

Ghid limfom non Hodgkin cu celula T

Introducere

Limfoamele cu celule T (LCT) sunt un grup heterogen de neoplazii limfoide agresive cu origine în celule T mature post-timice. Ele reprezintă 10-15% din toate limfoamele non-Hodgkin (LNH) și se asociază în general cu prognostic nefavorabil în comparație cu omologii lor cu celule B. LCT-urile includ multiple subtipuri, fiecare cu caracteristici clinico-patologice și moleculare distincte. Diagnosticul, stadializarea, tratamentul și strategiile de gestionare variază semnificativ între aceste subtipuri.

Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) categorizează LCT-urile pe baza caracteristicilor histopatologice, imunofenotipice și moleculare în:

- Limfomul periferic cu celule T -neclasificabil (LCT-NOS)
- Limfomul nodal folicular cu celulele T cu fenotip helper -subtipul angioimunoblastic (AITL), subtipul folicular și subtipul nodal cu fenotip T helper
- Limfomul anaplastic cu celule mari (ALCL)-subtipul ALK pozitiv, ALK negativ, subtipul asociat implantului
- Limfomul cu celule T asociat cu enteropatie - (EATL) și varianta monomorfa (MEITL)
- Limfomul extranodal cu celula NK/T- (ENKTL)
- Limfomul cu celule T hepatosplenic (HSTCL)
- Leucemia /limfomul cu celule T a/adultului (ATLL)

Aceste recomandări exclud limfomul cutanat cu celule T (CTCL).

Limfomul cu Celule T Periferice, neclasificabil (LCT-NOS)

Criterii de Diagnostic

Limfomul cu Celule T Periferice, neclasificabil (LCT-NOS):

LCT-NOS prezintă în generală limfadenopatii generalizate, febra, pierdere în greutate și transpirații nocturne. Unii pacienți pot prezenta afectare extranodală, de obicei hepatică, splenică, cutanată și medulară. Cursul bolii este agresiv, cu progresie rapidă și răspuns slab la chimioterapia convențională.

LCT-NOS reprezintă o categorie heterogenă de limfoame agresive cu celule T, lipsită de caracteristici moleculare definitorii. Histopatologic, sunt descrise celule limfoide atipice pleiomorfe, de mărime medie până mare, cu nucleu neregulat, nucleoli proeminenți și de obicei un index mitotic mare. Afectarea ganglionară arată un model difuz de infiltrare, celulele neoplazice fiind adesea însoțite de histiocite reactive și eozinofile.

Imunohistochimic, LCT-NOS exprimă markeri pan-T-cell precum CD2, CD3 și CD5, dar poate prezenta pierderea aberantă de CD5 sau CD7. CD30 este variabil exprimat, iar markerii citotoxici (TIA1, granzimă B, perforină) pot fi prezenți. Indicele de proliferare Ki-67 este de obicei ridicat.

Citogenetic, LCT-NOS nu prezintă anomalii genetice consistente (poate manifesta rearanjări la nivelul genelor TCR).

Stadializare și evaluarea riscului

Fiecare subtip de limfom sistemic cu celule T este stadializat conform stadializării Ann Arbor cu mențiunea ca aceste limfoame prezintă adesea afectare extranodală. Se recomandă evaluare imagistică CT sau PET-CT (de preferat) pentru evaluarea precisă a volumului bolii.

Evaluarea riscului/prognosticului

În limfomul cu Celule T Periferice, neclasificabil (LCT-NOS) sunt utilizate Indexul Prognostic Internațional (IPI) și Indexul Prognostic pentru PTCL (PIT).

Indexul Prognostic pentru LCT-NOS (PIT) este un model cu patru factori (vârstă >60, PS ECOG ≥ 2 , LDH ridicat și afectarea măduvei osoase) dezvoltat special pentru PTCL (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

De obicei, pacienții cu LCT-NOS au la diagnostic un scor prognostic mare (PIT ≥ 2 sau IPI ≥ 3) și rezultate suboptimale în urma chimioterapie standard (acești pacienți ar trebui orientați către transplant medular timpuriu sau înrolați în studii clinice).

Utilizarea scorului PIT cu două niveluri (PIT 0–1 vs 2–4) separă eficient LCT-NOS cu risc mai scăzut de cel cu risc mai ridicat (e.g. OS la 5 ani ~60% vs ~20%) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Alte scoruri:

- IPTCLP (scorul Proiectului Internațional pentru Limfomul Celulelor T integrează caracteristicile clinice)
- PIT modificat (mPIT) a fost propus adăugând indexul de proliferare Ki-67 la factorii de risc, deoarece proliferarea tumorală ridicată a fost corelată cu o supraviețuire mai slabă (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Unele studii indică și infecția cu EBV, fenotipul citotoxic T ca prognostic nefavorabil în LCT-NOS (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Subtipuri Moleculare

Prin efectuarea de „gene expression profile” sunt descrise două subtipuri moleculare distincte ale LCT-NOS, cu semnificație prognostică: unul caracterizat **prin expresie înaltă a GATA3** (program Th2) și **celălalt prin expresie TBX21** (T-bet) (program Th1) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Subtipul „PTCL-GATA3” tinde să aibă o evoluție clinică mai agresivă și o supraviețuire semnificativ mai mică decât subtipul „PTCL-TBX21” (pmc.ncbi.nlm.nih.gov), supraviețuirea globală la cinci ani pentru cazurile cu expresie înaltă GATA3 fiind de aproximativ 20% comparativ cu ~40–50% în cazurile cu expresie TBX21 (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Subtipul GATA3 prezintă frecvent activare a căii PI3K/mTOR, în timp ce cazurile TBX21 arată activarea NF-κB (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Algoritmi imunohistochimici folosind GATA3, TBX21 și markeri asociați (CCR4, CXCR3) a fost cercetată în vederea utilizării subtipurilor moleculare în practica de rutină (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Utilizarea acestui algoritmul IHC, pe mostrele de pacienți, **a dovedit că subtipul PTCL-GATA3 este un factor prognostic advers independent** (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). În schimb, grupul PTCL-TBX21 în general are o evoluție mai bună, deși în cadrul cazurilor TBX21, cele cu expresie genică citotoxică înaltă (adesea fenotip CD8⁺) pot avea o evoluție nefavorabilă comparativ cu alte cazuri TBX21 (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Alți Biomarkeri Prognostici

Anumite mutații genetice au importanță prognostică, ca de exemplu mutațiile în TP53 în PTCL prezintă un prognostic nefavorabil.

Tratament

Baza terapiei inițiale pentru LCT-NOS este poli-chimioterapia continuând antraciclină (de obicei CHOP: ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison).

Acest regim este adoptat din protocoalele pentru limfomul cu celule B și rămâne standardul, deși rezultatele sunt net inferioare comparativ (supraviețuire globală la 5 ani ~35% cu CHOP) (mdpi.com). Incercările de intensificare precum CHOEP (CHOP + etoposide) sunt frecvent utilizate la pacienții „fit”, de obicei sub ~60 de ani. Studiile retrospective arată că CHOEP poate crește rata de remisiune la pacienții cu în ALCL ALK+, dar nu există studii randomizate care să certifice acest lucru și în cazul LCT-NOS (mdpi.com, mdpi.com).

În practică, inducția CHOP sau CHOEP induce o rată de remisiune completă (CR) de aproximativ 50–60% în PTCL (mult mai scăzute decât în limfoamele agresive cu celule B) (www2.tri-kobe.org).

Consolidarea cu auto-transplant medular cu celule stem (ASCT), este recomandată în prima remisiune pentru pacienții eligibili, având în vedere riscul crescut de recidivă. Această schemă terapeutică a fost asociată cu o supraviețuire fără progresie (PFS) superioară, în mai multe serii prospective și retrospective (cancernetwork.com).

Pentru LCT-NOS localizat (stadiul I-II), chimioterapia inițială bazată pe CHOP urmată de iradiere involved-field poate fi utilizată în cazurile cu risc scăzut (majoritatea pacienților se prezintă cu boală avansată).

Asocierea brentuximab vedotin (BV)-indicație off-label în România în LCT-NOS, un conjugat anticorp-medicament anti-CD30, la chimioterapie CHP (CHOP fără vincristină) a schimbat terapia inițială pentru limfoamele cu celule T care exprimă CD30. În studiul de fază 3 ECHELON-2, BV plus CHP (CHOP fără vincristină) a îmbunătățit semnificativ rezultatele comparativ cu CHOP în PTCL CD30⁺ netratat anterior.

