

Új terápiás lehetőségek a perifériás T-sejtes non-Hodgkin lymphomák kezelésében

Bruce D. Cheson

Georgetown University Hospital, Washington, District of Columbia, USA

Levelezési cím: Bruce D. Cheson, MD, Georgetown University Hospital, 3800 Reservoir Road, N.W., Washington, DC 20007, USA

e-mail: bdc4@georgetown.edu

Current Opinion in Hematology
2009, 16:299–305

© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Célkitűzés

A közlemény szerzője a kipróbálás alatt álló új szerekről készített összefoglalót a perifériás T-sejtes lymphomák kezelése tekintetében.

Újabb eredmények

Ebben a betegcsoportban a kipróbálás alatt álló szerek közé tartoznak a hiszton-deacetiláz-inhibitorok (például romidepsin, vorinostat, illetve balinostat), a purinanalógok és a purinanyagcserét befolyásoló egyéb szerek (például forodesin), az immunmoduláló szerek, a proapoptotikus kis molekulák (például oblimersen, obatoclox és gossypol), a folsav-antagonisták (például pralatrexát), a proteaszóma-inhibitorok (például bortezomib), a T-sejt-antigének (például CD30 illetve CD52) ellen irányuló monoklonális antitestek és az immuntoxinok (például denileukin diftiox).

Összegzés

A terápia kimenetelének javítása érdekében az említett szerek megfelelő kombinációinak kifejlesztése szükséges klinikai vizsgálatok kivitelezésével.

Kulcsszavak

Forodesin, hiszton-deacetiláz-inhibitorok, monoklonális antitestek, perifériás T-sejtes lymphoma, pralatrexát

Bevezetés

A T-sejtes non-Hodgkin lymphomák (T-NHL) heterogén betegcsoportot képviselnek biológiai és genetikai szempontból, a klinikai megjelenést, a terápiás választ és a kimenetelt illetően [1••].

A kiérett T-, illetve natural killer (NK, természetes ölüsejt) sejt daganatok az alábbi módon osztályozhatók:

- (1) T-sejtes prolymphocytás leukaemia
- (2) T-sejtes nagy granuláris lymphocytás lymphoma
- (3) NK-sejtes krónikus lymphoproliferatív betegségek
- (4) agresszív NK-sejtes leukaemia
- (5) Epstein–Barr-vírus (EBV) pozitív, gyermekkori T-sejtes lymphoproliferatív betegségek
- (6) felnőttkori T-sejtes leukaemia/lymphoma
- (7) extranodális NK/T-sejtes lymphoma (NKTCL), nasalis típus
- (8) enteropathiával társuló T-sejtes lymphoma (TCL)
- (9) hepatosplenicus TCL
- (10) szubkután panniculitisszerű TCL
- (11) mycosis fungoides
- (12) Sézary-szindróma
- (13) primer cutan CD30+ T-sejtes lymphoproliferatív betegségek
- (14) primer cutan gamma-delta TCL-ek

- (15) perifériás TCL, más módon nem besorolható (peripheral TCL, not otherwise specified – PTCL-NOS)
- (16) angioimmunoblastos TCL
- (17) anaplasticus nagysejtes lymphoma (ALCL), anaplasticus lymphoma kináz (ALK) pozitív
- (18) ALCL-, ALK-negatív

A különböző altípusok gyakorisága az egyes földrajzi régiók szerint változik (1. ábra) [2]. Észak-Amerikában felnőttkorban a T-sejtes non-Hodgkin lymphomák a lymphomák 15%-át képviselik, ugyanakkor a keleti féltekén ez az arány magasabb [2].

Észak-Amerikában és Európában a PTCL-NOS a leggyakoribb altípus, míg Japánban és más ázsiai országokban leginkább az NKTCL és a felnőttkori T-sejtes leukaemia/lymphoma fordul elő (adult T-cell leukemia/lymphoma – ATLL) formájában.

Stádiumról stádiumra haladva, a T-sejtes non-Hodgkin lymphomák kimenetele kedvezőtlenebb, mint a B-sejtes non-Hodgkin lymphomáké, kivételt csak az ALK-pozitív ALCL jelent [3]. Míg a B-NHL terápiajában – a monoklonális antitesteken (mAb) alapuló kezeléseknél köszönhetően – jelentős előrelépés történt, addig a TCL-ben szenvedő betegek kórjelétét nem sikerült javítani. A prognózis a szövettantól függően igen változó, míg az ALK-pozitív ALCL esetében az 5 éves túlélés 70%, az ALK-negatív ALCL-nél már csak 49%, PTCL-NOS, angioimmunoblastos és NKTCL esetében 32%, és ATLL-ben szenvedő betegeknél mindössze 14%. Az intenzív

kombinált kemoterápiás kombinációk alkalmazása ellenére gyakoriak a visszaesések (relapszus), és csak kevés hatékony mentő (salvage) terápiás lehetőséggel rendelkezünk. Következésképp a betegcsoport túlélésének javítása érdekében új, hatékony szerekre van szükség.

Új szerek a T-sejtes non-Hodgkin lymphomák kezelésében

A közelmúltban számos, különböző osztályba sorolható gyógyszert próbáltak ki a T-NHL kezelésében.

