

T-клітинні лімфому шкіри: труднощі первинної диференційної діагностики і таргетна терапія

T-клітинні лімфому шкіри (ТКЛШ) – рідкісна група неходжкінських лімфом, первинна діагностика яких сьогодні викликає труднощі у дерматологів та онкологів. Причиною цього є відсутність позашкірних уражень на ранній стадії захворювання, схожість морфологічних елементів висипу з такими при інших дерматологічних нозологіях і потреба у виконанні декількох біопсій для остаточного підтвердження діагнозу.

З метою підвищення якості діагностики та лікування пухлин шкіри за ініціативи освітньої платформи Medical Knowledge Hub та Українського товариства дерматоонкології для дерматологів, онкологів, онкохірургів і патоморфологів 12-14 березня відбулася Друга школа дерматоонкології, в рамках якої досвідом і найактуальнішими рекомендаціями ділилися кращі фахівці України та зарубіжжя.



Онколог-гематолог Департаменту клінічної та експериментальної медицини Університету Модени та Реджо-Емілії (Модена, Італія) Тетяна Валеріївна Скрипєць поділилася з учасниками заходу власним досвідом і сучасними рекомендаціями щодо мультидисциплінарного ведення пацієнтів з ТКЛШ.

— Первинні лімфому шкіри (ПЛШ) – гетерогенна група неходжкінських лімфом, які характеризуються ураженням шкіри та відсутністю позашкірних проявів на момент встановлення діагнозу. Більшу частину пухлин цієї групи (близько 65-75%) складають ТКЛШ. Найпоширенішими формами ТКЛШ є грибоподібний мікоз (ГМ), синдром Сезарі (СС) і CD30+ лімфопроліферативні захворювання. Сьогодні кількість хворих на ТКЛШ продовжує зростати – захворюваність становить 6,4 на 1 млн осіб (R. Willemze et al., 2019; R.A. Wilcox et al., 2017). Згідно з метааналізом даних близько 17 тис. осіб, найбільша поширеність ПЛШ відзначається в Азії, Південній Америці порівняно з країнами Європи (G. Dobos et al., 2020). Патогенез ТКЛШ до кінця не з'ясований, проте окремі дані свідчать про вплив на розвиток захворювання генетичних факторів, вірусів, інфекцій, лікарських засобів і професійних чинників.

Окремої уваги заслуговує питання актуальності та цінності реєстрів ТКЛШ, створення яких допоможе визначити роль різних методів дослідження в стадіюванні й оцінюванні відповіді на терапію, прогноз при різних підтипах ТКЛШ, а також оптимальні терапевтичні підходи.

Встановлення діагнозу ТКЛШ займає багато часу (в середньому – 3 роки) з моменту появи первинних шкірних симптомів. Однією з причин труднощів діагностики є те, що ТКЛШ – рідкісна група захворювань, які можуть мати безсимптомний перебіг ранньої стадії або схожі з іншими хворобами шкіри морфологічні елементи висипу. Крім того, остаточне підтвердження ТКЛШ часто потребує проведення декількох біопсій протягом певного часу. Під час первинного встановлення діагнозу важлива роль належить дерматологу, який оглядає хворого, збирає анамнез і проводить біопсію з подальшим стадіюванням та призначенням початкового лікування. На пізній стадії захворювання важливе значення має мультидисциплінарне ведення хворого за участю дерматолога, онколога/гематолога, радіолога та сімейного лікаря.

Найчастішим підтипом ТКЛШ є ГМ, який уражає людей у середньому віці 55 років і частіше діагностується у чоловіків, ніж у жінок. У дітей ці осіб молодого віку ГМ розвивається рідко. ГМ характеризується млявим перебігом, прогресуючою моноклональною хронічною проліферацією CD4+ церебриформних епідермотропних ефекторних Т-клітин пам'яті (M. Pulitzer et al., 2017).

СС – лейкомічна форма ТКЛШ, яку діагностують при наявності еритродермії, лімфаденопатії та змін у периферичній крові. Вживаність пацієнтів із СС гірша, ніж при інших захворюваннях, що пов'язано з дисемінованим характером патології, імунними порушеннями, інтеркурентними інфекціями та складним лікуванням (M. Pulitzer et al., 2017).

