

T-клеточные лимфомы кожи: современный взгляд на проблему

7-9 ноября 2018 года в г. Киеве состоялась X научно-практическая конференция с международным участием «Современные подходы к диагностике и лечению лимфолифферативных заболеваний». Работу конференции открыл сателлитный симпозиум компании Takeda, в ходе которого эксперты представили современные подходы к диагностике и лечению T-клеточных лимфом кожи. Докладчики акцентировали внимание на том, что стратегия ведения пациентов с данной патологией должна основываться на междисциплинарном подходе при активном участии в диагностическом и лечебном процессе разных специалистов: гематологов, онкологов, дерматологов, хирургов, радиологов, патоморфологов, семейных врачей и др.



Врач-дерматопатолог патоморфологической лаборатории CSD Health Care **Антонина Вячеславовна Калмыкова** посвятила свой доклад особенностям патоморфологической диагностики лимфом кожи.

— Согласно современной классификации лимфом кожи с первичными кожными проявлениями (WHO/EORTC, 2008), разработанной Всемирной организацией здравоохранения совместно с Европейской организацией по изучению и лечению онкологических заболеваний, выделяют три основных типа лимфом: первичные T/NK-клеточные лимфомы кожи (ПТКЛК), В-клеточные лимфомы кожи и гематологические неоплазии из клеток-предшественников. Клиницисты условно выделяют две формы ПТКЛК — индолентную и агрессивную, которые имеют разное клиническое течение, следовательно и прогноз (в первом случае 5-летняя выживаемость достигает 90%, во втором — не превышает 25%). К индолентным ПТКЛК относятся грибовидный микоз (ГМ) и его варианты, первичные кожные CD30+ лимфолифферативные заболевания кожи, к агрессивным — синдром Сезари, γ/δ T-клеточная лимфома и первичная кожная агрессивная эпидермальная CD8+ T-клеточная лимфома. ГМ и синдром Сезари составляют 65% от всех T-клеточных лимфом кожи, 25% приходится на долю первичных кожных CD30+ лимфолифферативных заболеваний и 10% — на другие формы ПТКЛК.

Практический алгоритм диагностики ПТКЛК состоит из общего клинического осмотра и тщательного сбора анамнеза, проведения панч- или эксцизионной биопсии (с использованием нативного образца сыпи диаметром минимум 4-6 мм), при необходимости проводят молекулярные исследования на биологическом образце ткани (определение клональности T-клеточных рецепторов). При подозрении на синдром Сезари методом проточной цитометрии определяют наличие клеток Сезари в периферической крови. Важное значение для постановки корректного диагноза имеет TNM-классифицирование и стадирование патологии. Кроме специфических методов диагностики, при ПТКЛК также используются биопсия костного мозга, анализ периферической крови, компьютерная томография органов грудной и брюшной полости. Обязательным критерием корректности данных исследований является соблюдение клинико-морфологической корреляции. Врач-патоморфолог должен владеть информацией о течении патологии, характеристиках сыпи для того, чтобы оценить целостную клиническую картину заболевания.

При верификации диагноза ПТКЛК в некоторых случаях возникают определенные трудности. Они связаны с тем, что на ранних стадиях развития некоторых индолентных лимфом отсутствуют характерные клинические и морфологические маркеры. Схожую клиническую картину имеют «клональные» дерматиты, реактивные состояния могут «имитировать» клинические проявления онкологической патологии. При изменении характера сыпи или при прогрессировании заболевания необходимо выполнить повторную биопсию. Для того чтобы избежать диагностических ошибок, оценка морфологической и клинической картины должна проводиться в комплексе.

Синдром Сезари составляет 5% от всех T-клеточных лимфом кожи. Для заболевания характерна триада симптомов: эритродермия, генерализованная лимфаденопатия, наличие опухолевых T-лимфоцитов в коже, лимфатических узлах, периферической крови (клеток Сезари). В некоторых случаях клиническую картину дополняют алопеция, ониходистрофия, пальмоплантарный гиперкератоз. Морфологический синдром Сезари проявляется диффузным, наиболее часто — неэпидермотропным инфильтратом, который состоит из атипичных лимфоцитов малого и среднего размера с характерными «церебриформными» ядрами. Наиболее часто иммунофенотип клеток опухоли — CD3+, CD4+, CD8+ чаще всего CD7- и CD26-.

