

Сучасні підходи до діагностики та лікування CD30-позитивних лімфом

Периферичні Т-клітинні лімфоми (ПТКЛ) – гетерогенна група агресивних неходжкінських лімфом, які розвиваються зі зрілих Т-лімфоцитів і природних клітин-кілерів. Патогномонічною ознакою ПТКЛ є експресія CD30 – трансмембранного глікопротеїну, що сьогодні визначається як приваблива терапевтична мішень при лікуванні лімфопроліферативних захворювань. 28 жовтня в онлайн-форматі відбувся клінічний семінар для патологів та онкогематологів «Практичні аспекти діагностики CD30-позитивних лімфом», у рамках якого провідні експерти галузі обговорили найбільш актуальні питання ведення пацієнтів з CD30-позитивними лімфомами у світлі сучасних рекомендацій.



Про прикладні аспекти діагностики CD30-позитивних лімфом розповіла керівниця науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок.

— Сучасні дані свідчать, що частота CD30-позитивних Т-клітинних лімфом (ТКЛ) у популяції є набагато меншою, ніж В-клітинних. Частота CD30-позитивних ТКЛ не перевищує 20%. Варіант лімфоми встановлюється на підставі міжнародних рекомендацій, відображених у різних класифікаціях, які за останні 30 років зазнали значних змін. Так, у 1993 р. була запропонована переглянута Європейсько-американська класифікація новоутворень лімфоїдної тканини (класифікація REAL), покладена в основу нової класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2001 р. У кожній класифікації кількість підтипів захворювання збільшується. Сучасна класифікація лімфом комплексна і враховує інформацію про їх морфологію, імунотип, генетичні та клінічні особливості. Цього року було анонсовано нове — 5-те — видання класифікації гематологічних лімфоїдних пухлин ВООЗ.

ПТКЛ умовно можна розподілити на чотири групи: лейкоемічні, нодальні й екстранодальні, а також шкірні форми. Найпоширенішими ПТКЛ є так звані нодальні, які включають некласифіковану ПТКЛ, ангіоімунобластну ТКЛ та ALK (кіназа анапластичної лімфоми)-позитивну або ALK-негативну системну анапластичну великоклітинну лімфому (ABKL).

Експресія антигену CD30 на клітинній поверхні визначає таку підгрупу ТКЛ, як CD30-позитивні. За структурою CD30 є трансмембранним глікопротеїном, що належить до суперсімейства рецепторів фактора некрозу пухлини (TNF). Наразі відомо, що для різних типів ТКЛ характерна дуже висока експресія CD30, який є важливим маркером захворювання та надалі може бути корисним у визначенні стратегії лікування.

Наразі наявна низка проблем щодо діагностики та лікування ПТКЛ. Вони пов'язані з гетерогенністю самого захворювання (відомо понад 30 підтипів), поганим прогнозом для більшості пацієнтів і труднощами із встановленням діагнозу згідно з сучасними класифікаціями. Крім того, донедавна не існувало оптимальних моделей дослідження ПТКЛ. Більшість із досліджень охоплювали всі підтипи,

тоді як їх результати свідчили про істотні відмінності у чутливості до лікування різних підтипів захворювання.

Що стосується терапії ПТКЛ, то упродовж багатьох років підходи до неї мало чим відрізнялися від тактики при дифузній В-великоклітинній лімфомі (ДВБКЛ). Протягом десятиріч стандартною схемою при нетривалих ремісіях була СНОР (циклофосфамід + доксорубіцин + вінкрисдин + преднізолон) або СНОР-подібні режими. Проте вони були малоефективними, забезпечували нетривалу ремісію, а в 20% пацієнтів відзначали рефрактерність до такого лікування. Тобто питання покращення діагностики та лікування ТКЛ було і є актуальним.

