

Perspectives dans la prise en charge des lymphomes T

Samuel Vic, Service d'hématologie, CHU de Rennes, Rennes, France
Roch Houot, Service d'hématologie, CHU de Rennes, Rennes, France

Tirés à part : S. Vic
samuel.vic@chu-rennes.fr

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

Prospects in management of T-cell lymphomas

Lymphomes T, immunothérapie, thérapie ciblée, modulateurs épigénétiques
T-cell lymphomas, immunotherapy, targeted therapy, epigenetic agents

Résumé

Le pronostic des lymphomes T est à ce jour relativement sombre, avec un arsenal thérapeutique limité. Les progrès récents, notamment dans le domaine de la biologie moléculaire, ont permis de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques et de mieux classer les sous-types de lymphomes T. Ces avancées offrent un rationnel pour développer de nouveaux traitements, plus spécifiques et adaptés aux caractéristiques de la tumeur. Dans cet article, nous passons en revue les différentes molécules qui ont été étudiées en clinique ces dernières années pour le traitement des lymphomes T, dont les anticorps, les immuno-conjugués, les agents épigénétiques, les inhibiteurs de kinase, les inhibiteurs du protéasome, les immunomodulateurs et les immunothérapies.

Abstract

The prognosis for T-cell lymphomas is usually poor, with a limited therapeutic option. Recent advances, particularly in the field of molecular biology, have led to a better understanding of the pathophysiological mechanisms and a better classification of T-cell subtypes. These advances provide a rationale for developing new treatments, more specific and adapted to the characteristics of the tumor. In this article, we review the numerous molecules that have been studied in the clinic in recent years for the treatment of T-cell lymphomas, including antibodies, drug-conjugates, epigenetic agents, kinase inhibitors, proteasome inhibitors, immune modulators and immune therapies.

Malgré l'approbation de plusieurs traitements ces dernières années (pralatrexate, brentuximab vedotin, romidepsine et bétinostat), les lymphomes T, maladies rares et hétérogènes, n'ont pas connu les mêmes avancées thérapeutiques que les lymphomes B. Le pronostic de ces hémopathies reste sombre, particulièrement en cas de résistance ou de rechute après traitement de première ligne. Les progrès réalisés en biologie moléculaire ont toutefois permis de mieux comprendre l'origine et la physiopathologie des lymphomes T et ainsi de mieux les caractériser. Ces avancées offrent un rationnel pour le développement de nouveaux traitements, plus spécifiques et « personnalisés », selon le sous-type de lymphome T. Cet article passe en revue les différentes molécules qui ont été étudiées en clinique ces dernières années pour le traitement des lymphomes T (*tableau 1*).



Tableau 1

Sélection d'études ayant évalué de nouveaux traitements dans les lymphomes T					
	Phase	Nombre de patients	TRG/RC (%)	Survie	Ligne
Anticorps antitumeur					
Zanolimumab	II [4] II [5]	21 (PTCL) 47 (CTCL)	24/10 15-56/NR	NR NR	R/R R/R
Alemtuzumab	II [7] Rétrospective [8]	14 (PTCL) 28 (T-PLL)	36/21 51-76/40-60	NR SG médiane : 8-9 mois	R/R L1 et R/R
Mogamulizumab	II [10] III [11]	38 (PTCL + CTCL) 186 (CTCL)	35/14 28/3	SSP médiane = 3 mois SG médiane = NA à 2 ans SSP médiane = 6,7 mois SG médiane = NA	R/R R/R
Immunoconjugués					
Brentuximab vedotin	III [15] (Bv + CHP)	226 (PTCL CD30 ⁺)	83/68	SSP médiane = 48 mois SG médiane = NA	L1
Dénileukine diftitox	II [17]	27 (PTCL)	48/22	SSP médiane = 6 mois SG médiane = NR	R/R
Modulateurs épigénétiques					
5-azacytidine	Série [18]	12 (AITL)	75/50	SSP médiane = 15 mois SG médiane = 21 mois	R/R (1 patient en L1)
5-azacytidine + romidepsine	I/II [19]	11 (PTCL)	73/55	SSP médiane = NA (à 20 mois) SG médiane = NR	R/R
Romidepsine + pralatrexate	I [21]	14 (PTCL + CTCL)	71/29	SSP médiane = 4,4 mois SG médiane = NR	R/R
Valémétostat	I [23]	9 (ATLL)	44/11	NR	R/R
Inhibiteurs de kinases					
Cerdulatinib	II [28]	60 (PTCL) 22 (AITL) 37 (CTCL)	35/NC 55/41 35/NC	NR	R/R
Duvélisib	I [30]	16 (PTCL) 19 (CTCL)	50/19 32/0	SSP médiane = 4,4 mois SG médiane = 4,5 mois	R/R
Évérolimus	II [32]	16 (PTCL + CTCL)	44/6	SSP médiane = 4,1 mois SG médiane = 10,2 mois	R/R
Crizotinib	Série [33]	11 (ALCL-ALK ⁺)	91/55	SSP à 2 ans = 63% SG à 2 ans = 72%	R/R
Alisertib	III [37]	120 (PTCL + CTCL)	34/18	SSP médiane = 3,7 mois SG médiane = 9,0 mois	R/R
Ruxolitinib	II [40]	33 (PTCL + CTCL)	21-40/NR	NR	R/R
Inhibiteurs du protéasome					
Bortézomib	II [42]	15 (CTCL)	67/17	NR	R/R