Согласно рекомендациям WHO/EORTC минимальными диагностическими критериями синдрома Сезари являются: наличие клеток Сезари в периферической крови, определение клональной реарранжировки гена ТКР (молекулярными или цитогенетическими методами) и иммунофенотипические нарушения (CD4:CD8 > 10:1, aberrantная экспрессия пан-T-клеточных маркеров). Клинико-морфологическая дифференциальная диагностика синдрома Сезари проводится с ГМ.

В группу первичных кожных CD30+ лимфолифферативных заболеваний кожи входят первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома (АКЛ), лимфоматоидный папулез (ЛП) и так называемые пограничные состояния.

В структуре всех T-клеточных лимфом первичная кожная АКЛ составляет 12%. Для данной патологии характерно появление изъязвленных солитарных или сгруппированных узлов или опухолей (реже — папул), в 20% случаев наблюдается мультифокальное поражение. Часто при первичной кожной АКЛ образования могут спонтанно регрессировать с последующим рецидивированием. У 10% пациентов отмечается появление внекожных диссеминатов. Морфологически первичные кожные АКЛ включают диффузный, неэпидермотропный инфильтрат, который на 75% состоит из CD30+ клеток, морфология клеток — анапластическая, плеоморфная или иммунобластная, клетки имеют ядра круглой, овальной или неправильной формы, большие эозинофильные ядрышка и обильную цитоплазму. Наиболее часто иммунофенотип клеток опухоли — CD30+, CD4+, CD2-/+, CD5-/+, CD3-/+, CD8+ (<5%), MUM1/IRF4+, EMA-, ALK-.

ЛП — хроническое рецидивирующее самолимитируемое папуло-некротическое или папуло-нодулярное заболевание, которое характеризуется пролиферацией CD30+ клеток. Выделяют несколько морфологических типов ЛП, которые не отличаются по течению и прогнозу. Клинически ЛП проявляется красно-коричневыми папулами или узлами со склонностью к изъязвлению и развитию геморрагий, некроза, с высокой вероятностью их спонтанного исчезновения, что объясняет полиморфность сыпи.

Учитывая тот факт, что CD30+ клетки выявляют как при опухолевых процессах (ЛП, первичная кожная АКЛ, крупноклеточная трансформация ГМ, крупноклеточная В-клеточная лимфома кожи, *Hydroa vacciniforme*-подобная T-клеточная лимфома и др.), так и при инфекционных заболеваниях, хронических дерматозах, а также при других патологических состояниях, вызванных влиянием факторов внешней среды, для оптимизации диагностического процесса чрезвычайно важное значение имеет сотрудничество клиницистов и врачей-патоморфологов.



Доклад «Эффективность таргетных препаратов в терапии T-клеточных лимфом кожи» представила **заведующая научно-исследовательским отделением химиотерапии гемобластозов и адьювантных методов лечения Национального института рака, доктор медицинских наук, профессор Ирина Анатольевна Крячок**.

— ПТКЛК — это гетерогенная группа редко встречающихся заболеваний (1:100 тыс. — 4,1-6,4:100 тыс. населения), которым в основном присущи признаки поражения кожи на момент диагностики. 65-75% всех первичных кожных лимфом являются T-клеточными. Заболеваемость ПТКЛК в мире постепенно возрастает, и эта тенденция имеет возрастзависимый характер: частота заболеваемости в возрасте старше 70 лет увеличивается в 4 раза. Чаще болеют мужчины, ПТКЛК практически не встречается у детей и подростков.

Наиболее доброкачественной и распространенной T-клеточной лимфомой кожи является ГМ, который у 2/3 пациентов диагностируется на ранних стадиях. Прогноз и лечение ГМ зависят от стадии заболевания.

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO, 2018) первая линия терапии при ГМ ранних стадий включает топические кортикостероиды, узкополосную фототерапию ультрафиолетом спектра В, PUVA-терапию, локальную лучевую терапию (у пациентов с небольшим количеством высыпаний) или тотальную лучевую терапию (при распространенной сыпи или при отсутствии эффекта от топической терапии). Вторая линия терапии представлена ретиноидами, интерфероном- α , вориностабом, проспиридином, метотрексатом.

При ГМ поздних стадий терапия первой линии включает назначение вориностаба, лучевую терапию, системную химиотерапию. В качестве второй линии терапии ГМ используются моноклональные антитела (брентуксимаб ведотин), ингибиторы гистондеацетилазы, новые препараты, а также аллогенная трансплантация костного мозга. В Украине большинство методов, которые были рекомендованы ESMO для лечения заболевания, недоступны.