Сучасна діагностика ТКЛ передбачає проведення гістологічного, імуногістохімічного (ІГХ) та молекулярно-генетичних досліджень. З метою визначення підтипів ТКЛ також доцільно враховувати клінічні фактори, виявлення яких допоможе патологу встановити правильний діагноз. Так, наприклад, при ентеропатичних підваріантах лімфоми характерне ураження шлунково-кишкового тракту, гепатоспленічна лімфома супроводжується ураженням печінки та селезінки, а в деяких випадках і кісткового мозку. Тобто певні клінічні особливості у кожного хворого також можуть допомогти встановити правильний діагноз.

Найпоширеніші підтипи ПТКЛ — неспецифікований варіант ТКЛ, ангіобластна ТКЛ та системна АВКЛ — становлять більшість усіх випадків ПТКЛ і, як правило, лікування їх подібне. Сьогодні в арсеналі лікарів наявні таргетні препарати, які забезпечують кращі за СНОР клінічні результати. Так, заміна в схемі СНОР вінкрисдину на брентуксимаб ведотин сприяє вищій ефективності лікування. Сьогодні працюють програми підтримки пацієнтів з лімфомами, завдяки яким хворі мають змогу отримати якісну терапію безкоштовно (організовано компанією Takeda).

Сучасні дані свідчать, що прогноз у пацієнтів із ПТКЛ варіює залежно від підтипу захворювання. Так, при гепатоспленічному підтипі ТКЛ 5-річна загальна виживаність (ЗВ) не перевищує 10%, при первинній шкірній АВКЛ цей показник може сягати 90%. Таким чином, встановлення діагнозу не лише дає змогу визначити стратегію лікування, а й оцінити прогноз у хворого.

Шкірні ТКЛ є групою рідкісних ТКЛ, на яку загалом припадає близько 4% усіх лімфом. Вони характеризуються клональним накопиченням неопластичних Т-клітин у шкірі. Шкірні ТКЛ прийнято класифікувати на дві групи залежно від перебігу захворювання. До першої групи входять шкірні ТКЛ з індолентним

перебігом: грибоподібний мікоз, первинна шкірна CD4-позитивна лімфома з малих/середніх лімфоцитів і первинні шкірні CD30-позитивні лімфоми (два підтипи). Для ТКЛ другої групи характерний агресивний перебіг, вона включає синдром Сезарі, первинну шкірну CD8-позитивну лімфому та первинну шкірну γδ-ТКЛ. Прогноз при усіх шкірних ТКЛ істотно відрізняється, що залежить безпосередньо від підтипу ТКЛ, стадії захворювання та віку пацієнта на момент встановлення діагнозу. Гірший прогноз спостерігається у пацієнтів із пізньою стадією захворювання та старшого віку на момент встановлення діагнозу.

Ключовим питанням ведення хворих на ПТКЛ, яке сьогодні обговорюється у світі, є пошук нових стандартів лікування, оскільки навіть осучаснена схема СНОР не дає задовільних результатів. Розвиток сучасної медицини дозволив впроваджувати в клінічну практику схеми лікування, спрямованого на патогенез захворювання. Наразі відомо декілька напрямів пошуку нових схем терапії ТКЛ, зокрема антитілозалежні цитотоксичні клітини, антитіла до різних антигенів, які експресуються на поверхні клітини. Тобто чим глибше вивчатиметься патогенез лімфом, тим більше шансів на розроблення нових ефективних схем лікування.

Також сьогодні світова медична спільнота обговорює питання пошуку прогностичних маркерів для планування терапії. Хоча наразі наявні до десятка різних прогностичних моделей, однак жодної єдиної унікальної моделі для оцінювання прогнозу у хворих на ПТКЛ і досі не створено.



Головний лікар Медичної лабораторії CSD (м. Київ), кандидат медичних наук Олексій Олександрович Селезньов розкрив питання патоморфологічної діагностики ПТКЛ та інших CD30-позитивних лімфом.

