

<https://doi.org/10.25208/vdv1319>



Эффективность применения брентуксимаб ведотина у пациентов с CD30-позитивными лимфопролиферативными заболеваниями кожи: результаты первого проспективного исследования в Российской Федерации**

© Белоусова И.Э.^{1*}, Горенкова Л.Г.², Кравченко С.К.², Ковригина А.М.², Лепик Е.Е.³, Шнейдер Т.В.⁴

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Национальный медицинский исследовательский центр гематологии
125167, Россия, г. Москва, Новый Зыковский пр., д. 4

³ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12

⁴ Ленинградская областная клиническая больница № 1
195267, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 45, корп. 2

Обоснование. Первичные кожные лимфомы являются второй по частоте встречаемости группой экстранодальных лимфом. В отличие от нодальных лимфом, где доминируют В-клеточные пролиферации, первичные Т-клеточные лимфомы кожи составляют 65–75% всех кожных лимфом. Среди Т-клеточных лимфом кожи около 50% случаев составляет грибовидный микоз (ГМ), второе место по частоте встречаемости занимают CD30-позитивные лимфопролиферативные заболевания кожи (CD30 + ЛПЗ), около 10% составляют редкие нозологические формы, такие как первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная, синдром Сезари (СС) и др.

При лечении пациентов с ГМ/СС около 30% больных оказываются резистентными к различным видам терапии, особенно на поздних стадиях. Проблемой лечения CD30+ ЛПЗ является внекожная диссеминация при первичной кожной анапластической крупноклеточной лимфоме (пк-АКК), рецидивирующее течение при лимфоматоидном папулезе (ЛиП). Данные особенности кожных лимфом диктуют необходимость поиска новых возможностей терапии.

Согласно результатам международного рандомизированного исследования ALCANZA, брентуксимаб ведотин показал высокую эффективность в лечении CD30-позитивных Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний кожи.

Цель исследования. Оценить эффективность применения брентуксимаб ведотина у пациентов с кожными Т-клеточными лимфомами в группе неблагоприятного прогноза, получивших как минимум одну линию системной терапии.

Методы. В исследование включен 21 пациент: 16 мужчин и 5 женщин. У 8 пациентов верифицирован диагноз ГМ, у 5 — синдром Сезари, у 6 больных — кожные CD30+ ЛПЗ (5 — к-АККЛ, 1 — ЛиП), у 2 — первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная. Диагноз Т-клеточной лимфомы кожи был верифицирован на основании анамнеза заболевания, характера кожных поражений, гистологического, иммуногистохимического, в ряде случаев — и молекулярно-генетического исследований (определение перестройки гена Т-клеточного рецептора) биоптата кожи.

Результаты. Среди больных с ГМ/СС у 12 из 13 диагностированы поздние стадии заболевания. Внекожное поражение диагностировано в 57% случаев. Медиана линий предшествующей терапии составила 3 (от 1 до 8 видов лечения). Общий ответ на лечение достигнут в 91% (у 19 из 21 больного), из них в 53% случаев получена полная ремиссия заболевания, в 31% — очень хорошая частичная ремиссия и в 16% — частичная ремиссия. У двух пациентов отмечено прогрессирование заболевания (после 1-го и 4-го циклов). У части пациентов в частичной ремиссии после терапии брентуксимаб ведотином проводилось дополнительное лечение (лучевая терапия, препараты интерферона альфа, курсы системной терапии), что позволило получить более глубокий противоопухолевый ответ. Из 19 ответивших на лечение пациентов у двух диагностирован ранний рецидив. Таким образом, у 89% больных сохраняется стойкий общий противоопухолевый ответ (медиана наблюдения 10 месяцев).

Заключение. В группе пациентов с поздними стадиями заболевания, неэффективностью к нескольким линиям терапии применение таргетной терапии брентуксимаб ведотином позволило достичь высоких результатов лечения.

Ключевые слова: брентуксимаб ведотин, первичные Т-клеточные лимфомы кожи, грибовидный микоз, лимфоматоидный папулез, таргетная терапия.

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена при финансовой поддержке фармацевтической компании «Такеда».

Для цитирования: Белоусова И.Э., Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Лепик Е.Е., Шнейдер Т.В.

Эффективность применения брентуксимаб ведотина у пациентов с CD30-позитивными лимфопролиферативными заболеваниями кожи: результаты первого проспективного исследования в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(2):53–62. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1319>



Efficacy of brentuximab vedotin in patients with CD30-positive lymphoproliferative skin diseases: results of the first prospective study in the Russian Federation

© Irena E. Belousova^{1*}, Liliya G. Gorenkova², Sergei K. Kravchenko², Alla M. Kovrigina², Elena E. Lepik³, Tatiana V. Shneyder⁴

¹ Kirov Military Medical Academy
Acad. Lebedeva str., 6, 194044, Saint Petersburg, Russia

² Hematology Research Center
Novij Zykovskij Proezd, 4, 125167, Moscow, Russia

³ Gorbacheva Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology Research Institute of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
Rentgen str., 12, 197022, Saint Petersburg, Russia

⁴ Regional Clinical Hospital No. 1
Lunacharskogo pr., 45, bldg 2, 195267, Saint Petersburg, Russia

