

T-клітинні лімфоми шкіри: особливості патоморфологічної діагностики, лікування основних клінічних форм і вибір тактики ведення пацієнтів

22-23 квітня відбулась онлайн-конференція «Київські дерматологічні дні», яка роками об'єднує лікарів дерматоонкологічного, алергологічного та суміжних профілів і дає змогу отримати найактуальнішу науково-медичну інформацію, обмінятися інноваційними ідеями і досвідом. У рамках заходу, зокрема, було висвітлено сучасні можливості діагностики T-клітинних лімфом шкіри (ТКЛШ) та ведення пацієнтів із ними.



Лікар-дерматопатолог Медичної лабораторії CSD (м. Київ) Антоніна В'ячеславівна Калмикова звернула увагу слухачів на особливості патоморфологічної діагностики лімфом шкіри та представила клінічні випадки з власної практики.

— Периферичні T-клітинні лімфоми (ТКЛ) — це гетерогенна група злоякісних пухлин, які становлять близько 10% випадків усіх неходжкінських лімфом. За класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (2016) розрізняють 29 варіантів периферичних ТКЛ, які мають різні молекулярні та генетичні особливості (K. Saleh et al., 2021). Варто зауважити, що незалежно від локалізації майже всі периферичні ТКЛ можуть уражати шкіру. При цьому найпоширенішими їх формами є грибоподібний мікоз (ГМ), синдром Сезарі (СС) і CD30+ лімфопроліферативні захворювання. За клінічним перебігом ТКЛ умовно поділяють на індолентні (ГМ і анапластична великоклітинна лімфома) й агресивні (СС). Особливістю агресивних форм лімфом є частий розвиток рефрактерності до хіміотерапії першої лінії та рецидивів після хорошої початкової відповіді на лікування. Враховуючи постійний розвиток молекулярної та імуногістохімічної діагностики, часто доводиться рекласифікувати лімфоми, зокрема ті, які раніше належали до групи периферичних ТКЛ, неспецифікованим іншим типом. Так, сьогодні виділяють окремий спектр ТКЛ із клітин фолікулярних хелперів, перебіг яких може трансформуватися з індолентного в агресивний, а клітини можуть імітувати B-клітинні неоплазії.

Доповідка наголосила на важливості вибору правильного місця взяття матеріалу для дослідження та клінікопатоморфологічної кореляції у встановленні діагнозу.

Клінічний випадок 1

Пацієнт, 1966 р.н. Звернувся у клініку зі скаргами на одне новоутворення на стегні.

Було встановлено клінічний діагноз рак шкіри правого стегна. З анамнезу відомо, що при першій біопсії взяття матеріалу здійснювали із поверхневих ділянок пухлини, а результати гістологічного дослідження були інтерпретовані як плоскоклітинна карцинома. Згодом захворювання прогресувало з утворенням множинних вузлів по всій поверхні шкіри. Було запідозрено панікулітоподібний процес і проведено повторну біопсію. Згідно з отриманим висновком повторного патоморфологічного дослідження, морфологічна картина й імунофенотип клітин пухлини найбільш відповідали T-гамма-дельтаклітинній лімфомі шкіри. Через швидке прогресування та рефрактерність до лікування прогноз при цьому типі пухлин несприятливий. Тому вкрай необхідним є швидкий початок поліхіміотерапії.

Що стосується первинних шкірних CD30+ лімфопроліферативних захворювань, то до цієї групи належать первинна шкірна анапластична великоклітинна лімфома, лімфоматоїдний папульоз і пограничні стани. Диференційна діагностика CD30+ лімфопроліферативних захворювань передбачає виключення системних ТКЛ, доброякісних пухлин і непухлинної патології, які можуть експресувати CD30. Слід пам'ятати про можливість розвитку T-клітинних псевдолімфом унаслідок прийому окремих лікарських засобів (амлодипін, карбамазепін, цефуроксим і валсартан). Важливим є виключення ГМ, оскільки первинна шкірна анапластична лімфома може бути морфологічно ідентичною великоклітинній трансформації ГМ. Прогноз при первинних шкірних CD30+ лімфопроліферативних захворюваннях загалом сприятливий, а 10-річна загальна виживаність становить 85%. Натомість виживаність пацієнтів

із великоклітинною трансформацією ГМ є нижчою, а перебіг агресивнішим.