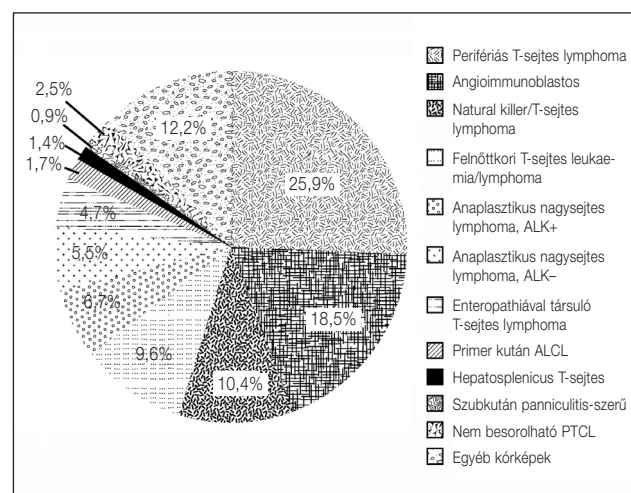
Az új szerek az alábbi módon csoportosíthatók:

- (1) purinanalógok/anyagcsere-mechanizmus inhibitorai
 - a. gemcitabin
 - b. forodesin
- (2) egyéb kemoterápiás szerek
 - a. bendamustin
- (3) hiszton-deacetiláz- (HDAC-) inhibitorok
 - a. depsipeptid (romidepsin)
 - b. vorinostat
 - c. panabinostat
 - d. balinostat
- (4) folsav-antagonisták
 - a. pralatrexát (PDX)
- (5) proteozóma-inhibitorok
 - a. bortezomib
- (6) a rapamycin emlős célmolekuláinak (mammalian target of rapamycin, mTOR) inhibitorai
 - a. temsirolimus
 - b. everolimus
- (7) pro-apoptotikus szerek
 - a. oblimersen
 - b. obatoclax
 - c. AT-101
 - d. ABT-263
- (8) immunmoduláló szerek
 - a. lenalidomid
- (9) monoklonális antitestek
 - a. alemtuzumab
 - b. SGN-30
 - c. zanolimumab
 - d. siplizumab
- (10) immuntoxinok/immunkonjugátumok
 - a. denileukin diftotox
 - b. SGN-35
 - c. daclizumab

Purinanalógok

A purinanalógok, mint például a fludarabin, a cladribin és a pentostatin hatékonyak bizonyultak TCL-ben, azonban a terápiás válasz csak rövid ideig tartott. A purinanyagcserét befolyásoló újabb purinanalógok kipróbálása jelenleg is folyamatban van. Zinzani és munkatársai [4] 44 kután TCL-ben (CTCL), illetve csak a bőrt érintő PTCL-ben szenvedő beteg-

1. ábra. T-sejtes, non-Hodgkin lymphomás betegek konszenzuson alapuló diagnózisainak megoszlása (n=1315)



A [2] hivatkozásból átvéve, engedéllyel

nél alkalmaztak gemcitabin-kezelést, és 11,5%-ban teljes remissziót, 59%-ban részleges terápiás választ (PR) figyeltek meg. A teljes, illetve a parciális remisszió fennállás hosszának középértéke 15, illetve 10 hónap volt. A szer elfogadottá vált relapszusban levő, illetve kezeletlen betegek kemoterápiás kombinációi részeként.

A 9- β -D-arabinofuranozilguanin (ara-G) szolubilis előalakja (prodrug), a nelarabin szelektív citotoxicitást mutat a T-sejtek iránt, és hatékonyak bizonyult gyermek- és felnőttkori T-sejtes akut lymphoid leukaemiában (T-ALL); ugyanakkor a szer hatása felnőttkori PTCL-ben és CTCL-ben csak korlátozott, és igen jelentős a neurotoxicitása is [6,7].

A forodesin purin nukleotid foszforiláz (PNP) átmeneti formájának inhibitora, amely lassan válik le a PNP-ről. A veleszületett PNP-hiányban szenvedő gyermekekre súlyos immundefektus jellemző, amellyel emelkedett plazma-dezoxiguanozin és intracelluláris 2'-dezoxiguanozin 5'-trifoszfát (dGTP) szint jár együtt. A PNP-hiány következtében a keringő T-lymphocyták száma igen alacsony, a keringő B-sejtek viszont alacsony-normál számban vannak jelen. A PNP enzim gátlása apoptózist és gátolt lymphocytaproliferációt eredményez. A forodesin *in vitro* hatékonyak bizonyult krónikus lymphoid leukaemiában (CLL), NHL-ben, T-ALL-ben és B-sejtes akut lymphoid leukaemiában (B-ALL), továbbá szinergista hatást fejt ki számos lymphoma elleni szerrel együtt [8,9]. Orális forodesinnel is mértek aktivitást T-NHL-ben szenvedő betegeknél [10–13]. Furman és munkatársai [12] 34 T-ALL-ben szenvedő beteget kezeltek, és 32,4%-os válaszadási arányt mértek, amelyből 20,6% teljes remisszió volt; egy beteg csaknem egy évig maradt teljes remisszióban. Duvic és munkatársai [14] 36 relapszusban levő, illetve refrakter CTCL-es beteget kezeltek forodesinnel, az összesített válaszarány a Sézary-szindrómás betegekkkel együtt is 39%-os volt.

18 Lymphomák

A dezoxiadenozin-analógok csoportjába tartozó clofarabin a deaminációval és a foszforolízissel szembeni fokozott rezisztenciájának köszönhetően stabilabb, mint a fludarabin vagy a cladribin. Ezenfelül a clofarabin nagyobb affinitással rendelkezik a dezoxicitidin kináz iránt, trifoszfát formájában hosszabb ideig marad a leukaemiás sejtekben, és hatékonyan gátolja a DNS-szintézist és a ribonukleotid redukciót. A clofarabint az FDA (US Food and Drug Administration) törzkönyvezte a gyermekkori relapszusban levő/refrakter ALL kezelésére. A szer hatékonynak tűnik akut myeloid leukaemiában szenvedő felnőttek kezelésében is [15]. Horvitz és munkatársai [16] egy I/II. fázisú vizsgálat előzetes eredményeiről számoltak be PTCL-ben szenvedő betegeknek. A betegeket napi 4 mg/m²-es kezdő dózissal 3 egymást követő napon keresztül kezelték, majd 3 hetente ismételték a kezelést. Az első 11 betegnél egy esetben részleges remissziót, egy másikban pedig több mint 9 hónapig tartó teljes remissziót figyeltek meg.