— Антиген CD30 (синоніми Ki-1 і TNFRSF8) є трансмембранним глікопротеїном, який належить до суперсімейства рецептора TNF. Білки цього суперсімейства найчастіше експресуються імунними клітинами і задіяні в регулюванні запалення, апоптозу та проліферації клітин. Активовані Т- і В-лімфоцити експресують CD30, тоді як імунні клітини у стані спокою зазвичай не експресують його. Відповідно CD30 є привабливою терапевтичною мішенню у лікуванні лімфопроліферативних захворювань, що характеризуються високою експресією цього антигену. На сучасному етапі CD30

як маркер використовують при діагностиці класичної лімфоми Ходжкіна (ЛХ) й системної АВКЛ. Проте CD30 також може експресуватися при інших лімфомах, особливо часто при ПТКЛ, екстранодальній Т/НК-клітинній лімфомі, шкірних ТКЛ, ДВБКЛ і системному мастоцитозі. Дані літератури також свідчать, що CD30 може експресуватися клітинами негемопоетичних пухлин, наприклад, ембріональної карциноми та мезотеліоми.

Історія пошуку ефективних схем діагностики ТКЛ налічує багато років. Першим антитілом, яке дозволило визначати експресію CD30 в фіксованих у формаліні та залитих парафіном зрізах, було антитіло клону BER-H2, створене в далекому 1989 р. групою вчених на чолі з R. Schwarting. Це антитіло досі є актуальним і широко використовується в діагностиці лімфом.

Першим актуальним питанням є визначення пухлин, які необхідно досліджувати. За сучасними даними, з діагностичною метою ІГХ-дослідження на CD30 слід виконувати у всіх випадках класичної ЛХ та ПТКЛ, а також в тих випадках, коли ці захворювання входять до переліку диференційного діагнозу. Також досліджують деякі високоагресивні В-клітинні лімфоми, наприклад ДВБКЛ, особливо первинні медіастинальні великоклітинні лімфоми і лімфоми «сірої зони». З предиктивною метою (тобто для лікування) ІГХ-дослідження на CD30 слід виконувати у всіх випадках ТКЛ. Експресію CD30 також визначають при рецидивних ДВБКЛ і первинних медіастинальних великоклітинних лімфомах у тих пацієнтів, для яких планують лікування анти-CD30 препаратами.

Другим важливим питанням є визначення стандартів тестування. За сучасними рекомендаціями, слід проводити ІГХ-тестування за стандартизованою методикою. Останній фактор є особливо актуальним, оскільки більшість лабораторій нехтують цим. Так, за даними дослідження NordiQC, тільки 75% охоплених лабораторій достатньо якісно виконували фарбування на CD30. Більшість лабораторій використовують клон BER-H2 і досягають якості близько 73%, тоді як при використанні концентрованих антитіл 83% лабораторій досягли бажаної якості фарбування.

Позитивним вважається забарвлення будь-якої інтенсивності (мембранне, цитоплазматичне, пластинчастого комплексу; у будь-якій комбінації). За можливості оцінюють частку позитивних пухлинних клітин або позитивних клітин у всій популяції клітин (коли пухлинні клітини з відчутним контрастом складно відмежувати від клітин реактивного інфільтрату). Результат наводять як число або в межах інтервалів. Також описово вказують, які непухлинні клітини позитивні на CD30.

Що стосується трактування результату ІГХ-дослідження, то наразі відсутні чіткі граничні показники для визначення

Продовження на стор. 14.

Сучасні підходи до діагностики та лікування CD30-позитивних лімфом

Продовження. Початок на стор. 13.

його як позитивного або негативного. Описовий звіт дає можливість клініцистам інтерпретувати результати згідно з опублікованими даними клінічних досліджень з урахуванням конкретної клінічної ситуації. Деякі пухлини без експресії CD30 відповідають на лікування анти-CD30 препаратами, можливо, через виснаження нормальних (непухлинних) регуляторних CD30-позитивних Т-лімфоцитів.

