

ĐIỀU TRỊ ĐÍCH VÀ ĐIỀU TRỊ MIỄN DỊCH BỆNH LYMPHOMA

● Mai Trọng Khoa¹ ● Lê Nhân Tuấn^{2,*}

● Phạm Cẩm Phương¹ ● Nguyễn Huy Bình¹ ● Thiệu Thị Hằng¹

¹ Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai

² Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

U lympho ác tính là loại bệnh lý thường gặp trong nhóm bệnh huyết học ác tính ở người lớn, bao gồm: u lympho ác tính không Hodgkin và u lympho ác tính Hodgkin. Phương pháp điều trị bệnh tùy thuộc giai đoạn bệnh, loại mô bệnh học, vị trí tổn thương, thể trạng người bệnh. Các phương pháp điều trị bao gồm: hóa trị, xạ trị, điều trị đích, điều trị miễn dịch, điều trị miễn dịch phóng xạ... Ngày nay có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị bệnh lymphoma từ đó đã mang lại hiệu quả điều trị bệnh cao hơn đặc biệt là điều trị đích và điều trị miễn dịch. Phương pháp điều trị đích bệnh lymphoma đã được áp dụng tại Việt Nam trong hơn một thập niên vừa qua, và phương pháp điều trị miễn dịch đã được áp dụng từ 2016 tại Bệnh viện Bạch Mai và bước đầu cho thấy hiệu quả và an toàn và nâng cao chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Từ khóa: bệnh lymphoma, điều trị đích, điều trị miễn dịch

TARGET TREATMENT AND IMMUNE THERAPY OF LYMPHOMA

● Mai Trọng Khoa ● Lê Nhân Tuấn

● Phạm Cẩm Phương ● Nguyễn Huy Bình ● Thiệu Thị Hằng

ABSTRACT

Malignant lymphoma is a common disease in the group of hematological malignancies in adults, including: non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma. The method of treatment depends on the stage of the disease, the type of histopathology, the location of the lesion, and the patient's condition. Treatment methods include: chemotherapy, radiation therapy, targeted therapy, immunotherapy, radioimmunotherapy... Today there are many advances in the diagnosis and treatment of lymphoma since then. higher efficiency in disease treatment, especially in targeted therapy and immunotherapy. Targeted lymphoma treatment has been applied in Vietnam for more than a decade, and immunotherapy has been applied since 2016 at Bach Mai Hospital and initially showed efficacy and safety. and improve the patient's quality of life.

Keywords: lymphoma, targeted therapy, immunotherapy

1. ĐẠI CƯƠNG

U lympho ác tính là loại bệnh lý thường gặp trong nhóm bệnh huyết học ác tính ở người lớn, bao gồm: u lympho ác tính không Hodgkin và u lympho ác tính Hodgkin. U lympho ác tính không Hodgkin thường gặp hơn và nhiều gấp năm lần u lympho ác tính Hodgkin.

U lympho ác tính không Hodgkin đứng thứ 11 về tỷ lệ mới mắc. Theo GLOBOCAN 2018, trên thế giới có 509.590 trường hợp mới mắc (chiếm 5,7%) và 248.724 trường hợp tử vong (chiếm

* Tác giả liên hệ: TS. Lê Nhân Tuấn, Email: tuanln@hiu.vn

(Ngày nhận bài: 12/10/2022; Ngày nhận bản sửa: 29/10/2022; Ngày duyệt đăng: 10/11/2022)

2,6%). Tại Việt Nam, có 3.508 trường hợp mới mắc (chiếm 2,28%) và 2.137 trường hợp tử vong (chiếm 1,97%), đứng hàng thứ 14 trong các loại ung thư. Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nữ. Tỷ lệ mắc bệnh cao ở các nhóm tuổi 35-40 và 50-55, tuổi trung bình 50-60 tuổi; hàng năm có khoảng 731 trường hợp u lympho Hodgkin mới mắc (0,47%) và 339 trường hợp tử vong (0,31%).