Background. Primary cutaneous lymphomas are the second most common group of extranodal lymphomas. Unlike nodal lymphomas, where B-cell proliferations dominate, primary cutaneous T-cell lymphomas account for 65–75% of all cutaneous lymphomas. Among T-cell lymphomas of the skin, about 50% of cases are mycosis fungoides (MF), the second place in frequency of occurrence is occupied by CD30-positive lymphoproliferative skin diseases (CD30 LPD), about 10% are rare nosological forms, such as primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified, Sezari syndrome (SS), etc. During the initiating treatment of patients with MF and Sézary syndrome (SS), carried out on the territory of the Russian Federation, for about 30% of patients are resistant to various therapeutic effects, especially in the later stages. The problem of the treatment of CD30+ LPD is extracutaneous dissemination in case of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (pcALCL), steadily relapsing course of lymphomatoid papulosis (LyP) without symptom-free intervals. These characteristics of the therapy of cutaneous lymphomas demand for the need to search for new treatment options. Brentuximab vedotin, according to the results of the international randomized ALCANZA trial, has shown high efficiency in the treatment of cutaneous T-cell lymphoproliferative diseases.

Aim. To evaluate the efficacy of brentuximab vedotin application in patients with cutaneous T-cell lymphomas in adverse risk group received at least one line of systemic therapy.

Materials and methods. The study included 21 patients: 16 men and 5 women. The diagnosis of MF was verified in 8 patients, SS — in 5 patients, cutaneous CD30+ LPD — in 6 patients (5 patients — pcALCL, 1 patient — LyP) and a primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified in 2 patients. The diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma was verified on the basis of the anamnesis of the disease, on the character of cutaneous lesions, on histological, immunohistochemical and in some cases on molecular genetic testing of the skin biopsy (the assessment of T-cell receptor gene rearrangement).

Results. The late stages of the disease were diagnosed in 12 of 13 patients with MF/SS. Extracutaneous lesions were diagnosed in 57% of cases. The median of prior lines therapy was 3 (1–8 variants of treatment). The overall response to the treatment was achieved in 91% of cases (in 19 of 21 patients): the complete remission was obtained in 53% of cases, very good partial remission — in 31% of cases and partial remission — in 16% of cases. The progression of the disease was determined in 2 patients (after the first and fourth cycles). Some patients with partial remission as a result of therapy using brentuximab vedotin had the additional therapy (radiation therapy, interferon α , the cycles of systemic therapy) and these acts gave an option of achieving deeper antitumor response. The early relapse was diagnosed in 2 of 19 patients who had responded to the treatment. The treatment tolerability was acceptable, and the toxicity did not exceed the already known one described in earlier studies. Thus, the stable overall antitumor response had been persisting in 89% of patients (the median of the observation was 10 months).

Conclusion. The use of targeted therapy with brentuximab vedotin gave an option of achieving high treatment results in group of patients with advanced stages of the disease and inefficiency of several lines of therapy.

Keywords: primary cutaneous T-cell lymphomas, targeted therapy, brentuximab vedotin, mycosis fungoides, lymphomatoid papulosis.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of funding: the article was published with the support of Takeda.

For citation: Belousova IE, Gorenkova LG, Kravchenko SK, Kovrigina AM, Lepik EE, Shneyder TV. Efficacy of brentuximab vedotin in patients with CD30-positive lymphoproliferative skin diseases: results of the first prospective study in the Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(2):53–62. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1319>



Обоснование

Первичные кожные лимфомы являются второй по частоте встречаемости группой экстранодальных лимфом. В отличие от нодальных лимфом, где доминируют В-клеточные пролиферации, первичные Т-клеточные лимфомы кожи составляют 65–75% всех кожных лимфом с частотой встречаемости в среднем около 10,2 на миллион населения в год [1]. Европейская организация по изучению и лечению рака (EORTC) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработали консенсусную классификацию кожных лимфом в 2005 г. [2], которая была обновлена в 2019 г. [3]. Среди Т-клеточных лимфом кожи около 50% случаев составляет грибовидный микоз (ГМ), который относится к самым распространенным кожным лимфомам. Второе место по частоте встречаемости занимают CD30-позитивные лимфопролиферативные заболевания кожи (CD30+ ЛПЗ), около 10% составляют редкие нозологические формы, такие как первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная, синдром Сезари (СС) и др.

Грибовидный микоз представляет собой первичную эпидермотропную Т-клеточную лимфому кожи, характеризующуюся медленным постепенным прогрессированием пятен, бляшек и узлов и эпидермотропным (аднексотропным) инфильтратом из лимфоидных клеток преимущественно малых и средних размеров с cerebriformными ядрами и фенотипом эффекторных клеток памяти. Диагноз устанавливают на основании сочетания клинико-анамнестических данных, гистологического и иммуногистохимического исследований и наличия клональной по генам гамма- или бета-цепи Т-клеточного рецептора в биоптате кожи [4].