Hiszton-deacetyláz-inhibitorok

A hiszton-deacetylázok (HDAC) olyan enzimek, amelyek a kromatin szerkezetét és működését szabályozzák. Hatásukat a hisztonok lizin aminosavmaradékainak deacetylálásával fejtik ki, amellyel elősegítik a kromatin zárt állapotban tartását, amely a transzkripció gátlását jelenti. A HDAC-aktivitás gátlása és a hiszton-acetyl-transzferázok működése szabályozza a hiszton-deacetylációt és a kromatin szerkezetét. A hisztonok lizin aminosavmaradékainak acetylálása elősegíti, míg a deacetylálás gátolja a génexpressziót.

A HDAC-inhibitorok jelentős aktivitással rendelkeznek T-NHL-ben. Klinikai vizsgálatok keretében jelenleg a depsipeptidet, a vorinostatot, a panobinostatot és a belinostatot tanulmányozzák [17–19,20*].

Depsipeptid

A depsipeptid (romidepsin) volt az első HDAC-inhibitor, amely klinikai vizsgálatban is hatékonynak bizonyult a CTCL és a PTCL kezelésében. Kim és munkatársai [21] egy nemzetközi tanulmányban 96 CTCL-ben szenvedő beteget kezelték depsipeptiddel, és 28%-os válaszarányt észleltek (az értékelhető betegek 42%-a), a pruritus pedig a betegek csaknem felénél megszűnt. A nyomon követési idő átlagosan (medián) 5,3 hónap, a válaszreakció átlagos időtartama viszont még nem állapítható meg. A leggyakoribb mellékhatás a láz (3%), a szepszis (2%), a tumorlízis szindróma (2%) és a hipertónia (2%) volt.

Piekarz és munkatársai [22] 43 PTCL-ben szenvedő beteget kezelték depsipeptiddel, 39%-os válaszarányt és 16%-os teljes remisszió mellett. A terápiás válasz átlagos (medián) időtartama 8,3 hónap volt. A leggyakoribb szövődés a hányinger (86%), a fáradtság (79%) (egyik sem volt 3. fokozatnál súlyosabb), a thrombocytopenia (70%) (7% \geq grade 3) és a neutropenia (63%) (5% \geq grade 3) volt, egy beteget pedig a kezeléssel összefüggő szívprobléma miatt veszítettek el. Egy másik, 71 beteg részvételével végzett tanulmányban [23] 35%-os összesített válaszarányt (RR) mutattak ki, a terápiás válasz átlagos időtartama pedig 11 hónap volt. A leggyakoribb szövöd-

mény a hányinger, a fáradtság, az anaemia, a thrombocytopenia és az EKG-n megjelenő T-hullám-elváltozások voltak. Állatkísérletekben és I. fázisú vizsgálatokban megnyúlt korrigált QT (QTc) szakaszt figyeltek meg, ezért a kezdeti vizsgálatokban intenzív szívmonitorizálást alkalmaztak. A későbbi értékelések szerint azonban a szer alkalmazása nem eredményezett szívizom-károsodást vagy csökkent szív működést [24].

Vorinostat (suberoil-anilid hidroxámsav)

Olsen és munkacsoportja [25] korábban átlagosan 3 különböző kezeléssel is átesett, 74 refrakter CTCL-ben szenvedő betegnél 400 mg-os orális adagban alkalmaztak vorinostatot. Az összesített válaszarányt (response rate, RR) 29,7%-os volt; a pruritus pedig a betegek harmadánál szűnt meg. A válasz átlagos időtartama meghaladta a 185 napot, a progresszióig eltelt idő pedig átlagosan 4,9 hónap volt. A leggyakoribb szövődés a hasmenés, a fáradtság, a hányinger és az étvágytalanság volt; 3. fokozatú, illetve súlyosabb toxicitást a fáradtság (5%), a tüdőembólia (5%), a thrombocytopenia (5%) és a hányinger (4%) esetében figyeltek meg. Duvic és munkatársai [26] egy II. fázisú vizsgálatban 3 napon keresztül napi 400 mg vagy napi 2 \times 300 mg vorinostat-terápiát alkalmaztak, majd a kezeléseket után 4 napos szünetet tartottak. A vizsgálatba 33 olyan beteget vontak be, akik korábban már átlagosan 5 terápiás kombinációban részesültek. A szerzők 8 részleges remissziót észleltek, amelyek időtartama átlagosan 15,1 hét volt, és a progresszióig eltelt idő középértéke 30,2 hétnek adódott. A pruritus a betegek csaknem felénél szűnt meg. A leggyakoribb súlyos mellékhatás a thrombocytopenia és a dehidráció volt. A 400 mg-os adagolást a betegek jobban tolerálták, ugyanakkor a hatékonyság nem különbözött.

A panobinostat egy szerkezetileg új, cinnamát hidroxámsav osztályba tartozó, hatékony, orálisan adható I/II. osztályú HDAC-inhibitor, amely preklinikai modellekben, többek közt egyes Hodgkin sejtvonalakban is hatékonynak bizonyult. Az Ellis és munkacsoportja [20*] által kivitelezett I. fázisú vizsgálatban a résztvevő 10, CTCL-ben szenvedő betegnél hétfőn, szerdán és pénteken alkalmaztak panobinostat-terápiát. A kezelés dóziszfüggő mellékhatása a hasmenés, thrombocytopenia és a fáradtság volt. További gyakori szövődésként az étvágytalanságot és a hányingert észlelték. A vizsgálatban 2 esetben teljes, 4 esetben pedig parciális remissziót figyeltek meg, a progresszióig eltelt idő középértéke pedig 179 nap volt (tartomány: 27–794 nap). A szer hatékonynak találták 2 Sézary-szindrómában szenvedő betegnél is. További adagolási sémákat jelenleg vizsgálnak.

