

# Современные возможности терапии первичных кожных Т-клеточных лимфом: первые результаты применения брентуксимаб ведотина в Российской Федерации

Л.Г. Горенкова<sup>✉1</sup>, И.Э. Белоусова<sup>2</sup>, С.К. Кравченко<sup>1</sup>, А.М. Ковригина<sup>1</sup>, Ю.В. Сидорова<sup>1</sup>, Н.В. Рыжикова<sup>1</sup>, Е.Е. Лепик<sup>3</sup>, Т.В. Шнейдер<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница №1», Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Первичные Т-клеточные лимфомы кожи представляют собой редкую гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний с преимущественным поражением кожи и подкожно-жировой клетчатки. Половину этих случаев составляет грибовидный микоз (ГМ), около 25% – CD30-позитивные лимфопролиферативные заболевания кожи (CD30+ ЛПЗ): первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома (пк-АККЛ) и лимфоматоидный папулез (ЛиП). При инициирующем лечении больных с ГМ и синдромом Сезари (СС), которое осуществляется на территории РФ, около 30% больных оказываются резистентными к различным лечебным воздействиям, особенно на поздних стадиях. Проблемами лечения CD30+ ЛПЗ являются внекожная диссеминация при пак-АККЛ, неуклонно рецидивирующее течение ЛиП без светлых промежутков. Данные особенности терапии кожных лимфом диктуют необходимость поиска новых возможностей лечения. Брентуксимаб ведотин, согласно результатам международного рандомизированного исследования ALCANZA, показал высокую эффективность в лечении Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний кожи.

**Цель.** 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 исследование включен 21 пациент: 16 мужчин и 5 женщин. У 8 пациентов верифицирован диагноз ГМ, у 5 – СС, у 6 – кожные CD30+ ЛПЗ (5 – пак-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 – молекулярно-генетического исследования (определение перестройки гена Т-клеточного рецептора) биоптата кожи.

**Результаты.** У 12 из 13 больных ГМ/СС 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% случаев (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 2 пациентов отмечено прогрессирование заболевания (после 1 и 4-го цикла). Части пациентов в частичной ремиссии в результате терапии брентуксимаб ведотином проводилась дополнительная терапия (лучевая терапия, препараты интерферона α, курсы системной терапии), что позволило получить более глубокий противоопухолевый ответ. У 2 из 19 ответивших на лечение пациентов диагностирован ранний рецидив. Переносимость лечения была приемлемой, а токсичность не превышала уже известную, описанную в более ранних исследованиях. Таким образом, у 89% больных сохраняется стойкий общий противоопухолевый ответ (медиана наблюдения 10 мес).

**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:** первичные Т-клеточные лимфомы кожи, таргетная терапия, брентуксимаб ведотин

**Для цитирования:** 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.

DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201204

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Горенкова Лилия Гамилевна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: l.aitova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3967-9183

✉Liliya G. Gorenkova – Cand. Sci. (Med.), Hematology Research Center. E-mail: l.aitova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3967-9183

Белоусова Ирина Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-4374-4435

Irena E. Belousova – D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-4374-4435

Кравченко Сергей Кириллович – канд. мед. наук, зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-2822-0844

Sergei K. Kravchenko – Cand. Sci. (Med.), Hematology Research Center. ORCID: 0000-0002-2822-0844

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, проф., зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-1082-8659

Alla M. Kovrigina – D. Sci. (Biol.), Prof., Hematology Research Center. ORCID: 0000-0002-1082-8659

Сидорова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0003-1936-0084

Yulia V. Sidorova – Cand. Sci. (Med.), Hematology Research Center. ORCID: 0000-0003-1936-0084

Рыжикова Наталья Валерьевна – науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0003-2424-9524

Nataliya V. Ryzhikova – Res. Officer, Hematology Research Center. ORCID: 0000-0003-2424-9524

# Modern possibilities of therapy for primary cutaneous T-cell lymphomas: the first results of the use of brentuximab vedotin in the Russian Federation