К первичным кожным CD30+ лимфомам относятся два заболевания — лимфоматоидный папулез (ЛиП) и первичная кожная CD30+ анапластическая крупноклеточная лимфома (пк-АКЛ). ЛиП характеризуется повторными высыпаниями самопроизвольно разрешающихся множественных узелковых элементов, пролиферацией атипичных CD30+ лимфоидных клеток и благоприятным прогнозом без влияния на выживаемость. ЛиП в 20% случаев ассоциируется с развитием других лимфопролиферативных заболеваний (грибовидный микоз, кожная анапластическая лимфома, лимфогранулематоз) [3]. Однако лечение ЛиП не приводит к снижению риска развития вторичных опухолей [4]. Пк-АКЛ характеризуется быстро развивающимися узлами, чаще крупными (больше 2 см) и солитарными, пролиферацией крупных атипичных CD30+ лимфоидных клеток, относительно благоприятным прогнозом с развитием спонтанной ремиссии в 20–40% случаев с последующим частым рецидивированием. Внекожное распространение происходит в 10% случаев, преимущественно в регионарные лимфатические узлы [5].

Тактика лечения пациентов с Т-клеточными лимфомами кожи зависит от стадии заболевания [6]. Согласно TNM классификации для ГМ/СС, 4 клинических стадии ГМ принято условно разделять на ранние (IA–IIA) и поздние (IIB–IVB). Наружные виды терапии применяются для лечения ранних стадий и включают топические кортикостероиды (ТКС), фототерапию и лучевую терапию. Роль наружной терапии для предотвращения прогрессирования кожных Т-клеточных лимфом в поздние стадии до конца не ясна, она применяется в основном в качестве паллиативного подхода, направленного

на улучшение качества жизни пациентов [7]. В настоящее время не существует конкретных алгоритмов терапии ранних стадий заболевания, лечение должно быть адаптировано в соответствии с индивидуальными особенностями пациентов и профилем побочных эффектов. Zackheim и соавт. опубликовали проспективное исследование 79 пациентов с T1 или T2 стадиями ГМ, при этом большинство из них использовали ТКС класса 1 в основном два раза в день. Полная ремиссия была достигнута у 63%, частичная ремиссия — у 31% пациентов, при этом общая частота ответа составила 94% в группе T1, в группе пациентов с T2 — 25%, 57 и 82% соответственно. После прекращения терапии ТКС только 37% пациентов с T1 и 18% пациентов с T2 остались в полной ремиссии в течение среднего периода наблюдения 9 месяцев [8].

Фототерапия традиционно включает узкополное ультрафиолетовое облучение спектра В (UVB) и PUVA-терапию. Фототерапия используется в качестве монотерапии либо в качестве дополнения к системной терапии, во многих случаях демонстрируя эффективность, которая превосходит системные препараты. В литературе существует консенсус в отношении того, что узкополная UVB-терапия менее эффективна при меньшей продолжительности ремиссии по сравнению с PUVA-терапией, особенно при более толстых бляшках, но сравнительных исследований немного. Ретроспективное исследование с участием 95 пациентов с ГМ на ранних стадиях (IA, IB и IIA), получавших PUVA-терапию, и 19 пациентов, получавших UVB-терапию, показало, что UVB-терапия была столь же эффективна, как PUVA, с сопоставимыми показателями полной ремиссии — в 62,1 и 68,4% случаев и без существенной разницы по времени возникновения рецидивов через 11,5 и 14 месяцев для PUVA и UVB соответственно [9].

В соответствии с Российскими рекомендациями по лечению Т-клеточных лимфом кожи лучевая терапия используется на всех стадиях ГМ [4]. Локальная лучевая терапия чаще используется при локализованных бляшках и узлах, ее можно проводить в сочетании с другими терапевтическими методами, включая фототерапию, другими видами наружной терапии или вместе с системной терапией. Тотальное облучение кожи быстрыми электронами проводится у пациентов с распространенными высыпаниями и эритродермией. Согласованные рекомендации по лучевой терапии были опубликованы Международной группой по радиационной онкологии лимфом в 2015 г. [10]. Терапия поздних стадий ГМ требует, как правило, применения системных видов терапии.

Лечение CD30 + ЛПЗ ориентировано на количество и распространенность кожных высыпаний. Вариантами лечения являются хирургическое удаление, локальная лучевая терапия, применение низких доз метотрексата, узкополное ультрафиолетовое облучение спектра В, ПУВА-терапия, топические глюкокортикостероиды [11]. Не существует доказательств о превосходстве любых из этих методов терапии: частота ответа на ПУВА-терапию — 56%, при применении метотрексата — 57–88% [12, 13].

При иницирующем лечении больных с ГМ/СС, осуществляемом на территории РФ, около 30% больных оказываются резистентными к различным лечебным воздействиям, особенно на поздних стадиях.

Проблемой же лечения Лип/к-АККЛ является внекожная диссеминация при к-АККЛ, неуклонно рецидивирующее течение Лип без «светлых промежутков». Данные особенности терапии кожных лимфом диктуют необходимость поиска новых возможностей лечения.

Цель исследования: оценить эффективность применения брентуксимаб ведотина у пациентов с кожными Т-клеточными лимфомами в группе неблагоприятного прогноза, получивших как минимум одну линию системной терапии.