Studiul (care a inclus majoritar ALCL, dar și câțiva pacienți cu LCT-NOS cu $\geq 10\%$ CD30) a arătat o PFS mai mare (48.2 vs 20.8 luni) și o supraviețuire generală (OS) la 3 ani mai mare (77% vs 69%) cu BV-CHP (mdpi.com, mdpi.com).

În baza acestora, FDA a aprobat BV+chemo pentru ALCL sistemic nou diagnosticat și alte PTCL care exprimă CD30 (inclusiv LCT-NOS) (mdpi.com). EMA a aprobat BV-CHP în terapia inițială doar în ALCL (ghidurile NCCN sugerează luarea în considerare a BV-CHP în LCT-NOS dacă CD30 este exprimat, având în vedere profilul favorabil de toxicitate și beneficiul potențial (cancernetwork.com, cancernetwork.com).

Alte asocieri cu CHOP :

- Asocierea alemtuzumab (anti-CD52) a crescut ratele inițiale de CR, dar nu a îmbunătățit supraviețuirea din cauza infecțiilor severe la pacienții mai în vârstă (mdpi.com, mdpi.com).
- Similar, studiul de fază 3 Ro-CHOP (romidepsin + CHOP vs CHOP) în PTCL nu a arătat o diferență semnificativă în PFS de 2 ani (43% vs 36%) sau OS (~64% în ambele brațe) (mdpi.com, mdpi.com).

Astfel, în afara cazurilor CD30+, CHOP/CHOEP rămâne chimioterapia de prima linie cea mai potrivită în acest moment (urmat de ASCT la pacienții eligibili, în prima remisiune).

Managementul LCT-NOS Recidivant și Refractor (R/R)

Rezultatele în LCT-NOS recidivat/refractor sunt nefavorabile, cu o supraviețuire mediană de sub 6 luni dacă o noua remisiune nu este obținută (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Dacă este posibil, în aceasta situație obiectivul este atingerea unei remisiuni complete și consolidarea cu transplant allogeneleic de celule stem (cea mai mare rată de supraviețuire pe termen lung prin efectul grefă-versus-limfom (cancernetwork.com, cancernetwork.com)).

La pacienții "fit", regimurile intensive de chimioterapie de salvare (preluate din limfomul cu celule B) sunt recomandate ca punte către transplant. Exemple de chimioterapie utilizată: ICE (ifosfamidă, carboplatină, etoposide), DHAP/ESHAP (dexametazonă, citarabină, cisplatin ± etoposide), GDP/GemOx (combinații bazate pe gemcitabină) sau chimioterapii bazate pe oxaliplatin (cancernetwork.com). Aceste terapii au potențial curativ prin asocierea cu allo-SCT (50-60% supraviețuire la 2 ani în cei care efectuează transplant) (cancernetwork.com).

Pentru pacienții neeligibili pentru transplant monoterapia cu agenți citostatici este adesea preferată pentru toxicitatea redusă (cancernetwork.com, cancernetwork.com).

Radioterapia în scop paliativ pot fi de asemenea utilizate pentru boala simptomatică localizată.

Agenți țintiți aprobați în boala recidivantă/refractoră: Mai mulți agenți au aprobare reglementară pentru PTCL recidivat (off label în România), pe baza studiilor de fază II, deși ratele de răspuns sunt modeste.

Pralatrexat (antifolat) – primul medicament aprobat pentru PTCL recidivat/refractor, cu o rată de răspuns globală (ORR) de aproximativ 29% și 11% CR în studiul pivotal PROPEL (mdpi.com).

Inhibitori ai histon deacetilazei (HDACi) – Romidepsin și Belinostat sunt inhibitori ai HDAC aprobați pentru PTCL recidivat/refractor. Monoterapia cu romidepsin a obținut aproximativ 25%

ORR (15% CR) într-un studiu de fază II (cancernetwork.com), iar belinostat a arătat un ORR de 26% (11% CR) în studiul BELIEF (mdpi.com, mdpi.com).

Brentuximab Vedotin (anti-CD30 ADC) – Aprobat pentru ALCL sistemic în prima linie sau recidivat, induce rate ridicate de răspuns (~86% ORR, 57% CR în ALCL) și este folosit și off-label în alte PTCL CD30⁺ (www2.tri-kobe.org). Eficiența sa în LCT-NOS depinde de expresia CD30; Eficiența cea mai ridicată este întâlnită în ALCL, în timp ce în LCT-NOS cu CD30 variabil, se poate observa o rată de răspuns mai ales în cu expresie semnificativă a CD30+ (mdpi.com).

Mogamulizumab (anti-CCR4 mAb) – Acest anticorp țintit este aprobat pentru leucemia/limfomul cu celule T adulte CCR4-pozitiv (nu în România) și limfoamele cutanate cu celule T (aprobare pentru Mycosis fungoides/sindrom Sezary în România). A arătat activitate în PTCL cu expresie CCR4 (comun în AITL și unele LCT-NOS), cu răspunsuri durabile la unii pacienți (cancernetwork.com).

În practică, acești agenți singuri produc ORR de aproximativ 25-30%, cu remisiuni complete la o minoritate (mdpi.com).

Transplant și Terapie Celulară:

Pacienții care obțin remisiune în contextul R/R sunt de obicei direcționați către SCT allogeneic dacă sunt eligibili, având în vedere potențialul său curativ (cancernetwork.com). Transplantul allogeneic cu condiționare de intensitate redusă poate fi luat în considerare chiar și la pacienții mai în vârstă, pe o bază caz-cu-caz. SCT autolog în a doua remisiune este în general mai puțin eficient, dar în cazuri selectate (recidivă chimosensibilă și fără donator), poate fi încercat pentru controlul bolii (jcancer.org).

Terapia CAR T-cell, care a revoluționat limfomul cu celule B, nu a devenit încă standard pentru limfoamele cu celule T.

Noi agenți țintiți:

- **Inhibitori PI3K:** Având în vedere activarea frecventă a căii PI3K/Akt/mTOR (mai ales în subtipul GATA3), inhibitorii PI3K sunt testați. Duvelisib (inhibitor oral PI3K- γ/δ) a arătat o ORR de ~50% (34% CR) într-un studiu de fază II (studiul PRIMO) pentru PTCL R/R (pmc.ncbi.nlm.nih.gov), cu o PFS mediană de ~6–8 luni (cancernetwork.com).
- **Modulatori epigenetici:** Dincolo de inhibitorii HDAC, apar noi medicamente epigenetice. Valemetostat, un inhibitor dublu EZH1/EZH2, a demonstrat eficacitate clinică semnificativă într-un studiu de fază II pentru PTCL R/R. ORR a fost de ~44% (14% CR) cu o durată mediană a răspunsului de ~12 luni (ascopost.com, ascopost.com), conducând la aprobarea sa în Japonia în 2022.
- **Checkpoint inhibitors:** Blocarea punctelor de control imunitare (inhibitori PD-1/PD-L1) a avut rezultate mixte în PTCL. Terapia cu inhibitori PD-1, în LCT-NOS poate provoca activarea excesivă a imunității (de exemplu, sindrom de hemofagocitoză) sau eliminarea celulelor T reglatoare, ducând la toxicități autoimune severe (cancernetwork.com, cancernetwork.com).

Astfel, inhibitorii punctelor de control nu sunt încă standard pentru PTCL și rămân experimentali, folosiți doar în studii sau cazuri izolate/compasionate use

Limfomul nodal folicular cu celulele T cu fenotip helper - subtipul angioimunoblastic (AITL)

Limfom nodal de celule T helper foliculare - tip angioimunoblastic, limfom nodal de celule T helper foliculare - tip folicular și limfom nodal de celule T helper foliculare, NOS fac parte din limfoamele de celule T cu fenotip TFH. Acestea împărtășesc o imunohistochimie similară (pozitivitate CD4 și expresie a cel puțin 2, de preferat 3, markeri foliculari ai celulelor T helper (cum ar fi PD-1, CD10, BCL6, CXCL13 și ICOS)) și mutații în RHOA și regulatori epigenetici precum TET2 și DNMT3A.