Liliya G. Gorenkova<sup>✉1</sup>, Irena E. Belousova<sup>2</sup>, Sergei K. Kravchenko<sup>1</sup>, Alla M. Kovrigina<sup>1</sup>, Yulia V. Sidorova<sup>1</sup>, Nataliya V. Ryzhikova<sup>1</sup>, Elena E. Lepik<sup>3</sup>, Tatiana V. Shneyder<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hematology Research Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Gorbacheva Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology Research Institute of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>Regional Clinical Hospital №1, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

**Background.** Primary cutaneous T-cell lymphomas are rare heterogeneous group of lymphoproliferative diseases characterized by primarily involving skin and subcutaneous adipose tissue. Half of these cases are mycosis fungoides (MF), for about 25% are cutaneous CD30+ lymphoproliferative diseases (CD30+ LPD): primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (pcALCL) and lymphomatoid papulosis (LyP). 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 pcALCL, steadily relapsing course of 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 biopsied sample of the skin (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  $\alpha$ , 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 T-cell lymphomas of the skin, targeted therapy, brentuximab vedotin

**For citation:** 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. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201204

## Введение

Первичные Т-клеточные лимфомы кожи представляют собой гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний с преимущественным поражением кожи и подкожно-жировой клетчатки. Они занимают 2-е место среди всех экстра nodальных лимфом с частотой встречаемости в среднем около 10,2 на 1 млн населения в год [1]. Половину этих случаев составляет грибовидный микоз (ГМ), который относится к самым распространенным кожным лимфомам.

К остальным вариантам лимфом кожи относят CD30+-лимфопролиферативные заболевания кожи (CD30+ЛПЗ), первичную кожную периферическую Т-клеточную лимфому, синдром Сезари (СС) и др.

ГМ представляет собой первичную эпидермотропную Т-клеточную лимфому кожи, характеризующуюся пролиферацией в коже лимфоидных клеток малого и среднего размера с церебриформными ядрами (клеток Сезари–Лютцнера). Болезнь характеризуется прогрессирующим течением: посте-

## Информация об авторах / Information about the authors

*Лепик Елена Евгеньевна* – врач-гематолог отделения клинической трансфузиологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-9613-5772

*Шнейдер Татьяна Владимировна* – врач-гематолог, зав. отделением онкогематологии №1, ГБУЗ ЛОКБ №1, врач высшей категории, гл. внештатный гематолог Ленинградской области. ORCID: 0000-0002-7417-4025

*Elena E. Lepik* – hematologist, Gorbacheva Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology Research Institute of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-9613-5772

*Tatiana V. Shneyder* – hematologist, Regional Clinical Hospital №1. ORCID: 0000-0002-7417-4025

пенной сменой пятнистой, бляшечной и опухолевой стадий, часто с последующей внекожной генерализацией процесса. Диагноз устанавливают на основании клинико-анамнестических данных, гистологического и иммуногистохимического исследования и наличия клональности по генам  $\gamma$ - или  $\beta$ -цепи Т-клеточного рецептора в биоптате кожи [2].

К первичным кожным CD30+ лимфомам относятся два заболевания – лимфоматозидный папулез (ЛиП) и первичная кожная CD30+ анапластическая крупноклеточная лимфома (пк-АККЛ). ЛиП характеризуется хроническим рецидивирующим течением с тенденцией к саморегрессии кожных элементов, представленных папулами или узлами с различной локализацией и вариабельным количеством. ЛиП в 20% случаев ассоциируется с развитием других лимфопролиферативных заболеваний (ГМ, кожная анапластическая лимфома, лимфогранулематоз) [3]. Однако лечение ЛиП не приводит к снижению риска развития вторичных опухолей [4]. пак-АККЛ характеризуется быстро развивающимися узлами, чаще крупными (больше 2 см) и солитарными, 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 [2].