Материалы и методы

В данное исследование включен 21 больной, которые наблюдались и получали специфическую терапию в нескольких медицинских учреждениях страны [14]. Из них 16 мужчин (медиана возраста — 52 года) и 5 женщин (медиана возраста — 62 года). У 8 пациентов верифицирован диагноз грибвидного микоза, у 5 — синдром Сезари, у 6 больных — кожные CD30-позитивные лимфопролиферативные заболевания кожи (5 — первичная кожная анапластическая крупноклеточная АЛК-негативная лимфома, 1 — лимфоматоидный папулез), у 2 — первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная. У 1 пациента установлен диагноз лимфоматоидного папулеза, ассоциированного с грибвидным микозом и первичной кожной АККЛ.

Диагноз Т-клеточной лимфомы кожи был верифицирован на основании анамнеза заболевания, характера кожных поражений, гистологического, иммуногистохимического, в ряде случаев — и молекулярно-генетического исследования (определение перестройки гена Т-клеточного рецептора) биоптата кожи. Во всех случаях проводились иммуногистохимическое исследование с CD30-антигеном и количественная оценка CD30-позитивных опухолевых клеток по отношению ко всем клеткам инфильтрата.

Стадирование грибвидного микоза и синдрома Сезари проводилось согласно рекомендациям Международного общества по лимфомам кожи и Европейской организации по изучению и лечению рака для ГМ и синдрома Сезари (ISLE-EORTC). Кроме стандартных обследований для детальной оценки внекожной генерализации процесса при необходимости выполнялось ПЭТ/КТ-исследование.

Ответ на лечение определяется в соответствии с критериями, предложенными ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) [15].

1. Кожные покровы (Т):

— полная ремиссия: 100% исчезновение очагов кожного поражения;

— частичная ремиссия: 50–99% разрешение очагов (уменьшение объема) кожного поражения от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (Т3) у пациентов с Т1-, Т2- или Т4-стадиями;

— стабилизация заболевания: от увеличения очагов (объема) кожного поражения на < 25% до разрешения очагов на < 50% от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (Т3) у пациентов с Т1-, Т2- или Т4-стадиями;

— прогрессирование заболевания: увеличение очагов (объема) кожного поражения на > 25% от исходного уровня, либо появление новых узлов (Т3) у пациентов с Т1-, Т2- или Т4-стадиями, либо отсутствие ответа —

увеличение высыпаний от наименьшего уровня на 50% от исходного уровня у больных с достигнутой ПР или ЧР;

— рецидив: появление кожных высыпаний у пациентов в полной ремиссии.

2. Лимфатические узлы (N):

— полная ремиссия: все лимфатические узлы ≤ 1,5 см в наибольшем диаметре (длинная ось) или гистологически негативные, а также лимфоузлы N₃ и ≤ 1,5 см в наибольшем диаметре и > 1 см в наименьшем диаметре должны быть ≤ 1,0 см в наименьшем диаметре или гистологически негативны;

— частичная ремиссия: суммарное снижение на 50% и более СПР (суммы произведений «максимальный продольный размер x максимальный поперечный размер» каждого пораженного лимфоузла) и отсутствие новых лимфоузлов > 1,5 см в диаметре по длинной оси или > 1 см по короткой оси;

— стабилизация заболевания: отсутствие критериев полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания;

— прогрессирование заболевания: увеличение СПР на 50% или более от исходных размеров, либо новый лимфоузел > 1,5 см в диаметре по длинной оси или > 1 см по короткой оси, либо отсутствие ответа: увеличение СПР на > 50% от максимального эффекта у пациентов в ЧР;

— рецидив: появление новых гистологически доказанных N₃ лимфоузлов > 1,5 см в наибольшем диаметре.

3. Висцеральные органы (M):

— полная ремиссия: отсутствие увеличения органа при физикальном осмотре и отсутствие патологических изменений при томографии (биопсия любых новых очагов, появившихся после лечения, для исключения лимфомы);

— частичная ремиссия: < 50% регрессии очагов в печени, селезенке или других изначально пораженных органах, при возможности измерить объем поражения (СПР), отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов;

— стабилизация заболевания: отсутствие критериев полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания;

— прогрессирование заболевания: увеличение органа в размере на > 50%, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР на > 50% от максимального эффекта у пациентов в частичной ремиссии;

— рецидив: вовлечение нового органа у пациентов с полной ремиссией.

4. Периферическая кровь (В):

— полная ремиссия: В0;

— частичная ремиссия: у больных со стадией заболевания В2 — снижение количественных параметров поражения крови на > 50% от исходного уровня;

— стабилизация заболевания: отсутствие критериев полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания;

— прогрессирование заболевания: переход из стадии В0 в стадию В2; или повышение количества опухолевых клеток на > 50% от исходного уровня (5000 клеток в 1 мкл);

— рецидив: повышение уровня опухолевых лимфоцитов в крови у пациентов с ПР > В1.

Более того, в данном исследовании был внедрен новый критерий ответа на терапию — очень хорошая частичная ремиссия, что означало:

1. Кожные покровы (Т) — более 75% разрешение очагов или сокращение размеров кожного поражения от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (Т3) у пациентов с Т1-, Т2- или Т4-стадиями, длительность ответа составляла 4 и более месяцев.

2. Лимфатические узлы (N) — суммарное снижение на 75% и более и отсутствие новых лимфоузлов > 1,5 см в диаметре по длинной оси или > 1 см по короткой оси, длительность ответа составляла 4 и более месяцев.