- Incidență: Contează pentru 15–20% din cazurile de PTCL și 1–2% din toate NHL.
- Demografie: Afectează în special adulții în vârstă (vârsta mediană: 60–65 ani).
- Distribuția pe gen: Predominanță ușoară la bărbați.
- Patogeneza: Legată strâns de fenotipul celulelor TFH, frecvent în mutațiile TET2, DNMT3A, și RHOA, și disfuncție imunitară asociată EBV. Boala este frecvent asociată cu un mediu imun disfuncțional, pozitivitate Epstein-Barr virus (EBV) în populațiile reactive de celule B, și hematopoieză clonală frecventă.
- Context Clinic: AITL este caracterizat prin activare sistemică imună, care contribuie la cursul clinic agresiv și asocierea frecventă cu fenomene autoimune.

Criterii diagnostice

Prezentare clinică și evoluție

Limfom T angioimunoblastic (AITL):

AITL este caracterizat prin simptome sistemice, inclusiv febră, transpirații nocturne, pierdere în greutate și hipergammaglobulinemie policlonală. Pacienții prezintă adesea limfadenopatie generalizată, hepatosplenomegalie și manifestări autoimune precum anemie hemolitică și trombocitopenie imună [125:6†Br J Haematol]. AITL derivă din celule helper foliculare T. Histopatologia arată infiltrat polimorfic, venule endoteliale înalte arborizante și expansiunea celulelor dendritice foliculare. Imunofenotipic, AITL exprimă CD10, BCL6, PD1, CXCL13 și ICOS. Mutațiile TET2, DNMT3A și IDH2 sunt comune.

Stadierea și Evaluarea Riscului

Fiecare subtip de limfom T sistemic este stadiat conform sistemului de stadializare Ann Arbor, cu modificări atunci când există implicare extranodală. Imagistica PET-CT este recomandată pentru o evaluare precisă a încărcăturii bolii.

Pentru stratificarea riscului:

- Limfomul T periferic (LCT-NOS): se utilizează Indexul Prognostic Internațional (IPI) și Indexul Prognostic pentru PTCL (PIT).
- Limfomul T angioimunoblastic (AITL): IPI este principalul instrument de stratificare a riscului.

Protocoalele de Tratament

Regimuri standard de chimioterapie:

Terapia de primă linie pentru AITL și alte limfoame nodale PTCL-TFH a urmat tradițional tratamentul altor limfoame agresive, centrat pe chimioterapia multiagent bazată pe antraciclina. Cel mai comun regim este CHOP (ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednison) sau combinațiile de tip CHOP (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). CHOP induce răspunsuri inițiale la majoritatea pacienților (rate de răspuns general ~70%, răspuns complet ~40%), dar remisiunile nu sunt adesea durabile, cu o supraviețuire fără eșec la 5 ani de ~13-20% în AITL (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Adăugarea etoposidei la CHOP (CHOEP) poate îmbunătăți modest supraviețuirea fără progresie la pacienții tineri și "fit" (pmc.ncbi.nlm.nih.gov), iar CHOEP este frecvent utilizat pentru pacienții ≤60 de ani, deși adaugă toxicitate la pacienții vârstnici. Regimurile intensificate sau cu doză mare nu au îmbunătățit clar rezultatele (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Brentuximab Vedotin + CHP:

Pentru pacienții ale căror tumori exprimă CD30, conjugatul anticorp-medicament brentuximab vedotin combinat cu CHP (CHOP fără vincristină) a devenit o opțiune importantă. Studiul de fază III ECHELON-2 a arătat că brentuximab+CHP a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea fără progresie și supraviețuirea globală comparativ cu CHOP în PTCL pozitiv pentru CD30 (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Acest beneficiu a fost cel mai pronunțat în limfomul anaplastic cu celule mari (ALCL), care exprimă universal CD30. În consecință, ghidurile NCCN recomandă brentuximab vedotin + CHP ca regim preferat de primă linie pentru ALCL (evidență de categorie 1) și îl consideră și pentru alte subtipuri PTCL pozitive pentru CD30 (de exemplu, unele AITL sau LCT-NOS, categorie 2A) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). În ECHELON-2, pacienții cu AITL (care au constituit un subset mai mic, 54 de pacienți) nu au beneficiat clar de adăugarea brentuximabului (raport de risc ~1,4, nesemnificativ) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Acest lucru se poate datora dimensiunii reduse a eșantionului sau expresiei mai scăzute a CD30 în AITL; cu toate acestea, în practică, brentuximab+CHP poate fi considerat în AITL dacă este prezentă o expresie semnificativă a CD30 (comună în ~46-80% din cazurile de AITL într-un anumit grad) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Regulatorii europeni au fost mai conservatori, aprobând brentuximab+CHP de primă linie în principal pentru ALCL, în timp ce eticheta FDA în SUA include alte PTCL pozitive pentru CD30, cum ar fi AITL (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Consolidarea timpurie cu transplant de celule stem:

Având în vedere ratele ridicate de recidivă, multe centre urmează transplantul autolog de celule stem (ASCT) în prima remisiune pentru AITL și alte PTCL dacă pacienții sunt “fit”. Această abordare se bazează pe date retrospective și de fază II care sugerează un control îmbunătățit al bolii pe termen lung, deși niciun studiu randomizat nu a demonstrat în mod clar un beneficiu general de supraviețuire (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Ghidurile variază oarecum (de exemplu, NCCN, ESMO) consideră ASCT în prima remisiune completă pentru majoritatea subtipurilor PTCL nodale, în special caracteristicii cu risc ridicat, în timp ce altele individualizează decizia (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). În AITL, consolidarea cu ASCT este adesea realizată când se obține o remisiune, dar biologia bolii a determinat investigarea transplantului allogeneic chiar mai devreme în cursul bolii.

Toate transplanturile allogeneice de SCT oferă un efect grea-*contra*-limfom care pare deosebit de eficient în AITL (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

O analiză mare a registrului a constatat că transplanturile allogeneice au conferit un risc de recidivă semnificativ mai mic în AITL comparativ cu transplantul auto (incidența recidivei la 3 ani ~0% vs 40%), în concordanță cu un efect imun anti-tumoral puternic (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Cu toate acestea, acest lucru a venit cu costul mortalității crescute fără recidivă (din cauza bolii grea-*contra*-gaza etc.), compensând câștigurile de supraviețuire (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Astfel, SCT allogenic inițial nu este standard, dar în cazurile recidivate sau foarte cu risc ridicat, este o strategie potențial curativă.

Managementul bolii în recidivă/refractară

Limfomul angioimunoblastic și limfoamele de tip TFH în recidivă sau refractare au un prognostic slab, cu supraviețuiri mediane adesea <1 an în cazurile refractare. Managementul depinde de terapiile anterioare, de aptitudinea pacientului și de opțiunile disponibile.

Chimioterapia de salvare și transplantul:

Pentru pacienții “fit” care nu au primit un transplant inițial, chimioterapia intensivă de salvare (cum ar fi ICE, DHAP, GDP sau regimurile bazate pe gemcitabină) este utilizată pentru a încerca reducerea citoreductivă și inducerea unei remisiuni [pmc.ncbi.nlm.nih.gov].

Dacă se obține o remisiune sau un răspuns bun, consolidarea cu terapie intensivă și transplant de celule stem autologe este o abordare comună pentru a doua linie. Această strategie este extrapolată din paradigmele limfomului agresiv cu celule B; totuși, sensibilitatea la chimioterapie în PTCL este mai scăzută, iar mulți pacienți nu ajung la transplant din cauza bolii refractare. Transplantul allogeneic în contextul de recidivă este adesea recomandat pentru AITL dacă există un donator adecvat, mai ales dacă boala este chimio-refractară sau de risc ridicat. După cum s-a menționat, allo-SCT poate eradica boala minimă reziduală prin efectul grea-*contra*-limfom, iar datele retrospective indică faptul că pacienții AITL

beneficiază în mod unic de acest efect ([pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)). Prin urmare, pentru AITL în recidivă, ghidurile sugerează frecvent continuarea cu allo-SCT dacă pacientul obține chiar și un răspuns parțial și poate tolera transplantul, având în vedere riscul ridicat de recidivă cu transplantul autolog singur ([pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)).

