

Успешный опыт применения брентуксимаб ведотина при рецидивирующем/рефрактерном течении кожных Т-клеточных лимфом: 2 клинических наблюдения

Л.Г. Горенкова¹, С.К. Кравченко, И.Э. Белоусова²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации», 125167 г. Москва, Россия

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, Россия

Successful outcomes of brentuximab vedotin therapy in recurrent/refractory cutaneous T-cell lymphomas: two case reports

L.G. Gorenkova¹, S.K. Kravchenko, I.E. Belousova²

¹ National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation (Russia)

² Medical Military Academy Saint-Petersburg Medical Social Institute

Аннотация

Первичные кожные Т-клеточные лимфомы представляют собой гетерогенную группу Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, развивающихся преимущественно в коже и характеризующихся особенностями диагностики, клинического течения и терапевтического подхода. Грибовидный микоз составляет более половины кожных лимфом, в четверти случаев диагностируются CD30+лимфопролиферативные заболевания кожи (первичная кожная анапластическая лимфома и лимфоматозидный папулез), и остальная часть представлена редко встречающимися опухолями, в том числе первичной кожной периферической Т-клеточной лимфомой, неспецифицированной.

Активационный антиген CD30 является клеточным мембранным гликопротеином, относящимся к семейству факторов некроза опухоли. Опухолевые клетки при первичных кожных CD30-позитивных лимфомах кожи экспрессируют CD30 более чем в 75%, при других нозологических формах его детекция также может встречаться, но в меньшей степени.

Большинство пациентов с кожными CD30+ лимфопролиферативными заболеваниями имеют индолентное течение с благоприятным прогнозом, примерно в 30% развивается резистентное течение болезни и в 8% случаев регистрируются смертельные исходы от лимфомы.

Системная иммуномодулирующая или химиотерапия часто применяется для развернутых стадий заболеваний, с недавних пор в клиническую практику для лечения кожных лимфом включены моноклональные антитела, одним из которых является брентуксимаб ведотин - CD30-моноклональное антитело, конъюгированное с монометилауристатином E.

Summary

Primary cutaneous T-cell lymphomas encompass a heterogeneous group of T-cell lymphoproliferative disorders developing primarily in the skin and characterized by a number of specific diagnostic, clinical, and therapeutic features. Mycosis fungoides accounts for more than half of all cutaneous lymphoma cases, while CD30+ lymphoproliferative diseases of the skin (primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis) constitute one-fourth of them and the remaining cases are rare tumour types, including primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified/not otherwise specified.

Activation antigen CD30 is a cell membrane glycoprotein of the tumour necrosis factor family. More than 75% of primary cutaneous CD30-positive lymphoma cells express CD30; it may be detected in other diseases as well, but to a lesser extent. Most patients with cutaneous CD30+ lymphoproliferative diseases have indolent disease and a favourable prognosis; resistant disease is observed in approximately 30% of sufferers, and fatal outcomes occur in 8% of cases.

Systemic immunomodulatory therapy or chemotherapy is often used in advanced disease. Monoclonal antibodies were recently introduced into clinical practice for the treatment of cutaneous lymphomas. One of these agents is brentuximab vedotin, a CD30-monoclonal antibody conjugated to monomethyl auristatin E.

We present two case reports: one of frequently recurring lymphomatoid papulosis and the other of refractory primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified/not otherwise specified. Targeted therapy with brentuximab vedotin, either alone or in combination with chemotherapy, resulted in a sustained, long-lasting remission in both cases.

Мы приводим описание двух клинических случаев пациентов с постоянно рецидивирующим течением лимфоматоидного папулеза и рефрактерной формы первичной кожной периферической Т-клеточной лимфомы, неспецифицированной. В результате таргетной терапии препаратом брентуксимаб ведотин как в монорежиме, так и в сочетании с химиотерапией, у обоих пациентов удалось получить стойкую длительную ремиссию.

Ключевые слова

Кожные лимфомы, первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная, лимфоматоидный папулез, лечение, брентуксимаб ведотин, ремиссия заболевания.

Введение

Первичные кожные Т-клеточные лимфомы относятся к неходжкинским лимфомам, характеризующимся накоплением клональных опухолевых лимфоцитов первично в коже.