3. Висцеральные органы (M) — около 75% регрессии очагов в печени, селезенке или других изначально пораженных органах, при возможности измерить объем поражения (СПР), отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов, длительность ответа составляла 4 и более месяцев.

4. Периферическая кровь (В) — у больных со стадией заболевания В2 — снижение количественных параметров поражения крови на > 75% от исходного уровня, длительность ответа составляла 4 и более месяцев.

У пациентов, которые были доступны для последующего наблюдения, оценивались наличие и уровень

брентуксимаб-индуцированной нейропатии согласно предложенным критериям анализа периферической нейротоксичности [16, 17].

Проводился ретроспективный и проспективный анализ оценки ответа на лечение брентуксимаб ведотином у пациентов с различными нозологическими формами кожных Т-клеточных лимфом.

Результаты

В исследование включен 21 пациент. Среди больных с ГМ/СС большинство имели поздние стадии заболевания (IIB–IVB) — 10 из 13 пациентов (рис. 1а, б, рис. 3), у 2 — диагностирована трансформация грибовидного микоза в крупноклеточную лимфому, и только 1 больной имел IA стадию. Для лимфом кожи, отличных от ГМ/СС, — в 75% случаев объем кожных поражений составлял Т2–Т3 (множественные высыпания, ограниченные одной или несколькими зонами). Внекожное поражение (вовлечение лимфатических узлов, внутренних органов, периферической крови) диагностировано в 57% случаев (у 12 из 21 пациента). У всех пациентов количество CD30-позитивных клеток в инфильтрате было не менее 5% от всех клеток инфильтрата.

Всем пациентам до начала таргетной терапии было выполнено нескольких линий терапии, а именно



а



б

Рис. 1. Пациент 45 лет с грибовидным микозом, Т3НОБОМО (IIB стадия), до начала терапии брентуксимаб ведотином. Болен 8 лет, проводились курсы фототерапии, лучевой терапии, вориностатом, метотрексатом с кратковременными частичными ремиссиями. Узлы на коже лба и волосистой части головы, сливающиеся пятна и бляшки на коже лица (а). Распространенные пятна и бляшки на коже нижних конечностей (б)

Fig. 1. A 45-year-old patient with mycosis fungoides, T3NOBOMO (stage IIB), prior to brentuximab vedotin therapy. Ill for 8 years, courses of phototherapy, radiation therapy, vorinostat, methotrexate with short-term partial remissions were carried out. Tumors on the skin of the forehead and scalp, confluent patches and plaques on the skin of the face (a). Widespread patches and plaques on the skin of the lower extremities (b)



а



б

Рис. 2. Пациент 45 лет с грибовидным микозом, ТЗНОБОМО (IIB стадия), после 7-го введения брентуксимаб ведотина. Полная ремиссия (а, б)
 Fig. 2. A 45-year-old patient with mycosis fungoides, ТЗНОБОМО (IIB stage), after 7 injections of brentuximab vedotin. Complete remission (a, b)

медиана линий предшествующей терапии составила 3 (от 1 до 8 видов лечения). У 6 пациентов на момент написания статьи терапия продолжается.

Количество циклов брентуксимаб ведотина составило от 1 до 18 (медиана — 7 введений).

Общий ответ на лечение достигнут в 91% (у 19 из 21 больного), из них в 53% случаев получена полная ремиссия заболевания (рис. 2а, б, рис. 4), в 31% — очень хорошая частичная ремиссия и в 16% — частичная ремиссия. У 2 пациентов отмечено прогрессирование заболевания (после 1-го и 4-го циклов).

Нами была оценена скорость достижения противоопухолевого ответа и отмечено, что у пациентов с ГМ/СС, как правило, ответ достигался более медленно и постепенно, от цикла к циклу, в среднем не ранее чем после 4 циклов терапии.

У некоторых пациентов, достигших частичной ремиссии в результате терапии брентуксимаб ведотином, проводилась дополнительная терапия, в том числе лучевая терапия на остаточные очаги, тотальное облучение кожи быстрыми электронами, иммунотерапия препаратами интерферона альфа, курсы системной терапии по программе СНОР, что позволило получить более глубокий противоопухолевый ответ.

Из 19 ответивших на лечение пациентов у двух диагностирован ранний рецидив, случившийся до 6 месяцев наблюдения после стоп-терапии.

10 пациентов были доступны для оценки брентуксимаб-индуцированной периферической нейропатии, из них у 3 пациентов развилась клинически незначимая нейропатия (I ст.) и у одного — клинически значимая нейропатия (III ст.), что потребовало снижения дозы препарата. У 3 пациентов были жалобы на слабость и усталость после введения препарата.

Таким образом, при медиане наблюдения 10 месяцев у 89% больных сохраняется стойкий общий противоопухолевый ответ.