Agenti citostatici in monoterapie

- Mai multe medicamente au fost aprobate (în SUA și alte regiuni) specific pentru PTCL recidivat/refractor, inclusiv AITL:

Inhibitori HDAC:

Romidepsin și Belinostat sunt inhibitori ai histondeacetilazei aprobați pentru PTCL recidivat. Acești agenți epigenetici pot induce răspunsuri în aproximativ 25–29% dintre pacienți ca monoterapie, inclusiv remisiuni complete ocazionale durabile (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov). Studiul pivotal al Romidepsin a raportat un ORR ~25% și durata mediană a răspunsului ~17 luni în PTCL, cu o activitate mai ridicată notată în cazurile de AITL. (Notabil, romidepsin a fost temporar retras de pe piața din SUA în 2021 din cauza eșecurilor studiilor în combinație, dar rămâne un agent activ în practică și în alte regiuni ([pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)) Belinostat are, de asemenea, un ORR ~26%.

Antifolat (Pralatrexat):

Pralatrexat a fost primul agent nou aprobat pentru PTCL recidivat (pe baza studiului PROPEL). Este un inhibitor metabolic analog de folat care a arătat un ORR de ~29% (cu ~11% rată CR) în PTCL tratat intens ([pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)).

Brentuximab vedotin:

Pentru cazurile recidivate pozitive pentru CD30, brentuximab vedotin (monoterapie) este eficient, în special în ALCL (unde ORR ~86%). În AITL, răspunsurile sunt mai rare, dar pot să apară dacă tumora exprimă CD30. NCCN recomandă brentuximab ca agent preferat în PTCL recidivat cu orice expresie semnificativă a CD30 ([pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), [pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)).

Oral Azacitidine + CHOP (Olsen et al., 2020) – Studiu de fază II (20 pacienți, 81% subtip TFH) adăugând azacitidină orală (CC-486) ca agent de priming epigenetic la CHOP. Rezultate: ORR 75% (CR 75%) în total, și CR 88% în subgrupul TFH ([pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)). Supraviețuirea fără progresie la doi ani a fost ~69% la pacienții TFH, sugerând o îmbunătățire semnificativă față de rezultatele istorice ale CHOP.

Interesant, pacienții ale căror tumori aveau mutații TET2 au arătat o supraviețuire fără progresie semnificativ mai bună pe acest regim, în timp ce mutațiile DNMT3A au tendința să arate supraviețuiri fără progresie mai slabe

Alți agenți citotoxici/imunosupresori:

Terapiile mai vechi, ocazional utilizate off-label în PTCL recidivat/refractor, includ alemtuzumab (anticorp monoclonal anti-CD52) – care poate produce răspunsuri în AITL, dar cu risc mare de infecție –

și bendamustină, un agent chimioterapic care are activitate moderată în PTCL. Bendamustina (singur sau în combinație) a arătat un ORR ~50% în limfoamele T-cell recidivate în unele studii și este uneori utilizată ca terapie de salvare sau de punte. Combinațiile pe bază de gemcitabină și platină pot fi, de asemenea, utilizate dacă nu au fost administrate anterior, deși eficacitatea lor în AITL este limitată (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Aceste opțiuni citotoxice sunt în general considerate atunci când agenții țintiți sau studiile clinice nu sunt accesibile, sau ca punte către transplant.

Date fiind răspunsurile în general de scurtă durată la agenții standard în boala recidivată, înscrierea în studiile clinice este puternic recomandată la recidivă. În ultimii 5 ani, multiple studii au explorat noi medicamente în AITL/PTCL, iar unele combinații au arătat activitate promițătoare, în special adaptate subtipului TFH:

Combinarea agenților epigenetici: Construind pe activitatea inhibitorilor HDAC și pe frecvențele mutații în regulatori epigenetici (TET2, DNMT3A) în AITL, cercetătorii au combinat inhibitorii HDAC cu alte medicamente active. Un regim notabil este romidepsin + lenalidomidă. Un studiu de fază II al acestei combinații în PTCL recidivat a raportat un ORR de ~65% (CR ~26%), cu o activitate deosebit de ridicată în cazurile de AITL (ORR ~79%, CR 36%) (ashpublications.org). Acest lucru sugerează sinergie între inhibitorul HDAC și agentul imunomodulator lenalidomidă în limfoamele TFH. O altă abordare este combinarea agenților hipometilatori cu chimioterapia (citare necesară)

Inhibitorii punctelor de control (blocarea PD-1): medicamente precum pembrolizumab și nivolumab au produs doar rate de răspuns modeste și, în unele cazuri, hiperprogresie paradoxală

CAR T-celule și terapiile celulare: Strategiile studiate includ direcționarea antigenelor T-celulare care sunt restricționate la clonul malign. O abordare este CAR T-celule împotriva TRBC1 (T-cell receptor beta constant-1), (expansiunea CAR a fost limitată, iar remisiunile au fost de scurtă durată (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov)). O altă cale este utilizarea celulelor CAR-NK sau CAR T-celule allogeneice „de pe raft” pentru a evita utilizarea T-celulelor pacientului. CAR-uri împotriva CD30 pentru ALCL și alte limfoame T-celulare CD30⁺ au arătat unele răspunsuri în studii timpurii de asemenea (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Transplant allogeneic de celule stem: După cum s-a menționat, allo-SCT este o imunoterapie potențial curativă pentru AITL recidivat. Este adesea considerat pentru a doua remisiune sau chiar boala refractară primară dacă un donator este disponibil. Efectul grefă versus limfom este deosebit de notat în AITL, cu un studiu arătând nicio recidivă la pacienții cu AITL după allo-SCT (dar o mortalitate substanțială legată de transplant) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Practica actuală este să se urmărească allo-SCT în AITL recidivat pentru pacienții eligibili, mai ales dacă boala răspunde la terapia de salvare. Acest lucru este reflectat în ghiduri (de exemplu, recomandările Societății Europene pentru Transplant de Sânge și Măduvă) și în opinia expertă pentru PTCL cu risc scăzut.

Considerații Speciale în AITL

Întrucât AITL se prezintă adesea cu disfuncție imună și simptome precum erupție cutanată, artrită sau fenomene autoimune, îngrijirea de suport este esențială. Tumora poate arăta sensibilitate la corticosteroizi – pacienții uneori prezintă o îmbunătățire dramatică, dar temporară, cu steroizi. NCCN notează că, în special la pacienții fragili sau vârstnici care pot să nu tolereze chimioterapia imediată, un trial de corticosteroizi cu un singur agent poate fi utilizat pentru controlul simptomelor înainte de sau în locul chimioterapiei (www2.tri-kobe.org). Terapia pre-fază cu steroizi poate stabiliza pacienții (reducerea febrei, erupției cutanate, adenopatiei) și îmbunătăți starea de performanță înainte de tratamentul multi-agent. În cele din urmă, terapia definitivă pentru AITL necesită încă chimioterapie sistemică (și/sau medicamente din trialuri clinice), deoarece răspunsurile la steroizi de obicei nu sunt durabile.

Ghidurile standard de îngrijire actuale subliniază uniform înscrierea în trialuri clinice ori de câte ori este posibil, având în vedere rezultatele suboptime cu terapia standard. Atât ghidurile NCCN cât și ESMO listează trialul clinic ca o opțiune preferată pentru tratamentul de primă linie al PTCL, reflectând necesitatea unor abordări noi (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Monitorizarea disfuncției imune și a infecțiilor oportuniste este esențială. Verificarea încărcăturii virale CMV și EBV este importantă. Încărcăturile virale ridicate de EBV pot fi asociate cu proliferarea policlonală a celulelor B și, în unele cazuri, cu proliferări monoclonale de celule B stimulate de EBV.

Indici Prognostici

Indicele Prognostic Internațional (IPI), care include vârsta, starea de performanță, LDH, locurile extranodale și stadiul, este adesea ridicat la pacienții cu AITL (deoarece majoritatea se prezintă cu stadiu avansat și simptome sistemice) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). IPI poate stratifica rezultatele într-o anumită măsură, deși în AITL mulți pacienți se încadrează implicit în grupuri de risc ridicat

Indicele Prognostic pentru Limfoamele T-celulare (PIT) este un alt instrument (utilizând vârsta, starea de performanță, LDH, implicarea măduvei osoase). Cu toate acestea, modelele mai noi specifice AITL par să diferențieze mai bine riscul. De exemplu, un Scor Prognostic AITL a fost propus recent, incorporând vârsta, starea de performanță ECOG, β 2-microglobulina serică și proteina C-reactivă. Acest model a stratificat pacienții în risc scăzut, intermediar și ridicat, cu supraviețuire la 5 ani de aproximativ 63%, 54% și 21% respectiv (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Dat fiind că pacienții cu AITL cu celule tumorale EBV-pozitive (EBER⁺) au avut rezultate mai bune în unele cohorte, în timp ce EBV-negativitatea a fost adversă. Necesită validare

Markeri Moleculari

AITL este caracterizat printr-un profil mutațional distinct. Aproape toate cazurile au mutații în regulatori epigenetici (TET2 în aproximativ 80%, DNMT3A în 30–50%) și mutația RHOA G17V (60–70%).