Tableau 1

(Suite)

	Phase	Nombre de patients	TRG/RC (%)	Survie	Ligne
Carfilzomib + lénalidomide + romidepsine	I/II [44]	16 (PTCL)	50/31	SSP = 9,7 semaines	R/R
Immunomodulateurs					
Lénalidomide	II [45]	40 (PTCL)	26/8	SSP médiane = 4 mois SG médiane = 12 mois	L1 et R/R
Immunothérapie					
Pembrolizumab	II [46] Série [47]	24 (CTCL) 7 (ENKTL)	38/8 100/85	SSP à 1 an = 65 % SG à 1 an = 95 % NR	R/R R/R
CAR-T anti-CD30	I [57]	2 (ALCL)	50/50	NR	R/R

TRG = taux de réponse objectif, RC = réponse complète, SSP = survie sans progression, SG = survie globale, NR = non rapporté, NA = non atteint, L1 = 1^{re} ligne, R/R = en rechute ou réfractaire

Anticorps antitumoraux

Le rituximab, anticorps anti-CD20, a révolutionné la prise en charge des lymphomes B [1]. Le développement d'un « rituximab des lymphomes T » est donc un objectif légitime. Celui-ci est cependant rendu difficile par :

- des complications liées au ciblage d'un antigène « panlymphocytaire T » (*i.e.* partagé par tous les lymphocytes T normaux et tumoraux) entraînant des risques infectieux secondaires à la lymphopénie T,
- de la difficulté à trouver un/des antigènes spécifiques de tumeurs partagés entre les différents sous-types de lymphomes T.

Anti-CD20

Le rituximab a été testé dans les lymphomes T de type angio-immunoblastiques (AITL). Ces lymphomes sont souvent infiltrés par des lymphocytes B réactionnels, volontiers infectés par le virus d'Epstein-Barr (EBV) qui pourraient avoir un rôle protumoral au sein du microenvironnement. Une étude de phase II, conduite par la Lymphoma Study Association (LYSA, anciennement Groupe d'études des lymphomes de l'adulte [Gela]), a évalué l'intérêt d'ajouter du rituximab à la chimiothérapie standard en première ligne thérapeutique dans ce type histologique (N = 25). Cette étude n'a pas montré de bénéfice net du rituximab dans cette situation [2].

Anti-CD4

L'antigène CD4 est une glycoprotéine présente à la surface des lymphocytes T4 normaux, fréquemment exprimée par les principaux sous-types de lymphomes T : 46 % des lymphomes T périphériques non spécifiés (PTCL-NOS), 42 % des lymphomes T angio-immunoblastiques (AITL), et plus de 80 % des lymphomes T anaplasique à grandes cellules (ALCL) [3]. Le zanolimumab, anticorps anti-CD4 humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1), a été testé dans une étude de phase II en monothérapie dans les lymphomes T en rechute ou réfractaires. Le taux de réponse globale (TRG) était de 24 % [4]. Deux études de phase II dans une population de lymphomes T cutanés (mycosis fongoïde et syndrome de Sézary) en



rechute ou réfractaires, lourdement prétraités ont également montré une efficacité du zanolimumab avec des taux de réponse de 15 à 56 % selon la dose utilisée. De façon surprenante, ce traitement est bien toléré, notamment sur le plan infectieux, malgré la lymphopénie T CD4 induite (aucune infection opportuniste de grade > 2 après un suivi de plusieurs mois) [5].

Anti-CD52

L'antigène CD52 est présent à la surface des lymphocytes T et B matures. Il est exprimé par environ 40 % des PTCL-NOS, ainsi que par les lymphomes T cutanés (CTCL) et la leucémie prolymphocytaire T (T-PLL) [6]. L'alemtuzumab, anticorps anti-CD52 humanisé de type IgG1, a été testé en monothérapie chez des patients présentant un lymphome T périphériques en rechute ou réfractaire. Le taux de réponse globale était de 36 %, au prix toutefois d'une toxicité importante, notamment sur le plan infectieux (réactivation cytomégalo virus [CMV], aspergillose pulmonaire invasive, etc.) [7]. Ce traitement a montré une bonne efficacité dans la leucémie prolymphocytaire T (réponse globale comprise entre 51 et 76 % selon les études), quoique transitoire en l'absence de consolidation par allogreffe [8]. Une étude est en cours dans cette indication en association avec l'itacitinib, un inhibiteur de la Janus kinase 1 (JAK1) (NCT03989466).