Обсуждение

Безопасность и эффективность брентуксимаб ведотина (БВ, моноклональное анти-CD30 антитело, конъюгированное с монометилаурастатинем Е) при кожных лимфомах была впервые оценена в первой фазе II исследования, включающего пациентов с лимфоматозным папулезом / первичной кожной анапластической крупноклеточной лимфомой и ГМ/СС. Общий ответ составил 73%, из них — 35% полных ремиссий, причем в группе Лип/пк-АКЛ ответили на лечение 100% пациентов, в группе ГМ/СС — 54%, но медиана длительности ответа была выше в последней [18]. Вторая фаза II исследования была посвящена оценке эффективности БВ у пациентов с ГМ/СС с разными уровнями экспрессии CD30. Медиана экспрессии CD30 составила 13%, а 14 пациентов (44%) имели уровень



Рис. 3. Пациент 54 лет с синдромом Сезари до начала терапии брентуксимаб ведотином. Болен 7 лет, проводилось тотальное облучение кожи быстрыми электронами, интерферонотерапия, терапия вориностаатом — без значительного эффекта. Диссеминированные мелкие бляшки и папулы, развившиеся на фоне эритродермии

Fig. 3. A 54-year-old patient with Sezari syndrome prior to brentuximab vedotin therapy. Ill for 7 years, total skin electron beam therapy, interferon therapy, vorinostat therapy were carried out — without a significant effect. Disseminated small plaques and papules that developed against the background of erythroderma



Рис. 4. Пациент 54 лет с синдромом Сезари после 6-го введения брентуксимаб ведотина. Полная ремиссия

Fig. 4. A 54-year-old patient with Sezari syndrome after 6 injections of brentuximab vedotin. Complete remission

экспрессии CD30 < 10%. Общий ответ составил 70%, при этом медиана экспрессии CD30 была выше в когорте ответивших пациентов в сравнении с когортой больных, у которых не был получен положительный противоопухолевый ответ [19]. Стоит отметить, что схожие исследования в группе нодальных Т-клеточных лимфом показали, что чувствительность к БВ возникает при хотя бы 1% опухолевых клеток с экспрессией антигена CD30.

Основываясь на столь позитивных результатах обеих фаз II исследования, был инициирован международный рандомизированный протокол лечения ALCANZA, посвященный сравнительной оценке двух ветвей лечения — брентуксимаб ведотина и выбора врача (метотрексат или бексаротен). Было показано, что применение брентуксимаб ведотина имеет значимые преимущества перед метотрексатом/бексаротеном по частоте общего ответа продолжительностью 4 месяца и медиане бессобытийной выживаемости: 56,3 и 12,5%, 16,7 месяца против 3,5 месяца соответственно [20]. Самым частым и неприятным побочным эффектом являлось развитие периферической полинейропатии (67% пациентов), однако при снижении дозы и при наблюдении после окончания лечения у 86% больных клинические симптомы регрессировали.

Исследования по эффективности БВ в сочетании с другими химиопрепаратами, а также снижению нейротоксичности при кожных лимфомах продолжают (NCT02616965 BV + romidepsin, NCT03587844 BV в дозах 0.9–1.2 mg/kg).

В настоящем исследовании средний возраст пациентов с CD30+ лимфопрлиферативными заболеваниями был 57 лет, все пациенты получали несколько линий терапии до начала лечения брентуксимаб ведотином (медиана — 3, от 1 до 8 линий терапии). Brentuximab vedotin вводился в стандартной дозе 1,8 мг/кг каждый 21 день. Продолжительность лечения варьировала от 1 до 18 циклов. Частота общего ответа на лечение (91%) полных, очень хороших частичных и частичных ремиссий (53%, 31 и 16% соответственно) в проведенном нами исследовании была выше, чем в предыдущих [18, 19], что можно объяснить меньшим количеством предыдущих линий терапии, которые получали наши пациенты, и разнородностью нозологических форм лимфом, вошедших в исследование (8 пациентов с ГМ, 5 — с синдромом Сезари, 5 — с пк-АКЛ, 1 — с Лип, 2 — с первичной кожной периферической Т-клеточной лимфомой, неспецифицированной). Кроме проведенных клинических испытаний, данные литературы по лечению кожных лимфом брентуксимаб ведотином ограничиваются в основном описаниями единичных случаев и небольших обзоров литературы. Так, Epos и соавт. проанализировали результаты лечения брентуксимаб ведотином пациентов

с крупноклеточной трансформацией ГМ и пк-АКЛ [21]. В исследование был включен 61 пациент с CD30+ крупноклеточной трансформацией ГМ и 7 пациентов с пк-АКЛ. Общий ответ на лечение был достигнут в 67,7% случаев, из них в 16,2% случаев получена полная ремиссия заболевания (100% — пк-АКЛ, 6,6% — ГМ). Медиана времени достижения ответа на терапию составила 5,3 и 9,3 недели для пк-АКЛ и ГМ соответственно. Средняя продолжительность ответа была 7,6 мес. для пк-АКЛ и 7,8 мес. для ГМ. Периферическая нейропатия (57,2%) и усталость (35,6%) были наиболее часто наблюдаемыми побочными эффектами.

В нашей работе мы не смогли достоверно оценить наличие и частоту побочных эффектов брентуксимаб ведотина у всех пациентов по нескольким причинам: во-первых, часть пациентов были доступны только по медицинской документации, которая велась на момент кратковременных госпитализаций для введения препарата, во-вторых, несколько пациентов были потеряны для последующего наблюдения. Из 10 доступных для анализа пациентов у 4 наблюдались явления периферической нейропатии, у 3 — усталость и слабость после введения препарата.

