

Препарат Адцетрис® у контексті міждисциплінарного підходу ведення хворих із Т-клітинними лімфомами шкіри

Однією з важливих проблем сучасної онкології, дерматології та гематології є правильний вибір тактики ведення пацієнтів з Т-клітинними лімфомами (ТКЛ) шкіри. Скоординована робота онколога, дерматолога та патоморфолога у контексті міждисциплінарного підходу є дуже важливою для забезпечення максимальної ефективності лікування та тривалого періоду ремісії у цих хворих. Детально зазначену проблему було висвітлено у рамках інтерактивної онлайн-конференції «Київські дерматологічні дні», яка відбулася 22-23 квітня.

Цікаву доповідь з позиції міждисциплінарного підходу ведення пацієнтів з ТКЛ представили президент Українського товариства дерматоонкології, офіційний представник Всесвітньої організації дерматоскопії в Україні, співзасновник Medical Knowledge Hub, головний лікар Клініки персоналізованої медицини EuroDerm (м. Київ), лікар-дерматолог, онколог Богдан Вікторович Литвиненко, який детально висвітлює клінічний перебіг ТКЛ і зробив акцент на методиці правильного взяття зразка для біопсії, та лікар-дерматопатолог Медичної лабораторії CSD (м. Київ) Антоніна В'ячеславівна Калмикова, яка розповіла онлайн-слухачам про особливості патоморфологічної діагностики лімфом шкіри.



На початку доповіді Б. Литвиненко відзначив, що проблема діагностики та лікування ТКЛ шкіри є міждисциплінарною, і лише завдяки спільним зусиллям дерматологів, гематологів і патоморфологів можна максимально допомогти таким хворим. А. Калмикова нагадала сучасну класифікацію Всесвітньої організації охорони здоров'я та Європейської організації з вивчення та лікування онкологічних захворювань (EORTC, 2008), згідно з якою виділяють три основні типи лімфом: первинні Т-клітинні лімфоми шкіри (ПТКЛШ), В-клітинні лімфоми шкіри та гематологічні неоплазії із клітин-попередників. За клінічним перебігом ПТКЛШ умовно поділяють на індолентні (грибоподібний мікоз (ГМ) і первинні шкірні CD30+ лімфопроліферативні захворювання) та агресивні (синдром Сезарі – СС).

Крім того, Б. Литвиненко звернув увагу онлайн-слухачів на важливе значення ранньої діагностики ГМ, що дозволяє забезпечити високу 5-річну виживаність (близько 89-98%) при виявленні патології на ранніх стадіях. Початковими шкірними проявами захворювання насамперед є плями з можливим поступовим прогресуванням – формуванням бляшок і вузлів. Тому під час звернення таких пацієнтів лікар-дерматолог передусім має провести детальний клінічний огляд шкіри та лімфатичних вузлів, а також ідентифікувати можливу наявність органомегалії. Проте потрібно пам'ятати, що золотим стандартом діагностики ТКЛ шкіри є біопсія. У клінічній практиці зазвичай застосовують панч-біопсію шкіри, оскільки цей метод є простим і дає змогу отримати достатню кількість матеріалу для подальшої морфологічної оцінки. Перед вибором місця взяття матеріалу насамперед необхідно зібрати анамнез захворювання та уточнити у пацієнта дані щодо застосування ним топічних кортикостероїдів протягом останніх кількох тижнів. Адже у такому випадку морфолог не зможе отримати якісний матеріал для подальшого дослідження, що врешті може призвести до хибнонегативного результату. Для аналізу необхідно взяти зразок тканини розміром

не менше 4-5 мм, що буде включати три шари шкіри: епідерміс, дерму та підшкірну жирову клітковину. При неможливості проведення панч-біопсії можна використовувати інцизійну біопсію, застосовуючи звичайний скальпель. Після взяття зразка матеріал направляють на гістологічне дослідження, а при виявленні ознак ТКЛ проводять подальше імунофенотипування.