A valamennyi HDAC-enzimet gátló (pan-HDAC), szintén hidroxámsav szerkezetű belinostatra széles tartományban jellemző *in vitro* aktivitás. Foss és munkatársai [27] összesen 14 beteg kezeléséről számoltak be (7 PTCL-NOS, 3 ALCL, 2 angioimmunoblastos T-NHL, egy NK/T-NHL és egy szubkután panniculitis-szerű TCL-est). A 10 kiértékelhető PTCL-es beteg közül ketten kerültek teljes remisszióba. Tizenkilenc értékelhető kután lymphomás beteg közül 3 reagált a kezelésre. Hét súlyos pruritusban szenvedő betegből 6 esetben észlel-

tek javulást. Mellékhatásként 6 betegnél figyeltek meg 3. vagy 4. fokozatú kiütéseket, ileust, fertőzést, perifériás oedemát, viszketést vagy thrombocytopeniát.

Pralatrexát

A 10-deazaaminopterin kémiai szerkezetű pralatrexát (PDX) szerkezeti hasonlóságokat mutat a methotrexáthoz (MTX), azonban nagyobb affinitással rendelkezik a redukált folsav hordozó fehérje iránt. Következésképp, a szer szelektíven felhalmozódik a lymphoma vagy egyéb daganatsejtekben. A T-NHL preklinikai modelljeiben a PDX nagyobb sejtszintű toxicitást mutatott, mint az MTX. O'Connor és munkatársai [28**] egy I/II. fázisú vizsgálatot indítottak a PDX alkalmazásával különböző non-Hodgkin lymphomákban szenvedő betegeknél. A kéthetente adott, 135 mg/m² dózis hatására a szer alkalmazását korlátozó stomatitis alakult ki. A 7 héttől 6 héten keresztül heti 30 mg/m² dózis – B₁₂-vitamin- és folsavpótlás mellett – lényegesen kisebb toxicitást eredményezett. Bár a szer aktivitása B-NHL-ben minimális volt, a T-NHL-ben szenvedő betegek közül az I. fázisú vizsgálat heti adagolása mellett 55%-ban alakult ki válasz 44%-os teljes/nem megerősített teljes remissziós (CRu – unconfirmed complete remission) arány mellett, míg a II. fázisú vizsgálatban ugyanezek a paraméterek 50%-nak, illetve 19%-nak bizonyultak. A fenti adagolási sémát alkalmazó nemzetközi II. fázisú vizsgálatban a 107, korábban átlagosan 3 kombinációval kezelt, kiértékelhető betegnél az összesített válaszadási arány 29% volt. A leggyakoribb 3–4. fokozatú toxicitás a mucositis, az anaemia, a neutropenia és a thrombocytopenia volt. A válaszok 59%-ban 3 hónapot meghaladóan is megmaradtak [29**]. A pralatrexát hatását más szerekkel kombinálva további vizsgálatokban tanulmányozzák [30].

Bendamustin

Az először 1960-ban előállított bendamustin egy kétfunkciós vegyület, amely a nitrogénmustár és a purinanalógok sajátosságait egyesíti [31**]. A vegyület számos szolid tumoros és malignus hematológiai betegségben bizonyult klinikailag hatékonynak. A bendamustin a CLL-ben vagy folliculáris, illetve alacsony malignitású NHL-ben szenvedő betegek 70–80%-ánál, továbbá relapszusban levő vagy agresszív refrakter NHL-ben 40%-ban indukált választ [32–36,37*]. A bendamustint számos szövettani típusú, relapszusban levő B-NHL-ben rituximabbal kombinálva is alkalmazták, az összesített RR 90%, a teljes remissziós arány 60% volt [38,39*]. A szer általában jól tolerálható, jelentősebb toxicitásként a mielosuppresszió, a hányinger, a hányás és a fáradtság említhető. A szerrel vizsgálatokat terveznek TCL-ben is.

Bortezomib

A klinikai vizsgálatokba kerülő első proteaszóma-inhibitor, a bortezomibot az FDA kezdetben relapszusban levő, illetve refrakter myeloma multiplex kezelésére törzskönyvezte [40]. A későbbi vizsgálatok [41–43] szerint a szer hatékony számos szövettani kategóriába tartozó NHL-ben, elsősorban köpenysejtes lymphomában, amelyben 30–50%-os válaszarányról

számoltak be. Ezzel szemben, diffúz nagy B-sejtes vagy kis lymphocytás lymphomában ritkábban tapasztalható terápiás válasz, míg Hodgkin-lymphomában a szer hatástalan [44]. A jelenleg zajló klinikai vizsgálatokban a bortezomib hatását PTCL-ben tanulmányozzák. Lee és munkacsoportja [45] egy I. fázisú vizsgálatban 13 korábban kezeletlen PTCL-ben vagy NK/T-NHL-ben szenvedő betegnél a bortezomibot CHOP-val (ciklofoszfamid, hidroxidaunorubicin, oncovin, prednison) kombináltan alkalmazták. A heti adagolás során nem érték el a bortezomib maximálisan tolerálható (MTD – maximum tolerated dose), 1,6 mg/m²-es dózisát. Ebben a tanulmányban a teljes RR 61,5% volt jó tolerálhatóság és hatékonyság mellett.

Az apoptotikus reakció mechanizmusokat célzó szerek

A *Bcl-2* és a géncsalád további tagjainak fokozott expressziója a lymphomákat rezisztenssé teszi számos kemoterápiás és biológiai szerrel szemben. A belső szignál (intrinsic), illetve külső ingerek (extrinsic) hatására bekövetkező apoptózis reakció mechanizmusokat számos kis molekulával próbálják befolyásolni.

