26) : 6528-32.
- [92] Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (27) : 4177-83.
- [93] Matutes E, Taylor GP, Cavenagh J. Interferon alpha and zidovudine therapy in adult T-cell leukaemia lymphoma: response and outcome in 15 patients. *Br J Haematol* 2001 ; 113 (3) : 779-84.
- [94] White JD, Wharfe G, Stewart DM, et al. The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001 ; 40 (3-4) : 287-94.
- [95] Hermine O, Allard I, Levy V, et al. A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hematol J* 2002 ; 3 (6) : 276-82.
- [96] Ratner L, Harrington W, Feng X, et al. Human T cell leukemia virus reactivation with progression of adult T-cell leukemia-lymphoma. *PLoS One* 2009 ; 4 (2) : e4420.
- [97] Hodson A, Crichton S, Montoto S, et al. Use of zidovudine and interferon alfa with chemotherapy improves survival in both acute and lymphoma subtypes of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 (35) : 4696-701.
- [98] Macchi B, Balestrieri E, Frezza C, et al. Quantification of HTLV-1 reverse transcriptase activity in ATL patients treated with zidovudine and interferon-alpha. *Blood Adv* 2017 ; 1 (12) : 748-52.
- [99] Iqbal M, Reljic T, Klocksieben F, et al. Efficacy of allogeneic hematopoietic cell transplantation in human T-cell lymphotropic virus type 1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma: results of a systematic review/meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019 ; 25 (8) : 1695-700.
- [100] Bazarbachi AK, Cwynarski A, Boumendil H, et al. Outcome of patients with HTLV-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma after SCT: a retrospective study by the EBMT LWP. *Bone Marrow Transplant* 2014 ; 49 (10) : 1266-8.
- [101] Ishida T, Ueda R. CCR4 as a novel molecular target for immunotherapy of cancer. *Cancer Sci* 2006 ; 97 (11) : 1139-46.
- [102] Ishii T, Ishida T, Utsunomiya A, et al. Defucosylated humanized anti-CCR4 monoclonal antibody KW-0761 as a novel immunotherapeutic agent for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2010 ; 16 (5) : 1520-31.
- [103] Subramaniam JM, Whiteside G, McKeage K, Croxtall JC. Mogamulizumab: first global approval. *Drugs* 2012 ; 72 (9) : 1293-8.
- [104] Tobinai K, Takahashi T, Akinaga S. Targeting chemokine receptor CCR4 in adult T-cell leukemia-lymphoma and other T-cell lymphomas. *Curr Hematol Malig Rep* 2012 ; 7 (3) : 235-40.
- [105] Sugiyama D, Nishikawa H, Maeda Y, et al. Anti-CCR4 mAb selectively depletes effector-type FoxP3+CD4+ regulatory T cells, evoking antitumor immune responses in humans. *Proc Natl Acad Sci* 2013 ; 110 (44) : 17945-50.
- [106] Ni X, Jorgensen JL, Goswami M, et al. Reduction of regulatory T-cells by Moga-



mulizumab, a defucosylated anti-CC chemokine receptor 4 antibody, in patients with aggressive/refractory mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Clin Cancer Res* 2015 ; 21 (2) : 274-85.

[107] Shinkawa T, Nakamura K, Yamane N, et al. The absence of fucose but not the presence of galactose or bisecting N-acetylglucosamine of human IgG1 complex-type oligosaccharides shows the critical role of enhancing antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Biol Chem* 2003 ; 278 (5) : 3466-73.

[108] Ishida T, Joh T, Uike NK, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 (8) : 837-42.

[109] Makita S, Tobinai K. Mogamulizumab for the treatment of T-cell lymphoma. *Expert Opin Biol Ther* 2017 ; 17 (9) : 1145-53.

[110] Ishida T, Jo T, Takemoto S, et al. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma: a randomized phase II study. *Br J Haematol* 2015 ; 169 (5) : 672-82.