Điều trị bệnh lymphoma tùy thuộc vào giai đoạn bệnh, hội chứng B và loại mô bệnh học... Phương pháp điều trị là kết hợp đa phương thức, biện pháp chủ yếu là bằng liệu pháp toàn thân như hóa trị kết hợp điều trị đích, ghép tế bào gốc..., điều trị tại chỗ tại vùng như xạ trị, phẫu thuật... đồng thời hiện nay kết hợp phương pháp điều trị mới như điều trị miễn dịch, miễn dịch phóng xạ... mang lại hiệu quả cao hơn đặc biệt trong trường hợp bệnh tồn tại dai dẳng hoặc tái phát với các phương pháp điều trị khác.

2. LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ ĐÍCH VÀ ĐIỀU TRỊ MIỄN DỊCH

Liệu pháp điều trị đích và điều trị miễn dịch với cơ chế tiêu diệt tế bào u thông qua tác động các đích tế bào hay giúp tăng cường khả năng phát hiện và nhận diện tế bào u của hệ thống tế bào miễn dịch cơ thể để tiêu diệt các tế bào lymphoma, làm giảm sự phát triển của các tế bào này, gây chết tế bào theo chương trình...

2.1. Điều trị đích (Targeted Therapy)

Điều trị đích (liệu pháp nhắm đích phân tử, liệu pháp nhắm trúng đích) là dùng các chất để ngăn chặn sự phát triển của tế bào ung thư bằng cách tác động vào các phân tử đặc hiệu (các đích phân tử - molecular targets), cần thiết cho quá trình sinh ung thư và phát triển khối u. Điều trị đích có thể tác động vào các thụ thể nằm trên màng tế bào hoặc trong màng tế bào. Đây là phương pháp điều trị cá thể hóa, chuyên biệt cho từng bệnh nhân, là phương pháp điều trị hiệu quả mà ít ảnh hưởng đến các cơ quan lành. Có hai nhóm chính trong điều trị đích là các kháng thể đơn dòng (monoclonal antibodies) và các phân tử nhỏ (small molecules).

2.1.1. Kháng thể đơn dòng

Kháng thể đơn dòng là kháng thể do một dòng (clone) tế bào B sản xuất ra kháng lại một quyết định kháng nguyên (epitope) duy nhất. Kháng nguyên là những phân tử lạ khi vào cơ thể có khả năng kích thích cơ thể sinh đáp ứng miễn dịch đặc hiệu chống lại chúng. Cơ chế tác động của kháng thể đơn dòng trong bệnh ung thư: Khi kháng thể đơn dòng gắn vào thụ thể nằm ngoài màng tế bào ung thư thì làm cho tế bào ung thư dễ bị nhận diện và tiêu diệt bởi hệ thống miễn dịch thông qua cơ chế gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể, gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể, ngăn chặn và ức chế quá trình phát triển tế bào, hình thành các mạch máu mới.

Các thuốc dạng kháng thể đơn dòng kháng thụ thể đặc hiệu trên tế bào bệnh lymphoma đa số sẽ gây chết tế bào theo 3 cơ chế: gây ly giải tế bào lymphoma theo cơ chế độc tế bào phụ thuộc bổ thể tạo phức hợp tấn công màng; gây chết tế bào lymphoma theo cơ chế gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể và gây chết tế bào theo chương trình (Apoptosis) với các thuốc như sau:

a. Kháng thể kháng CD20

- Rituximab (Rituxan, Mabthera...), Obinutuzumab (Gazyva), Ofatumumab (Arzerra): là kháng thể đơn dòng kháng CD20 trên bề mặt tế bào lympho B (trong lymphoma tế bào B).

- Một số nghiên cứu:

+ Nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên pha III GELAL NH-98.5 theo dõi sau 10 năm trên 399 bệnh nhân từ 60-80 tuổi, toàn trạng tốt PS 0-2, bị u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa, chia 2 nhóm. Nhóm A: điều trị hóa chất phác đồ CHOP-Rituximab chu kỳ 3 tuần x 8 chu kỳ. Nhóm B: điều trị phác đồ CHOP chu kỳ 3 tuần x 8 chu kỳ. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung vị sống còn toàn bộ giữa 2 nhóm là 8,4 năm so với 3,5 năm

($p < 0,001$), trung vị thời gian sống bệnh không tiến triển là 4,8 năm so với 1,2 năm, ($p < 0,0001$).