В данном исследовании мы посчитали необходимым ввести новый критерий ответа на терапию — «очень хорошая частичная ремиссия». Достижение полной ремиссии со стороны кожи подразумевает 100% разрешение высыпаний. Нередко у пациентов после лечения объективно наблюдается разрешение всех высыпаний, оцениваемое визуально, но при опросе они не расценивают это как состояние полной ремиссии, так как у них сохраняются субъективные жалобы на сухость и дискомфорт в области кожных покровов, шелушение, очаги поствоспалительной гипер- или гипопигментации. Учитывая наличие гипо- и гиперпигментных вариантов ГМ, нередко практически невозможно отличить поствоспалительные пятна от активных гипо- или гиперпигментных очагов. В этих ситуациях использование термина «очень хорошая частичная ремиссия» мы считаем обоснованным.

Лечение БВ проводится по стандартному протоколу, применяемому для лечения нодальных (системных) лимфом (1,8 мг/кг, не менее 8 циклов на курс лечения), снижение дозы до 1,2 мг/кг, согласно официальным рекомендациям, возможно в случае появления серьезных побочных эффектов. Однако по мере накопления

опыта и наблюдения за пациентами у нас сложилось впечатление о возможности применения меньших доз БВ и уменьшения количества циклов введения не только в случаях неприемлемой токсичности препарата, что подтверждается данными литературы. Кожные лимфомы значительно отличаются от системных аналогов биологическими характеристиками опухоли, курсом течения и прогнозом. Наблюдение за пациентами, получившими более низкую дозу препарата с более длинными интервалами, показало, что они сохраняют хороший ответ на лечение [22–24].

Известно, что частота периферической нейропатии при применении стандартных доз БВ наиболее высока при Лип (81%), при пк-АКЛ и ГМ (67%), чем при системной АКЛ (62%) или лимфоме Ходжкина (61%) [25]. Возможно, это объясняется наличием меньшего количества клеток-мишеней при кожных лимфомах, на которые нацелен препарат, что приводит к увеличению нецеленаправленной доставки или диффузии препарата к периферическим нервам. Таким образом, схемы с более низким или менее частым введением БВ могут быть более приемлемыми для кожных лимфом, так как они могут снизить риск нейропатии.

Настоящее исследование показало, что БВ является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения поздних стадий CD30+ лимфопрлиферативных заболеваний кожи. Требуют дальнейших усилий вопросы изучения и разработки протокола лечения, специфичного именно для кожных лимфом. В частности, оптимизация стратегии для продолжения лечения или перехода к поддерживающей терапии после первоначального периода оценки лекарственного ответа будет возможна по мере увеличения количества наблюдений. Остаются открытыми вопросы о применении БВ в качестве первой линии терапии у пациентов с поздними стадиями заболевания и о возможности комбинированного применения БВ с химиопрепаратами, лучевой и наружной терапией.

Заключение

Применение брентуксимаб ведотина в неблагоприятной когорте предлеченных пациентов с кожными Т-клеточными лимфомами показало достаточно обнадеживающие результаты лечения с возможностью достижения большого процента общего ответа при приемлемой токсичности. ■

Литература/References

1. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol.* 2013;149(11):1295–1299. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5526
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005;105:3768–3785. doi: 10.1182/blood-2004-09-3502
3. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood.* 2019;133(16):1703–1714. doi: 10.1182/blood-2018-11-881268
4. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопрлиферативных заболеваний. Под ред. проф. И.В. Поддуб-

ной, проф. В.Г. Савченко. М.: ООО «Буки Веди», 2016. С. 85–91. [prof. Poddubnaya IV, prof. Savchenko VG, ed. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniu lymphoproliferativnix zabolovanii. Moscow: ООО "Buki-Vedi" Publ.; 2016. P. 85–91 (In Russ.)]

5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.

6. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome — Update 2017. *Eur J Cancer* 2017;77:57–74. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.027

7. Lovgren ML, Scarisbrick JJ. Update on skin directed therapies in mycosis fungoides. *Chin Clin Oncol* 2019;8(1):7. doi: 10.21037/cco.2018.11.03

8. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol*. 1998;134:949-954. doi: 10.1001/archderm.134.8.949

9. Ponte P, Serrão V, Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2010;24:716–721. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03500.x

10. Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92:32–39. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.008

11. Белоусова И.Э. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных лимфомами кожи. М., 2015. [Belousova IE. Federal clinical practice guidelines for the management of patients with lymphomas of the skin. Moscow. 2015 (in Russ.)]