В соответствии с Российскими рекомендациями по лечению Т-клеточных лимфом кожи применение иммунотерапии интерфероном (ИФН)  $\alpha 2b$  у пациентов с ГМ/СС позволяет добиться эффекта у 40–60% больных, но лишь у 10% удается достичь полной ремиссии [5]. Схожие результаты получены при применении других иммунохимиотерапевтических препаратов: низких доз метотрексата, алемтузумаба, ретиноидов, гемцитабина, липосомального доксорубина, системных короткоимпульсных курсов химиотерапии [6–9]. В качестве альтернативного лечения, в том числе для улучшения клинических результатов и качества жизни больных, применяют лучевую терапию опухолевых узлов и облучение быстрыми электронами на распространенные высыпания. Комбинированные схемы, включающие последовательное применение курсов химиотерапии, тотальное облучение кожи и поддерживающую терапию ИФН и ретиноидами, с успехом применяются в мировой практике. Профессор M. Duvic и соавт. доказали эффективность режима: изотретиноин + ИФН- $\alpha$  или 6 курсов СVP для поздних стадий, с последующим тотальным облучением кожи и поддерживающей терапией ИФН- $\alpha$  и мустаргеном [10]. Тем не менее репрезентативность протокола низкая, учитывая отсутствие технических возможностей для проведения тотального облучения кожи быстрыми электронами в большинстве центров, в том числе и в России.

Среди препаратов 2-й линии, применяемых для лечения Т-клеточных лимфом кожи, гемцитабин является одним из немногих химиопрепаратов, эффективность которых доказана при ГМ. Примечателен тот факт, что он эффективен при опухолевой стадии и внекожной генерализации процесса. В мире проведено два больших исследования по применению гемцитабина при ГМ. P. Zinzani и соавт. провели лечение гемцитабином по схеме: 1200 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла, всего 6 циклов, 30 больным с резистентными формами ГМ/СС и получили 70% ремиссий, из которых 11% составили полные [11]. Применение гемцитабина у пациентов с поздними стадиями заболевания как 1-й вариант системной терапии позволило увеличить количество полных ремиссий до 22%, при этом не повлияв на уровень общего ответа (70%) [12]. В итальянское исследование вошли 80% пациентов на T3- и T4-стадиях заболевания. M. Duvic и соавт. проанализировали результаты монотерапии гемцитабином в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла, всего 6 циклов, 31 пациента с ГМ. Больные представляли собой прогностически крайне неблагоприятную группу: 28 (90%) из 31 больного находились на поздних стадиях ГМ (IVB–IVC). Все пациенты были резистентны к нескольким линиям лечебного воздействия. Уровень общего ответа составил 68%, полных ответов – 8%. Из 13 больных 7 с опу-

холевой стадией; 8 из 11 больных с СС ответили на лечение [13]. Однако основным недостатком применения антиметаболита является токсичность, в том числе миелосупрессия, что ограничивает широкое использование гемцитабина в рутинной практике до достижения максимального эффекта [14].

Терапия ГМ/СС ориентирована, как правило, на стадию заболевания, пак-АККЛ/ЛиП – на количество и распространенность кожных высыпаний. Вариантами лечения являются хирургическое удаление, локальная лучевая терапия, применение малых доз химиотерапевтических агентов (метотрексат), узкополное ультрафиолетовое облучение спектра В, ПУВА-терапия, топические глюкокортикостероиды [15]. Не существует доказательств превосходства любых из этих методов терапии: частота ответа на ПУВА-терапию – 56%, метотрексат – 57–88% [16, 17].

Таким образом, при иницирующем лечении больных с ГМ/СС, осуществляемом на территории РФ, около 30% больных оказываются резистентными к различным лечебным воздействиям, особенно на поздних стадиях. Проблема же при лечении ЛиП/пк-АККЛ является внекожная диссеминация при пак-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, состоящий под наблюдением и получающий специфическую терапию в нескольких медицинских учреждениях страны. Из них 16 мужчин (медиана возраста 52 года) и 5 женщин (медиана возраста 62 года). У 8 пациентов верифицирован диагноз ГМ, у 5 – СС, у 6 – кожные CD30+ЛПЗ кожи (5 – пак-АККЛ-негативная лимфома, 1 – ЛиП), у 2 – первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная. У 1 пациента установлен диагноз ЛиП, ассоциированный с ГМ и пак-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 ГМ и СС проводилось согласно рекомендациям Международного общества по лимфомам кожи и Европейской организации по изучению и лечению рака для ГМ и СС (ISLE-EORTC). Кроме стандартных обследований для детальной оценки внекожной генерализации процесса при необходимости выполнялась позитронно-эмиссионная/компьютерная томография.