Mutația RHOA este în esență un marker al limfomului de linie TFH și este diagnostică atunci când este prezentă cu histologia AITL. Interesant, mutațiile comune AITL pe cont propriu (TET2, RHOA, DNMT3A) nu au un impact clar asupra supraviețuirii – de exemplu, mutațiile RHOA și IDH2 nu au afectat semnificativ rezultatele în cadrul unei analize mari (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Biomarkeri Circulanți

Nivelurile ridicate de ADN EBV circulant la diagnostic au fost legate de PFS mai scurt în AITL (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Markeri de evaluare a răspunsului

PET/CT este standardul pentru evaluarea răspunsului. Studiile în AITL au arătat că un volum tumoral metabolic de bază ridicat și o reducere mai mică pe PET interimar (de exemplu, scorul Deauville ≥ 4 sau $<60\%$ scădere SUV după câteva cicluri) prezic rezultate inferioare (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Acest lucru este similar cu limfoamele agresive cu celule B, deși PET interimar nu este încă utilizat pentru a adapta terapia în PTCL.

Gestionarea hematopoezei clonale

Interesant, AITL apare adesea în contextul hematopoezei clonale legate de vârstă (clone hematopoietice TET2-mutante) care dau naștere atât celulelor T maligne cât și unei populații de celule B/T benigne dar mutate (ecancer.org). Această origine „duală a clonei hematopoietice” sugerează că eradicarea completă a bolii poate necesita țintirea ambelor compartimente. De exemplu, agenții hipometilanți ar putea suprima clona pre-malignă din măduva osoasă, nu doar limfomul.

Citations

Limfomul Anaplazic cu Celule Mari (ALCL)

Limfomul Anaplazic cu Celule Mari (ALCL) este un limfom T-cell non-Hodgkin agresiv, caracterizat prin expresia uniformă a CD30 pe celulele maligne (esmo.org). ALCL sistemic este împărțit în două subtipuri principale: ALK-pozitiv și ALK-negativ, definite prin prezența sau absența unei translocării implicând gena anaplastic lymphoma kinase (ALK) (cel mai adesea fuziunea NPM-ALK) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). ALK-pozitiv (ALK+) ALCL apare de obicei la copii și tineri adulți și are în general un prognostic mai bun decât boala ALK-negativă (ALK-) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). ALK-negativ ALCL afectează de obicei pacienții mai în vârstă și este mai eterogen din punct de vedere clinic, cu subgrupe moleculare distincte (de exemplu, tumori cu rearanjamente genice DUSP22 sau TP63)

(pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Toate cazurile sistemice de ALCL exprimă puternic CD30, care este o țintă terapeutică cheie.

Criterii de diagnostic

ALCL este împărțit în subtipuri ALK-pozitiv și ALK-negativ. Histopatologia relevă celule anaplastice mici până la medii sau mari, celulele prezintă un tipar de creștere coeziv, infiltrarea zonelor T interfoliculare și modele de infiltrare subcapsulare sau intrazinusoidale. Celulele neoplastice pot avea nucleu în formă de potcoavă / rinichi / embrion și sunt denumite celule mari "hallmark".

Imunohistochimic, ALCL este CD30+ și posibil CD4+, CD2+, CD5+, TIA1, granzimă B, perforină, CD45, CD45RO, CD61, CD25 (puternic), adesea negativ pentru CD3 (< 25%), CD43, cu cazurile ALK+ purtând t(2;5) fuziunea NPM-ALK de cele mai multe ori (au fost descriși alți parteneri de fuziune ai genei ALK).

Stadializare și evaluarea riscului

Fiecare subtip de limfom T-cell sistemic este stadializat conform sistemului de stadializare Ann Arbor, cu modificări atunci când este prezentă implicarea extranodală. Imagistica PET-CT este recomandată pentru evaluarea precisă a volumului bolii.

Pentru stratificarea riscului:

Limfomul anaplastic cu celule mari (ALCL): Prognosticul este determinat de pozitivitatea ALK (ALK+ are un prognostic mai bun) și scorul IPI.

Limfomul anaplastic cu celule mari (ALK+ ALCL)

ALK+ ALCL constituie aproximativ 5-7% din limfoamele T-cell la adulți (mai frecvent în limfomul pediatric NHL) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Pacienții sunt adesea tineri bărbați și se prezintă de obicei cu boală nodală în stadii avansate și simptome B (esmo.org, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). ALK pozitivitatea conferă un prognostic semnificativ mai bun comparativ cu alte limfoame T-cell periferice. Ratele de supraviețuire globală (OS) raportate la 5 ani variază între aproximativ 70-90% cu terapiile actuale (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Prognosticul favorabil în ALK+ ALCL se datorează parțial vârstei mai tinere și sensibilității la chimioterapie, deși caracteristicile de risc ridicat (de exemplu, IPI ≥ 3) indică încă rezultate mai slabe similare cu alte PTCL (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Notabil, statusul ALK+ este un marker prognostic pozitiv independent (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Celulele tumorale induc adesea un răspuns imun anti-ALK; pacienții care dezvoltă anticorpi anti-ALK cu titru înalt au un risc mai mic de recidivă (pmc.ncbi.nlm.nih.gov), reflectând imunogenicitatea proteinei de fuziune ALK.

Tratament

Terapia standard de primă linie pentru ALK+ ALCL a fost o chimioterapie combinată pe bază de antracicline, cum ar fi CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison). Aceasta induce rate ridicate de remisie completă (~80-90%) la pacienții ALK+, ducând adesea la remisii pe termen lung

(pmc.ncbi.nlm.nih.gov). La pacienții mai tineri (≤ 40 -60 ani), adăugarea etopozidului la CHOP (regim CHOEP) a demonstrat o supraviețuire fără evenimente îmbunătățită în ALK+ ALCL (3 ani EFS ~91% vs 57% cu CHOP într-un studiu) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov), deși un beneficiu clar de supraviețuire globală nu a fost demonstrat.

Progresul major recent în terapia de primă linie este încorporarea brentuximab vedotin (BV), un conjugat anticorp-medicament anti-CD30. Studiul de fază III ECHELON-2 a comparat BV + CHP (CHOP fără vineristină) cu CHOP în limfoamele T-cell CD30+ nou diagnosticate (inclusiv ALCL). BV+CHP a îmbunătățit semnificativ rezultatele, cu o supraviețuire fără progresie (PFS) la 5 ani de aproximativ 60% vs 48% pentru pacienții cu ALCL ($p=0.0009$) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Beneficiul a fost deosebit de pronunțat în subsetul ALK+ ALCL – într-un subgrup cu IPI ≥ 2 , PFS la 5 ani a fost de 87% cu BV-CHP vs 67% cu CHOP (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Pe baza acestor rezultate, BV-CHP este acum considerat un nou regim standard de primă linie pentru ALCL sistemic. Atât orientările NCCN cât și ESMO susțin BV-CHP ca terapie de primă linie preferată pentru ALK+ ALCL (și alte PTCL CD30+) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

CHOP sau CHOEP rămân opțiuni acceptabile când BV nu este disponibil, având în vedere rata lor istorică ridicată de vindecare în boala ALK+. Spre deosebire de majoritatea celorlalte subtipuri PTCL, transplantul autolog de celule stem (auto-SCT) în prima remisie nu este rutinier recomandat pentru ALK+ ALCL în practica actuală dacă se obține o remisie completă (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Remisiunile pe termen lung sunt comune numai cu chimioterapie, iar studiile nu au utilizat rutinar SCT în prima linie. Cu toate acestea, pacienții cu caracteristici de risc ridicat (de ex., IPI ridicat sau boală refractară) pot fi luați în considerare pentru transplant de la caz la caz.