Терапія ГМ і СС залежить від клінічної стадії захворювання та спрямована на стимуляцію протипухлинної відповіді. Лікування на ранніх стадіях передбачає місцеве використання кортикостероїдів, на пізніх – їх поєднання із системною терапією. Застосування азотистого іприту у цієї групи пацієнтів обмежене через можливий розвиток місцевих запальних реакцій. Іміквімод можна використовувати тільки на обмежених ділянках шкіри. При призначенні фототерапії слід враховувати кумулятивну дозу опромінення через можливий ризик розвитку раку шкіри. Ультрафіолетове опромінення (UVB) з довжиною хвилі 311-313 нм використовують на стадії плями,

фотохіміотерапію (PUVA) – на стадії плями, папул і бляшок. PUVA-терапію можна комбінувати з пероральним прийомом ретиноїдів (S. Whittaker et al., 2016). Локальну променеви терапію використовують при локальних бляшках чи пухлинах. Тотальний вплив на шкіру пучком електронів (Total skin electron beam, TSEB) застосовують при поширенні процесу чи при немієлоаблятивних режимах кондиціонування алогенної трансплантації стовбурових клітин (алоТСК). TSEB також може бути корисним в усуненні свербіжів при еритродермії (S. Whittaker et al., 2016).

Імуномодулятори на ранній стадії використовують у 2-й лінії терапії, а при дифузному ураженні шкіри чи пізніх стадіях – у 1-й лінії. Важливе значення у лікуванні ГМ і СС належить моноклональним антитілам. Зокрема, Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США для лікування CD30+ лімфом та CD30+ трансформації ГМ схвалений брентуксимабу ведотин (Адцетрис®). Цей лікарський засіб ефективний також при низькій експресії CD30. При застосуванні брентуксимабу ведотину в пацієнтів може відмічатися розвиток периферичної нейропатії, проте вона є контрольованою. Хіміотерапія має обмежені можливості та використовується у 2-й лінії терапії на пізніх стадіях. АлоТСК проводять тільки окремим хворим. Інгібітори гістондеацетилази, мікроРНК, білка програмованої клітинної смерті-1 використовують на пізніх стадіях ГМ і СС.

Лімфоматоїдний папульоз – хронічне рецидивуюче папулонекротичне чи папулонодулярне ураження шкіри зі сприятливим прогнозом (5-річна загальна виживаність складає 100%; Swerdlow et al., 2008). За наявності декількох зон ураження можна застосовувати тактику спостереження чи використовувати топічні кортикостероїди. При поширених, рефрактерних чи некротичних формах лімфоматоїдного папульозу призначають фототерапію, метотрексат у низьких дозах чи брентуксимабу ведотин (препарат Адцетрис®).

Первинна шкірна анапластична лімфома переважно характеризується наявністю одиничних/згрупованих/багатовогнищевих лілових вузликів (переважно зі звиразкуванням), інколи спостерігається утворення бляшок. При зверненні пацієнта до дерматолога слід провести обов'язкове стадіювання, що визначить подальшу тактику лікування. При поодиноких ураженнях шкіри призначають локальну променеви терапію чи хірургічне висічення, а у разі множинних уражень застосовують брентуксимабу ведотин чи його поєднання з циклофосфамідом, доксорубіцином і преднізолоном (режим СНР), а також системну хіміотерапію, бексаротен, інтерферон альфа, інгібітори гістондеацетилази.

Таким чином, забезпечення кращого прогнозу для пацієнтів із ТКЛШ залежить від раннього встановлення діагнозу та подальшої злагодженої роботи мультидисциплінарної команди за участю дерматолога, онколога/гематолога, радіолога та сімейного лікаря.



Про диференційну діагностику клінічних проявів ТКЛШ з акцентом на ГМ і СС розповів **професор кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Ігор Ваніфатійович Свістун**.

— ГМ – первинна епідермотропна ТКЛШ, яка характеризується проліферацією малих і середніх Т-лімфоцитів з церебриформними ядрами, сприятливим перебігом протягом кількох років та можливим залученням лімфатичних вузлів і внутрішніх органів на пізніх стадіях. При класичному варіанті ГМ перебіг захворювання стадійний і включає три клінічних фази: еритематозну, бляшкову та пухлинну. Згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства

лімфом шкіри та Європейської організації з вивчення і лікування онкологічних захворювань, стадіювання ГМ необхідно проводити з урахуванням типу шкірного висипу, наявності/відсутності великоклітинної трансформації та позашкірних уражень.

Для полегшення діагностування ГМ на ранній стадії Міжнародне товариство лімфом шкіри розробило відповідний алгоритм діагностики, в основі якого лежить бальна система оцінки клінічних, гістопатологічних, молекулярно-біологічних та імунопатологічних ознак. Діагноз ГМ встановлюють при загальній сумі балів ≥ 4 . На ранній стадії основними клінічними критеріями вважаються: зрілий і похилий вік, виражений свербіж, який, як правило, передую висипу (винятком є атопічний дерматит, для якого також характерний свербіж), спонтанні ремісії захворювання, строкатість і мінливість елементів висипу (від екземоподібних до псоріазоформних із подальшою ліхеніфікацією, як при атопічному дерматиті). Диференційну діагностику слід проводити від інших захворювань залежно від клінічної стадії пухлинного процесу.