Anti-CCR4

Le récepteur aux chimiokines CC-4 (CCR4) est exprimé par les lymphocytes T de phénotype *helper* 2 (Th2). Il est exprimé dans 30 à 65 % des PTCL, leur conférant un pronostic défavorable, ainsi que dans les lymphomes T cutanés, particulièrement en cas de stade avancé [9]. Le mogamulizumab, anticorps monoclonal anti-CCR4, a montré des taux de réponse faibles dans les PTCL-NOS (19 %) mais plus importants dans les AITL (50 %) et les lymphomes T cutanés (37 %) [10]. Une étude de phase III randomisée testant le mogamulizumab contre le vorinostat dans les lymphomes T cutanés (mycosis fungoïde et syndrome de Sézary) est en cours (NCT01728805). Des résultats préliminaires ont montré des taux de réponse meilleurs (21 *versus* 7 %) et un avantage en survie sans progression (SSP) (7,7 *versus* 3,1 mois) dans le bras mogamulizumab [11]. Ce traitement a également obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) au Japon en 2014 pour le traitement de la leucémie-lymphome à cellules T de l'adulte (ATLL), pathologie exprimant CCR4 dans près de 90 % des cas, avec un taux de réponse globale de 42 % [12]. Toutefois, l'ajout du mogamulizumab à la chimiothérapie standard, même s'il augmente le taux de réponse, ne semble pas améliorer la SSP et la SG [13].

Immunoconjugués

Brentuximab vedotin

Le CD30, molécule de la superfamille des récepteurs aux facteur de nécrose tumorale (TNF), est exprimé dans la quasi-totalité des lymphomes de Hodgkin, des ALCL systémiques et cutanés, et des mycosis fungoïdes transformés, mais également dans certains PTCL-NOS (64 %), AITL (43 %), et lymphomes NK/T extranodaux (ENKTL, 80 %) [14]. Le brentuximab vedotin (Bv) est un anticorps anti-CD30 couplé à un agent antimicrotubule, le monométhyl auristatine E. Cet immunoconjugué a été approuvé dans le traitement du lymphome de Hodgkin, et des lymphomes T CD30⁺ de type anaplasiques (ALCL) et cutanés (CTCL) en rechute ou réfractaires. L'étude de phase III Echelon-2 comparant l'association du Bv à cyclophosphamide-doxorubicine-prednisone (CHP) au CHP-vincristine (CHOP) a abouti à l'obtention de l'autorisation d'utilisation aux États-Unis dès la première

ligne pour les ALCL et les autres lymphomes T CD30⁺. L'efficacité de cette combinaison dans les ALCL est importante avec un taux de réponse globale à 83 % et une SSP médiane de 48 mois [15].

Dénileukine diftitox

L'interleukine 2 (IL-2) est un facteur de croissance essentiel pour la prolifération et la survie des lymphocytes T. Son récepteur est composé de trois sous-unités dont le CD25 (sous-unité α), exprimé dans 48 % des lymphomes T, et jusqu'à 70 % des ALCL [16]. Le dénileukine diftitox est une protéine recombinante couplant l'IL-2 à une toxine diphtérique, induisant l'apoptose des cellules cibles exprimant le récepteur à l'IL-2, après internalisation de la toxine. Ce traitement a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États-Unis dans le traitement des lymphomes T cutanés. En monothérapie, dans les lymphomes T périphériques, le dénileukine diftitox a montré un taux de réponse globale de 48 % avec une SSP médiane de six mois [17].

Modulateurs épigénétiques

Agents hypométhylants

L'étude moléculaire des lymphomes T a montré l'existence fréquente de mutations de DNMT3A et TET2, enzymes impliquées dans la régulation épigénétique, notamment dans les AITL et les PTCL de phénotype lymphome T *helper* folliculaire (TFH)-like. Lemonnier *et al.* ont rapporté une série de 12 cas traités par 5-azacytidine pour une pathologie myéloïde (SMD ou LMMC) présentant un AITL concomitant. Tous présentaient une mutation de TET2 et un tiers une mutation de DNMT3A. Le traitement par 5-azacytidine a induit une réponse sur le lymphome chez neuf patients dont six RC [18]. Une étude de phase III est en cours comparant 5-Azacytidine versus traitement au choix dans les AITL en rechute ou réfractaire (NCT03593018). Une étude de phase I/II évalue l'association d'azacitidine et de romidepsine (inhibiteur d'histones désacétylases [HDACi]) dans plusieurs pathologies lymphoïdes dont les lymphomes T. Des résultats préliminaires de cette étude montrent des effets intéressants dans les lymphomes T (TRG 73 %, RC 55 %), notamment dans les AITL et les PTCL de phénotype TFH-like (TRG = 7/8 patients, RC = 4/8) [19].

Inhibiteurs d'histones désacétylases

Les histones désacétylases (HDAC) sont des enzymes qui jouent un rôle important dans la régulation épigénétique. Quatre HDACi ont été approuvés dans les LNH-T : romidepsine et bélinostat (approuvés aux États-Unis dans les LMNH-T en rechute ou réfractaires), vorinostat (approuvé aux États-Unis dans les lymphomes T cutanés) et chidamide (approuvé en Chine pour les lymphomes T périphériques en rechute ou réfractaires). En monothérapie, ces quatre molécules montrent des taux de réponse d'environ 25-30 % et des SSP médianes de deux à six mois [20]. Plusieurs études d'association sont en cours. L'association avec l'azacitidine, déjà citée précédemment, a montré des résultats encourageants dans les AITL et PTCL de phénotype TFH-like [19]. L'association pralatrexate (antifolate) et romidepsine a montré des résultats préliminaires prometteurs dans une étude de phase I/II avec un taux de réponse globale de 71 % (RC = 29%) dans les lymphomes T (une majorité d'ATLL et d'ALCL) [21]. Enfin, en première ligne, les HDACi sont testés en association avec la chimiothérapie conventionnelle (CHOP). Le bélinostat a été évalué dans une étude de phase I en association avec la chimiothérapie, avec un taux de réponse globale de 89 % (RC = 72%) [22]. Le LYSA conduit actuellement



une étude de phase III randomisée qui compare CHOP + romidepsine (RoCHOP) *versus* CHOP en première ligne (NCT01796002).