На прикладі клінічного випадку розглянемо значення патоморфологічної та ІГХ-діагностики для ведення хворих із поєднаною патологією.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 18 років, з пухлиною у передньому середостінні. На дослідження в лабораторію надійшло видалене новоутворення. Макроскопічно пухлина складалася з великої кількості кістозних порожнин, вистелених муцинозним епітелієм; кісти мультилокулярні, розділені товстими прошарками сполучної тканини.

Диференційна діагностика проводилася між такими новоутвореннями, як тимома (тип А), бронхогенна мультилокулярна кіста, тимічна мультилокулярна кіста та кістозна тератома. Патоморфологічне дослідження дало змогу виявити, що кісти мультилокулярні, вистелені війчастим епітелієм, який нагадує епітелій бронхів, а в їх просвіті наявний слиз із нейтрофілами. Елементи, характерні для тератоми, відсутні. Отримані дані допомогли виключити кістозну тератому. Інфільтрат складався з лімфоцитів, макрофагів, нейтрофілів та еозинофілів, також виявлені атипів великі клітини з морфологією клітин Рід – Штернберга і Ходжкіна. Останні, як відомо, властиві для ЛХ, проте наявність кістозних змін свідчить про поєднану патологію.

Наступний етап діагностики включав проведення ІГХ-дослідження на загальні цитокератини (AE1/AE3), які виявлені не лише в епітеліальних клітинах, що вистилають кісти, а й у сітці клітин серед лімфоїдного інфільтрату (залишок тканин тимуса). Враховуючи отримані результати, більш доречним є діагноз тимічна мультилокулярна кіста. За даними літератури, в таких кістах достатньо часто спостерігають розвиток лімфоми Ходжкіна.

Наступний етап включав роботу з лімфоїдною пухлиною. Для цього було виконано низку ІГХ-досліджень: на CD30 (визначено позитивну реакцію на мембрані, в цитоплазмі та пластинчастому комплексі пухлинних клітин); на PAX-5 (у пухлинних клітинах виявлено помірну позитивну ядерну реакцію; з відсутнім контрастом із сильнопозитивними малими лімфоцитами). Як відомо, при ЛХ клітини завжди позитивні на CD30, MUM1, фасцин, PAX-5, часто позитивні до CD15, іноді – до CD20 та негативні до CD45, BOB.1 і CD246. На підставі результатів

патоморфологічного та ІГХ досліджень пацієнтці було встановлено остаточний діагноз: класична ЛХ, що розвинулася в тимічній мультилокулярній кісті.



На практичних аспектах діагностики та лікування CD30-позитивних лімфом зосередила увагу провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ю-

вантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Ірина Борисівна Титоренко.

— За класифікацією Т-клітинних злоякісних новоутворень ВООЗ (2017) виділяють чотири категорії ПТКЛ: лейкомічні, нодальні, шкірні та екстранодальні, які загалом нараховують понад 25 підтипів. Деякі підтипи є більш поширеними у популяції, інші — дуже рідкісні. Як зазначалося вище, найпоширенішою формою ПТКЛ є некласифікована. Це, ймовірно, пов'язано з відсутністю ефективної діагностики підтипів ПТКЛ. Враховуючи успіхи сучасної патоморфологічної діагностики лімфом, очікується, що в майбутньому група некласифікованих ПТКЛ буде зменшуватися через визначення підтипів захворювання.

Загалом для всіх підтипів ПТКЛ діагностика є стандартною. Проте при наявності у хворого специфічних уражень з боку органів і систем необхідне також проведення прицільного обстеження. Так, наприклад, при наявності ураження шкіри доцільно виконати біопсію шкіри, ураження гепатобіліарної системи потребує прицільного обстеження шлунково-кишкового тракту.

Вибір терапії при ПТКЛ обов'язково передбачає оцінку соматичного статусу пацієнта з подальшим визначенням інтенсивності режиму, а також оцінювання його як кандидата на проведення високодозової хіміотерапії та можливості застосування таргетної терапії. Важливо також враховувати підтип ПТКЛ, оскільки він визначає прогноз і стратегію лікування.