СС – ТКЛШ, яка характеризується наявністю еритродермії, генералізованої лімфаденопатії та злоякісних циркулярних Т-лімфоцитів (клітин Сезарі). Це захворювання маніфестує розвитком еритродермії, яка супроводжується вираженим свербіжем, лущенням шкіри, що створює труднощі для диференційної діагностики від еритродермії Вільсона – Брока. Згодом у пацієнтів з'являються долонно-підшововий гіперкератоз, алопеція та оніходистрофія. Збільшення периферичних лімфатичних вузлів може відбуватися внаслідок дерматопатичної лімфаденопатії чи залучення лімфатичних вузлів у пухлинний процес. При лабораторному дослідженні виявляють зміни у периферичній крові.

За даними Міжнародного товариства лімфом шкіри та Європейської організації з вивчення і лікування онкологічних захворювань, виділяють такі діагностичні критерії СС: відсутність попередньо діагностованого ГМ, наявність генералізованої еритродермії (дифузної еритеми, яка охоплює не менше 80% поверхні тіла з лущенням чи без нього), виявлення в крові (методом полімеразної ланцюгової реакції чи вестерн-блоту) домінантного клону Т-лімфоцитів. Крім того, необхідна також наявність однієї або більше з таких ознак: абсолютна кількість клітин Сезарі $\geq 1000/\text{мм}^3$, підвищена концентрація CD3+ чи CB4+ клітин периферичної крові зі співвідношенням CD4/CD8 ≥ 10 (виявляють за допомогою проточної цитометрії), підвищений вміст CD4+ клітин периферичної крові з аберантним імунофенотипом, який включає відсутність експресії CD7 (≥ 40 CD4+CD7- клітин) чи CD26 ($\geq 30\%$ CD4+CD26- клітин). Можливе проведення гістологічного, імуногістохімічного та молекулярно-біологічного дослідження біоптату шкіри та лімфатичних вузлів, якщо їх розмір більше ніж 1,5 см.

Диференційну діагностику СС слід проводити від еритродермічної форми ГМ, інших еритродермічних ТКЛШ і доброякісного запального дерматозу, що характеризуються еритродермією та збільшеною кількістю клітин Сезарі в периферичній крові (наприклад, актинічного ретикулоїду чи синдрому медикаментозно індукованої псевдолімфоми).

Отже, встановлення первинного діагнозу ГМ і СС викликає труднощі та потребує ретельної диференційної діагностики від інших захворювань. Проте в епоху сучасних клінічних настанов, котрі базуються на доказовій медицині, мультидисциплінарного підходу у веденні пацієнтів з ТКЛШ та інноваційних таргетних препаратів відкриваються нові можливості для забезпечення високої якості життя хворих і покращення прогнозу в цілому.

Підготувала **Ірина Неміш**

C-APROM/UA/ADCE/0043

POWER

сила змінити
лікування **ТКЛШ**

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



ONCOLOGY



брентуксимабу ведотин

ТКЛШ: Т-клітинна лімфома шкіри.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АДЦЕТРИС®.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу АДЦЕТРИС®. Діюча речовина: брентуксимабу ведотин; 1 флакон містить 50 мг брентуксимабу ведотину; 1 мл розведеного розчину містить 5 мг брентуксимабу ведотину. **Лікарська форма.** Порошок для концентрату для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби; інші антинеопластичні засоби; моноклональні антитіла. Брентуксимабу ведотин. Код АТХ L01X C12. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна IV стадії у комбінації з доксорубіцином, вінбластином і дакарбазином (AVD). Лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфому Ходжкіна: після аутологічної трансплантації стовбурових клітин; після принаймні двох попередніх ліній терапії, якщо аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не розглядається як лікувальна опція. Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфомою. Лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною Т-клітинною лімфомою шкіри після щонайменше 1 курсу попередньої системної терапії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату. Одночасне застосування брентуксимабу ведотину з блеоміцином призводить до розвитку легеневої токсичності. **Побічні реакції.** При використанні Адцетрис® в монотерапії найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 10%) були інфекції, периферична сенсорна нейропатія, нудота, втомлюваність, діарея, пірексія, інфекція верхніх дихальних шляхів, нейтропенія, висипання, кашель, блювання, артралгія, периферична моторна нейропатія, реакції пов'язані з інфузією, свербіж, запор, диспное, зниження маси тіла, міалгія та біль у животі. При використанні Адцетрис® в комбінованій терапії найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 10%) були: нейтропенія, нудота, запор, блювання, втомлюваність, периферична сенсорна невротія, діарея, пірексія, алопеція, периферична моторна нейропатія, зниження маси тіла, біль у животі, анемія, токсичність, фебрильна нейтропенія, біль у кістках, безсоння, зниження апетиту, кашель, головний біль, артралгія,

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