Inhibiteurs d'EZH2

EZH2 (pour *enhancer of zest homolog 2*) est une enzyme participant à la méthylation des histones. Elle joue un rôle épigénétique primordial dans la différenciation cellulaire et est impliquée dans la physiopathologie de nombreux cancers en réprimant des gènes suppresseurs de tumeur. Un inhibiteur d'EZH1 et 2, le valémétostat, est en cours d'évaluation dans une étude de phase I chez des sujets atteints de lymphomes T, dont des ATLL. Des résultats intermédiaires montrent un profil de tolérance acceptable et quatre réponses objectives sur les neuf patients atteints d'ATLL (TRG = 44%) [23].

Inhibiteurs d'isocitrate déshydrogénase 2

Wang *et al.* ont montré la présence, dans l'isocitrate déshydrogénase 2 (IDH2), de la mutation IDH2^{R172} dans plus de 30 % des AITL [24]. Cette mutation altère la déméthylation de l'ADN et des histones, aboutissant à des anomalies transcriptionnelles responsables de lymphomagenèse. Une étude est en cours qui évalue l'énasidénib, un inhibiteur d>IDH2 déjà utilisé dans la leucémie aiguë myéloblastique, dans d'autres tumeurs à IDH2 mutée dont les lymphomes T angio-immunoblastiques (NCT02273739).

Inhibiteurs de kinases

Inhibiteurs de la voie du récepteur de cellules T

Des études précliniques suggèrent l'existence d'une activation constitutive de la voie du récepteur de cellules T (TCR) (indépendante de l'antigène), en particulier via les kinases de la famille SRC (SYK et FYN notamment) dans certains lymphomes T [25-27]. Le cerdulatinib est un double inhibiteur SYK/JAK. Une étude de phase II en monothérapie montre des taux de réponse globale de 35 % dans les lymphomes T dont 41 % de CR dans les AITL [28]. Le dasatinib, utilisé dans la leucémie myéloïde chronique, est un inhibiteur multi-kinases à large spectre, avec notamment une activité sur SYK et FYN. Une étude de phase I/II a testé cette molécule en monothérapie dans les lymphomes. Une réponse complète persistante a été observée dans deux des 10 lymphomes T [29].

Inhibiteurs de la voie phospho-inositide 3-kinase/mTOR

La voie phospho-inositide 3-kinase (PI3K) est une voie de signalisation située en amont de la voie AKT/mTOR qui est associée à différentes fonctions cellulaires comme la différenciation, la migration, la prolifération et la survie. Il existe différentes isoformes de la sous-unité catalytique de PI3K (p100) : α et β (exprimés de façon ubiquitaire) ainsi que γ et δ (principalement restreints aux leucocytes). L'inhibition de la voie PI3K peut avoir une action directe sur les cellules tumorales ou indirecte, sur leur microenvironnement. Le duvélisib, inhibiteur de PI3K- γ et δ , a été évalué dans une étude de phase I dans différentes hémopathies en rechute ou réfractaires. Le taux de réponse globale était de 50 % chez les patients présentant un lymphome T périphérique (N = 16) et de 32 % chez ceux présentant un lymphome T cutané (N = 19) [30]. Une étude de phase II est en cours spécifiquement dans les lymphomes T périphériques (NCT03372057). Le copanlisib, inhibiteur de PI3K- α et δ , a été évalué dans une étude de phase II chez des patients présentant un LMNH B et T en rechute ou réfractaire. Le taux de réponse globale était de 21 % chez les patients présentant un lymphome T (N = 14) dont deux RC [31]. L'évérolimus, un inhibiteur de m-TOR (en aval de

PI3K), a également été évalué dans une étude de phase II chez 16 patients présentant un lymphome T (PTCL et CTCL). Le taux de réponse globale était de 44 %. Dans le sous-groupe des PTCL-NOS (N = 4), le taux de réponse était de 75 % [32].