[111] Waldmann TA, White JD, Goldman CK, et al. The interleukin-2 receptor: a target for monoclonal antibody treatment of human T-cell lymphotropic virus I-induced adult T-cell leukemia. *Blood* 1993 ; 82 (6) : 1701-12.

[112] Waldmann TA, White JD, Carrasquillo JA, et al. Radioimmunotherapy of interleukin-2R alpha-expressing adult T-cell leukemia with Yttrium-90-labeled anti-Tac. *Blood* 1995 ; 86 (11) : 4063-75.

[113] Berkowitz JL, Janik JE, Stewart DM, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of daclizumab (anti-CD25) in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Immunol* 2014 ; 155 (2) : 176-87.

[114] Moura IC, Lepelletier Y, Arnulf B, et al. A neutralizing monoclonal antibody (mAb A24) directed against the transferrin receptor induces apoptosis of tumor T lymphocytes from ATL patients. *Blood* 2004 ; 103 (5) : 1838-45.

[115] Battistella MC, Leboeuf C, Ram-Wolff C, et al. KIR3DL2 expression in cutaneous T-cell lymphomas: expanding the spectrum for KIR3DL2 targeting. *Blood* 2017 ; 130 (26) : 2900-2.

[116] Buggins AG, Mufti GJ, Salisbury J, et al. Peripheral blood but not tissue dendritic cells express CD52 and are depleted by treatment with alemtuzumab. *Blood* 2002 ; 100 (5) : 1715-20.

[117] Laribi K, Lemaire P, Sandrini J, Baugier de Materre A. Advances in the unders-

tanding and management of T-cell prolymphocytic leukemia. *Oncotarget* 2017 ; 8 (61) : 104664-86.

[118] Dearden CE, Matutes E, Catovsky D. Alemtuzumab in T-cell malignancies. *Med Oncol* 2002 ; 19 (Suppl 1) : S27-32.

[119] Mone A, Puhalla S, Whitman S, et al. Durable hematologic complete response and suppression of HTLV-1 viral load following alemtuzumab in zidovudine/IFN- $\alpha$ -refractory adult T-cell leukemia. *Blood* 2005 ; 106 (10) : 3380-2.

[120] Ravandi F, Aribi A, O'Brien S, et al. Phase II study of alemtuzumab in combination with pentostatin in patients with T-cell neoplasms. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 (32) : 5425-30.

[121] Sharma K, Janik JE, O'Mahony D, et al. Phase II study of alemtuzumab (CAMPATH-1) in Patients with HTLV-1-associated adult T-cell Leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017 ; 23 (1) : 35-42.

[122] Laribi K, Alani M, Truong C, Baugier de Materre A. Recent advances in the treatment of peripheral T-cell lymphoma. *Oncologist* 2018 ; 23 (9) : 1039-53.

[123] Maeda N, Muta H, Ofazoglu E, Yoshikai Y. Susceptibility of human T-cell leukemia virus type I-infected cells to humanized anti-CD30 monoclonal antibodies *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Sci* 2010 ; 101 (1) : 224-30.

[124] Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHOLON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019 ; 393 (10168) : 229-40.

[125] Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, et al. Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature* 2016 ; 534 (7607) : 402-6.

[126] Ratner L, Waldmann TA, Janakiram M, Brammer JE. Rapid Progression of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma after PD-1 Inhibitor Therapy. *N Engl J Med* 2018 ; 378 (20) : 1947-8.

[127] Wartewig T, Kurgis Z, Keppler S, et al. PD-1 is a haploinsufficient suppressor of T-cell lymphomagenesis. *Nature* 2017 ; 552 (7683) : 121-5.

[128] Wartewig T, Kurgis Z, Keppler S, et al. Erratum: PD-1 is a haploinsufficient suppressor of T-cell lymphomagenesis. *Nature* 2018 ; 553 (7687) : 238.