Синдром Сезари относится к агрессивным формам ПТКЛК. Пятилетняя выживаемость пациентов составляет приблизительно 24%. Первичное лечение заболевания включает экстракорпоральный фотоферез, интерферон- α (более высокие дозы, чем при ГМ), метотрексат (низкие дозы). В качестве второй линии терапии синдрома Сезари применяются хлорамбуцил в сочетании с системными кортикостероидами, пегилированный липосомальный доксорубин, ингибиторы гистондеацетилазы, гемцитабин, пентостатин, флударабин и циклофосфамид, при отсутствии эффекта стандартных режимов терапии — аллогенная трансплантация костного мозга.

Стратегия лечения пациентов с ГМ и синдромом Сезари зависит от стадии заболевания. При локальных формах применяется топическая терапия, при распространении патологического процесса — системная терапия.

Первичные кожные CD30+ лимфолифферативные заболевания (первичная кожная АКЛ и ЛП) — вторые по частоте ПТКЛК (после ГМ), которые имеют благоприятный прогноз. Согласно рекомендациям ESMO при ЛП применяется тактика активного мониторинга. В случае прогрессирования болезни и при увеличении выраженности кожных симптомов назначаются низкие дозы метотрексата. При солитарных проявлениях первичной кожной АКЛ рекомендуется хирургическое удаление патологического очага, при мультифокальных — низкие дозы метотрексата в комбинации с лучевой терапией, брентуксимаб ведотин.

Несмотря на широкий спектр препаратов, которые рекомендованы ESMO для лечения ПТКЛК, существует два принципиально важных момента: во-первых, многие из представленных средств недоступны в Украине, во-вторых, те препараты, которые доступны (бексаротен, гемцитабин), обладают низкой эффективностью.

Сегодня на мировом фармацевтическом рынке появился новый препарат для лечения ПТКЛК с убедительной доказательной базой. В 2012-2015 гг. было проведено международное открытое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование ALCANZA III фазы. В нем принял участие 131 пациент с рецидивом или рефрактерным течением CD30+ ГМ и первичной кожной АКЛ CD30+. Исследование проводилось в 52 центрах в 13 странах.

Целью исследования было сравнение эффективности монотерапии брентуксимабом ведотином и других методов лечения (терапия метотрексатом или бексаротеном). Проводилась оценка длительности ответа на лечение (для этого ввели новый показатель — частота объективного ответа длительностью ≥ 4 мес), количества полных ответов (ПО), выживаемости без прогрессирования (ВБП), а также симптомов, которые влияют на качество жизни пациента (согласно результатам анкеты Skindex-29). Пациенты равномерно были разделены на две группы (по 64 человека).

В исследовании ALCANZA III фазы были получены следующие результаты: брентуксимаб ведотин существенно улучшил частоту объективного ответа длительностью ≥ 4 мес у пациентов, у которых его применяли, в сравнении с группой, которая получала препарат по выбору врача (56,3 и 12,5%, $p < 0,0001$), 15,6% пациентов, принимающих брентуксимаб ведотин, достигли ПО (в группе метотрексата или бексаротена — 1,6%). Брентуксимаб ведотин улучшил ВБП на 13,2 мес, которая составила 16,7 мес (в группе сравнения — 3,5 мес). В ходе исследования брентуксимаб ведотин продемонстрировал эффективность даже у пациентов с минимальной экспрессией CD30+ (<30%). На фоне приема брентуксимаба ведотина пациенты отмечали улучшение самочувствия и снижение выраженности кожных симптомов по сравнению с исходным уровнем в группе брентуксимаба, и которое составило -27,96 балла; в группе метотрексата или бексаротена -8,62 балла (согласно анкете Skindex-29).

Все проявления токсичности и побочные эффекты терапии (периферическая нейропатия, тошнота, диарея, повышенная утомляемость, рвота, алопеция, зуд, пирексия, снижение аппетита), которые зарегистрированы в ходе исследования ALCANZA III фазы, были ожидаемыми. Наиболее частым побочным эффектом была периферическая нейропатия, для купирования которой назначали сопроводительную терапию. В группе брентуксимаба ведотина было зарегистрировано 4 смертельных случая: 3 из них не связаны с приемом препарата, смерть одного пациента наступила вследствие полиорганной недостаточности в связи с синдромом распада опухоли под действием брентуксимаба ведотина.