Inhibiteurs d'ALK

Parmi les lymphomes T anaplasiques à grandes cellules (ALCL), certains présentent une hyperexpression de la protéine ALK (pour *anaplastic lymphoma kinase*) secondaire à une translocation – le plus souvent t(2;5). Ce sous-type est généralement de bon pronostic. Cependant, en cas de rechute ou de maladie réfractaire, le pronostic des ALCL-ALK⁺ rejoint celui des autres lymphomes T périphériques. L'inhibition d'ALK, déjà utilisée dans d'autres cancers en particulier pulmonaires, a logiquement été testée également dans cette pathologie. Sur une série de 11 patients, le crizotinib a montré un taux de réponse globale de 91 % dont six RC persistantes (55 %). La SSP à deux ans était de 63 % [33]. Une étude de phase II est en cours pour confirmer ces résultats (NCT02419287). L'effet du crizotinib est toutefois suspensif car les patients, même en RC persistante, présentent des rechutes précoces dès l'arrêt du traitement [34]. Seule une consolidation par allogreffe est donc curative chez ces patients. Par ailleurs, il a été décrit des mutations d'ALK responsables d'une résistance au crizotinib. Le céritinib est un inhibiteur sélectif d'ALK de deuxième génération qui pourrait contourner les résistances au crizotinib. Un essai de phase I (ASCEND-I) a testé le céritinib chez 304 patients présentant une tumeur métastatique ALK⁺ dont trois lymphomes T anaplasiques ALK⁺ (naïfs de crizotinib). Ces trois patients ont tous obtenu une réponse (deux RC et une RP) prolongée (> 20 mois) au céritinib [35]. Deux études prospectives sont en cours chez ces patients (NCT02343679 et CLDK378A2407).

Inhibiteurs de kinases Aurora

Les kinases Aurora (A et B) sont des enzymes impliquées dans la division cellulaire via la séparation des chromosomes. Elles sont fréquemment surexprimées dans les LMNH-T (70 à 100 % des PTCL-NOS, AITL et ALCL pour la kinase Aurora B) [36]. L'alisertib est un inhibiteur sélectif de la kinase Aurora A. Une étude de phase III (LUMIERE) n'a pas montré de supériorité de l'alisertib par rapport aux traitements standards (pralatrexate, gemcitabine ou romidepsine) dans les lymphomes T en rechute ou réfractaires [37]. Des études de phase I d'association, notamment avec les inhibiteurs de HDAC, sont néanmoins en cours [38].

Inhibiteurs de Janus kinase

La voie JAK/STAT joue un rôle dans la transduction du signal des interleukines impliquées dans la réponse lymphocytaire T (IL-2, -4, -7, -9, -15 et -21 notamment). L'activation de cette voie est rapportée dans différents lymphomes T (périphériques et cutanés) [39]. Une étude de phase II a évalué le ruxolitinib, inhibiteur de JAK1 et 2, dans trois cohortes de lymphomes T périphériques et cutanés :

- patients présentant une mutation avérée de la voie JAK/STAT,
- patients présentant des signes d'activation fonctionnelle de cette voie (surexpression de pSTAT3 en immunohistochimie),
- patients ne présentant aucun des critères précédents.

Les taux de réponse globale dans ces trois cohortes sont respectivement de 38, 40 et 21 % [40]. La voie JAK/STAT pourrait donc être une cible intéressante, particulièrement lorsqu'il existe une activation de cette voie. Une étude de phase II est en cours (NCT02974647).



Inhibiteurs du protéasome

Nasr *et al.* ont rapporté que l'inhibition du protéasome entraînait une inhibition de la voie du facteur nucléaire κB (NF- κB) et induisait l'apoptose dans les lymphomes T [41]. Le bortézomib a été évalué en monothérapie dans une étude de phase II sur une série de 15 patients atteints de lymphome T cutané. Le taux de RG était de 67 % dont 17 % de réponses complètes [42]. Cependant, l'ajout de bortézomib au CHOP ne semble pas apporter de supériorité par rapport au CHOP seul dans cette population [43]. Une étude est en cours qui évalue l'association de bortézomib à la chimiothérapie cyclophosphamide-épirubicine-étoposide-prednisone (CHEP) dans les lymphomes T périphériques (NCT04061772). Le carfilzomib a été étudié en combinaison avec le lénalidomide et la romidepsine. Le taux de RG était de 50 % (N = 16) dont 31 % de RC (notamment quatre RC sur cinq patients dans le sous-groupe des AITL) [44].

Immunomodulateurs

Le lénalidomide a des propriétés antinéoplasiques via une action antitumorale directe, antiangiogénique et immunomodulatrice. Ce traitement, qui a montré son efficacité dans le myélome et certains lymphomes B, a également été testé dans les lymphomes T. Une étude de phase II a évalué le lénalidomide en monothérapie chez des patients présentant un lymphome T en rechute ou réfractaire (N = 40). Le taux de RG était de 26 % (43 % dans les PTCL-NOS et 33 % dans les AITL) [45]. Une étude de phase II est en cours qui évalue un traitement de maintenance par lénalidomide chez des patients en réponse à l'issue du traitement de rattrapage et non éligibles à une greffe (NCT03730740).