Ответ на лечение определялся в соответствии с критериями, предложенными ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) [18].

### 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 T1-, T2- или T4-стадиями;
- стабилизация заболевания: от увеличения очагов (объема) кожного поражения <25% до разрешения очагов <50% исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (Т3) у пациентов со стадиями T1, T2 или T4;
- прогрессирование заболевания: увеличение очагов (объема) кожного поражения более чем на 25% исход-

ного уровня, либо появление новых узлов (Т3) у пациентов с Т1-, Т2- или Т4-стадиями, либо отсутствие ответа – увеличение высыпаний от наименьшего уровня на 50% исходного у больных с достигнутой полной или частичной ремиссией;

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

#### 2. Лимфатические узлы (N):

- полная ремиссия: все лимфатические узлы  $\leq 1,5$  см в наибольшем диаметре (длинная ось) или гистологически негативные, а также лимфоузлы N3 и  $\leq 1,5$  см в наибольшем диаметре и  $> 1$  см в наименьшем диаметре должны стать  $\leq 1,0$  см в наименьшем диаметре или гистологически негативны;
- частичная ремиссия: суммарное снижение на 50% и более СПР (суммы произведений «максимальный продольный размер  $\times$  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  $\geq 50\%$  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 более чем на 50% максимального эффекта у пациентов в частичной ремиссии;
- 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  $> 50\%$ , или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР  $> 50\%$  максимального эффекта у пациентов в частичной ремиссии;
- рецидив: вовлечение нового органа у пациентов с полной ремиссией.

#### 4. Периферическая кровь (B):

- полная ремиссия: B0;
- частичная ремиссия: у больных со стадией заболевания B2 – снижение количественных параметров поражения крови  $> 50\%$  исходного уровня;
- стабилизация заболевания: отсутствие критериев полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания;
- прогрессирование заболевания: переход из стадии B0 в стадию B2 или повышение количества опухолевых клеток  $> 50\%$  исходного уровня (5 тыс. клеток в 1 мкл);
- рецидив: повышение уровня опухолевых лимфоцитов в крови у пациентов с полной ремиссией выше стадии B1.

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

- кожные покровы (T) – 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 мес и более;*
- 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 мес и более;*

- 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 мес и более;*
- периферическая кровь (B) – у больных со стадией заболевания B2 – снижение количественных параметров поражения крови  $> 75\%$  исходного уровня; *длительность ответа составляла 4 мес и более.*

У пациентов, доступных для последующего наблюдения, оценивались наличие и уровень брентуксимаб-индуцированной нейропатии согласно предложенным критериям анализа периферической нейротоксичности [19, 20].

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, у 2 диагностирована трансформация ГМ в крупноклеточную лимфому, и только 1 больной имел IA стадию. Для лимфом кожи, отличных от ГМ/СС, в 75% случаев объем кожных поражений представлял собой стадии Т2–Т3 (множественные высыпания, ограниченные 1 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+ клеток в инфильтрате было не менее 5% общего количества клеток инфильтрата.

Всем пациентам до начала таргетной терапии было выполнено несколько линий терапии, медиана линий предшествующей терапии – 3 (от 1 до 8 видов лечения). У 6 пациентов на момент написания статьи терапия продолжается.

Количество циклов терапии брентуксимаб ведотином составило от 1 до 18 (медиана – 7 введений).

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

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, в том числе лучевая, терапия на остаточные очаги: тотальное облучение кожи быстрыми электронами, иммунотерапия препаратами ИФН- $\alpha$ , курсы системной терапии по программе СНОР, что позволило получить более глубокий противоопухолевый ответ.

У 2 из 19 ответивших на лечение пациентов диагностирован ранний рецидив, случившийся до 6 мес наблюдения после стоп-терапии.