+ Nghiên cứu ngẫu nhiên đa trung tâm MInT theo dõi sau 6 năm trên 823 bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa chưa điều trị trước đó, 18-60 tuổi, nguy cơ thấp (IPI 0-1), giai đoạn II-IV, có u, hạch lớn, chia thành 2 nhóm, nhóm 1: điều trị 6 chu kỳ hóa chất tương tự CHOP kết hợp rituximab và xạ trị 30-40 Gy (hạch lớn); nhóm 2: điều trị 6 chu kỳ hóa chất tương tự CHOP và xạ trị 30-40 Gy (hạch lớn). Kết quả nghiên cứu thời điểm sau 6 năm cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống bệnh không tiến triển là 74,3% so với 55,8% ($p < 0,0001$), tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 6 năm đạt 90,1% so với 80% ($p < 0,001$), nghiên cứu này cũng cho thấy độc tính mức độ 3-4 về huyết học, tiêu hóa, nhiễm trùng và trên thần kinh trung ương ở 2 nhóm trên không có sự khác biệt.

+ Nghiên cứu PRIMA trên 1217 bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin thể nang ở đối tượng bệnh nhân đã được điều trị hóa chất tấn công trước đó với phác đồ có sử dụng rituximab sau đó phân bố ngẫu nhiên thành 2 nhóm, nhóm A: điều trị duy trì rituximab liều 375 mg/m² 1 lần, chu kỳ 8 tuần trong 2 năm liên tục; nhóm B: quan sát. Kết quả cho thấy nhóm điều trị duy trì rituximab kéo dài thời gian sống bệnh không tiến triển ở thời điểm sau 4 năm là 64% so với nhóm chỉ quan sát là 33% ($p < 0,0001$), nghiên cứu cũng cho thấy điều trị duy trì rituximab ở nhóm nghiên cứu giúp kéo dài thời gian cần đến liệu pháp chống lymphoma tiếp theo ($p < 0,001$), tuy nhiên trong nghiên cứu này cũng cho thấy không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ giữa 2 nhóm.

- Chỉ định: điều trị bước 1 và bước 2 cho bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào B, CD 20 dương tính.

+ Dùng kết hợp với các phác đồ hóa chất

+ Điều trị duy trì: trường hợp u lympho không Hodgkin thể nang, tế bào B, CD 20 dương tính, duy trì liên tục 2 năm sau liệu trình hóa trị tấn công.

+ Bệnh Hodgkin thể mô bệnh học giàu lympho bào, có CD20 + tái phát, tồn tại dai dẳng sau điều trị hóa chất, ghép tế bào gốc tự thân.

b. Kháng thể kháng CD52

- Alemtuzumab (Campath, MabCampath): là kháng thể đơn dòng kháng CD52 trên bề mặt tế bào lymphoma.

+ Chỉ định: điều trị bệnh bạch cầu lympho mạn tính dòng B, u lympho không Hodgkin tế bào T ở da, một số lymphoma không Hodgkin dòng tế bào T có CD52 dương tính tuy nhiên hiện tại FDA chỉ chấp thuận cho điều trị bệnh bạch cầu lympho mạn tính dòng B

+ Liều dùng: 30 mg/ngày, 3 lần/ tuần x 12 tuần.

c. Kháng thể kháng CD22

- Epratuzumab: kháng CD22, đang tiến hành các nghiên cứu pha II trên u lympho không Hodgkin tái phát/dai dẳng.

- Inotuzumab ozogamicin: kháng CD22 kết hợp kháng sinh kháng khối u (Calicheamicin).