Immunothérapie

Inhibiteurs de *check-point*

Les anticorps anti-PD1/PDL1 (pour *programmed death 1/programmed death 1 ligand*) ont montré leur efficacité dans de nombreux cancers en restaurant une réponse immunitaire efficace contre la tumeur. Ces traitements ont également été évalués dans certains lymphomes T. Dans les lymphomes T cutanés, le pembrolizumab a montré des taux de RG de 38 %, dont 56 % dans les mycosis fongoides et 27 % dans les syndromes de Sézary [46]. Le pembrolizumab a également été évalué chez les patients présentant un lymphome NK/T. Ces lymphomes sont constamment associés à l'EBV et expriment habituellement PDL1. Même si le nombre de patients est encore limité, des taux de réponse importants ont été rapportés dans cette population généralement chimioréfractaire et au pronostic extrêmement péjoratif [47-50]. Dans les lymphomes T périphériques, une étude a montré un taux de réponse de 33 % dont 27 % de RC (N = 13) [51]. Une étude de phase III (NIVEAU) est en cours (NCT03366272) qui évalue l'intérêt d'un traitement par nivolumab en association à la chimiothérapie de rattrapage et en entretien dans les lymphomes agressifs en deuxième ligne, dont les lymphomes T périphériques.

Il faut toutefois garder à l'esprit que les anticorps bloquant la voie PD1 pourraient avoir un effet protumoral dans certains lymphomes T. En effet, PD1 est un récepteur inhibiteur qui, lorsqu'il est exprimé par les lymphocytes T malins, pourrait jouer un rôle suppresseur de tumeur. En levant cette inhibition, les anticorps anti-PD1 pourraient favoriser la progression tumorale. Ce mécanisme a été mis en évidence dans des modèles précliniques [52]. En clinique, il a été rapporté des cas d'hyperprogression sous anti-PD1 dans les ATLL [53, 54] et dans certains lymphomes T périphériques [55] ayant conduit à interrompre prématurément certaines études (NCT03075553).

Cellules T à récepteur antigénique chimérique

L'utilisation des cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) dans les lymphomes T se heurte à plusieurs problèmes. D'une part, le problème de la destruction « fratricide » des CAR-T qui peuvent se détruire mutuellement s'ils ciblent un antigène normalement présent sur les lymphocytes T. D'autre part, les risques infectieux liés à la lymphopénie T induite par les CAR-T si ceux-ci ciblent un antigène exprimé par les lymphocytes T normaux. Les stratégies pour contourner ces problèmes ont été revues par Alcantara *et al.* [56]. Parmi les approches les plus avancées en clinique, on peut citer les suivantes :

- CAR-CD30 : une étude de phase I a évalué des CAR-T anti-CD30 chez neuf patients dont sept lymphomes de Hodgkin et deux lymphomes T anaplasiques réfractaires. La tolérance était satisfaisante. Il a été observé deux réponses objectives parmi les trois lymphomes T [57]. Une étude d'extension (RELY-30) est en cours (NCT02917083).
- CAR-CD5 : ces CAR-T échappent à la destruction fratricide car il existe une diminution de l'expression de CD5 après transduction virale. LaQuisa *et al.* ont rapporté des résultats préliminaires dans différents hémopathies lymphoïdes T (quatre LAL-T et cinq LMNH-T) avec une réponse objective chez quatre des neuf patients traités [58]. La tolérance était satisfaisante, sans lymphopénie T prolongée. Une étude d'extension est en cours (MAGENTA, NCT03081910).
- CAR-TRBC1 : chaque lymphocyte T normal exprime l'une ou l'autre des deux chaînes β de la région constante du TCR (*T-cell receptor β constant*) : TRBC1 ou TRBC2. Dans les lymphomes T, toutes les cellules tumorales expriment le même TRBC (1 ou 2) ce qui permet de les cibler tout en épargnant les CAR-T et les lymphocytes B qui n'expriment pas ce TRBC. Des CAR-T dirigés contre TRBC1 sont en cours d'évaluation (AUTO4, NCT03590574).

Conclusion

Les lymphomes T sont des maladies hétérogènes. Les progrès récents en biologie moléculaire ont permis de mieux les caractériser et d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles. On s'oriente vers des traitements personnalisés, basés sur des biomarqueurs, comme c'est déjà le cas pour CD30 et ALK. L'immunothérapie a probablement elle aussi une place même si celle-ci est plus difficile à définir du fait des similitudes entre les cellules tumorales et les cellules immunitaires (lymphocytes T). Les nombreuses études en cours devraient, on l'espère, élargir l'arsenal thérapeutique de ces pathologies dans les prochaines années.

Références

- [1] Salles G, Barrett M, Foà R, *et al.* Rituximab in B-cell hematologic malignancies: a review of 20 years of clinical experience. *Adv Ther* 2017 ; 34 (10) : 2232-73.
- [2] Delfau-Larue M-H, de Leval L, Joly B, *et al.* Targeting intratumoral B cells with rituximab in addition to CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. A clinicobiological study of the GELA. *Haematologica* 2012 ; 97 (10) : 1594-602.
- [3] Went P, Agostinelli C, Gallamini A, *et al.* Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 (16) : 2472-9.
- [4] D'Amore F, Radford J, Relander T, *et al.* Phase II trial of zanolimumab (HuMax-CD4) in relapsed or refractory non-cutaneous peripheral T cell lymphoma: Zanolimumab in relapsed or refractory non-cutaneous PTCL. *Br J Haematol* 2010 ; 150 (5) : 565-73.
- [5] Kim YH, Duvic M, Obitz E, *et al.* Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2007 ; 109 (11) : 4655-62.
- [6] Piccaluga PP, Agostinelli C, Righi S, Zinzani PL, Pileri SA. Expression of CD52 in peripheral T-cell lymphoma. *Haematologica* 2007 ; 92 (4) : 566.
- [7] Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, *et al.* A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2004 ; 103 (8) : 2920-4.
- [8] Krishnan B, Else M, Tjonnfjord GE, *et al.* Stem cell transplantation after alemtuzumab in T-cell prolymphocytic leukaemia results in longer survival than after alemtuzumab alone: a multicentre retrospective study: correspondence. *Br J Haematol* 2010 ; 149 (6) : 907-10.
- [9] Ishida T. CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special



reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 (16) : 5494-500.