Десять пациентов были доступны для оценки брентуксимаб-индуцированной периферической нейропатии, из них у 3 пациентов развилась клинически незначимая нейропатия (I стадии) и у 1 – клинически значимая нейропатия (III стадии), что потребовало снижения дозы препарата. У 3 пациентов были жалобы на слабость и усталость после введения препарата.

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

## Обсуждение

Безопасность и эффективность брентуксимаб ведотина (моноклональное анти-CD30 антитело, конъюгированное с монометилауростатином E) при кожных лимфомах были впервые оценены в 1-й фазе II исследования, включающего

пациентов с Лип/пк-АККЛ и ГМ/СС. Общий ответ составил 73%, из них – 35% полных ремиссий, причем в группе Лип/пк-АККЛ ответили на лечение 100% пациентов, в группе ГМ/СС – 54%, но медиана длительности ответа была выше в последней [21]. Вторая фаза II исследования была посвящена оценке эффективности брентуксимаб ведотина у пациентов с ГМ/СС с разными уровнями экспрессии CD30. Медиана экспрессии CD30 составила 13%, а 14 (44%) пациентов имели уровень экспрессии CD30 <10%. Общий ответ составил 70%, при этом медиана экспрессии CD30 была выше в когорте отреагировавших пациентов в сравнении с когортой больных, у которых не был получен положительный противоопухолевый ответ [22]. Стоит отметить, что схожие исследования в группе нодальных Т-клеточных лимфом показали, что чувствительность к брентуксимаб ведотину возникает при как минимум 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 ведотином и препаратом по выбору врача (метотрексатом или бексаротеном). Было показано, что применение брентуксимаб ведотина имеет значимые преимущества перед метотрексатом/бексаротеном по частоте общего ответа, продолжительности (4 мес) и медиане бессобытийной выживаемости: 56,3 и 12,5%, 16,7 мес против 3,5 мес соответственно [23]. Самым частым и неприятным побочным эффектом являлось развитие периферической полинейропатии (67% пациентов), однако при снижении дозы после окончания лечения у 86% больных клинические симптомы регрессировали.

Исследования эффективности брентуксимаб ведотина в сочетании с другими химиопрепаратами, а также снижения нейротоксичности при кожных лимфомах продолжают развиваться (NCT02616965 BV + romidepsin, NCT03587844 BV в дозах 0,9–1,2 мг/кг).

В настоящем исследовании средний возраст пациентов с CD30+ЛПЗ составил 57 лет, все пациенты получали несколько линий терапии до начала лечения брентуксимаб ведотином (медиана – 3, от 1 до 8 линий терапии). Брентуксимаб ведотин вводился в стандартной дозе 1,8 мг/кг каждые 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 [21, 22], что можно объяснить меньшим количеством предыдущих линий терапии, полученных нашими пациентами, и разнородностью нозологических форм лимфом, изучавшихся в исследовании (8 пациентов с ГМ, 5 – с СС, 5 – с пк-АККЛ, 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 небольшими обзорами литературы. Так, Т. Енос и соавт. проанализировали результаты лечения брентуксимаб ведотином пациентов с крупноклеточной трансформацией ГМ и пк-АККЛ [24]. В исследование был включен 61 пациент с CD30+ крупноклеточной трансформацией ГМ и 7 пациентов с пк-АККЛ. Общий ответ на лечение был достигнут в 67,7% случаев, из них в 16,2% случаев получена полная ремиссия заболевания (100% – пк-АККЛ, 6,6% – ГМ). Медиана времени достижения ответа на терапию составила 5,3 и 9,3 нед для пк-АККЛ и ГМ соответственно. Средняя продолжительность ответа составила 7,6 мес для пк-АККЛ 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 терапии брентуксимаб ведотином у всех пациентов по нескольким причинам: во-первых, данные некоторых пациентов были доступны только из 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 брентуксимаб ведотином 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 брентуксимаб ведотина и уменьшения количества циклов введения не только в случаях неприемлемой токсичности препарата, что подтверждается данными литературы. Кожные лимфомы значительно отличаются от системных биологическими характеристиками опухоли, курсом течения и прогнозом. Наблюдение за пациентами, получавшими более низкую дозу препарата с более длинными интервалами, показало, что сохраняется хороший ответ на лечение [25–27].