Из них более половины случаев составляет грибовидный микоз, около 25% -CD30+лимфопрролиферативные заболевания кожи (первичная кожная анапластическая лимфома и лимфоматоидный папулез (ЛиП), и остальную часть – редко встречаемые опухоли, в том числе первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная [1, 2].

ЛиП относится к первичным кожным CD30+ лимфомам, характеризуется хроническим рецидивирующим течением с тенденцией к саморегрессии кожных элементов, представленных папулами или узлами с различной локализацией и вариабельным количеством. Как правило, в течение 3-12 недель отмечается самостоятельное разрешение образований, нередко с образованием рубцов, гипо- и гиперпигментных пятен. Заболевание характеризуется хроническим течением, и в 20% случаев ассоциируется с развитием других лимфопрролиферативных заболеваний (грибовидный микоз, кожная анапластическая лимфома, лимфогранулематоз) [3]. Однако лечение ЛиП не приводит к снижению риска развития вторичных опухолей [4].

Терапия ЛиП ориентирована, как правило, на количество и распространенность кожных высыпаний и частоту рецидивов. Первой линией лечения является применение топических глюкокортикостероидов (ГКС), малых доз химиотерапевтических агентов (метотрексат), узкополосное ультрафиолетовое облучение спектра В, ПУВА-терапия [5]. Не существует доказательств о превосходстве любых из этих методов терапии:

Keywords

Cutaneous lymphoma, primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma NOS, lymphomatoid papulosis, treatment, brentuximab vedotin, complete remission.

частота ответа на локальную терапию с ГКС в среднем составляет 46%, ПУВА-терапию – 56%, метотрексат 57%-88% [6, 7].

Проблемой является лечение часто рецидивирующего течения ЛиП, особенно после нескольких линий терапии. В этих случаях, а также для пациентов, у которых отмечается выраженный зуд, образование рубцов и/или язв, брентуксимаб ведотин (БВ) может быть успешно использован в виде монотерапии. Согласно результатам анализа 2 фазы исследования БВ у пациентов с рефрактерным течением ЛиП, в 100% случаев был получен полный клинический ответ уже после 1 инфузии препарата, и медиана продолжительности ответа составила 20 недель (6-103) [8].

Первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная (ПТКЛ NOS) представляет собой группу заболеваний, которые не могут быть отнесены к той или иной нозологической форме кожных лимфом, являясь диагнозом исключения. Критериями верификации данного диагноза принято считать отсутствие анамнеза грибовидного микоза (ГМ), а именно прогредиентной смены пятен, бляшек и узлов, отсутствие внекожных очагов при комплексном стадировании пациента, наличие, как правило, множественных быстро растущих опухолей на туловище и нижних конечностях, за исключением головы и шеи, диффузный или нодулярный рост клеток малого, среднего или крупного размера, $\alpha\beta$ -фенотип опухолевых клеток, отсутствие эпидермотропизма, экспрессии вируса Эпштейна-Барр, наличие в инфильтрате небольшого количества CD30+ клеток [9]. ПТКЛ NOS встречается одинаково часто во взрослой популяции как у мужчин, так и женщин.

Прогноз при данном заболевании неблагоприятный, 5-летняя выживаемость менее 20% [10,11].

Лечение ПТКЛ NOS в настоящее время не стандартизировано, и основано на использовании курсов системной химиотерапии, применяемых для лечения нодальных аналогов. При выборе терапии индукции используют антрациклинсодержащие режимы – курсы СНОР\СНОЕР. Согласно рекомендациям Общего Национального Онкологического Сообщества (NCCN) и Российским клиническим рекомендациям, применяют следующую тактику: при развитии общего ответа у молодых сохранных пациентов проводят консолидацию высокодозной химиотерапией и трансплантацию аутологичных стволовых клеток крови. В прогрессии/рецидиве заболевания при сохранении химиочувствительности опухоли в терапии второй линии (курсы по программе DHAP/ICE/GemOx) пациентам моложе 60 лет рекомендовано проведение трансплантации аллогенного костного мозга [12-14].

Новым и перспективным направлением для повышения эффективности лечения является добавление в программу системного химиотерапевтического воздействия моноклональных антител.