12. Wieser I, Oh CW, Talpur R, Duvic M. Lymphomatoid papulosis: treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(1):59–67. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.013

13. Newland KM, McCormack CJ, Twigger R, Buelens O, Hughes CFM, Lade S, et al. The efficacy of methotrexate for lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):1088–1090. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.001

14. Горенкова Л.Г., Белоусова И.Э., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Сидорова Ю.В., Рыжикова Н.В., Лепик Е.Е., Шнейдер Т.В. Современные возможности терапии первичных кожных Т-клеточных лимфом: первые результаты применения брентуксимаб ведотина в Российской Федерации. *Современная Онкология*. 2021;23(3):447–452. [Gorenkova LG, Belousova IE, Kravchenko SK, Kovrigina AM, Sidorova YuV, Ryzhikova NV, Lepik EE, Shneyder TV. Modern possibilities of therapy for primary cutaneous T-cell lymphomas: the first results of the use of brentuximab vedotin in the Russian Federation. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23 (3):447–452 (In Russ.)]. doi: 10.26442/18151434.2021.3.201204

15. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110:1713–1722. doi: 10.1182/blood-2007-03-055749

16. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, Alberti P, Villa P, Zanna C, et al. The total neuropathy score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale. *J Peripher Nerv Syst*. 2007;12(3):210–215. doi: 10.1111/j.1529-8027.2011.00351.x

17. Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies ISJ, Postma TJ, Rossi E, Frigeni B, et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. *Ann Oncol*. 2013; 24(2):454–462. doi: 10.1093/annonc/mds329

18. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3759–3765. doi: 10.1200/JCO.2014.60.3787

19. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sezary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3750–3758. doi: 10.1200/JCO.2014.60.3969

20. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390(10094):555–666. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31266-7

21. Enos TH, Feigenbaum LS, Wickless HW. Brentuximab vedotin in CD30(+) primary cutaneous T-cell lymphomas: a review and analysis of existing data. *Int J Dermatol*. 2017;56(12):1400–1405. doi: 10.1111/ijd.13696

22. Stranzenbach R, Dippel E, Schlaak M, Stadler R. Brentuximab vedotin in CD30(+) cutaneous lymphoma: How do we treat, how shall we treat? A review of the literature. *Br J Dermatol*. 2017 Dec;177(6):1503–1509. doi: 10.1111/bjd.15801

23. Lewis DJ, Kim YH, Duvic M. Alternate dosing regimens of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):302–303. doi: 10.1111/bjd.15970

24. Geller S, Myskowski PL, Kim YH, Moskowitz A, Horwitz S. The optimal regimen of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous lymphoma: are we there yet? *Br J Dermatol*. 2018;178(2):571. doi: 10.1111/bjd.16052

25. Lewis DJ, Kim YH, Duvic M. Alternate dosing regimens of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):302–303. doi: 10.1111/bjd.15970

Участие авторов: написание статьи, проведение исследования, анализ данных — И.Э. Белоусова; написание статьи, проведение исследования, анализ данных — Л.Г. Горенкова; диагностика и лечение пациентов, анализ данных — С.К. Кравченко; гистологическая и иммуногистохимическая диагностика, анализ данных — А.М. Ковригина; диагностика и лечение пациентов, анализ данных — Е.Е. Лепик; диагностика и лечение пациентов, анализ данных — Т.В. Шнейдер.

Authors' participation: writing an article, conducting research, data analysis — Irena E. Belousova; writing an article, conducting research, data analysis — Liliya G. Gorenkova; diagnosis and treatment of patients, data analysis — Sergei K. Kravchenko; histological and immunohistochemical diagnostics, data analysis — Alla M. Kovrigina; diagnosis and treatment of patients, data analysis — Elena E. Lepik; diagnosis and treatment of patients, data analysis — Tatiana V. Shneyder.

Информация об авторах

***Белоусова Ирена Эдуардовна** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>, eLibrary SPIN 6386-1117, e-mail: irena.belousova@mail.ru

Горенкова Лилия Гамилевна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>, eLibrary SPIN: 1775-9550; e-mail: l.aitova@mail.ru

Кравченко Сергей Кириллович — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2822-0844>, eLibrary SPIN: 6276-3677; e-mail: kravchenko.s@blood.ru

Ковригина Алла Михайловна — д.б.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>, eLibrary SPIN: 3702-8208, e-mail: kovrigina.a@blood.ru

Лепик Елена Евгеньевна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9613-5772>

Шнейдер Татьяна Владимировна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7417-4025>

Information about the authors

***Irena E. Belousova** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 6 Acad. Lebedeva street, 194044, Saint-Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>, eLibrary SPIN 6386-1117, e-mail: irena.belousova@mail.ru

Liliya G. Gorenkova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>, eLibrary SPIN: 1775-9550; e-mail: l.aitova@mail.ru

Sergei K. Kravchenko — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2822-0844>, eLibrary SPIN: 6276-3677; e-mail: kravchenko.s@blood.ru

Alla M. Kovrigina — Dr. Sci. (Biol.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>, eLibrary SPIN: 3702-8208, e-mail: kovrigina.a@blood.ru

Elena E. Lepik — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9613-5772>

Tatiana V. Shneyder — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7417-4025>

** Результаты исследования опубликованы ранее Горенкова Л.Г., Белоусова И.Э., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Сидорова Ю.В., Рыжикова Н.В., Лепик Е.Е., Шнейдер Т.В. Современные возможности терапии первичных кожных Т-клеточных лимфом: первые результаты применения брентуксимаб ведотина в Российской Федерации. Современная Онкология. 2021;23(3):447–452. Повторная публикация данных исследования с разрешения правообладателя ООО «Консилиум Медикум».

Статья поступила в редакцию: 10.03.2022

Принята к публикации: 20.03.2022

Дата публикации: 15.04.2022

Submitted: 10.03.2022

Accepted: 20.03.2022

Published: 15.04.2022