Наразі відома низка прогностичних факторів, які важливо враховувати при визначенні стратегії лікування ПТКЛ. Це клінічні (вік, стать, Е-зони й ураження кісткового мозку), лабораторні (моноцитоз, β_2 -мікроглобулін), морфологічні (підтипи) та молекулярно-генетичні фактори. Наразі для оцінювання прогнозу у пацієнтів з ПТКЛ використовують щонайменше 7 різних прогностичних моделей. Якщо проаналізувати всі сучасні прогностичні моделі, спільними для них є наявність двох прогностичних факторів — вік хворого та статус за шкалою ECOG >1, тоді як всі інші чинники змінні.

Аналіз пацієнтів з ТКЛ залежно від гістологічного підтипу дав змогу виявити, що прогноз при всіх підтипах ТКЛ несприятливий. Винятком є лише ALK-позитивна АВКЛ, при якій 5-річна ЗВ становить 90%. Для неї характерна наявність транслокації t(2,5) за участю генів *ALK* та *NPM* (нуклеофозмін). Проте ALK-негативна АВКЛ також є генетично гетерогенним захворюванням з різним клінічним перебігом. Після аналізу ЗВ залежно від перебудови генів *DUSP22* і *Trb3* було виявлено, що у хворих, які мають транслокацію гена *Trb3*, незалежно від їх прогностичної групи, 5-річна ЗВ дуже низька — 17%. За результатами цього ж аналізу при транслокації гена *DUSP22* пацієнти мають високу 5-річну ЗВ, яка сягає 90%. При оцінюванні ALK-позитивних лімфом доцільно використовувати прогностичний індекс IPI, відповідно до якого хворих стратифікують у різні групи ризику. Пацієнти з високим індексом мають поганий прогноз незалежно від експресії *ALK*. При ПТКЛ також доцільне проведення позитивно-емісійної комп'ютерної томографії не лише з метою стадіювання захворювання, а й оцінювання прогнозу для пацієнтів. Так, за даними сучасних досліджень, метаболічний об'єм пухлини є хорошим прогностичним маркером. У ретроспективному дослідженні, в якому брали участь 108 пацієнтів із ПТКЛ з п'яти центрів LYSA, визначили, що при об'ємі пухлини ≤ 230 см³ 2-річна виживаність без прогресування (ВБП) складала 71%, тоді як при об'ємі пухлини > 230 см³ цей показник становив 26%. Примітно, що у пацієнтів із великим метаболічним об'ємом пухлини та супутніми прогностичними факторами ВБП складає 20%.

Сучасні стандарти лікування ПТКЛ включають застосування СНОР та СНОР-подібних схем, ефективність яких низька. Тому покращення схеми СНОР є актуальним питанням сучасної онкогематології. Пошук ефективних варіантів лікування ТКЛ сьогодні базується на розумінні патогенезу самого захворювання. Стратегії включають визначення факторів прогнозу й інтенсифікацію терапії, вплив на поверхневі антигени/рецептори та механізми клітинної виживаності, а також вплив на мікрооточення пухлини, зокрема ангиогенез, імуномодуляцію та вірусні патогени.

Тривалий час покращення стратегій терапії ТКЛ не приносило результатів, доки не було розроблено брентуксимабу ведотин. Цей синтетичний таргетний препарат є кон'югатом лікарського засобу (монометил аурисатин Е) із химерними (людськими та мишачими) моноклональними антитілами до CD30, які доставляють антинеопластичний агент до CD30-позитивних пухлинних клітин, призводячи до їх апоптотичної

загибелі. Створення цього препарату стало проривом у лікуванні лімфом. Брентуксимабу ведотин добре зарекомендував себе при ЛХ, CD30-позитивній лімфомі, а також при рецидивах ПТКЛ; у разі його застосування навіть у монорежимі частота загальної відповіді становила 86%. Результати рандомізованого плацебо-контрольованого подвійного сліпого дослідження III фази ESHELON-2, у якому порівнювали ефективність і безпеку стартової терапії з брентуксимабу ведотином + СНР (циклофосфамід + доксорубіцин + преднізолон) та СНОР у пацієнтів з CD30-позитивними ПТКЛ, продемонстрували, що включення брентуксимабу ведотину у дозі 1,8 мг/кг маси тіла асоціюється з клінічно значущим покращенням ВБП та ЗВ порівняно зі схемою СНОР.