Известно, что частота периферической нейропатии при применении стандартных доз брентуксимаб ведотина наиболее высока при Лип (81%), при пк-АККЛ и ГМ (67%), чем при системной АККЛ (62%) или лимфоме Ходжкина (61%) [26]. 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 брентуксимаб ведотина могут быть более приемлемыми для кожных лимфом, так как позволяют снизить риск нейропатии.

Настоящее исследование показало, что брентуксимаб ведотин является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения поздних стадий CD30+ЛПЗ кожи. Требуется дальнейших усилий решение вопросов 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 лекарственно-го ответа будет возможна по мере увеличения количества наблюдений. Остаются открытыми вопросы о применении брентуксимаб ведотина в качестве 1-й линии терапии у пациентов с поздними стадиями заболевания и о возможности комбинированного применения брентуксимаб ведотина 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 большего процента общего ответа при приемлемой токсичности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol.* 2013;149(11):1295-9.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2016 [Rossiskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniu lymphoproliferativnykh zabolevaniy. Ed. IV Poddubnaya, VG Savchenko. Moscow: Buki-Vedi, 2016 (in Russian)].
- Ralfkiaer E, Cerroni L, Sander CA, et al. Mycosis fungoides. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-90. DOI:10.1182/blood-2016-01-643569
- Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol.* 2007;143:854-9.
- Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther.* 2003;16(4):311-21. DOI:10.1111/j.1396-0296.2003.01643
- Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(5):873-8. DOI:10.1016/s0190-9622(03)01591-3
- Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(1):35-49. DOI:10.1002/cncr.11593
- Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther.* 2006;19(5):264-71. DOI:10.1111/j.1529-8019.2006.00083
- Molin L, Thomsen K, Volden G, et al. Combination chemotherapy in the tumor stage of mycosis fungoides with cyclophosphamide, vincristine, vp-16, Adriamycin and prednisolone (COP, CHOP, CAVOP): a report from the Scandinavian mycosis fungoides study group. *Acta Derm Venereol.* 1980;60 (6):542-4.
- Duvic M, Apisarnthanarax N, Cohen DS, et al. Analysis of long-term outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(1):35-49. DOI:10.1067/mjd.2003.449
- Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol.* 2000;18(13):2603-6.
- Marchi E, Alinari L, Tani M, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer.* 2005;104(11):2437-41. DOI:10.1002/cncr.21449
- Duvic M, Talpur R, Wen S, et al. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2006;7(1):51-8. DOI:10.3816/CLM.2006.n.039
- Горенкова Л.Г., Пенская Е.А., Кравченко С.К., и др. Лечение резистентных форм грибовидного микоза и синдрома Сезари. *Клиническая онкогематология.* 2017;10(3):366-71 [Gorenkova LG, Penskaya EA, Kravchenko SK, et al. Treatment of Drug-Resistant Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. *Clinical oncohematology.* 2017;10(3):366-71 (in Russian)]. DOI:10.21320/2500-2139-2017-10-3-366-371
- Белюсова И.Э. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с лимфомами кожи. М., 2015 [Belousova IE. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s limfomami kozhi. Moscow, 2015 (in Russian)].
- 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.
- Newland KM, McCormack CJ, Twigger R, et al. The efficacy of methotrexate for lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):1088-90.
- Olsen E, Vonderheid E, Pimpineli N, 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;110:1713-22.
- Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, 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):210-15.
- Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies ISJ, 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):454-62.
- Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, et al. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3759-65.
- Kim YH, Tavalae 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. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3750-8.
- Prince HM, Kim YH, Horwitz S, 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):555-66. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31266-7
- 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):1400-5.
- 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;177(6):1503-9. DOI:10.1111/bjd.15801
- Lewis DJ, Kim YH, Duvic M. Alternate dosing regimens of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):302-3. DOI:10.1111/bjd.15970
- Geller S, Myskowski PL, Kim YH, et al. 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



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021