Pacienți cu ALK+ ALCL recidivant / refractar (R / R): În ciuda prognosticului general favorabil, un subset de pacienți ALK+ va recidiva după terapia inițială. ALK+ ALCL recidivant este încă potențial curabil și rezultatele sunt mai bune pentru boala recidivantă (sensibilă la chimioterapie) decât pentru boala refractară primară (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Nu există un singur regim standard de salvare; cu toate acestea, strategiile comune includ:

Brentuximab vedotin (BV): BV în monoterapie este foarte eficient în ALCL recidivant. Studiul pivotal în ALCL sistemic a arătat o rată de răspuns obiectiv (ORR) de 86% (57% remisiune completă) (aacrjournals.org). BV este aprobat de FDA pentru ALCL R/R și este adesea utilizat fie singur, fie în combinație pentru a obține remisiune înainte de transplant. În mod notabil, dacă BV a fost administrat inițial (de exemplu BV-CHP), rolul său în salvare depinde de expunerea anterioară și durata remisiunii.

Chimioterapie $\pm$ SCT: Regimurile tradiționale de salvare pe bază de platină (ICE, DHAP, ESHAP etc.) pot induce a doua remisiuni. Orientările NCCN recomandă procedarea la terapie cu doze mari și autotransplant de celule stem (auto-SCT) pentru prima recidivă sensibilă la chimioterapie, în special pentru cei care nu au fost vindecați de terapia inițială. Auto-SCT în a doua remisiune poate produce remisiuni prelungite în ALK+ ALCL (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Pentru cazurile refractare sau cu a doua recidivă, SCT allogeneic poate fi luat în considerare, deoarece ALK+ ALCL este sensibil la chimioterapie

și pacienții mai tineri pot fi uneori vindecați cu un SCT allogeneic dacă alte măsuri eșuează (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Inhibitori de tirozină kinază ALK: Inhibiția țintită a ALK a transformat rezultatele în cancerul pulmonar cu rearanjamente ALK și este utilizată din ce în ce mai mult în ALK+ ALCL, în special în recidivă. Crizotinib, un inhibitor ALK de primă generație, a arătat rate de răspuns de ~50–90% în ALK+ ALCL recidivant în diverse studii (haematologica.org). Într-o serie franceză, inhibitorii ALK (adesea crizotinib) au obținut răspunsuri chiar și în recidivele SNC, deși crizotinibul are penetrare limitată în SNC (haematologica.org). Inhibitorii ALK de generație următoare (ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib) penetrează mai bine SNC și au demonstrat răspunsuri rapide și profunde la pacienții cu ALCL, inclusiv cei cu implicare SNC. Inhibitorii ALK pot produce remisiuni durabile; cu toate acestea, recidivele pot apărea când terapia este oprită, deci durata optimă a tratamentului este neclară. Crizotinibul este acum o parte standard a terapiei de salvare în multe protocoale pediatrice ALK+ ALCL (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

În termeni de imunoterapie, ALK+ ALCL prezintă adesea mecanisme de evaziune imună. Celulele tumorale exprimă puternic PD-L1 în majoritatea cazurilor (un studiu a constatat PD-L1 ~76% în ALK+ vs ~42% în ALK– ALCL) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov), sugerând sensibilitate potențială la blocarea punctelor de control PD-1/PD-L1. Experiența clinică timpurie cu inhibitori ai punctelor de control în limfoamele T-cell este mixtă. Un studiu de fază II al pembrolizumabului în PTCL recidivant (diverse subtipuri, inclusiv unele ALCL) a arătat o ORR de ~33%, dar PFS mediu ~3 luni (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Combinarea inhibitorilor PD-1 cu alte agenți activi (de exemplu BV sau chimioterapie) poate genera rezultate mai bune și este explorată (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Terapia suportivă și Monitorizarea

Prin definiție, pozitivitatea ALK este markerul prognostic cheie în ALCL, conferind un avantaj de supraviețuire (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). În cadrul ALK+ ALCL, factori suplimentari ajută la stratificarea riscului pacienților. Indexul Prognostic Internațional (IPI), care include vârsta și LDH, este încă aplicabil – pacienții ALK+ cu IPI ridicat (de exemplu, ≥ 3) au PFS/OS considerabil mai reduse la 5 ani (în jur de 20–50%) și pot beneficia de studii clinice sau terapie de consolidare (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). În ALK+ ALCL pediatric, monitorizarea cantitativă a transcriptelor NPM-ALK în sânge sau măduva osoasă este un instrument puternic: prezența MDD la diagnostic și persistența bolii minime reziduale după ciclurile inițiale prevestesc un risc ridicat de recidivă (esmo.org). Acest lucru a condus la algoritmi pediatrici adaptați la risc, unde pacienții MDD-pozitivi pot primi terapie augmentată sau nouă. Markerii de imunogenitate, cum ar fi titrurile de anticorpi anti-ALK, corelează de asemenea cu rezultatul – pacienții care dezvoltă anticorpi ALK au rate de recidivă mai mici, sugerează că sistemul imunitar al gazdei contribuie la controlul bolii (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Aceste perspective indică abordări personalizate de tratament: de exemplu, intensificarea terapiei sau adăugarea de agenți țintiți pentru pacienții ALK+ care sunt MDD-pozitivi (risc ridicat), versus posibilitatea scurtării terapiei la cei care sunt MRD-negativi și au un răspuns imunitar robust. În timp ce astfel de strategii nu sunt încă standard în rândul adulților, acestea sunt studiate activ. Pe un nivel molecular, ALK+ ALCL are de obicei activare JAK/STAT3 (determinat de

kinaza ALK) și adesea supraexprima PD-L1(pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Acest lucru oferă rațiunea pentru terapii țintite (inhibitori ALK sau JAK) și imunoterapie (blocarea punctelor de control) adaptate biologiei tumorale.

Limfomul anaplastic cu celule mari ALK negativ (ALK-ALCL)

ALK-negativ ALCL este definită de absența rearanjamentelor genei ALK; în rest, are morfologie similară (celule caracteristice) și aceeași expresie uniformă CD30 ca ALK+ ALCL(pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Boala ALK- afectează de obicei pacienții în vârstă de 40–60 de ani (mai în vârstă decât cazurile ALK+) și poate prezenta limfadenopatie generalizată și simptome sistemice. Prognostic, ALK- ALCL este intermediar – rezultatele sunt mai slabe decât ALK+ ALCL, dar mai bune decât cele mai multe alte PTCL nodal, în special atunci când este diagnosticat corespunzător. Serii istorice au arătat OS la 5 ani în jur de 40–50% pentru ALK- ALCL tratați cu chimioterapie cu antraciclina (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Cu toate acestea, ALK- ALCL este heterogenă la nivel molecular. Aproximativ 20–30% din cazuri au o translocare implicând DUSP22 (pe 6p25.3, adesea t(6;7)(p25.3;q32.3)), și ~5–8% au rearanjamente ale TP63(pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Aceste subseturi genetice au rezultate marcant diferite. ALK- ALCL cu rearanjament DUSP22-IRF4 tinde să se comporte indolent, cu OS raportat la 5 ani ~80–90% – similar cu ALK+ ALCL(pmc.ncbi.nlm.nih.gov). În contrast, ALK- ALCL cu un rearanjament TP63 este foarte agresiv; într-un cohort toți acești pacienți au murit în decurs de 2 ani, în ciuda terapiei standard(pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Majoritatea cazurilor ALK- ALCL sunt „triplu-negative” (fără anomalii ALK, DUSP22, sau TP63) și au un prognostic intermediar (OS la 5 ani ~30–40%) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). În afară de genetică, alți factori prognostici includ IPI și biologia tumorii. Este de remarcat faptul că ALK- ALCL cu rearanjament DUSP22 adesea nu are activare STAT3 și expresie PD-L1 (în contrast cu cazurile ALK+), și prezintă trăsături imunogenetice (CD58 înalt, MHC II) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Acest lucru ar putea explica parțial rezultatele mai bune în acel subset. Clasificarea OMS din 2016 (actualizată în 2022) recunoaște ALK- ALCL ca o entitate distinctă și subliniază semnificația markerilor DUSP22 și TP63, dar toate cazurile ALK- sunt încă considerate într-o singură categorie clinică pentru tratament(pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Tratament