[129] Ishitsuka K, Utsunomiya A, Ishida T. PD-1 inhibitor therapy in adult T-cell leukemia-lymphoma. *N Engl J Med* 2018 ; 379 (7) : 695.

[130] Kotla V, Goel S, Nischal S, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2009 ; 2 : 36.

[131] Ito T, Handa H. Cereblon and its downstream substrates as molecular targets of immunomodulatory drugs. *Int J Hematol* 2016 ; 104 (3) : 293-9.

[132] Chamberlain PP, Cathers BE. Cereblon modulators: low molecular weight inducers of protein degradation. *Drug Discov Today Technol* 2019 ; 31 : 29-34.

[133] Ogura M, Imaizumi Y, Uike N, et al. Lenalidomide in relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma or peripheral T-cell lymphoma (ATLL-001): a phase 1, multicentre, dose-escalation study. *Lancet Haematol* 2016 ; 3 (3) : e107-118.

[134] Ishida T, Fujiwara H, Nosaka K, et al. Multicenter Phase II Study of Lenalidomide in Relapsed or Recurrent Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: ATLL-002. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 (34) : 4086-93.

[135] Oka S, Ono K, Nohgawa M. Effective maintenance treatment with lenalidomide for a patient with aggressive adult T-cell leukemia after chemotherapy. *Leuk Res Rep* 2019 ; 11 : 21-3.

[136] Turpin J, Alais S, Marçais A, et al. Whole body clonality analysis in an aggressive STLV-1 associated leukemia (ATLL) reveals an unexpected clonal complexity. *Cancer Lett* 2017 ; 389 : 78-85.

[137] Bazarbachi A, El-Sabban ME, Nasr R, et al. Arsenic trioxide and interferon- $\alpha$  synergize to induce cell cycle arrest and apoptosis in human T-cell lymphotropic virus type I-transformed cells. *Blood* 1999 ; 93 (1) : 278-83.

[138] El-Sabban ME, Nasr R, Dbaibo G, et al. Arsenic-interferon- $\alpha$ -triggered apoptosis in HTLV-I transformed cells is associated with tax down-regulation and reversal of NF- $\kappa$ B activation. *Blood* 2000 ; 96 (8) : 2849-55.

[139] Nasr R, Rosenwald A, El-Sabban ME, et al. Arsenic/interferon specifically reverses 2 distinct gene networks critical for the survival of HTLV-1-infected leukemic cells. *Blood* 2003 ; 101 (11) : 4576-82.

[140] El Hajj H, El-Sabban M, Hasegawa H, et al. Therapy-induced selective loss of leukemia-initiating activity in murine adult T-cell leukemia. *J Exp Med* 2010 ; 207 (13) : 2785-92.

[141] Hermine O, Dombret H, Poupon J, et al. Phase II trial of arsenic trioxide and alpha interferon in patients with relapsed/refractory adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hematol J* 2004 ; 5 (2) : 130-4.

[142] Marçais A, Cook L, Witkovar A, et al. Arsenic trioxide (As2O3) as a maintenance therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Retrovirology* 2020 ; 17 (1) : 5.

[143] Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, et al. Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic



cells for adult T-cell leukaemia/lymphoma in a pilot study. *Br J Haematol* 2015 ; 169 (3) : 356-67.

[144] Kannagi M, Hasegawa A, Nagano Y, Iino T, Okamura J, Suehiro Y. Maintenance of long remission in adult T-cell leukemia by Tax-targeted vaccine: a hope for disease-preventive therapy. *Cancer Sci* 2019 ; 110 (3) : 849-57.

[145] Kannagi M, Hasegawa A, Nagano Y, Kimpura S, Suehiro Y. Impact of host immunity on HTLV-1 pathogenesis: potential of Tax-targeted immunotherapy against ATL. *Retrovirology* 2019 ; 16 (1) : 23.