+ Nghiên cứu trên bệnh nhân lymphoma thể nang, thể tế bào B lớn lan tỏa tái phát/dai dẳng với tỷ lệ đáp ứng là 88% ở thể nang và 71% ở thể B lớn lan tỏa.

d. Kháng thể kháng CD30

- Brentuximab vedotin: là kháng thể đơn dòng kháng CD30

+ Chỉ định: điều trị bệnh u lympho không Hodgkin thể bất thực sản (anaplastic large cell lymphoma) hoặc một số thể lymphoma dòng T có CD30 dương tính; điều trị bệnh Hodgkin có CD30 dương tính.

+ Liều dùng 1,8 mg/kg mỗi 3 tuần, tổng 16 chu kỳ

2.1.2. Nhóm thuốc phân tử nhỏ

Các thuốc phân tử nhỏ là các thuốc tác động bên trong màng tế bào, thường có đuôi là “ib”. Protein kinase là nhóm enzyme có khả năng biến đổi protein khác bằng cách gắn thêm gốc phosphate từ phân tử ATP (Adenosine triphosphate) sang protein đó. Tùy thuộc vị trí acid amin được gắn gốc phosphate mà protein kinase được phân loại thành các nhóm nhỏ hơn như tyrosine kinase hay serine/threonine kinase. Trong điều trị bệnh Lymphoma, hiện nay có một số thuốc phân tử nhỏ đang được ứng dụng điều trị như sau:

a. Ibrutinib (Imbruvica)

- Là thuốc phân tử nhỏ có tác dụng ức chế receptor của tế bào bạch cầu lympho B

● Chỉ định:

+ Bạch cầu kinh dòng lympho, U lympho lympho bào nhỏ (SLL): 420 mg uống liên tục hàng ngày

+ Mantle Cell Lymphoma, u lympho vùng rìa: liều khuyến cáo 560 mg uống liên tục hàng ngày

+ Waldenstrom IgM: 420 mg uống liên tục hàng ngày, có thể dùng phối hợp với kháng thể kháng CD20 (rituximab).

b. Idelalisib (Zydelig)

● Chỉ định:

+ Bạch cầu kinh dòng lympho (CLL)

+ U lympho không Hodgkin tế bào B thể nang

+ U lympho lympho bào nhỏ (SLL)

- Liều khuyến cáo 150 mg x 2 lần/ngày, có thể giảm liều xuống 100 mg x 2 lần/ngày nếu độc tính trên gan.

2.2. Điều trị miễn dịch phóng xạ (Radioimmunotherapy- RIT)

Điều trị miễn dịch phóng xạ là phương pháp sử dụng kháng thể đơn dòng đã được đánh dấu đồng vị phóng xạ phát tia beta (β) hoặc alpha (α) để gắn đặc hiệu vào kháng nguyên (nằm trên bề mặt tế bào ung thư). Các đồng vị phóng xạ có mức năng lượng bức xạ thấp và khả năng đâm xuyên ngắn (vài milimet trong tổ chức) nên các tế bào ung thư được nhận liều bức xạ cao nhất và bảo vệ tối đa các tế bào lành xung quanh. Năm 2002 kháng thể đơn dòng đầu tiên gắn đồng vị phóng xạ là Ibritumomab tiuxetan gắn với ^{111}In hoặc ^{90}Y (Zevalin) được FDA chấp thuận trong điều trị u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B đã kháng với các phương pháp điều trị trước đó. Năm 2003 kháng thể đơn dòng thứ 2 là Tositumomab gắn với ^{131}I (Bexxar) cũng được FDA chấp thuận cho điều trị u lympho ác tính không Hodgkin đã kháng với Rituximab và hóa chất.

Chỉ định: điều trị cho các bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào B, CD 20 dương tính kháng trị hoặc tái phát dai dẳng sau điều trị.

2.2.1. Điều trị miễn dịch (Immunotherapy)

Các tế bào thuộc hệ thống miễn dịch bình thường luôn được ngăn cản tấn công lại các tế bào khỏe mạnh của cơ thể và tấn công tiêu diệt tế bào lạ bằng điểm kiểm soát miễn dịch. Tế bào ung thư (tế bào lạ) tác động vào điểm kiểm soát miễn dịch giúp tế bào tránh khỏi sự nhận diện tấn công của hệ miễn dịch do đó không bị tiêu diệt bởi hệ thống miễn dịch của cơ thể.