В ноябре 2017 г. на основании результатов исследования ALCANZA III фазы Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США зарегистрировало препарат брентуксимаб ведотин для лечения ГМ (с экспрессией CD30+) и первичной кожной АКЛ. В ноябре 2018 г. брентуксимаб ведотин с показанием терапия CD30+ T-клеточная лимфома кожи у взрослых пациентов после минимум 1 курса предшествующей системной был зарегистрирован в Украине.

Статья подготовлена при поддержке ООО «Такеда Украина».

UA/ADC/1218/0057

POWER

сила змінити
лікування **ТКЛШ**

Вже рекомендований
для лікування дорослих
пацієнтів із **CD30+ ТКЛШ**,
що потребують системної
терапії¹



ONCOLOGY

ТКЛШ: Т-клітинна лімфома шкіри.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АДЦЕТРИС®.

Інструкція для медичного застосування АДЦЕТРИС®. Діюча речовина: 1 флакон містить 50 мг брентуксимабу ведотину; 1 мл розведеного розчину містить 5 мг брентуксимабу ведотину. **Лікарська форма.** Порошок для концентрату для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби; інші антинеопластичні засоби; моноклональні антитіла. Брентуксимабу ведотин. Код АТХ L01X C12. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфоми Ходжкіна: після аутологічної трансплантації стовбурових клітин; після принаймні двох попередніх ліній терапії, якщо аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не розглядається як лікувальна опція. Лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфомою. Лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною Т-клітинною лімфомою шкіри після щонайменше 1 курсу попередньої системної терапії. **Противпоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату. Одночасне застосування брентуксимабу ведотину з блеоміцином призводить до розвитку легеневої токсичності. **Побічні реакції.** Дуже часто ($\geq 1/10$): інфекція, інфекція верхніх дихальних шляхів, нейтропенія, периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія, кашель, диспное, нудота, діарея, блювання, запор, абдомінальний біль, висипання, свербіж, артралгія, міалгія, втомлюваність, пірексія, реакції, пов'язані з інфузією, зниження маси тіла. Часто ($\geq 1/100$ але, $< 1/10$): оперізуючий герпес (Herpes zoster), пневмонія, простий герпес, кандидоз ротової порожнини, анемія, тромбоцитопенія, гіперглікемія, запаморочення, підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), алопеція, біль у спині, озноб. З невідомою частотою: прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії. Брентуксимабу ведотин являє собою кон'югат антитіла з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичного

агента до CD30-позитивних пухлинних клітин, що призводить до їх апоптотичної загибелі. При класичній лімфомі Ходжкіна (ЛХ), системній анапластичній великоклітинній лімфомі та підтипах шкірної Т-клітинної лімфоми (включаючи грибоподібний мікоз та первинну анапластичну великоклітинну лімфому шкіри) на поверхні пухлинних клітин експресується антиген CD30. Експресія не залежить від стадії хвороби, лінії терапії або трансплантаційного статусу. Внаслідок цього CD30 є мішенню для терапевтичного втручання. Через направлений на CD30 механізм дії брентуксимабу ведотин здатний долати резистентність до хіміотерапії, оскільки CD30 постійно експресується у пацієнтів, рефрактерних до багатокомпонентної хіміотерапії, незалежно від попереднього трансплантаційного статусу. Направлений на CD30 механізм дії брентуксимабу ведотину, постійна експресія CD30 при при вказаній патології, терапевтичні характеристики та клінічні дані щодо CD30-позитивних злоякісних захворювань після застосування кількох ліній терапії забезпечують біологічне підґрунтя для застосування даного лікарського засобу пацієнтам з рецидивною та рефрактерною формою класичної ЛХ та системної анапластичної великоклітинної лімфоми, з попередньою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин або без такої. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі 2-8 °C в оригінальній упаковці. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці! **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Такеда Австрія ГмбХ, Австрія / Takeda Austria GmbH, Austria; Делфарм Новара С.р.л., Італія / Delpharm Novara S.r.l., Italy. Р. П. МОЗ України № UA/13286/01/01 від 04.10.2018 року. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату, Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390 0909. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua

 **АДЦЕТРИС®**
брентуксимабу ведотин