На важливості вибору правильного місця взяття матеріалу для дослідження наголосила й А. Калмикова. Розмір зразка має бути достатнім для виконання первинного гістологічного дослідження, подальшої імуногістохімічної верифікації процесу та при потребі – додаткового молекулярного дослідження для виявлення клональності Т-клітинних рецепторів у разі ТКЛ. Метод проточної цитометрії також є важливим діагностичним методом, який дозволяє розпізнати клітини Сезарі у периферичній крові при підозрі на СС. А. Калмикова також відзначила важливість ретельної клініко-морфологічної діагностики індолентних ТКЛ, коли існує феномен «запізнення» з морфологічної точки зору: клінічна картина у пацієнта нагадує ТКЛ, проте морфологічні зміни недостатні для встановлення діагнозу. У таких випадках з'являється необхідність проведення повторної біопсії у динаміці. Потенційні труднощі та помилки при веденні пацієнтів з ТКЛ також можуть виникати при диференційній діагностиці, адже існують реактивні стани, подібні до лімфом. До них належать Т-клітинні псевдолімфоми при висипі, спричиненому прийомом лікарських засобів чи укусами комах.

На завершення доповіді Б. Литвиненко ще раз підкреслив важливе значення діагностики та лікування ТКЛ та розповів про сучасні аспекти застосування таргетної терапії при прогресуючих стадіях CD30+ ТКЛ шкіри. Представником цієї групи лікарських засобів є брентуксимабу ведотин (препарат Адцетрис® фармацевтичної компанії Takeda), який порівняно недавно з'явився на українському фармацевтичному ринку. Ефективність препарату Адцетрис® підтверджена у міжнародному відкритому рандомізованому клінічному дослідженні III фази ALCANZA. Б. Литвиненко також поділився власним клінічним досвідом застосування препарату Адцетрис®.

Клінічний випадок

У пацієнтки 1985 р.н. відбулася великоклітинна трансформация у CD30+ ТКЛ (стадія вузла). Застосування фототерапії та інших методів системної терапії у хворої було неефективним. Після виділення CD30+ імунофенотипу була обрана сучасна стратегія лікування з використанням нового таргетного препарату Адцетрис®, який призначали внутрішньовенно 1 раз на 3 тижні. У результаті було отримано відносно швидкий

і тривалий (покращення частоти об'єктивної відповіді, що триває ≥ 4 місяці) клінічний ефект без виражених побічних реакцій на терапію. Сьогодні пацієнтка перебуває в стадії ремісії (зі шкірних проявів залишився тільки невеликий вузол на спині). Проте хвора продовжує отримувати інфузії препарату Адцетрис® (адже згідно з протоколом рекомендовано призначати до 16 інфузій з інтервалом 3 тижні) для досягнення повної відповіді та усунення шкірних проявів.



Завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок

також відзначила актуальність міждисциплінарного підходу за участю дерматолога, патоморфолога та гематолога у веденні пацієнтів з ТКЛ для забезпечення якнайшвидшого встановлення діагнозу та кращої прогнозованої виживаності. Професор більш детально зупинилася на лікуванні ПТКЛШ.

У структурі Т-клітинних лімфом одним із найбільш поширених є ГМ, який діагностують у 2/3 пацієнтів на ранніх стадіях, що дає змогу вчасно розпочати терапію та запобігти прогресуванню захворювання. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології (ESMO) та Національної онкологічної мережі США (NCCN), на ранніх стадіях захворювання (IA-IIA) перша лінія лікування полягає у призначенні топічних кортикостероїдів, вузькоспектрової фототерапії ультрафіолетовими (УФ) променями типу B, PUVA-терапії (псоларен у поєднанні з УФ опроміненням спектра A), локальної променевої терапії (при невеликій кількості елементів висипу) та тотального опромінення (при поширених ураженнях шкіри). На другому етапі терапії рекомендовано застосовувати ретиноїди, інтерферон- α , вироностат та метотрексат.