- [10] Ogura M, Ishida T, Hatake K, et al. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CC chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 (11) : 1157-63.
- [11] Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 (9) : 1192-204.
- [12] Ishitsuka K, Yurimoto S, Tsuji Y, Iwabuchi M, Takahashi T, Tobinai K. Safety and effectiveness of mogamulizumab in relapsed or refractory adult T-cell leukemia-lymphoma. *Eur J Haematol* 2019 ; 102 (5) : 407-15.
- [13] 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.
- [14] Pierce JMR, Mehta A. Diagnostic, prognostic and therapeutic role of CD30 in lymphoma. *Expert Rev Hematol* 2017 ; 10 (1) : 29-37.
- [15] Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019 ; 393 (10168) : 229-40.
- [16] O'Malley DP, Chizhevsky V, Grimm KE, Hii A, Weiss LM. Utility of BCL2, PD1, and CD25 immunohistochemical expression in the diagnosis of T-cell lymphomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2014 ; 22 (2) : 99-104.
- [17] Dang NH, Pro B, Hagemeister FB, et al. Phase II trial of denileukin diftitox for relapsed/refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2007 ; 136 (3) : 439-47.
- [18] Lemonnier F, Dupuis J, Sujobert P, et al. Treatment with 5-azacytidine induces a sustained response in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood* 2018 ; 132 (21) : 2305-9.
- [19] O'Connor O, Malanga M, Park D. Oral 5-azacytidine and romidepsin exhibit marked activity in patients with PTCL: a multicenter phase 1 study. *Blood* 2019 ; 134 (17) : 1395-405.
- [20] Moskowitz AJ, Horwitz SM. Targeting histone deacetylases in T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2017 ; 58 (6) : 1306-19.

- [21] Amengual JE, Lichtenstein R, Lue J, et al. A phase 1 study of romidepsine and pralatrexate reveals marked activity in relapsed and refractory T-cell lymphoma. *Blood* 2018 ; 131 (4) : 397-407.
- [22] Johnston PB, Cashen AF, Nikolinakos PG, et al. Safe and effective treatment of patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) with the novel HDAC inhibitor, belinostat, in combination with CHOP: results of the Bel-CHOP phase 1 trial. *Blood* 2015 ; 126 (23) : 253-1253.
- [23] Morishima S, Ishitsuka K, Izutsu K, et al. First-in-human study of the EZH1/2 dual inhibitor valemetostat in relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma (NHL) – Updated results focusing on adult T-Cell leukemia-lymphoma (ATL). *Blood* 2019 ; 134 (Supplement_1) : 4025-14025.
- [24] Wang C, McKeithan TW, Gong Q, et al. IDH2 R172 mutations define a unique subgroup of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood* 2015 ; 126 (15) : 1741-52.
- [25] Streubel B, Vinatzer U, Willheim M, Raderer M, Chott A. Novel t(5;9)(q33;q22) fuses ITK to SYK in unspecified peripheral T-cell lymphoma. *Leukemia* 2006 ; 20 (2) : 313-8.
- [26] Couronne L, Palomero T, Khiabani H, et al. Activating mutations in fyn kinase in peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2013 ; 122 (21) : 811-1811.
- [27] Palomero T, Couronné L, Khiabani H, et al. Recurrent mutations in epigenetic regulators. RHOA and FYN kinase in peripheral T cell lymphomas. *Nat Genet* 2014 ; 46 (2) : 166-70.
- [28] Horwitz SM, Feldman TA, Hess BT, et al. A phase 2 study of the dual SYK/JAK inhibitor cerdulatinib demonstrates good tolerability and clinical response in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2019 ; 134 (Supplement_1) : 466-1466.
- [29] Umakanthan JM, Iqbal J, Batlevi CL, et al. Phase I/II study of dasatinib and exploratory genomic analysis in relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2019 ; 184 (5) : 744-52.
- [30] Flinn IW, O'Brien S, Kahl B, et al. Duvelisib, a novel oral dual inhibitor of PI3K- δ/γ , is clinically active in advanced hematologic malignancies. *Blood* 2018 ; 131 (8) : 877-87.
- [31] Dreyling M, Morschhauser F, Bouabdallah K, et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma. *Ann Oncol* 2017 ; 28 (9) : 2169-78.
- [32] Witzig TE, Reeder C, Han JJ, et al. The mTORC1 inhibitor everolimus has antitumor activity *in vitro* and produces tumor