Vào những năm 1990, nhóm nghiên cứu của Allison phát hiện một protein có tên là CTLA-4, có vai trò như một cái phanh không cho tế bào T tấn công các tế bào ung thư. Allison đưa ra một thuật

ngữ mới là “**checkpoint inhibitor**” hay “**điểm ức chế**” để mô tả hiện tượng này. Năm 1992, nhóm của Hanjo phát hiện một protein khác cũng có chức năng như CTLA-4 và đặt tên cho nó là PD-1 (viết tắt từ chữ programmed cell death). Trong cơ thể bình thường thì CTLA-4 và PD-1 sẽ gắn với các protein trên tế bào trình diện kháng nguyên (Antigen presenting cell -APC), giúp tế bào T không tấn công các tế bào bình thường, tránh gây ra bệnh tự miễn. Ngoài ra, trên bề mặt tế bào ung thư có PD-L1 có khả năng gắn với PD-1 trên tế bào T, làm cho tế bào T bị ức chế nhiều hơn, giúp tế bào ung thư trốn thoát hệ thống miễn dịch. Sử dụng kháng thể đơn dòng giúp giải phóng các “điểm ức chế” CTLA-4 và PD-1, cũng như giải phóng sự kết hợp giữa PD-1 và PD-L1, từ đó tế bào T tăng khả năng tiêu diệt các tế bào ung thư. Điều trị miễn dịch là tác động gián tiếp, tăng cường khả năng của hệ thống miễn dịch, giúp tiêu diệt khối u.

a. Pembrolizumab (Keytruda): tiêu diệt tế bào ung thư theo cơ chế miễn dịch bằng cách ức chế con đường PD-1 do đó làm tăng phản ứng miễn dịch tự nhiên của cơ thể đối với tế bào ung thư, tăng khả năng nhận diện và tiêu diệt tế bào ung thư bởi các tế bào miễn dịch của cơ thể.

- **Chỉ định:**

- + Điều trị bệnh Hodgkin typ kinh điển (cHL) tồn tại dai dẳng hoặc tái phát với từ trên 3 phác đồ hóa chất trước đó.

- + Điều trị u lympho tế bào B lớn nguyên phát tại trung thất tồn tại dai dẳng hoặc tái phát với từ 2 phác đồ hóa chất trước đó

- **Liều dùng:** truyền 200 mg mỗi 3 tuần cho tới khi bệnh tiến triển, độc tính không chấp nhận hoặc kéo dài 24 tháng bệnh không tiến triển.

b. Nivolumab (Opdivo): là kháng thể đơn dòng ức chế receptor PD-1 (human programmed death receptor-1)

- **Chỉ định:** Điều trị bệnh Hodgkin typ kinh điển (cHL) tái phát hoặc tiến triển sau ghép tế bào gốc tự thân và sau điều trị kháng thể kháng CD30 - brentuximab vedotin tái phát với từ 3 phác đồ hóa chất trước đó.

- **Liều dùng:** truyền tĩnh mạch 240 mg mỗi 2 tuần hoặc 480 mg mỗi 4 tuần trong 30 phút dùng liên tục cho tới khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được.

2.2.2. Nhóm thuốc điều chỉnh miễn dịch

- Các thuốc như thalidomide (Thalomid, domide...) và lenalidomide (Revlimid) có khả năng điều trị ung thư bằng cách điều chỉnh hệ miễn dịch và yếu tố vi môi trường mặc dù cơ chế chưa rõ ràng.

- **Chỉ định:** điều trị một số thể lymphoma, sau khi các phương pháp khác thất bại hoặc thể trạng không phù hợp với hóa trị liều cao.