Нагадаємо, що група ПТКЛ включає понад 30 підтипів захворювання, які характеризуються різним перебігом і відповіддю на терапію. Застосування схеми СНОР є не найкращою опцією при деяких підтипах ПТКЛ. Особливо це стосується рідкісного підтипу — гепатоспленічної ТКЛ, частота якої не перевищує 5% від усіх ТКЛ. Вона характеризується супутнім ураженням печінки й селезінки та дуже поганим прогнозом для пацієнтів. За даними сучасних досліджень, при застосуванні у цих хворих схеми ICE (іфосфамід + карбоплатин + етопозид) медіана ЗВ складає 59 міс, тоді як при використанні СНОР вона не перевищує 18 міс.

Другим рідкісним підтипом ПТКЛ, при якому СНОР також неефективна, є назальна Т/НК-клітинна лімфома. Її частка у структурі усіх ТКЛ становить до 10%. Назальна Т/НК-клітинна лімфома характеризується дуже агресивним перебігом та поганим прогнозом для пацієнта. За сучасними даними, при цьому підтипі ПТКЛ оптимальним є застосування схеми SMILE (дексаметазон + метотрексат + іфосфамід + L-аспарагіназа + етопозид). Частота загальної та повної відповіді на таке лікування становить 78 і 54% відповідно.

Таким чином, сучасні дані підтверджують ефективність застосування брентуксимабу ведотину при ПТКЛ, у тому числі її рідкісних підтипах. Результати дослідження ESHELON-2 продемонстрували, що використання комбінації брентуксимабу ведотину + СНР асоціюється з клінічно значущим покращенням ВБП. Враховуючи ефективність такої терапії, Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США схвалило її застосування у дорослих з АВКЛ або іншими ПТКЛ, що експресують CD30.

Підготувала Анна Хиць

VV-MEDMAT-78440



TAKEDA — ГЛОБАЛЬНА БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ-ЛІДЕР, У ЦЕНТРІ УВАГИ ЯКОЇ ЗНАХОДИТЬСЯ ПАЦІЄНТ ТА ЙОГО ПОТРЕБИ.

Takeda фокусує свою діяльність на розробці та дослідженнях (R&D) інноваційних препаратів, аби надавати доступ до інноваційної терапії ще більшій кількості пацієнтів. Компанія має три науково-дослідні центри та 36 виробничих майданчиків по всьому світу й щороку інвестує приблизно \$4,5 млрд у науково-дослідний (R&D) сектор.

У всіх наших діях ми керуємось **4-ма ПРИОРИТЕТАМИ:**

- пацієнт;
- довіра;
- репутація;
- бізнес.

R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:



ГАСТРО-
ЕНТЕРОЛОГІЯ



НЕВРОЛОГІЯ



ОНКОЛОГІЯ



РІДКІСНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ



ТЕРАПІЯ
ДЕРИВАТАМИ
ПЛАЗМИ КРОВІ



ВАКЦИНИ

ПРИОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:

- Лімфома Ходжкіна
- Т-клітинна лімфома
- Множинна мієлома
- Хронічний мієлолейкоз
- Мієлопроліферативні захворювання
- Рак легені
- Солідні пухлини

**ПАЦІЄНТ — У ЦЕНТРІ УВАГИ
ВСЬОГО, ЩО МИ РОБИМО**

Контакти ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua



C-ANPROM/UA/OG/0001