Брентуксимаб ведотин – CD30-моноклональное антитело, конъюгированное с монометилауристатином Е, зарегистрирован на территории Российской Федерации в феврале 2016 года. Препарат впервые показал высокую эффективность в терапии рецидивов/рефрактерных форм анапластической крупноклеточной лимфомы. В настоящее время область его применения значимо расширяется: более 39 только зарегистрированных исследований на сайте клинических исследований (www.clinicaltrials.gov). В том числе активно изучается его эффективность и переносимость при кожных Т-клеточных лимфомах. Анализируя опубликованные данные по применению БВ в терапии ГМ, синдрома

Сезари, трансформации ГМ в крупноклеточную лимфому, CD30+ кожных лимфомах, более чем 2/3 пациентов ответили на лечение, несмотря на множество линий терапии (медиана предшествующих воздействий – 3,1 для первичной кожной анапластической лимфомы и 4,2 для ГМ) [2].

При оценке связи между уровнем экспрессии CD30 и глубиной ответа было выявлено, что, несмотря на преимущество в ответе на БВ у пациентов с более высокой экспрессией CD30 (медиана CD30max 15%), не было получено статистически значимых различий в продолжительности ответа, беспрогрессивной и бессобытийной выживаемости [15].

Описание применения БВ в терапии первичной кожной ПТКЛ NOS в доступной нам литературе не найдено.

Клинические примеры

Случай 1

В ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии обратился мужчина 47 лет с жалобами на высыпания на коже лица, шеи и верхней половины туловища.

Из анамнеза известно, что около 5 лет назад пациент проходил лечение по поводу лимфомы Ходжкина и уже в то время отмечал узелковые элементы на лице (биопсия не выполнялась). Через год после окончания химиотерапии отмечен возврат папул в той же локализации с частичной саморегрессией (рис. 1). С целью исключения рецидива лимфомы Ходжкина было выполнено ПЭТ\КТ (позитронно-эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией) исследование, по данным которого признаков специфической метаболически активной ткани не выявлено.



Рис. 1. Множественные узелковые элементы на коже лица, шеи и верхней половины туловища

Выполнена биопсия узелкового элемента кожи лица. При гистологическом исследовании в дерме обнаруживались неэпидермотропные крупноочаговые инфильтраты, проникающие в подкожную жировую клетчатку и состоящие преимущественно из атипичных плеоморфных лимфоидных клеток средних размеров, экспрессирующих CD3, CD4 и CD30 антиген. Небольшое количество реактивных лимфоидных клеток малых размеров экспрессировали Т- и В-клеточные маркеры. Также в инфильтрате имелись нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты.

Таким образом, гистологические признаки, иммунофенотип опухолевых клеток и данные клинической картины соответствовали диагнозу лимфоматоидный папулез, тип А.

Несмотря на тенденцию элементов к саморегрессии, пациента беспокоили косметические дефекты в виде образования гиперпигментации, небольших рубчиков в местах разрешения предшествующих узелковых элементов, средняя продолжительность разрешения превышала 12 недель. Пациенту был проведен курс узкополной UVB-терапии, что привело к непродолжительному временному эффекту. Терапия малыми дозами метотрексата (25 мг в неделю в течение 4 недель) осложнилось развитием генерализованной токсикодермической реакции.

В связи с этим было принято решение о начале таргетной терапии. После 1 введения брентуксимаб ведотина в стандартной дозе (1,8 мг/кг массы тела) отмечена полная регрессия образований (рис. 2).

Суммарно выполнено 6 циклов монотерапии брентуксимаб ведотином. Достигнута полная ремиссия заболевания, при сроке наблюдения 12 месяцев признаков рецидива не обнаружено.

Случай 2

В ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии обратился мужчина 32 лет с жалобами на множественные опухолевидные узлы размерами более 2-3 см в диаметре.

Из анамнеза известно, что в марте 2016 г пациент отметил появление на коже левой голени и верхних конечностей множественных узлов с тенденцией к быстрому росту.

Выполнена биопсия узла кожи левой голени. При гистологическом исследовании в дерме обнаруживался диффузный неэпидермотропный инфильтрат, состоящий из атипичных лимфоидных клеток малого, среднего и крупного размера, экспрессировавших CD2, CD3 и CD4 антигены с практически полной потерей экспрессии CD5. Меньшее количество клеток инфильтрата экспрессировали CD8 антиген, CD20-позитивные В-лимфоциты располагались небольшими скоплениями. Индекс пролиферативной активности (Ki-67) составлял около 70-80% от всех клеток инфильтрата. Экспрессия CD30 определялась на 5-10% опухолевых клеток.

При молекулярно-генетическом исследовании методом ПЦР - выявлена реарранжировка генов бета-цепи Т-клеточного рецептора.