[146] Lund K, Adams PD, Copland M. EZH2 in normal and malignant hematopoiesis. *Leukemia* 2014 ; 28 (1) : 44-9.

[147] Gan L, Yang Y, Li Q, Feng Y, Liu T, Guo W. Epigenetic regulation of cancer progression by EZH2: from biological insights to therapeutic potential. *Biomark Res* 2018 ; 6 : 10.

[148] Nakagawa M, Kitabayashi I. Oncogenic roles of enhancer of zeste homolog 1/2 in hematological malignancies. *Cancer Sci* 2018 ; 109 (8) : 2342-8.

[149] Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, et al. Targeting excessive EZH1 and EZH2 activities for abnormal histone methylation and transcription network in malignant lymphomas. *Cell Rep* 2019 ; 29 (8) : 2321-37.

[150] Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, et al. Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF-kappaB pathway in adult T-cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell* 2012 ; 21 (1) : 121-35.

[151] Fujikawa D, Nakagawa S, Hori M, et al. Polycomb-dependent epigenetic landscape in adult T-cell leukemia. *Blood* 2016 ; 127 (14) : 1790-802.

[152] Li Y, Seto E. HDACs and HDAC inhibitors in cancer development and therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016 ; 6 (10).

[153] Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 (21) : 3109-15.

[154] Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (29) : 4485-91.

[155] Ramos JC, Lossos IS. Newly emerging therapies targeting viral-related lymphomas. *Curr Oncol Rep* 2011 ; 13 (5) : 416-26.

[156] Afonso PV, Mekaouche M, Mortreux F, et al. Highly active antiretroviral treatment against STLV-1 infection combining reverse transcriptase and HDAC inhibitors. *Blood* 2010 ; 116 (19) : 3802-8.

[157] Mori N, Matsuda T, Tadano M, et al. Apoptosis induced by the histone deacetylase inhibitor FR901228 in human T-cell leukemia virus type 1-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. *J Virol* 2004 ; 78 (9) : 4582-90.

[158] Nishioka C, Ikezoe T, Yang J, et al. Histone deacetylase inhibitors induce growth arrest and apoptosis of HTLV-1-infected T-cells via blockade of signaling

by nuclear factor kappaB. *Leuk Res* 2008 ; 32 (2) : 287-96.

[159] Yu P, Petrus MN, Ju W, et al. Augmented efficacy with the combination of blockade of the Notch-1 pathway, bortezomib and romidepsin in a murine MT-1 adult T-cell leukemia model. *Leukemia* 2015 ; 29 (3) : 556-66.

[160] Zimmerman B, Sargeant A, Landes K, Fernandez SA, Chen CS, Lairmore MD. Efficacy of novel histone deacetylase inhibitor AR42, in a mouse model of, human T-lymphotropic virus type 1 adult T-cell lymphoma. *Leuk Res* 2011 ; 35 (11) : 1491-7.

[161] Chen J, Zhang M, Ju W, Waldmann TA. Effective treatment of a murine model of adult T-cell leukemia using depsipeptide and its combination with unmodified daclizumab directed toward CD25. *Blood* 2009 ; 113 (6) : 1287-93.

[162] Hasegawa H, Yamada Y, Tsukasaki K, et al. LBH589, a deacetylase inhibitor, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells via activation of a novel RAIDD-caspase-2 pathway. *Leukemia* 2011 ; 25 (4) : 575-87.

[163] Siddiqi T, Frankel P, Beumer JH, et al. Phase 1 study of the Aurora kinase A inhibitor alisertib (MLN8237) combined with the histone deacetylase inhibitor vorinostat in lymphoid malignancies. *Leuk Lymphoma* 2019 ; 1-9.

[164] Zhang Q, Wang S, Chen J, Yu Z. Histone Deacetylases (HDACs) guided novel therapies for T-cell lymphomas. *Int J Med Sci* 2019 ; 16 (3) : 424-42.