Перша лінія терапії при IIB-IVB стадіях включає використання вироностату, променевої терапії, системної хіміотерапії та аlogenної трансплантації стовбурових клітин. За відсутності ефекту у пацієнтів необхідно призначити другу лінію терапії – таргетний препарат Адцетрис®, інгібітори гістондеацетилази (вироностат, ромідепсин), а також при необхідності проводити трансплантацію кісткового мозку.

Другими за поширеністю у структурі ПТКЛШ є первинні шкірні CD30+ лімфопроліферативні захворювання, до спектра яких належать первинна шкірна анапластична великоклітинна лімфома та лімфоматоїдний папулоз.

Проблема вибору терапії ПТКЛШ насамперед полягає у тому, що за результатами попередніх досліджень спроби підвищити

ефективність терапії у цих пацієнтів шляхом застосування вироностату чи ромідепсину не мали успіху. Оскільки клініцисти не змогли отримати очікуваного ефекту від терапії, у 2012 р. було розпочато міжнародне відкрите рандомізоване багатоцентрове клінічне дослідження III фази ALCANZA, яке включило центри 13 країн та 131 пацієнта з рецидивуючим чи рефрактерним перебігом CD30+ ГМ та CD30+ первинною шкірною анапластичною лімфоною. Усім пацієнтам було проведено оцінку таких показників: частота об'єктивної відповіді тривалістю 4 міс та більше (ЧОВ4), повної відповіді (ПВ), виживаності без прогресування та ступінь тяжкості симптомів, який вимірювався за шкалою Skindex-29 (дерматологічного опитувальника, розробленого для вимірювання якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я). Учасників дослідження ALCANZA розподілили на 2 групи: пацієнтам 1-ї групи внутрішньовенно вводили препарат Адцетрис® у стандартній дозі 1,8 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні (до 16 циклів), хворим 2-ї групи – метотрексат чи бексаротен (на вибір лікаря).

У результаті було встановлено, що лікування препаратом Адцетрис® забезпечувало покращення ЧОВ4 на 43,8% порівняно з прийомом метотрексату чи бексаротену (56,3 проти 12,5%; $p < 0,0001$). ПВ на терапію була досягнута у 15,8% учасників групи брентуксимабу ведотину та у 1,6% пацієнтів, які отримували метотрексат чи бексаротен ($p = 0,0046$). У ході дослідження також було виявлено, що застосування препарату Адцетрис® сприяло збільшенню виживаності без прогресування на 13,2 місяця порівняно з використанням лікарських засобів за вибором лікаря (16,7 проти 3,5 місяця; $p < 0,0001$). Отже, пацієнти групи брентуксимабу ведотину не потребували лікування майже 1 рік.

Слід зазначити, що навіть у пацієнтів з експресією CD30+ $< 10\%$ (у цьому дослідженні у 44% хворих на ГМ експресія складала $< 10\%$) застосування препарату Адцетрис® було ефективним. Крім того, за результатами дерматологічного опитувальника Skindex-29 пацієнти, які приймали брентуксимабу ведотин, відзначали покращення якості життя як в емоційному, так і у фізичному аспектах.

Серед побічних реакцій на введення брентуксимабу ведотину найчастіше спостерігалася периферична нейропатія, яка переважно проявлялася через 4 місяці лікування та була зворотною.

За результатами дослідження III фази ALCANZA препарат Адцетрис® (фармацевтична компанія Takeda) у листопаді 2017 р. отримав схвалення Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) для лікування хворих з Т-клітинними лімфомами і був включений у настанови ESMO та NCCN.

Отже, для забезпечення належної медичної допомоги хворим з ТКЛ необхідний міждисциплінарний підхід. Із появою на українському фармацевтичному ринку таргетного препарату Адцетрис® клініцисти мають змогу використовувати сучасні лікарські засоби, рекомендовані FDA, ESMO, NCCN, у терапії пацієнтів з ТКЛ.

Підготувала Ірина Неміш

UA/ADC/0620/0027



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 невропатія, 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