Для исключения вторичного поражения кожи при нодальных Т-клеточных лимфомах выполнено комплексное стадирование пациента, в том числе ПЭТ/КТ и трепанобиопсия костного мозга: внекожных очагов выявлено не было.

Суммируя данные анамнеза, клинической картины и лабораторных исследований, верифицирован диагноз первичной кожной периферической Т-клеточной лимфомой, неспецифицированной.



Рис. 2. Внешний вид пациента после 1 цикла лечения

Учитывая молодой возраст пациента и неблагоприятный прогноз, было принято решение провести 4 курса высокодозной химиотерапии с включением высоких доз метотрексата, Л-аспарагиназы. По основному заболеванию получен положительный противоопухолевый ответ в виде частичной регрессии узлов, однако в межкурсовом интервале после 4 курса ХТ отмечено появление новых идентичных образований.

Больному начата 2 линия терапии с включением препарата гемцитабина, выполнено 3 курса системной химиотерапии по программе ESGAP (этопозид, солумедрол, гемцитабин, цисплатин). В результате опухолевые очаги стали постепенно сокращаться в размерах, пациенту планировалась трансплантация костного мозга для консолидации полученной ремиссии заболевания. Однако, после 3 курса в перерыве вновь отмечена прогрессия заболевания – появились и быстро увеличивались в размерах опухолевые узлы на коже ягодиц, и увеличение в размерах пахового лимфатического узла (рис. 3).

Учитывая рефрактерное течение заболевания, принято решение о проведении 3 линии терапии с добавлением брентуксимаб ведотина.

Было выполнено 7 циклов лечения, достигнута ремиссия заболевания в виде полного разрешения кожных очагов, на остаточные элементы выполнен курс дистанционной лучевой терапии (СОД 39 Грей).

Учитывая прогрессирующее течение лимфомы, неблагоприятный прогноз, молодой возраст пациента, наличие HLA-идентичного сиблинга, пациенту планируется с целью консолидации стойкой полной ремиссии заболевания выполнение аллогенной трансплантации костного мозга. Срок наблюдения после завершения курсов с брентуксимаб ведотином 6 месяцев, признаков возврата заболевания не отмечается (рис. 4).

Заключение

Первичные кожные лимфомы представлены широким спектром нозологических форм, имеющих различное клиническое проявление, диагностические критерии, прогноз и терапевтические опции. Определение экспрессии CD30 антигена на опухолевых клетках имеет вариабельную характеристику в группе Т-клеточных лимфопролифераций с первичным вовлечением кожи, так, при CD30+ кожных лимфомах, в том числе ЛиП, отмечается высокий уровень экспрессии



Рис.3. Опухолевый узел на коже левой ягодицы



Рис.4. Рубцовые изменения после регрессии образований

антигена, в то время как при ПТКЛ NOS могут быть позитивны единичные опухолевые клетки.

Клиническое течение ЛиП, как правило, характеризуется образованием папул или узлов на различных участках кожных покровов, обладающих 100% саморегрессией. Различен лишь промежуток времени до самостоятельного разрешения элементов и наличие или отсутствие косметических дефектов после регрессирования. ЛиП хорошо отвечает на локальную и другие виды лечения, но в большинстве случаев быстро рецидивирует.

ПТКЛ NOS составляет редкую группу кожных Т-клеточных лимфом, являясь диагнозом исключения. Она клинически характеризуется появлением и быстрым ростом опухолевидных узлов, прогноз значительно хуже в сравнении с другими формами лимфопролиферативных кожных заболеваний. Учитывая редкую частоту встречаемости, в настоящее время стандарты терапии не разработано. Как правило, применяются интенсивные химиотерапевтические режимы по аналогии с нодальными периферическими Т-клеточными лимфомами, вплоть до трансплантации костного мозга.

Использование таргетной терапии, а именно моноклонального CD30-антитела соединенного с цитостатиком, повышает терапевтические возможности в тех ситуациях, где рутинные лечебные опции оказываются неэффективными. Впервые эффективность брентуксимаб ведотина была оценена при рефрактерных формах нодальных анапластических лимфом – общий ответ у пациентов как минимум после 3 линий высокодозной химиотерапии был получен в 86% случаев. Успешный опыт применения препарата способствовал расширению его использования при других лимфомах, включая кожные Т-клеточные опухоли. Также, важным и инновационным

является сохранение эффективности препарата и при низкой экспрессии антигена CD30 в ряде заболеваний. Возможным объяснением данного феномена являются теории о противоопухолевом эффекте препарата – “спутника”, когда воздействие на субстрат заболевания происходит за счет высвобождения монометилауристатина Е, так как клинические исследования применения только моноклонального антитела CD30 (SGN30) не показали столь хороших результатов. Не исключается и невысокая чувствительность иммуногистохимического метода при детекции экспрессии CD30 антигена.