Abordarea terapiei inițiale pentru ALK- ALCL este similară cu cea pentru alte limfoame T-cell agresive, cu accent suplimentar pe țintirea CD30 datorită expresiei universale a CD30. Chimioterapia bazată pe antraciclina este coloana vertebrală: CHOP pentru 6 cicluri a fost regimul convențional, inducând rate ridicate de răspuns, dar cu recidive frecvente(ashpublications.org, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Rezultatele cu CHOP singur au fost suboptimale în ALK- ALCL, ceea ce a determinat explorarea regimurilor intensificate și adjunctelor. Adăugarea etopozidului (CHOEP) este adesea utilizată la pacienții ≤60 de ani; unele studii sugerează că CHOEP poate îmbunătăți supraviețuirea în ALK- ALCL mai tânăr, dar dovezile sunt mai puțin clare decât în boala ALK+ (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Cel mai semnificativ avans este din nou brentuximab vedotin. În studiul ECHELON-2, 70% dintre pacienții cu ALCL sistemic înscriși au fost

ALK-negativi; analiza subgrupului a arătat că BV-CHP a îmbunătățit PFS la 5 ani în ALK– ALCL (49% vs 39% cu CHOP) și OS la 5 ani (61% vs 52%), deși ambele brațe aveau loc pentru îmbunătățire (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Pe baza ECHELON-2, BV-CHP este recomandat ca terapie de primă linie pentru toți pacienții cu ALCL sistemic (ALK+ și ALK–) de către NCCN, ESMO și alte comisii de experți (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). De fapt, ALCL este unul dintre subtipurile PTCL pentru care există acum un consens privind un regim optim (BV-CHP), în timp ce pentru alte subtipuri strategia de primă linie rămâne variabilă (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). În centrele care nu pot utiliza BV (ex. din cauza costului sau disponibilității), CHOP/CHOEP rămâne un standard acceptabil, dar pacienții trebuie monitorizați atent pentru răspuns.

O diferență cheie în gestionarea ALK– ALCL este utilizarea transplantului de celule stem consolidativ. Având în vedere riscul relativ ridicat de recidivă, mulți experți și ghiduri recomandă consolidarea cu un SCT autolog în prima remisiune completă pentru pacienții ALK– ALCL care sunt “fit” pentru transplant (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Scopul este de a îmbunătăți controlul pe termen lung al bolii, deși niciun studiu randomizat nu a fost efectuat specific în ALK– ALCL. Ghidurile NCCN și ESMO sugerează considerarea auto-SCT inițial pentru majoritatea subtipurilor nodale PTCL (inclusiv ALK– ALCL) care obțin remisiune (pmc.ncbi.nlm.nih.gov), mai ales dacă au caracteristici de risc ridicat. În practică, dacă un pacient ALK– ALCL obține o remisiune cu terapia de inducție, multe centre vor proceda la auto-SCT pentru a potențial augmenta ratele de vindecare (cu excepția cazului în care pacientul are un profil prognostic excelent, ex. DUSP22+ și IPI scăzut, unde unii clinicieni pot alege să observe). Această abordare diferă de ALK+ ALCL, unde SCT inițial este de obicei omis datorită istoricului natural favorabil (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Astfel, pentru ALK– ALCL standardul de îngrijire ar putea fi rezumat ca: BV-CHP ×6 cicluri (sau CHOP/CHOEP) → reevaluare; dacă în CR, consolidare cu auto-SCT pentru pacienții eligibili (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Pacienții care nu sunt candidați pentru transplant sunt de obicei observați dacă sunt în CR, sau considerați pentru menținere/studiu clinic dacă este disponibil (deși nu există terapie de menținere standard). Trebuie menționat că beneficiul auto-SCT în ALK– ALCL este dedus din date retrospective și studii mai ample PTCL – în absența dovezilor randomizate, practicile variază internațional

Tratamentul R/R ALK– ALCL

ALK– ALCLrecazut/refractor: Recidiva apare la o fracțiune semnificativă de pacienți cu ALK– ALCL (în special cei fără rearanjamente DUSP22). Managementul R/R ALK– ALCL urmează principii generale ale limfomului recidivat, cu adaptări pentru biologia celulelor T:

Brentuximab Vedotin: Dacă nu a fost utilizat ca parte a terapiei inițiale, BV este o piatră de temelie în ALCL recidivat. ALK– ALCL răspunde la BV la fel de bine ca și boala ALK+. În studiul pivot al BV pentru R/R ALCL, deși majoritatea pacienților erau ALK+, mecanismul medicamentului este independent de ALK și ORR în cazurile ALK– a fost similar de mare (o serie separată a arătat ORR ~83% în ALK– ALCL) (aacrjournals.org, haematologica.org). BV poate produce remisiuni rapide chiar și la pacienți chimiorefractari și este adesea utilizat ca monoterapie în linia a doua. Dacă un pacient recidivează după un regim care conține BV, re-tratarea cu BV este mai puțin eficientă, astfel încât se urmăresc alte opțiuni.

Chimioterapie de salvare convențională ± SCT: Pentru pacienți eligibili pentru transplant care nu au făcut auto-SCT inițial (sau care recidivează după auto-SCT), un regim de chimioterapie combinată poate fi utilizat pentru a re-induce remisiunea. Regimurile comune împrumutate din limfomul B-cell includ ICE (ifosfamidă, carboplatină, etoposid), DHAP, GDP (gemcitabină, cisplatină, dexametazonă) sau chiar regimuri specifice celulelor T bazate pe gemcitabină (cum ar fi GDP plus pralatrexat în studii). Acestea nu au studii specifice ALCL, dar răspunsurile pot fi obținute la un subset de pacienți (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Pacienții care obțin o a doua remisiune sunt de obicei duși la SCT allogeneic dacă există un donator adecvat, având în vedere potențialul curativ al efectelor imune allogeneice în limfomul celulelor T. De fapt, în afara ALCL, SCT allogeneic este adesea preferat în PTCL recidivat datorită riscului mai mare de recidivă după auto-SCT (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). În ALCL, auto-SCT poate fi uneori eficient în prima recidivă dacă nu este făcut anterior (pmc.ncbi.nlm.nih.gov), dar SCT allogeneic este adesea recomandat pentru boală refractară sau recidivată multiplă, în special pentru pacienții ALK- care au prognostic mai slab. Analizele Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) indică supraviețuirea pe termen lung la un subset de pacienți cu PTCL recidivat după SCT allogeneic, susținând această abordare (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Inhibitori HDAC și Alte Agenți Aprobate: Trei medicamente au fost aprobate în SUA pentru PTCL R/R pe baza studiilor cu braț unic: pralatrexat (un antifolat), romidepsin și belinostat (ambii inhibitori HDAC). Acestea sunt opțiuni viabile pentru ALK- ALCL recidivat, în special dacă pacientul nu poate tolera chimioterapia intensivă sau ca punte către transplant. Totuși, eficacitatea lor este modestă – ratele de răspuns sunt în jur de 25–30%, în mare parte răspunsuri parțiale și PFS mediu este doar ~3–4 luni (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). De exemplu, monoterapia cu romidepsin a produs ORR 25% (CR 15%) și PFS mediu ~3 luni în PTCL recidivat (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Belinostat este similar (ORR ~26%), și pralatrexat ORR ~29% în studiul său. Acești agenți pot oferi remisii semnificative la un număr mic de pacienți ALCL și uneori răspunsuri foarte durabile în cazuri rare, dar sunt în general considerați opțiuni de linia a doua sau a treia atunci când terapiile mai eficiente (BV, transplant, studii) nu sunt disponibile sau adecvate (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Notabil, datorită rezultatelor negative într-un studiu de combinație de linia întâi (Ro-CHOP) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov), indicația PTCL a romidepsinului a fost retrasă în SUA, dar este încă utilizată în alte părți și în practica clinică pentru boala R/R.

Inhibitori de puncte de control

După cum s-a menționat, ALK- ALCL deseori exprimă PD-L1 (deși la rate mai mici decât ALK+). Nu există nicio imunoterapie aprobată pentru ALCL, dar pembrolizumab sau nivolumab au fost încercate off-label sau în studii clinice. Au fost observate răspunsuri, inclusiv unele remisii complete, dar activitatea globală pare limitată atunci când sunt utilizate singure (mulți pacienți progresează rapid) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Blocarea punctelor de control ar putea fi mai eficientă în combinație (de exemplu, BV + nivolumab a arătat eficacitate sinergică în limfomul Hodgkin; o abordare similară ar putea fi considerată în ALCL). În acest moment, inhibitorii de puncte de control imun sunt experimentali în ALK- ALCL – utilizați doar în studii clinice sau în contexte de utilizare compasională după epuizarea opțiunilor standard.