- Thuốc dạng đường uống, ít tác dụng phụ, dung nạp tốt

2.2.3. Liệu pháp tế bào CAR -T (Chimeric antigen receptor T-cell therapy)

Tế bào miễn dịch lympho T được lấy ra khỏi cơ thể bệnh nhân và được gắn lên trên bề mặt một receptor nhân tạo đặc hiệu (gọi là *chimeric antigen receptors* - CARs). Những receptor này có tác dụng tấn công các protein trên bề mặt tế bào lymphoma. Các tế bào T sau khi được tách ra từ bệnh nhân sẽ được gắn receptor nhân tạo sau đó được tăng sinh và truyền lại cho bệnh nhân, giúp tiêu diệt các tế bào lymphoma bệnh lý.

a. Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)

Là loại liệu pháp tế bào CAR T-cell được FDA chấp thuận trong điều trị lymphoma tế bào B lớn lan tỏa, lymphoma tế bào B lớn lan tỏa nguyên phát trung thất, lymphoma tế bào B độ cao và

lymphoma tế bào B thể nang chuyển dạng thể B lớn lan tỏa sau khi thất bại với các phương pháp điều trị khác. Vì phương pháp này có thể gặp tác dụng phụ như sốt cao, rét run, giả cúm... Tác dụng phụ khác còn có nhiễm khuẩn, giảm sinh tủy... do đó cần được điều trị tại các bệnh viện lớn, đa khoa.

b. Tisagenlecleucel (Kymriah)

Là một liệu pháp tế bào CAR T-cell therapy dùng điều trị lymphoma tế bào B lớn lan tỏa, lymphoma tế bào B độ cao và lymphoma tế bào B thể nang chuyển dạng thể B lớn lan tỏa sau thất bại các phương pháp điều trị khác.

3. KẾT LUẬN

Liệu pháp điều trị đích và điều trị miễn dịch với cơ chế tiêu diệt tế bào u thông qua tác động các đích tế bào hay giúp tăng cường khả năng phát hiện và nhận diện tế bào u của hệ thống tế bào miễn dịch cơ thể để tiêu diệt các tế bào lymphoma, làm giảm sự phát triển của các tế bào này, gây chết tế bào theo chương trình. Hai liệu pháp này đã được áp dụng tại Việt nam và đã đem lại hiệu quả điều trị cao hơn hóa trị đơn thuần (liệu pháp đích+ hóa trị) và giúp nâng cao hiệu quả điều trị trong trường hợp bệnh lymphoma tái phát, dai dẳng (liệu pháp miễn dịch).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Mai Trọng Khoa 2015, “Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư”; nhà xuất bản Y học.
- [2]. Lương Ngọc Khuê, Mai Trọng Khoa và CS (2020). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư. Nhà xuất bản y học
- [3]. Nguyễn Bá Đức, U lymphô ác tính không Hodgkin, Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư, Nhà xuất bản y học, 2001, 373-388.
- [4]. Steven T. Rosen, Jane N. Winter, Non- Hodgkin’s lymphoma, Cancer Management: a multidisciplinary approach 9th edition, 2006, 697-748.
- [5]. Drew Provan, et al, Non Hodgkin’s Lymphoma, in Oxford Handbook of Clinical Haematology, Second edition 2004, p 194-205.
- [6]. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines for Non- Hodgkin’s Lymphoma, version 2.2018.
- [7]. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines for Hodgkin’s Lymphoma, version 2.2018.
- [8]. Lisa H. Butterfield, Howard L. Kaufman, Francesco M. Marincola 2017, “Cancer Immunotherapy Principles and Practice Textbook”, Chapter: 24, Publisher: first, Edition, pp.404-422.
- [9]. Mahbuba Rahman 2016, “Systems Biology in Cancer Immunotherapy”; ISSN: 2405-9110.
- [10]. Cirillo M, Reinke S, Klapper W et al 2018. The translational science of hodgkin lymphoma Br J Haematol.
- [11]. Abbasi J. 2018. Relapses After CAR-T Therapy. JAMA. Nov 13
- [12]. Ghione P, Moskowitz AJ, De Paola NEK et al 2018. Novel Immunotherapies for T Cell Lymphoma and Leukemia. Curr Hematol Malig Rep. Oct 13.