Наши клинические наблюдения двух пациентов с рецидивирующим течением ЛиП и рефрактерной к 2 линиям терапии ПТКЛ NOS показали высокую чувствительность опухолей к проведению таргетной терапии.

В первом случае удалось достичь полного клинического ответа после 1 цикла монотерапии БВ, который сохраняется в течение года на момент публикации. Применяемые ранее методы воздействия не приводили к продолжительной ремиссии.

У второго пациента заболевание имело постоянно прогрессирующее течение, несмотря на использование высокодозных курсов химиотерапии с включением максимально потенциально эффективных препаратов при данном заболевании. Сочетание БВ с системной химиотерапией по программе Dexamethasone также позволило достичь максимально продолжительной регрессии кожных опухолевых элементов.

Планируемые проспективные исследования эффективности таргетной терапии кожных Т-клеточных лимфом на большем количестве пациентов позволят определить роль и точку приложения БВ для рационального использования данного препарата.

Литература

1. Talpur R, Singh L, Daulat S, et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res* 2012;18:5051-5060.
2. Tyler H, Enos et al. Brentuximab vedotin in CD30+ primary cutaneous T-cell lymphomas: a review and analysis of existing data. *International Journal of Dermatology* 2017;Report:1-6.
3. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 95:3653-61.
4. Daniel J, Lewis, BA. Brentuximab Vedotin for patients with refractory lymphomatoid papulosis. An analysis of phase 2 results. *Jama Dermatology* 2017, October 4: E1-E5.
5. Белоусова И.Э. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных лимфомами кожи. М.: Москва. 2015. [Belousova IE. Federal clinical practice guidelines for the management of patients with lymphomas of the skin. M.: Moscow. 2015 (in Russ.).]
6. 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.
7. Newland KM, McCormack CJ, Twigger R, et al. The efficacy of methotrexate for lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(6):1088-1090.
8. Newland KM, McCormack CJ, Twigger R, et al. The efficacy of methotrexate for lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(6):1088-1090.

9. Cerroni L, Lorenzo M, author. Skin lymphoma: the illustrated guide/Lorenzo Cerroni. - Fourth edition: pp.155-162.
10. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785.
11. Pileri SA, Ralfkiaer E, Weisenburger DD, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press, 2017:403-407.
12. Niitsu N, Kohori M, Higashihara M et al. Phase II study of the irinotecan (CPT-11), mitoxantrone and dexamethasone regimen in elderly patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2007 Jan;98(1):109-12.
13. Truempel I., Wulf G., Ziepert M. et al. Alemtuzumab added to CHOP for treatment of peripheral T-cell lymphoma of the elderly: final results of 116 patients treated in the international ACT-2 phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, 34, S7500.
14. Spectrum Pharmaceuticals, Inc. Phase 1 Dose Finding Study of Belinostat Plus Cyclophosphamide/Vincristine/Doxorubicin/Prednisone (CHOP) Regimen (BelCHOP) for Treatment of Patients With Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL). In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [cited 2017 March 31]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01839097>.
15. Kim YH, Tavallaei M, Sundram U, 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. *American Society of Clinical Oncology* 2015, 20 July:1-9).

Сведения об авторах:

Горенкова Лилия Гамилевна – к.м.н., науч. сотр. отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ НМИЦ Гематологии МЗ РФ, тел. моб +7 926-600-79-09, тел. раб. +7(495) 612-23-61, e-mail: laitova@mail.ru

Кравченко Сергей Кириллович – к.м.н., доцент, зав. отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ НМИЦ Гематологии МЗ РФ, тел. +7(495) 613-24-46, e-mail: kravchenko.s@blood.ru.

Белоусова Ирина Эдуардовна, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, профессор кафедры патологической анатомии Санкт-Петербургского Медико-социального института, 195271, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: irena.belousva@mail.ru

Поступила 4.09.2018 г.