Terapii experimentale

Pacienții cu ALK–ALCL recidivat, în special cei cu biologie de risc ridicat (ex. rearanjament TP63) sau recidive multiple, sunt candidați pentru studii clinice. Numeroși agenți noi sunt în dezvoltare. Exemple includ: inhibitori PI3K precum duvelisib (care într-un studiu de fază II a arătat un ORR ~50% în ALCL, deși PFS mediană de ~4 luni), inhibitori EZH2 (dacă celulele ALCL prezintă dependență epigenetică), inhibitori ai căii JAK/STAT (deoarece ALCL are deseori activare STAT3, în special cazurile ALK+ și TP63+). Studiile de fază incipientă evaluează, de asemenea, anticorpi bispecfici (de ex. CD30xCD16 bispecific AFM13, care a arătat activitate în limfoamele CD30+) și conjugate de anticorpi și medicamente de nouă generație (de ex. camidanlumab tesirine, un ADC anti-CD25, testat în PTCL). Un alt domeniu promițător este terapia epigenetică combinată: de exemplu, un studiu de fază II al 5-azacitidine + romidepsin în PTCL recidivat (multe cazuri de AITL) a sugerat eficacitate îmbunătățită față de romidepsin singur (pmc.ncbi.nlm.nih.gov), și un studiu în desfășurare compară azacitidina orală vs alegerea investigatorului în PTCL (care ar putea informa tratamentul viitor ALCL) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). În final, terapia cu celule CAR T care vizează CD30 este investigată activ pentru ALK–ALCL; după cum s-a menționat, rezultatele până acum sunt mixte, dar rafinamentele (cum ar fi CAR complet uman anti-CD30, domenii costimulatoare diferite) ar putea îmbunătăți rezultatele (cancer.gov). În rezumat, ALK–ALCL recidivat este un domeniu de nevoie neacoperită unde agenții noi sunt studiați – ideal, astfel de pacienți ar trebui să fie înscrși în studii clinice ori de câte ori este posibil.

Limfomul cu celule T asociat cu enteropatia (EATL)

Pacienții cu EATL se prezintă de obicei cu simptome gastrointestinale, inclusiv dureri abdominale, diaree și pierdere în greutate.

Perforația intestinală este o complicație frecventă la diagnostic, ceea ce duce de multe ori la intervenții chirurgicale în urgență. chirurgicală.

EATL este asociat cu boala celiacă și sensibilitatea la gluten. Histopatologia arată infiltrarea transmurală a intestinului. Imunohistochimic, EATL exprimă CD3, CD7, CD103 și markeri citotoxici.

Protocoale de tratament

EATL (Tipul I și Tipul II (variante monomorfe)) – Inducție și Consolidare

Abordare Multimodală: Având în vedere propensitatea pentru perforația intestinală și malnutriția în EATL, managementul inițial implică adesea rezecția chirurgicală a leziunilor voluminoase pentru a preveni sau trata complicațiile (acest lucru oferă și țesut diagnostic). Chirurgia este de obicei urmată de chimioterapie combinată și consolidare cu transplant de celule stem. Regimurile standard de inducție sunt bazate pe antraciclina. Pentru pacienții fit, multe centre folosesc CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison) sau CHOEP (CHOP plus etoposid) ca tratament de primă linie. Totuși, rezultatele cu terapia de tip CHOP au rezultate inferioare, cu rate ridicate de recidivă și supraviețuire la 5 ani sub 10% pentru pacienții EATL tratați convențional.

Chimioterapie Intensificată

Din cauza naturii chemo-refractare a EATL, mai multe protocoale au adoptat regimuri mai intensive. O abordare notabilă este combinația secvențială de CHOP urmată de IVE/MTX (ifosamidă, etoposid, epirubicină alternând cu metotrexat cu doză intermediară) chimioterapie, culminând cu transplant autolog de celule stem (ASCT). Într-o serie prospectivă, acest regim intensificat a generat o supraviețuire semnificativ mai bună decât terapia CHOP istorică: supraviețuire fără progresie la 5 ani ~52% și supraviețuire globală ~60%, față de mediana OS de ~7 luni cu CHOP. Aceste rezultate au stabilit fezabilitatea terapiei cu doză mare cu ASCT în EATL de primă linie, conducând la adoptarea acesteia în multe centre. Practica actuală (și ghidurile NCCN/ESMO) recomandă, prin urmare, chimioterapie de inducție urmată de consolidare cu ASCT în prima remisie completă pentru EATL, ori de câte ori este posibil. Pacienții care obțin o remisiune și urmează transplantul inițial au rezultate mult îmbunătățite; de exemplu, un studiu multicentric recent a observat că auto-HCT de primă linie a fost asociat cu supraviețuire prelungită în EATL și MEITL. Ratele de supraviețuire la 5 ani acum variază până la 50–60% la pacienții transplantați, deși rezultatele bazate pe populație rămân mai aproape de 20% datorită eșecurilor de tratament și recidivelor.

EITL/MEITL recazut/refractor (R/R)

EATL/MEITL – R/R: În cazul în care un pacient cu limfom T celular intestinal recidivează după terapia inițială, se poate încerca chimioterapia sistemică de salvare. Se folosesc regimuri adaptate din protocoalele agresive de limfom, cum ar fi ICE (ifosamidă, carboplatină, etoposide) sau combinații pe bază de platină, cum ar fi DHAP (dexametazonă, citozin-arabinozid, cisplatin)

(cancer.gov). Chimioterapia pe bază de gemcitabină (de exemplu, GemOx sau GDP) a arătat, de asemenea, activitate în PTCL și poate fi luată în considerare

(cancer.gov). Nu există un regim specific de salvare pentru EATL; alegerea depinde de starea fizică a pacientului și de tratamentele anterioare. Dacă nu s-a făcut inițial, terapia cu doze mari cu transplant este un obiectiv – multe centre recomandă ca pacientul cu EATL recidivat să urmeze allo-SCT dacă se poate obține o a doua remisiune, deoarece vindecarea doar cu chimioterapie este puțin probabilă. Transplantul allogenetic în PTCL recidivat oferă o șansă de remisiune durabilă prin efectul GVL (și este adesea preferat în detrimentul unui al doilea autograft), în special pentru boala chimio-refractară

(pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). De exemplu, datele din registrul european asupra allo-SCT în HLCT (limfom T celular agresiv analog) au raportat o supraviețuire fără progresie la 3 ani de ~48% post-transplant

(pmc.ncbi.nlm.nih.gov) – o îmbunătățire notabilă în comparație cu rezultatele non-transplant. Astfel, în EATL recidivat, o strategie este chimioterapia de salvare → allo-SCT dacă se obține un răspuns și pacientul este apt pentru transplant.

Îngrijire Suportivă

Este important să se abordeze boala celiacă subiacentă în Tipul I EATL. Se recomandă o dietă strictă fără gluten (atât pentru a stabiliza enteropatia, cât și pentru a îmbunătăți starea nutrițională), deși limfomul necesită de obicei terapie oncologică urgentă. Pacienții necesită adesea suport nutrițional (TPN) în timpul tratamentului din cauza malabsorbției și toxicității gastrointestinale legate de terapie. Monitorizarea atentă pentru sângerare GI, perforație și sepsis este necesară în timpul chimioterapiei. Dacă un pacient în vârstă sau fragil nu poate tolera terapia intensivă, chimioterapia paliativă (sau chiar debulking chirurgical singur) poate fi utilizată, dar rezultatele sunt slabe în acest context.

Extranodal NK/T-cell Lymphoma (ENKTL)

Linfomul extranodal NK/T celule (ENKTL) este un tip rar și agresiv de limfom non-Hodgkin de origine NK-celulă sau T-celulă, asociat aproape universal cu infecția cu virusul Epstein-Barr (EBV) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Clinic, ENKTL este clasificat în tipul nazal (de obicei localizat în cavitatea nazală și tractul aerodigestiv superior), extranasal non-nazal (care implică locuri precum pielea, tractul gastrointestinal, testiculele etc.) și o formă leucemică diseminată (leucemie NK-celule agresivă) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). În ciuda acestei heterogenități, toate variantele împărtășesc aceeași patobiologie comună (EBV-driven, comportament angioinvasiv) și sunt tratate cu principii similare odată ce boala este avansată sau diseminată (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). O caracteristică distinctivă a celulelor ENKTL este rezistența multidrog din cauza expresiei P-glicoproteinei (MDR1), ceea ce face ca regimurile de antracicline CIP să fie ineficiente (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Prin urmare, terapia modernă s-a îndreptat către regimuri