Клінічний випадок 2

Пацієнт, 1961 р.н. Звернувся у клініку зі скаргами на висип на руці.

Патоморфологічний висновок: морфологічна картина та імунофенотип клітин пухлини дозволяють віднести захворювання до групи CD30+ лімфопроліферативних і найбільш відповідають CD30+ великоклітинній анапластичній лімфомі (ALK-негативній). Після виключення вторинного ураження шкіри системною ALK-негативною CD30+ анапластичною великоклітинною лімфомою було встановлено діагноз CD30+ лімфопроліферативне захворювання; CD30+ великоклітинна анапластична лімфома шкіри, первинна, шкірна.

Важливе значення у терапії прогресуючих CD30+ ТКЛШ має таргетна терапія, представником якої є брентуксимабу ведотин (Адцетрис®). Брентуксимабу ведотин — кон'югат антитіл з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичний агент до CD30+ пухлинних клітин, що призводить до розриву мікротубулярної сітки всередині клітини, індукує зупинку клітинного циклу та спричинює апоптоз CD30+ пухлинних клітин.



Про персоналізоване ведення основних клінічних форм ТКЛШ розповів директор Клініки персоналізованої медицини EuroDerm (м. Київ), співзасновник Medical Knowledge Hub, лікар-дерматовенеролог, онкохірург Богдан Вікторович Литвиненко.

— ТКЛШ — це група рідкісних неходжкінських лімфом, які характеризуються початковою локалізацією злоякісних T-лімфоцитів у шкірі. Однією із форм первинної епідермотропної ТКЛШ є ГМ, якому властива проліферація дрібних і середніх T-лімфоцитів та який супроводжується поетапним розвитком клінічних проявів у вигляді плям, бляшок і вузлів.

ГМ становить 1% всіх неходжкінських лімфом, 50% всіх лімфом шкіри та 65% ТКЛШ. Захворюваність на ГМ у світі дорівнює 6-8 на 1 млн населення та регулярно зростає.

Хоча причина патології до кінця не з'ясована, сучасні гіпотези свідчать на користь генетичних та епігенетичних розладів. Зокрема, аналіз секвенування цілого екзому на зразках із ГМ і СС показав, що порівняно з контролем найчастіше мутованими генами-супресорами пухлин є *MLL3* та *TP53*. Окрім цього, часто виявляють точкові мутації та збільшення копії *TNFRSF1B*, що кодує рецептор фактора некрозу пухлини 2 (*TNFR2*), який експресується у зрілих T-клітинах і регулює сигнальні шляхи, пов'язані з виживанням і проліферацією T-клітин.

Згідно із класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я та Європейської організації з вивчення та лікування онкологічних захворювань (EORTC, 2008), виділяють дві великі групи лімфом — T- та B-клітинні лімфоми шкіри.

Що стосується клінічних проявів, то типовим для ГМ є прогресування висипу від плям до бляшок і пухлиноподібних утворень. Середній час від появи перших ознак захворювання до його діагностики становить 4-6 років, але може варіювати від декількох місяців до 50 років. При цьому до встановлення діагнозу пацієнти зазвичай мають в анамнезі неспецифічну екзему або псоріатиформний дерматит із неспецифічними гістологічними характеристиками.