- responses in patients with relapsed T-cell lymphoma. *Blood* 2015 ; 126 (3) : 328-35.
- [33] Gambacorti Passerini C, Farina F, Stasia A, et al. Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst* 2014 ; 106 (2) : djt378.
- [34] Gambacorti-Passerini C, Mussolin L, Brugieres L. Abrupt relapse of ALK-positive lymphoma after discontinuation of crizotinib. *N Engl J Med* 2016 ; 374 (1) : 95-6.
- [35] Richly H, Kim TM, Schuler M, Kim D-W, Harrison SJ, Shaw AT, et al. Ceritinib in patients with advanced anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2015 ; 126 (10) : 1257-8.
- [36] Qi W, Spier C, Liu X, et al. Alisertib (MLN8237) an investigational agent suppresses Aurora A and B activity, inhibits proliferation, promotes endo-reduplication and induces apoptosis in T-NHL cell lines supporting its importance in PTCL treatment. *Leuk Res* 2013 ; 37 (4) : 434-9.
- [37] O'Connor OA, Özcan M, Jacobsen ED, et al. Randomized phase III study of alisertib or investigator's choice (selected single agent) in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (8) : 613-23.
- [38] Strati P, Nastoupil LJ, Davis RE, et al. A phase 1 trial of alisertib and romidepsine for relapsed/refractory aggressive B-cell and T-cell lymphomas. *Haematologica* 2020 ; 105 (1) : e26-8.
- [39] Waldmann TA, Chen J. Disorders of the JAK/STAT pathway in T cell lymphoma pathogenesis: implications for immunotherapy. *Annu Rev Immunol* 2017 ; 35 (1) : 533-50.
- [40] Moskowitz AJ, Jacobsen E, Ruan J, et al. Durable responses observed with JAK inhibition in T-cell lymphomas. *Blood* 2018 ; 132 (Supplement 1) : 2922-12922.
- [41] Nasr R, El-Sabban ME, Karam J-A, et al. Efficacy and mechanism of action of the proteasome inhibitor PS-341 in T-cell lymphomas and HTLV-I associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Oncogene* 2005 ; 24 (3) : 419-30.
- [42] Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 (27) : 4293-7.
- [43] 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 (17) : 3223-31.
- [44] Mehta-Shah N, Moskowitz AJ, Lunning M, et al. A phase Ib/Ila trial of the

combination of romidepsine, lenalidomide and carfilzomib in patients with relapsed/refractory lymphoma shows complete responses in relapsed and refractory T-cell lymphomas. *Blood* 2016 ; 128 (22) : 2991-12991.

[45] Toumishy E, Prasad A, Dueck G, *et al.* Final report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide monotherapy for patients with T-cell lymphoma: lenalidomide therapy for T-cell lymphoma. *Cancer* 2015 ; 121 (5) : 716-23.

[46] Khodadoust MS, Rook AH, Porcu P, *et al.* Pembrolizumab in relapsed and refractory mycosis fungoides and Sézary syndrome: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (1) : 20-8.

[47] Kwong Y-L, Chan TSY, Tan D, *et al.* PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase. *Blood* 2017 ; 129 (17) : 2437-42.

[48] Li X, Cheng Y, Zhang M, *et al.* Activity of pembrolizumab in relapsed/refractory NK/T-cell lymphoma. *J Hematol Oncol* 2018 ; 11 (1) : 15.

[49] Kim S-J, Hyeon J, Cho I, Ko YH, Kim WS. Comparison of efficacy of pembrolizumab between Epstein-Barr virus-positive and -negative relapsed or refractory non-Hodgkin lymphomas. *Cancer Res Treat* 2019 ; 51 (2) : 611-22.

[50] Chan TSY, Li J, Loong F, Khong P-L, Tse E, Kwong Y-L. PD1 blockade with low-dose nivolumab in NK/T cell lymphoma failing l-asparaginase: efficacy and safety. *Ann Hematol* 2018 ; 97 (1) : 193-6.

[51] Barta SK, Zain J, MacFarlane AW, *et al.* Phase II study of the PD-1 inhibitor pembrolizumab for the treatment of relapsed or refractory mature T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019 ; 19 (6) : 356-364.e3.

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

[53] 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.

[54] Rauch DA, Conlon KC, Janakiram M, Brammer JE, Harding JC, Ye BH, *et al.* Rapid progression of adult T-cell leukemia/lymphoma as tumor-infiltrating Tregs after PD-1 blockade. *Blood* 2019 ; 134 (17) : 1406-14.

[55] Bennani NN, Pederson LD, Atherton P, *et al.* A phase II study of nivolumab in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2019 ; 134 (Supplement_1) : 467-1467.

[56] Alcantara M, Tesio M, June CH, Houot R. CAR T-cells for T-cell malignancies: challenges in distinguishing between therapeutic, normal, and neoplastic T-cells. *Leukemia* 2018 ; 32 (11) : 2307-15.

[57] Ramos CA, Ballard B, Zhang H, *et al.* Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor-redirected lymphocytes. *J Clin Invest* 2017 ; 127 (9) : 3462-71.

[58] Hill LC, Rouce RH, Smith TS, *et al.* Safety and anti-tumor activity of CD5 CAR T-cells in patients with relapsed/refractory T-cell malignancies. *Blood* 2019 ; 134 (Supplement_1) : 199.