A *bcl2* mRNS leolvasási keretét (open reading frame) felismerő, 16 nukleotidból álló (16-mer) antisense oligonukleotid, az oblimersen nátrium (Genasense; Genta, Inc., Berkeley Heights, New Jersey, USA) apoptózist indukál CLL-ben és lymphoma-sejtekben *in vitro*, valamint szinergista hatást fejt ki számos más szerrel együttesen. Bár CLL-ben önmagában csak mérsékelt hatást fejt ki [46], ugyanakkor ciklofoszfamid-dal és fludarabinnal kombinálva, jelentős RR érhető el, és a terápiás válasz időtartama is hosszabb, mint oblimersen nélkül [47]. A szer hatékonynak bizonyult köpenysejtes lymphomában is [48]. Az oblimersen hatékonyságát T-sejtes malignitásokban további vizsgálatok fogják feltárni.

A *Gossypium* genus mintegy 40 féle, a Malvaceae családba tartozó cserje speciést foglal magában, amelyek közül többet már régóta felhasználnak a gyapotszálak előállításában. A *Gossypium* spp. magjának kivonatát már évszázadok óta használják a férfi infertilitás és más betegségek kezelésében. Preklinikai vizsgálatokban a kivonat számos emberi daganat ellen is hatékonynak bizonyult. Ugyanakkor az orális készítménnyel végzett első klinikai vizsgálatokban csak minimális hatékonyságot tapasztaltak. Mindazonáltal, a további vizsgálatok során az R(-)-gossypol jelentős daganatellenes hatást mutatott, amennyiben a *Bcl-2* és a *Bcl-XL* fehérjékre csak BH3-at kötő molekulákhoz hasonlóan gyakorolt gátló hatást. Az említett, AT-101 elnevezésű izomer (R-[-]-2,2'-bis [1,6,7-trihidroxi-3-metil-5-izopropil-8-aldehid-naftalén] acetecetsav) (Ascenta Therapeutics, San Diego, California, USA) nemcsak lymphoma sejtvonalak ellen bizonyult hatékonynak, hanem klinikai vizsgálatokban is. Jelenleg zajlik egy I. fázisú vizsgálat, amelyben kezeletlen CLL-es betegek kapnak AT-101-et [49]. A szer mindeddig nem okozott semmilyen dóziszfüggő toxicitást, ugyanakkor mutat klinikai aktivitást. Más szerekkel történő kombinációkat szintén vizsgálnak.

20 Lymphomák

A teljes *Bcl-2* géncsaládot gátló, GX15-070 (Gemin X Biotechnologies, Inc., Montreal, Kanada) jelzésű szintetikus kis molekula apoptózist indukált számos preklinikai modellben. Relapszusban levő vagy refrakter CLL-ben végzett I. fázisú vizsgálatban egy esetben részleges választ, egy másik betegnél pedig hematológiai javulást figyeltek meg [50,51].

A rapamycin emlős célmolekuláinak (mTOR) inhibitorai

A rapamycin emlős célmolekuláit (mTOR) számos szer gátolja a P13-K/AKT reakció mechanizmuson keresztül. Az mTOR gátlása miatt csökken a sejtciklus G1 fázisából az S fázisba kerüléshez szükséges specifikus mRNS translációja. Az mTOR-inhibitorok csökkentik a lymphocyták és a daganatsejtvonalak *in vitro* növekedését és szaporodását. Egy orális mTOR-gátló szert, az everolimust 25 betegnél (17 Hodgkin-lymphoma, 8 PTCL) tanulmányozták. Az összesített választási arány 53%-os, illetve 56%-os volt. A gyógyszer jól tolerálható volt, és a legkomolyabb mellékhatásnak a reverzibilis mieloszuppresszió bizonyult. Az összejáratásban és szervtranszplantációban alkalmazott hatékony immunosuppresszív szer, a rapamycin (sirolimus, Wyeth-Ayerst, Princeton, New Jersey, USA) analógja, a temsirolimus (CCI-779) *in vitro* indukált lymphocytá-apoptózist és klinikai hatékonyságot is mutatott. A szer hatékonysága a T-sejtes malignitásokban még tisztázásra vár.

Immunmoduláló szerek

A klinikai gyakorlatban legszélesebb körben vizsgált immunmoduláló szer a thalidomid és a lenalidomid (Celgene Corporation, Summit, New Jersey, USA). A thalidomidot az FDA relapszusban levő vagy refrakter myeloma multiplex kezelésére törzkönyvezte. Ugyanakkor, a Cancer and Leukemia Group B (CALGB) által relapszusban levő és refrakter indolens B-NHL-ben szenvedő betegeknek végzett vizsgálatban [52] mindössze 8%-os választási arányt figyeltek meg. CLL-ben szenvedő betegeknek a lenalidomid alkalmazásával 35–50%-os RR-t észleltek [53,54]. Witzig és munkatársai [55] egy II. fázisú vizsgálatban 43 relapszusban levő és refrakter indolens NHL-ben szenvedő betegeknek 28 naponként 21 napon keresztül naponta 25 mg lenalidomidot adtak, és 26%-os RR-t mértek. Wiernik és munkacsoportja [56**] 49 relapszusban levő/refrakter agresszív köpenysejtes, 3. fokozatú folliculáris vagy transzformálódott NHL-esetben alkalmaztak lenalidomid-kezelést, és 7 (22,6%) esetben regisztráltak terápiás választ. T-NHL-ben szenvedő betegeknek még vizsgálatok szükségesek a lenalidomid kombinációs kezelés részeként kifejtett hatékonyságára vonatkozóan.

Monoklonális antitestek

Enblad és munkatársai [57] 14 III. illetve IV. stádiumú PTCL-ben szenvedő betegnek alkalmazták az anti-CD52 típusú, alemtuzumab elnevezésű antitestkészítményt. Az összesített RR 36%-os volt. Három esetben teljes remissziót is megfigyeltek, amelyek 2, 6 és 12 hónapig tartottak, azonban a szer használatát jelentős mielotoxicitás és opportunist fertőzések kialakulása kísérte. Az alemtuzumabot CHOP kezeléssel kom-

bínálva a PTCL kezdeti kezelésében is kipróbálták [58]. A kezelt 24 betegből 71%-ban alakult ki teljes remisszió, és mindössze 4 komolyabb fertőzést figyeltek meg. Két év elteltével a visszaesésmentes túlélés 48%-os volt, az összesített túlélés pedig 53%-os.