У разі звернення пацієнта із підозрою на ТКЛШ насамперед необхідно провести повне медичне обстеження із визначенням типу ураження шкіри, пальпацією лімфатичних

вузлів та ідентифікацією будь-якої органомегалії. Золотим стандартом діагностики ТКЛШ залишається біопсія шкіри із подальшим імунофенотипуванням. При цьому важливе значення має вибір місця взяття матеріалу. Так, за умови виконання лише однієї біопсії необхідно попередньо визначити найбільш уражену ділянку. Останнім часом набуває поширення метод оцінки клональності перебудови гена *TCR*, який, втім, залишається дорогим, що обмежує його застосування. Окрім цього, алгоритм діагностики ТКЛШ передбачає проведення клінічного та біохімічного дослідження крові, аналіз кількості аномальних лімфоцитів із визначенням абсолютної кількості клітин СС та/або точної цитометрії, рентгенографічного дослідження органів грудної клітки, черевної порожнини та малого таза. Екцизійна біопсія лімфатичних вузлів рекомендована пацієнтам із вузлом >1,5 см у діаметрі та/або у разі твердої, неоднорідної, кластерної чи фіксованої консистенції.

На ранніх стадіях захворювання (IA-IIA) перша лінія лікування полягає у призначенні топічних кортикостероїдів, вузькоспектрової фототерапії ультрафіолетовими променями типу B, PUVA-терапії, топічного мехлоретаміну та локальної променевої терапії. В окремих випадках при мінімальній кількості елементів висипу, відсутності скарг та прогресування може розглядатись вичікувальна тактика. На другому етапі терапії рекомендовано застосувати комбіноване лікування із включенням ретиноїдів, інтерферону-α та загальну променеву терапію електронним пучком. Перша лінія терапії при пізніх стадіях включає системні імуномодулятори й індуктори апоптозу, однокомпонентну хіміотерапію гемцитабіном, пегільованим доксорубіцином тощо, поліхіміо- та таргетну терапію, а за необхідності — трансплантацію кісткового мозку.

Брентуксимабу ведотин (Адцетрис®) — кон'югат моноклонального антитіла проти CD30+ клітин та моноклонального ауристинату Е (ММАЕ). Брентуксимабу ведотин доставляє потужний антигубулярний агент ММАЕ у CD30+ клітини через молекулу, прикріплену до моноклонального антитіла проти CD30+. Препарат вводять шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії 1 раз на 3 тижні.

Ефективність і безпека препарату Адцетрис® підтверджені у відкритому міжнародному рандомізованому клінічному дослідженні III фази ALCANZA, яке проводилося у 52 дослідницьких центрах 13 країн і включало 131 пацієнта з рецидивуючим або рефрактерним перебігом CD30+ ГМ та первинними CD30+ лімфомами шкіри. Пацієнти отримували брентуксимабу ведотин внутрішньовенно у дозі 1,8 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні (до 16 циклів) або препарат за вибором лікаря — метотрексат чи бексаротен перорально. Лікування тривало до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. При медіані спостереження 22,9 міс частота об'єктивної відповіді, що тривала принаймні 4 міс (ЧОВ4), значно відрізнялася на користь групи брентуксимабу ведотину порівняно з групою препарату за вибором лікаря (56,3 проти 12,5%), а середня тривалість лікування склала 12 циклів (приблизно 9 міс; Н.М. Prince et al., 2017). Застосування Адцетрис® сприяло збільшенню виживаності без прогресування на 13,2 міс. Так, медіана виживаності без прогресування склала 16,7 міс у групі брентуксимабу ведотину проти 3,5 міс у групі препарату за вибором лікаря.

Б.В. Литвиненко поділився власним клінічним досвідом застосування препарату Адцетрис®.

Клінічний випадок 3

Пацієнтка, 1985 р.н.

Діагноз: T-клітинна лімфома шкіри з великоклітинною трансформацією у CD30+ ТКЛ. Рефрактерний перебіг.

В анамнезі — застосування множинних курсів PUVA, системних кортикостероїдів і цитостатиків. Після морфологічної верифікації та імуногістохімічного профілювання була обрана стратегія з використанням системної терапії препаратом Адцетрис®. Після повного курсу лікування було отримано відносно швидкий і тривалий клінічний ефект і досягнуто повної ремісії.