A tumornekrozis-faktor receptor családba tartozó CD30 antigén a malignus hematopoetikus sejtek felszínén expresszálódik, és a sejtnövekedés szabályozásában, illetve a túlélésben játszik szerepet. Az anti-CD30 monoklonális antitestek hasznosak lehetnek a CD30 antigént expresszáló lymphomák, így elsősorban a Hodgkin-kór és az ALCL kezelésében. Bartlett és munkacsoportja [59] egy I. fázisú vizsgálatban az SGN-30 kiméra monoklonális antitest több dózisével kezelt 24 relapszusban levő vagy refrakter Hodgkin-kórban, illetve CD30⁺ ALCL-ben szenvedő beteget. A kezelés jól tolerálható volt, és bár a Hodgkin-kóros betegeknek nem találtak javulást, az ALCL-ben szenvedő betegek 17%-ánál parciális választ figyeltek meg. Újabban, a CALGB munkacsoport kutatói fokozott pulmonális toxicitást észleltek, ha a készítményt vinorelbint, liposzomális doxorubicint és gemcitabint tartalmazó kombináció részeként alkalmazták Hodgkin-kóros betegeknek [60]. A gyógyszerantitest-konjugátumok csoportjába tartozó SGN-35 készítményben az SGN-30 jelzésű vegyületet az aurostatinhoz kapcsolták. Egy I. fázisú vizsgálatban, amelyben ezzel a készítménnyel 36 Hodgkin-lymphomás és 3 további CD30⁺ NHL-ben szenvedő beteget kezelték, nem találtak dóziszfüggő toxicitást [61]. Az RR Hodgkin-kórban 40%-os volt, és mindkét ALCL-ben szenvedő beteg reagált a kezelésre. A legalább 1,2 mg/kg dózissal kezelt betegeknek az összesített válaszarány 45%-os volt, 5 betegnél (23%) pedig teljes remisszió alakult ki. További, vizsgálat alatt álló antitestek a CD4⁺ sejtek ellen irányuló zanolimumab [62], valamint a humanizált anti-CD2 antitest, a siplizumab [63].

Immuntoxinok

A CTCL kezelésére engedélyezett, fúziós fehérje szerkezetű denileukin diftotox [64] a PTCL-ben is hatékonyan mutatkozik. Dang és munkatársai [65] 27 betegnél 48%-ban figyeltek meg választ, amelynek csaknem fele teljes remisszió volt. Magasabb választási arány jelentkezett a CD25⁺ daganatokban szenvedő betegek esetében (61,5, illetve 45,5%). A progressziómentes túlélés középértéke pedig 6 hónap volt.

Előzetes adatok szerint az interleukin-2 receptor alfa alegységét felismerő, és a receptor-citokin kapcsolatot blokkoló declizumab aktivitást mutatott T-NHL-ben [66].

Összefoglalás

A PTCL-ben szenvedő betegek kezelése továbbra is komoly nehézséget jelent. A betegek többségénél relapszus alakul ki az indukációs kezelés után, és nem sokkal később a halálozás is bekövetkezik. Következésképp új és hatékonyabb szerekre van égető szükségünk. Az új szerekkel kapcsolatos vizsgálatokat általában korábban már kezelt betegeknek végzik. Ugyanakkor, ha figyelembe vesszük a kezdő terápia sikertelenségét, ésszerűnek tűnik az ígéretes új szereket már a kezelés kezdeti szakaszában is

kipróbálni. Továbbá az önmagában sikertelenül alkalmazott szereket nem szabad kizárni a fejlesztésből, ha a preklinikai vizsgálatokból adatokkal rendelkezünk arra vonatkozóan, hogy a szer hatékonysága kombinációban alkalmazva növekedhet. A lymphomák biológiai és immunológiai jellemzőinek figyelembevétele segítséget jelenthet a megfelelő célpont kijelölésében az újabb, ígéretes szerek számára. A T-NHL-ben szenvedő betegek túlélését javító kombinációkkal végzett klinikai vizsgálatokba megfelelő számú beteg bevonása szükséges.

Hivatkozások

A különösen fontos közleményeket a következőképpen jelöltük meg:

- Megkülönböztetett érdeklődésre tarthat számot
 - Kiemelkedően figyelemreméltó
1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2008. pp. 439.
 - A közlemény a legújabb WHO-klasszifikációt mutatja be, és összefoglalja a leukaemiák és lymphomák biológiájára és klinikai jellemzőire vonatkozó legújabb ismereteket.
 2. Armitage JO, Vose JM, Weisenburger DD. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008; 26:4124–4130.
 3. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, et al., Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1998; 92:76–82.
 4. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphomas: experience in 44 patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:2602–2606.
 5. Marchi E, Alinari L, Tani M, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer* 2005; 104:2437–2441.
 6. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19 801. *Blood* 2007; 109:5136–5142.
 7. Czuczman MS, Porcu P, Johnson J, et al. Results of a phase II study of 506U78 in CTCL and PTCL. *Blood* 2004; 104 (Suppl 1):682a. (abstract #2486).
 8. Bantia S, Ananth SL, Parker CD, et al. Mechanism of inhibition of T-acute lymphoblastic leukemia cells by PNP inhibitor-BCX-1777. *Int Immunopharmacol* 2003; 3:879–887.
 9. Gandhi V, Kilpatrick JM, Plunkett W, et al. A proof-of-principle pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical study with purine nucleoside phosphorylase inhibitor immucillin-H (BCX-1777, forodesine). *Blood* 2005; 106:4253–4260.
 10. Gandhi V, Keating M, O'Brien S, Plunkett W. Compound GW506U78 in refractory hematologic malignancies: relationship between cellular pharmacokinetics and clinical response. *J Clin Oncol* 1998; 16:3607–3615.
 11. Berg SL, Ernst TJ, Keating MJ, et al. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:3376–3382.
 12. Furman RR, Gore L, Ravandi F, et al. Forodesine IV (Bcx-1777) is clinically active in relapsed/refractory T-cell leukemia: results of a phase II study (interim report). *Blood* 2006; 108:524a. (abstract #1851).
 13. Duvic M, Forero-Torres A, Foss F, et al. Oral forodesine (Bcx-1777) is clinically active in refractory cutaneous T-cell lymphomas: results of a phase I/II study. *Blood* 2006; 108:698a. (abstract #2467).
 14. Duvic M, Forero-Torres A, Foss F, et al. Response to oral forodesine in refractory cutaneous T-cell lymphoma: interim results of a phase I/II study. *Blood* 2007; 110. (abstract #122).
 15. Kantarjian H, Gandhi V, Cortes J, et al. Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Blood* 2003; 102:2379–2386.

16. Horwitz S, Mulford D, Paul H, et al. Clofarabine is active in peripheral T-cell lymphomas: results of the phase I portion of a phase I/II study. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 4):iv157. (abstract #244).
17. Piekarz RL, Robey R, Sandor V, et al. Inhibitor of histone deacetylation, depsipeptide (FR901228), in the treatment of peripheral and cutaneous T-cell lymphoma: a case report. *Blood* 2001; 98:2865–2868.
18. O'Connor OA, Heaney ML, Schwartz L, et al. Clinical experience with intravenous and oral formulations of the novel histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid in patients with advanced hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2006; 24:166–173.
19. Olsen E, Kim YH, Kuzel T, et al. Vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) is clinically active in advanced cutaneous T-cell lymphomas (CTCL): results of a phase IIb trial. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18 Suppl):422s. (abstract #7500).
20. Ellis L, Pan Y, Smyth GK, et al. Histone deacetylase inhibitor panobinostat induces clinical responses with associated alterations in gene expression profiles in cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14:4500–4510.
- E klinikai vizsgálat igazolta elsőként a HDAC-inhibitor panobinostat hatékonyságát T-NHL-ben szenvedő betegeknek.
21. Kim Y, Whittaker S, Demierre MF, et al. Clinically significant responses achieved with romidepsin in treatment-refractory cutaneous T-cell lymphoma: final results from a phase 2B, international, multicenter, registration study. *Blood* 2008; 112:103–104. (abstract #263).
22. Piekarz R, Wright J, Frye R, et al. Results of a phase 2 NCI multicenter study of romidepsin in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma (PTCL). *Blood* 2008; 112:555–556. (abstract #1567).
23. Bates S, Piekarz R, Wright J, et al. Final clinical results of a phase 2 multicenter study of romidepsin in recurrent cutaneous T-cell lymphoma (molecular analyses included). *Blood* 2008; 112:556. (abstract #1568).
24. Piekarz RL, Frye AR, Wright JJ, et al. Cardiac studies in patients treated with depsipeptide, FK228, in a phase II trial for T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12:3762–3773.
25. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIB multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 25:3109–3115.
26. Duvic M, Taipur R, Ni X, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* 2007; 109:31–39.
27. Foss F, Pohlman B, Jacobsen E, et al. Phase II open-label trial of belinostat (PXD101) in patients with recurrent or refractory peripheral or cutaneous T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 4):iv156. (abstract #241).
28. O'Connor OA, Horwitz S, Hamlin P, et al. A phase '2-1-2' study of two different doses and schedules of pralatrexate, a high affinity substrate for the reduced folate carrier (RFC-1), in patients with relapsed or refractory lymphoma reveals marked activity in T-cell malignancies. *J Clin Oncol* (in press).
- A PDX egy új folsav-antagonista, amelyet a daganatsejtek, így a lymphomás sejtek is szelektíven vesznek fel. Ez a tanulmány volt az első I/II. fázisú vizsgálat a PDX-re vonatkozóan NHL-ben. A szer jelentős hatékonyságot mutatott T-NHL-ben szenvedő betegeknek, azonban B-NHL-ben nem igazolódott a kedvező hatása. B₁₂- és folsavpótlással sikerült a korábban észlelt mucositiszes szövődeményeket minimalizálni.
29. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. PROPEL: a multicenter phase 2 open-label study of pralatrexate (PDX) with vitamin B12 and folic acid supplementation in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2008; 112:103. (abstract #261).
- A szerzők a PDX megerősítő, nemzetközi II. fázisú vizsgálatának eredményéről számolnak be T-NHL-ben. Az összesített RR alacsonyabb volt, mint az egy intézetben végzett I/II. fázisú vizsgálatban, amelyet valószínűleg az előrehaladottabb stádiumban lévő betegek beválasztása magyarázhat.
30. Horwitz SM, Vose JM, Advani R, et al. A phase I/2A open-label study of pralatrexate and gemcitabine in patients with relapsed or refractory lymphoproliferative malignancies. *Blood* 2008; 112:557. (abstract #1570).
31. Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J Clin Oncol* 2009 [Epub ahead of print].
- A bendamustin egy kettős funkciójú molekula, amely egyesíti az alkiláló szerek és az antimetabolitok hatásait. A szerzők részletesen bemutatják a szer hatásmechanizmusát, farmakokinetikáját, toxicitási profilját és klinikai aktivitását. A szer igen hatékonynak bizonyult számos lymphoid és szolid tumorban. Szerrepére vonatkozóan a T-NHL kezelésében jelenleg zajlanak vizsgálatok.
32. Schwänen C, Karakas T, Begmann L. Bendamustine in the treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Onkologie* 2000; 23:318–324.

22 Lymphomák

33. Kath R, Blumenstengel K, Fricke HJ, Hoffken K. Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127:48–54.
34. Heider A, Niederle N. Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Anticancer Drugs* 2001; 12:725–729.
35. Bremer K. High rates of long-lasting remissions after 5-day bendamustine chemotherapy cycles in pretreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128:603–609.
36. Weidmann E, Kim SZ, Rost A, et al. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13:1285–1289.
37. Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al. Bendamustine in patients with rituximab refractory and alkylator-refractory, indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter single-agent study. *J Clin Oncol* 2008; 28:204–210.
- Ez a tanulmány volt az első vizsgálat az Egyesült Államokban a bendamustin hatékonyságára vonatkozóan; a szer jelentős aktivitást mutatott rituximabra rezisztens follikuláris, alacsony malignitású és transzformálódott B-NHL-ben.
38. Rummel MJ, Al-Batran S, Kim SZ, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:3383–3389.
39. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma: a phase II multicenter study. *J Clin Oncol* 2008; 26:4473–4479.
- A bendamustin és a rituximab kombináció a relapszusban levő vagy refrakter B-NHL-ben szenvedő betegek több mint 90%-ában bizonyult hatékonyak, amely felveti a kombinált kezelés lehetőségét T-NHL-ben is.
40. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New Engl J Med* 2005; 352:2487–2498.
41. O'Connor OA, Wright J, Moskowitz C, et al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:676–684.
42. Goy A, Younes A, McLaughlin P, et al. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:667–675.
43. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:4867–4874.
44. Blum KA, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Single-agent bortezomib in the treatment of relapsed Hodgkin lymphoma: Cancer and Leukemia Group B protocol 50 206. *Leuk Lymphoma* 2007; 48:1313–1319.
45. Lee J, Suh C, Kang HJ, et al. Phase I study of proteasome inhibitor bortezomib plus CHOP in patients with advanced, aggressive T-cell or NK/T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19:2079–2083.
46. O'Brien SM, Cunningham CC, BGolencov AK, et al. Phase I to II multicenter study of oblimersen sodium, a Bcl-2 antisense oligonucleotide, in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23:7697–7702.
47. O'Brien S, Moore JO, Boyd TE, et al. Randomized phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide with or without oblimersen sodium (Bcl-e antisense) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; 25:1114–1120.
48. Leonard J, Hainsworth J, Bernstein S, et al. Genasense (Oblimersen sodium, G3139) is active and well tolerated both alone and with R-CHOP in mantle cell lymphoma. *Blood* 2003; 102 (Suppl 1). (abstract #490).
49. James DF, Castro JE, Loria O, et al. AT-101, a small molecule Bcl-2 antagonist, in treatment naive CLL patients (pts) with high risk features: preliminary results from an ongoing phase I trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(18 Suppl):362s. (abstract #6605).
50. O'Brien SM, Claxton DF, Crump M, et al. Phase I study of obatoclax mesylate (GX15-070), a small molecule pan Bcl-2 family antagonist, in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 113:299–305.
51. Schimmer AD, O'Brien S, Kantarjian H, et al. A phase I study of the pan bcl-2 family inhibitor obatoclax mesylate in patients with advanced hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2008; 14:8295–8301.
52. Grinblatt DL, Johnson J, Niedzwiecki D, et al. Phase II study of thalidomide in escalating doses for follicular (F-NHL) and small lymphocytic lymphoma (SLL). *Blood* 2004; 104 (Suppl 1):897a–1897a.
53. Chanan-Khan AA, Miller KC, Dimiceli L, et al. Results of a phase II study of lenalidomide (L) (Revlimid) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2005; 106. (abstract #448).
54. Ferragoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 111:5291–5297.
55. Witzig TE, Vose JM, Moore TD, et al. Results from a phase II study of lenalidomide oral monotherapy in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2007; 110:754–755. (abstract #2560).
56. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:4952–4957.
- A lenalidomid egy második generációs immunmoduláló szer, amelyet az FDA myeloma multiplex és myelodysplasia kezelésére törzskönyveztet. A szerzők számos szövettani kategóriába tartozó agresszív lymphomában is hatékonyak találtak. T-NHL-ben a lenalidomid hatékonyságára vonatkozóan klinikai vizsgálatok szükségesek.
57. 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; 103:2920–2924.
58. Gallamini A, Zaja F, Patti C, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood* 2007; 110:2316–2323.
59. Bartlett NL, Younes A, Carabasi MH, et al. A phase 1 multidose study of SGN-30 immunotherapy in patients with refractory or recurrent CD30+ hematologic malignancies. *Blood* 2008; 111:1848–1854.
60. Blum KA, Johnson JL, Jung S-H, et al. Serious pulmonary toxicity with SGN-30 and gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (HL): Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 50 502. *Blood* 2008; 112:92–93. (abstract 232).
61. Younes A, Forero-Torres A, Bartlett NL, et al. Objective responses in a phase I dose-escalation study of SGN-35, a novel antibody-drug conjugate (ADC) targeting CD30, in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 4). (abstract #141).
62. d'Amore F, Radford J, Jerkeman M, et al. Zanolimomag (HuMax-CD4), a fully human monoclonal antibody: efficacy and safety in patients with relapsed or treatment-refractory noncutaneous CD4+ T-cell lymphoma. *Blood* 2007; 110:999a. (abstract #3409).
63. O'Mahoney JC, Morris JC, Moses L, et al. Phase I trial of sipilzumab in CD2-positive lymphoproliferative disease. *Blood* 2005; 106:937a. (abstract #3353).
64. Talpur R, Apisarnthanarax N, Ward S, Duvic M. Treatment of refractory peripheral T-cell lymphoma with denileukin diftitox (ONTAK). *Leuk Lymphoma* 2002; 43:121–126.
65. Dang NH, Pro B, Hagemester FB, et al. Phase II trial of denileukin diftitox for relapsed/refractory T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2007; 36:439–447.
66. Waldmann TA. Daclizumab (anti-Tac, Zenapax) in the treatment of leukemia/lymphoma. *Oncogene* 2007; 26:3699–3703.