Підготувала Ольга Гуйванюк

C-APROM-UA/ADCE/0058

POWER

СИЛА ЗМІНИТИ ЛІКУВАННЯ ТКЛШ

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®.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу АДЦЕТРИС®. Діюча речовина: брентуксимабу ведотин; 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:** Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою CD30-позитивною лімфою Ходжкіна IV стадії у комбінації з доксорубіцином, вінбластином і дакарбазином (AVD). Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною лімфою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Адцетрис® показаний для 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. Адцетрис® в комбінації з циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (СНР) показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою системною анапластичною великоклітинною лімфою (sALCL). Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфою (sALCL). Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною Т-клітинною лімфою шкіри після щонайменше 1 курсу попередньої системної терапії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату. Одночасне застосування брентуксимабу ведотину з блеоміцином призводить до розвитку легеневої токсичності. **Побічні реакції.** В об'єднаному наборі даних застосування препарату Адцетрис® у вигляді монотерапії в дослідженнях за участю пацієнтів з ЛХ, системною анапластичною великоклітинною лімфою та Т - клітинною лімфою шкіри (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 та C25007) найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 10 %) були інфекції, периферична сенсорна нейропатія, нудота, втомлюваність, діарея, пірексія, інфекція верхніх дихальних шляхів, нейтропенія, висипання, кашель, блювання, артралгія, периферична моторна нейропатія, реакції пов'язані з інфузією, свербіж, запор, диспное, зниження маси тіла, міалгія, біль у животі, алопеція, анемія, стоматит, фебрильна нейтропенія, зниження апетиту, безсоння, біль у кістках, висип, задишка, біль у спині, інфекція верхніх дихальних шляхів, запаморочення. **При монотерапії:** інфекція, інфекція верхніх дихальних шляхів, оперізуючий герпес, пневмонія, простий герпес, кандидоз ротової порожнини, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, гіперглікемія, периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія, запаморочення, кашель, задишка, нудота, діарея, блювання, закреп, біль у животі, підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), висипання, свербіж, алопеція, артралгія, міалгія, біль у спині, втомлюваність, пірексія, реакції, пов'язані з інфузією, озноб, зменшення маси тіла. **При комбінованій терапії:** інфекція, інфекція верхніх дихальних шляхів, пневмонія, кандидоз ротової порожнини, сепсис, септичний шок, перізуючий герпес, анемія, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, тромбоцитопенія, зниження

апетиту, гіперглікемія, безсоння, периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія, запаморочення, кашель, задишка, нудота, діарея, блювання, запор, біль у животі, стоматит, підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), висипання, свербіж, алопеція, кістковий біль, артралгія, міалгія, біль у спині, втомлюваність, пірексія, реакції, пов'язані з інфузією, озноб, зменшення маси тіла. **Фармакологічні властивості. Механізм дії.** Брентуксимабу ведотин являє собою кон'югат антитіл з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичного агента до CD30-позитивних пухлинних клітин, що призводить до їх апоптотичної загибелі. Результати доклінічних досліджень свідчать, що біологічна активність брентуксимабу ведотину є результатом багатоступінчастого процесу. Зв'язування кон'югата з рецептором CD30 на оболонці клітини призводить до інтерналізації комплексу кон'югат-білок CD30 (ADCCD30), який переміщується у лізосомний відділ клітини. Всередині клітини у процесі протеолітичного розщеплення виділяється монометил аурістатин Е (ММАЕ) – єдина активна сполука. Зв'язування ММАЕ з тубуліном призводить до розриву мікротубулярної сітки всередині клітини, індукує зупинку клітинного циклу та спричинює апоптоз (загибель) CD30-позитивної пухлинної клітини. 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 класичній ЛХ, системній анапластичній великоклітинній лімфомі та CD30-позитивній шкірній Т-клітинній лімфомі, 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. Не виключається і роль інших функцій, асоційованих з антитілом, в механізмі дії. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі 2-8 °С в оригінальній упаковці. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці! **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Такеда Австрія ГмбХ, Австрія/Takeda Austria GmbH, Austria. **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 телефоном (044) 390 0909. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua