

Принципы терапии нодальных и кожных Т-клеточных лимфом

Научный сотрудник, к.м.н. отделение
высокодозной химиотерапии
гемобластозов
ФГБУ НМИЦ Гематологии МЗ РФ
Горенкова Лилия Гамилевна;

«Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании MSD (Merck & Co., Inc., Уайтхауз Стейшн, Нью-Джерси, США).

MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.

В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут различаться.

Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.

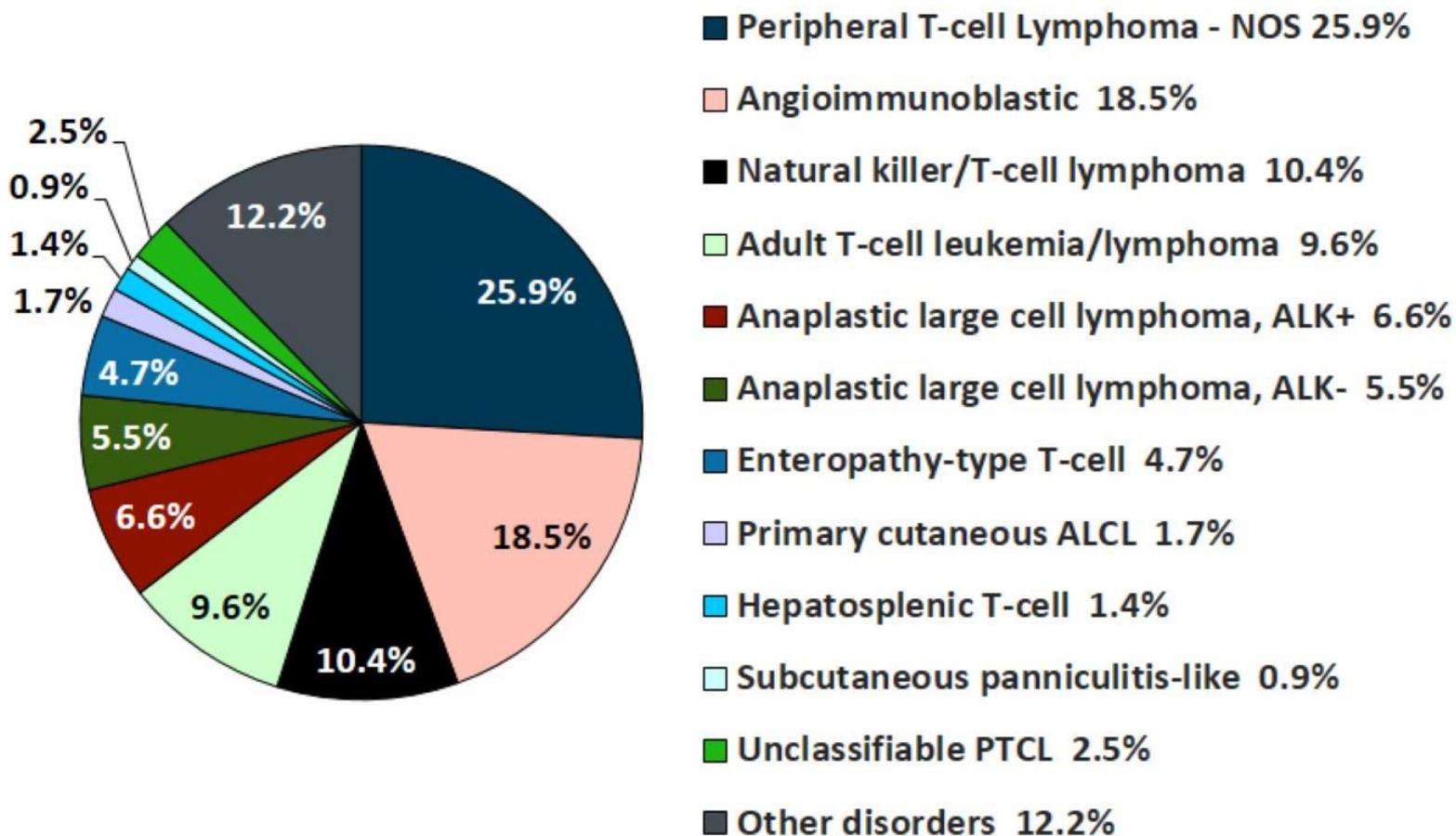
Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу».

Информация о раскрытии финансовой заинтересованности.

Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: MSD .
Данная презентация поддерживается компанией MSD.

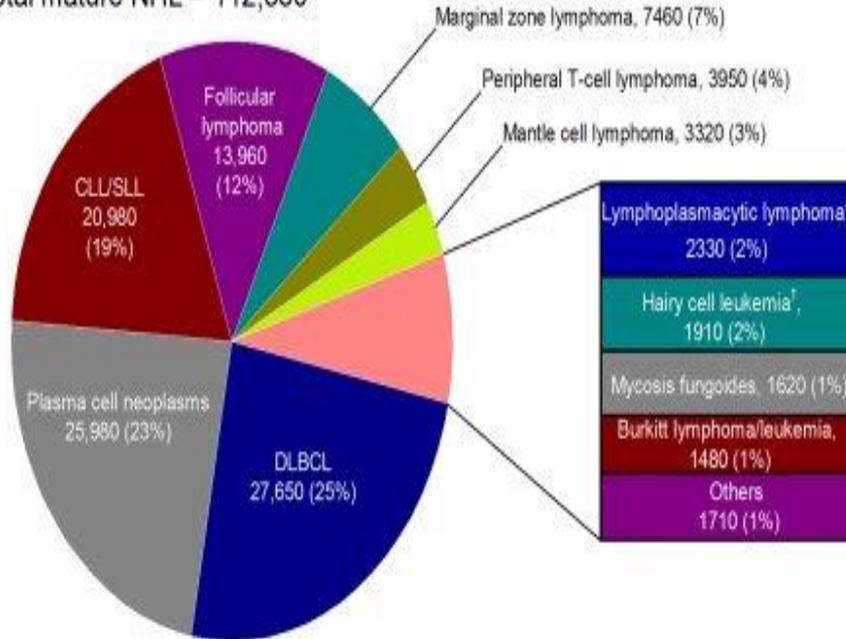
Most Common PTCL Subtypes

International T-cell Lymphoma Project



Эпидемиология Т-НХЛ

Total mature NHL = 112,380

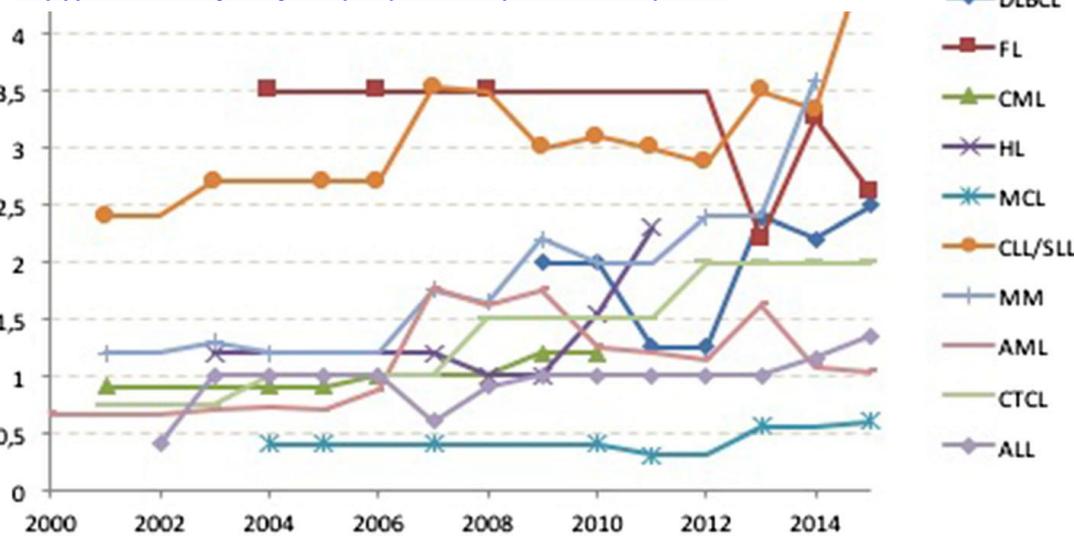


Российский регистр ЛПЗ (4512 случаев НХЛ)



- ДВККЛ
- Опухоль Бер
- Фолликуляр
- Т-клеточные
- Другие и неуточненные НХЛ

L.R. Teras et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes CA CANCER J CLIN 2016;66:443-459 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21357/full...>



Polsinelli et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2017) 12:17 DOI 10.1186/s13023-017-0567-7

Классификация WHO T/NK-ЛПЗ (2017 г)

Нодальные периферические Т-клеточные лимфомы

Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома

Анапластическая крупноклеточная АЛК-позитивная лимфома

Анапластическая крупноклеточная АЛК-негативная лимфома

Фолликулярная Т-клеточная лимфома

Нодальная ПТКЛ с фенотипом TFN

Имплант-ассоциированная АККЛ

Экстранодальные периферические Т-клеточные лимфомы

Т/NK-клеточные лимфомы, назальный тип

Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией

Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома

Мономорфный эпителиотропный тип интестинальной Т-клеточной лимфомы

Индолентные Т-клеточные ЛПЗ ЖКТ

Первичные кожные лимфомы

Грибовидный микоз

Синдром Сезари

Кожная анапластическая крупноклеточная лимфома

Лимфоматоидный папулез

Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома подкожной клетчатки

Первичная кожная $\gamma\delta$ -Т-клеточная лимфома

Первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8+ Т-клеточная лимфома

Первичное кожное лимфоопролиферативное заболевание из мелких/средних клеток CD4+

Первичная кожная акральная CD8+ Т-клеточная лимфома

Лейкемизация или диссеминация

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз

Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов

Хроническая активная EBV-инфекция Т- и NK-клеточный тип

Агрессивный NK-клеточный лейкоз

Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых (HTLV-1)

Системное EBV+ Т- и NK-клеточное лимфоопролиферативное заболевание

Вакциноформное лимфоопролиферативное заболевание типа гидроа

Серьезный укус насекомых

Хроническое NK-лимфоопролиферативное заболевание

Прогностический индекс

	IPI ²⁰	PIT ²¹	m-PIT ²²	ITCLP ²³
Age (> 60 years)	●	●	●	●
ECOG (> 1)	●	●	●	●
LDH (elevated values)	●	●	●	
Ann Arbor stage (III-IV)	●			
Extranodal involvement (≥ 2 sites)	●			
Bone marrow involvement		●		
Platelet count (< 150,000/mm ³)				●
Ki-67 (≥ 80%)			●	

IPI, International

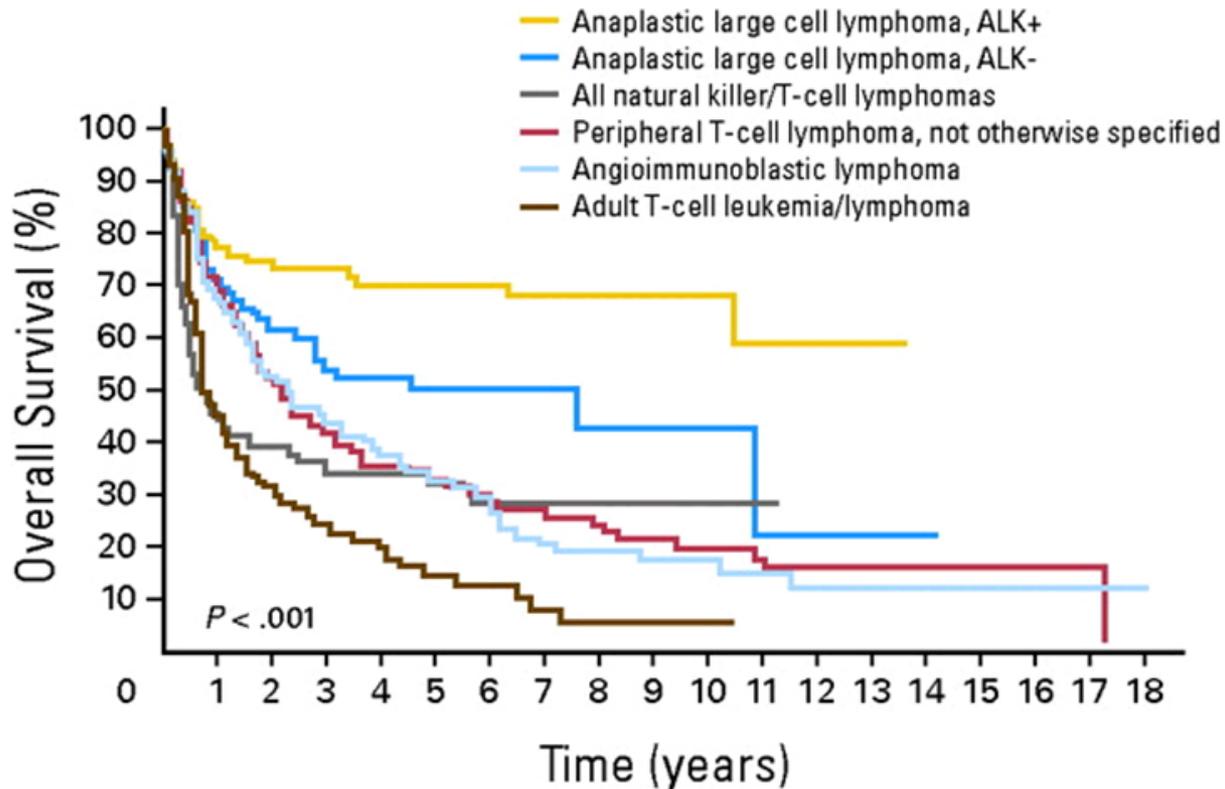
Prognostic Index; PIT, Prognostic Index for PTCL-NOS; m-PIT, modified PIT;
ITCLP,

International T-cell Lymphoma Project

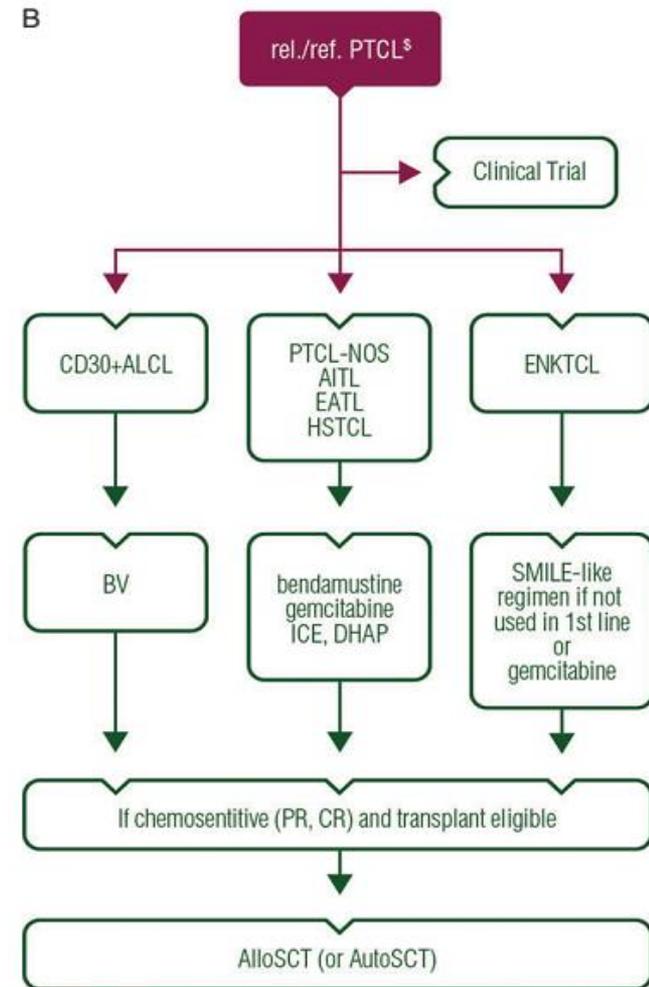
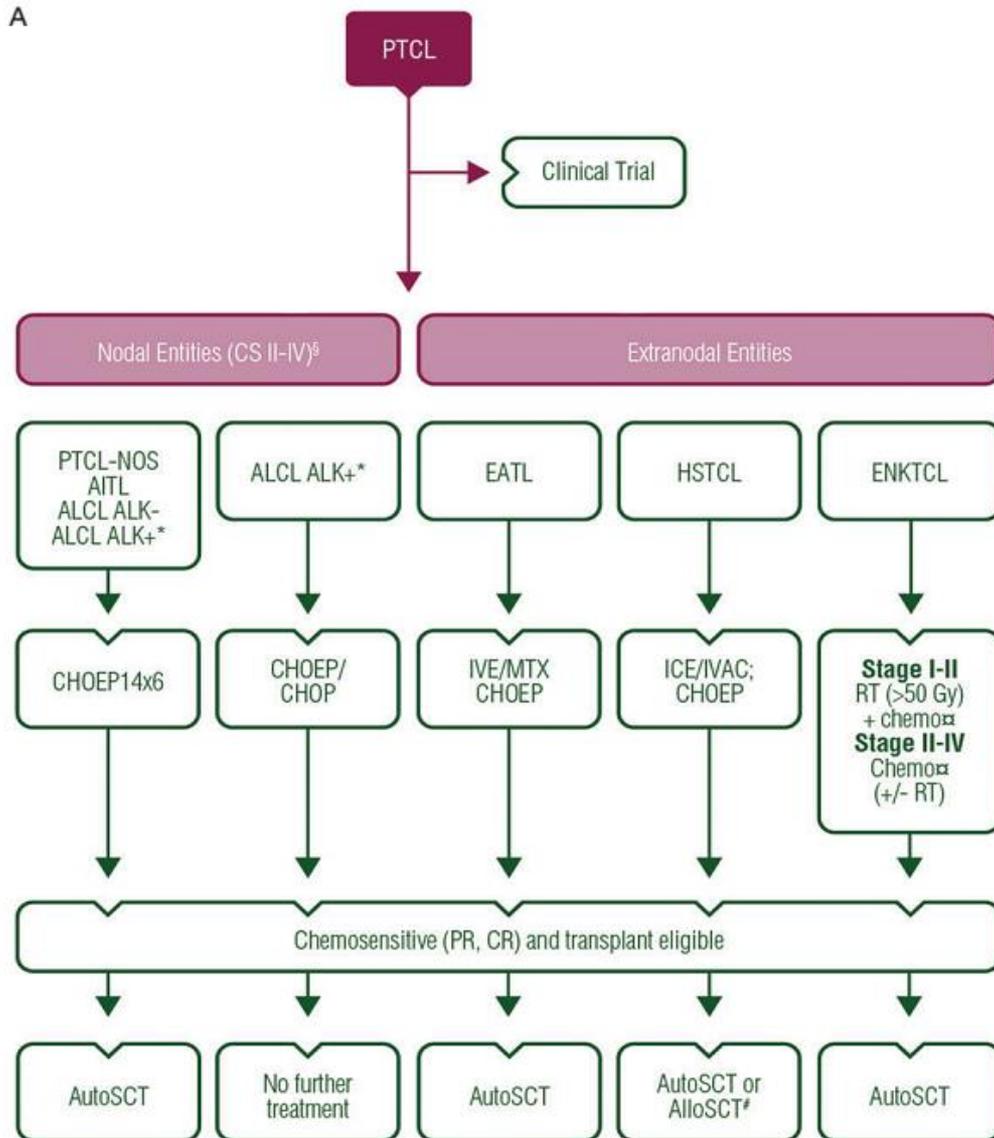
5-летняя выживаемость в зависимости от прогностического индекса

Index	Score		Gallamini, 2004 ²¹	Weisenburger, 2011 ²⁴		Ellin, 2014 ²⁵	Xu, 2015 ²⁶	
			5-year OS	5-year OS	5-year FFS	5-year OS	5-year OS	5-year PFS
IPI ²⁰	low	0/1	59	50	36	58	48	43
	low-intermediate	2	46	33	18	} 27 (*)	38	19
	intermediate-high	3	40	16	15		13	0
	high	4/5	18	11	9	15	0	0
PIT ²¹	group 1	0	62	50	34	71	56	33
	group 2	1	53	40	22	38	40	21
	group 3	2	33	22	13	25	25	14
	group 4	3/4	18	11	8	18	NR	0

Общая выживаемость больных периферическими Т-клеточными лимфомами (курсы СНОР)



Рекомендации ESMO



Мировые рекомендации для нодальных ПТКЛ

NCCN (2015) ¹	
АККЛ АЛК+	CHOP-21
	CHOP-21
	CHOP-21 ←
АККЛ АЛК- ПТКЛ-н АИТЛ	CHOP-21 ← CHOP-14 CHOP-21 DA-EPOCH HyperCVAD

Консолидация ВХТ/ауто-ТСКК
(исключая АККЛ АЛК+ или МПИ 0-1)

ESMO (2013) ²	
АККЛ	CHOP-21
ПТКЛ-н	CHOP-21 ←
АИТЛ	"CHOP-like"

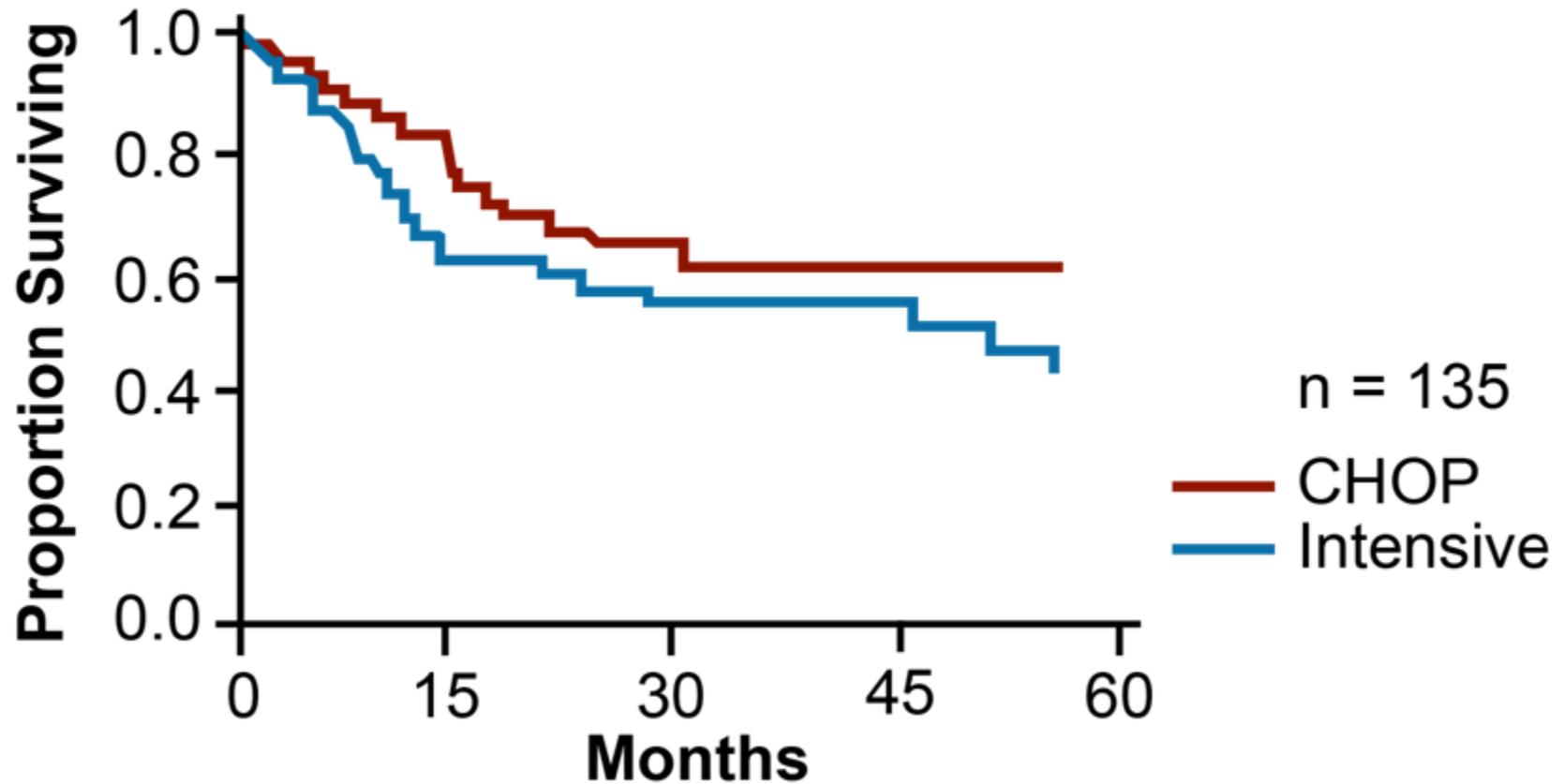
Консолидация ВХТ/ауто-ТСКК
(если МПИ/РIT > 2 и ПР/ЧР на индукции)

SIE-SIES-GITMO (2014) ³	
АККЛ АЛК+ МПИ 0-2	CHOP/CHOP-21
<65 лет АККЛ	CHOP-21
ПТКЛ-н	CHOP-21 ←
АИТЛ	

Рекомендована консолидация ауто-ТСКК
для всех (включая АККЛ АЛК+ МПИ > 3)

1. NCCN guidelines. Non-Hodgkin's lymphoma. Version 2.2015
2. Dreyling M, et al. Ann Oncol.2013;857-877;
3. Corradini P, et al. Ann Oncol.2014;25:2339-2350.

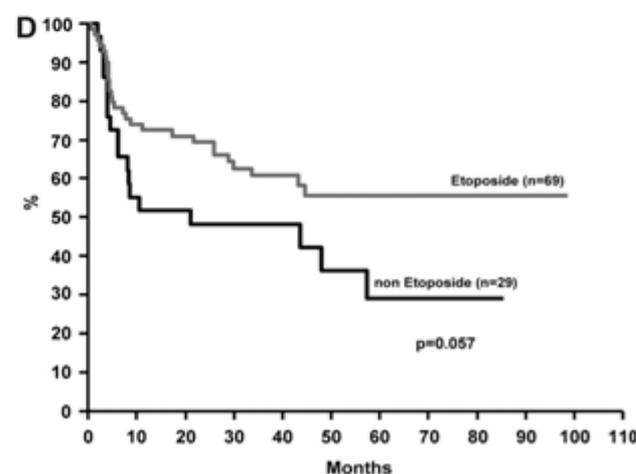
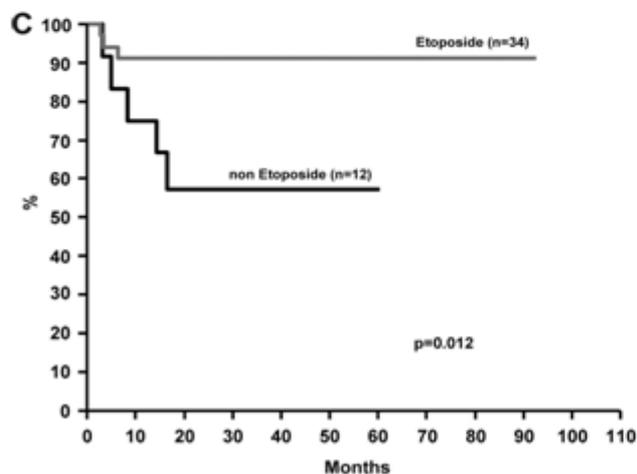
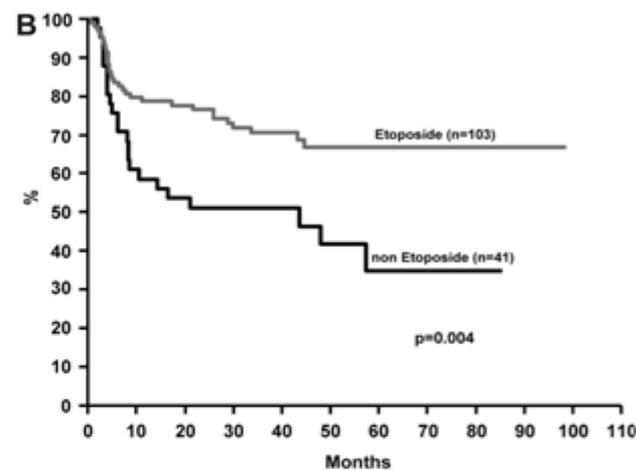
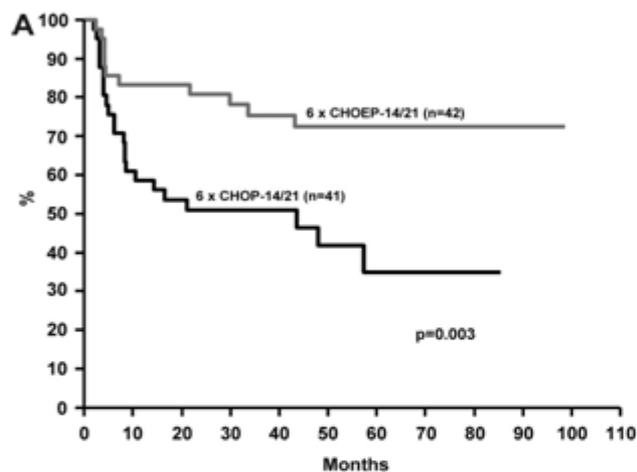
T-Cell NHL: Impact of More Intensive Therapy



Эффективность ХТ

- СНОР: ОВ 30-45%, БСВ 20-30% (Schmitz et al, 2010; Vose et al, 2008);
- СНОЕР: ОВ 28%, БСВ 21% (Ellin et al, 2014);
- Проведение любых высокодозных курсов ХТ в терапии индукции не приводит к увеличению БСВ (многоцентровые рандомизированные исследования);
- Ауто-ТСКК – консолидация у молодых сохранных пациентов;
- Алло-ТКМ – рецидив/прогрессия + в первой линии у пациентов высокого риска.

DSHNHL Group: EFS of Younger Patients With Etoposide-Based Regimens (18-60 Years of Age, LDH \leq UNV)



Курсы ХТ для пожилых (неантрациклинсодержащие)

- Ретроспективное исследование терапии пожилых (HASEK, 2016): не получено достоверной разницы в БСВ между антрациклин+ и антрациклин- курсами ХТ;
- Niitsu N. et al., 2007 (2 фаза исследования): 30 пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ПТКЛ 70-79 лет, иринотекан+митоксантрон+дексаметазон 3 дневный цикл, ОО-60% (ПР 37%), летальность связанная с лечением – 0%.

Роль ауто-ТСКК при ПТКЛ 2 фаза исследования NLG-T-01¹

- 160 пациентов; 24 центра (2001-2007)
- 39% ПТКЛ-н;
- после СНО(Е)Р, 71% выполнена ауто-ТСКК

Нозологии	5-л БСВ	5-л ОВ
Все	44%	51%
АККЛ	61%	70%
АИТЛ	49%	52%
ПТКЛ-н	38%	47%
ТЛЭА	38%	48%

- 1. d'Amore F, et al. J Clin Oncol.2012;30:3093-3099.

Ауто-ТСКК нужна или нет?

- Исследование GEL-TAMO: БПВ и ОВ без ауто-ТСКК 32,9% и 50,5% **против** БПВ и ОВ с ауто-ТСКК 83,8% и 89,8%;
- **НО** несколько других исследований, свидетельствующих об отсутствии статистически значимой разницы выполнена или не выполнена ауто-ТСКК;

Выводы: 1) отсутствуют проспективные исследования по сравнительной эффективности ХТ только и ХТ+ТСК;

2) Большинство поддерживают выполнение ауто-ТСКК в ПР1 у молодых пациентов.

Новые препараты для лечения ПТКЛ

	США (FDA)	Европа	Россия
Пралатрексат	утвержден в 2009 г (все ПТКЛ)	—	—
Ромидепсин	утвержден в 2012 г (все ПТКЛ)	—	—
Брентуксимаб зарегистрирован ведотин	утвержден в 2011 г (рецидивы АККЛ)	утвержден в 2013 г (рец АККЛ)	в 2016 г
Белиностат	утвержден в июле 2014 г.		
Кризотиниб регистрация	утвержден	утвержден	в 2012 г

Новые направления + возможность для пожилых пациентов

- СНОР+АТ, новые препараты – ждем результатов;
- А-СНОР vs СНОР¹ (проспективное рандомизированное исследование): 116 пожилых пациентов (возраст 61-80)Б 3-летняя ОВ 38% и **56%** соответственно, 3-летняя БСВ 26% и 29% соответственно;
- Ромидепсин, белиностат, пралатрексат, ализертиб – РФ 
- Исследование BENTLY-2013 (update 2016): прожили больше года 7% пациентов.



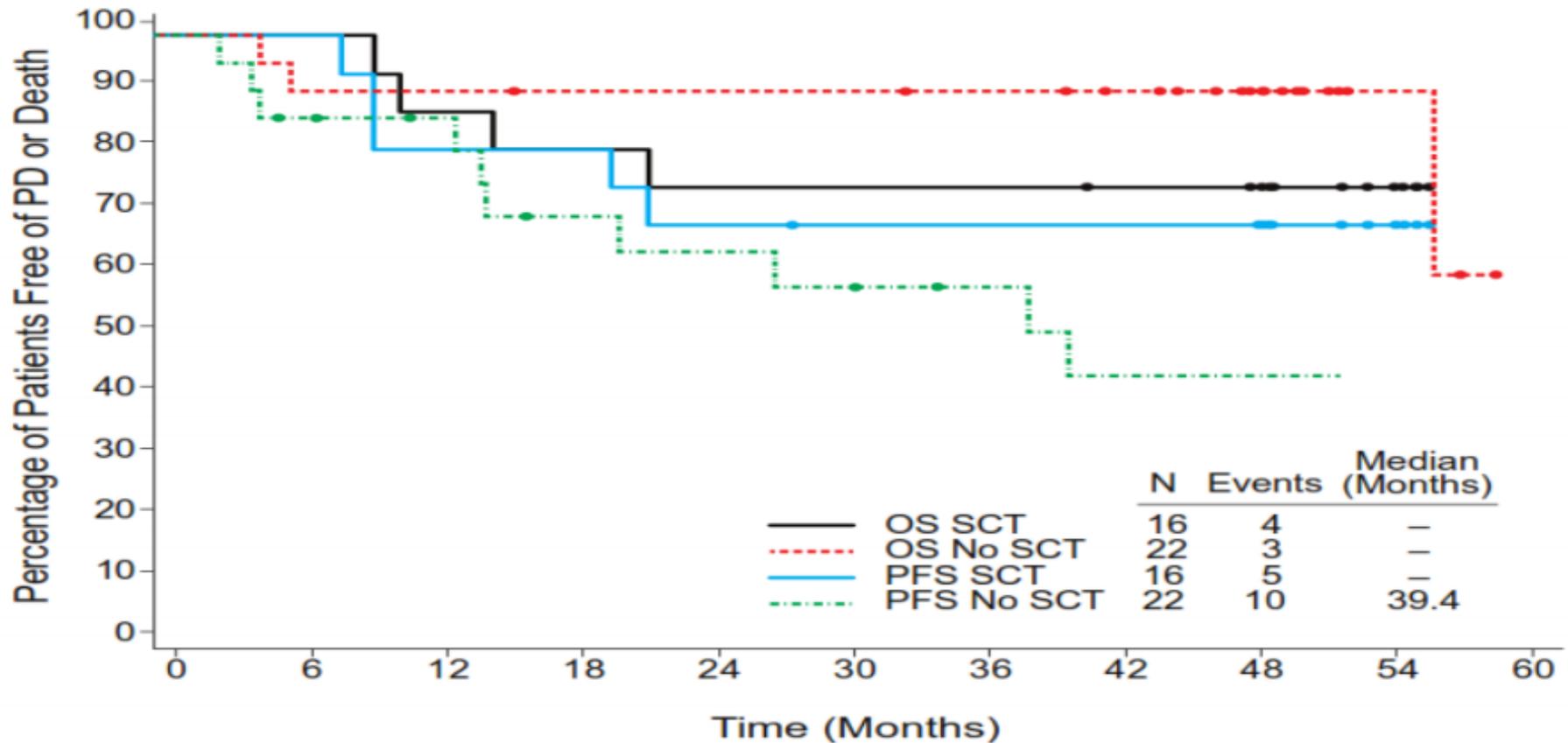
Ключевые ответы на терапию (4-летнее наблюдение, данные ASH 2014)

Ме наблюдения от первой дозы = **46.3 месяцев** (от 0.8 до 57.7)

	(n=58)
Объективный ответ % (95% CI)	86 (75, 94)
ПР, % (95% CI)	59 (45, 71)
Ме ВБП, месяцы (95% CI)	20.0 (9.4, -)

- **Медиана времени до объективного ответа 5.9 недель (от 4.3 до 14)**
- **Медиана времени до ПР 11.9 недель (от 5.1 до 50.3)**
- Медиана количества курсов – **7 курсов (1-16)**
- Медиана количества курсов до объективного ответа – **8 курсов (1-16)**

ОВ и ВБП после последующей трансплантации у пациентов с ПР (4-летнее наблюдение, ASH 2014)



SG035-0004 Phase II pivotal study of brentuximab vedotin in patients with R/R sALCL

Заключение по исследованию брентуксимаба ведотина у пациентов с сАККЛ (ASH, 2014)

У пациентов с сАККЛ:

- 86% общая частота ответов
- 59% пациентов достигли ПР
- 4-ОВ 64%
- Me ОВ 55.1 месяцев
- Me ВБП 20.0 месяцев (ОВ и ВБП не зависят от ALK статуса)
- 50% пациентов в ПР
- Наблюдаются без признаков прогрессирования
- Профиль НЯ включает обратимую периферическую нейропатию, как наиболее частое НЯ, для купирования которого достаточно редукции дозы

Брентуксимаб ведотин (анти-CD30+монометил аурастин Е) – 39 исследований по Т-клеточным лимфомам на www.clinicaltrials.gov

9	Recruiting	A Phase II Study With Bendamustine Plus Brentuximab Vedotin in Hodgkin's Lymphoma and CD30+ Peripheral T-cell Lymphoma in First Salvage Setting: the BBV Regimen
		Condition: Lymphatic Diseases Interventions: Drug: Brentuximab Vedotin; Drug: Bendamustine
10	Not yet recruiting	To Assess the Efficacy of Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory CD30-positive Non-Hodgkin Lymphomas Other Than Anaplastic Large Cell Lymphoma
		Condition: Non-Hodgkin Lymphoma Intervention: Drug: Brentuximab vedotin
11	Recruiting	Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas
		Conditions: Adult Grade III Lymphomatoid Granulomatosis; Adult Nasal Type Extranodal NK/T-cell Lymphoma; Anaplastic Large Cell Lymphoma; Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma; Contiguous Stage II Adult Burkitt Lymphoma; Contiguous Stage II Adult Diffuse Large Cell Lymphoma; Contiguous Stage II Adult Diffuse Mixed Cell Lymphoma; Contiguous Stage II Adult Diffuse Small Cleaved Cell Lymphoma; Contiguous Stage II Adult Immunoblastic Large Cell Lymphoma; Contiguous Stage II Adult Lymphoblastic Lymphoma; Contiguous Stage II Grade 1 Follicular Lymphoma; Contiguous Stage II Grade 2 Follicular Lymphoma; Contiguous Stage II Grade 3 Follicular Lymphoma; Contiguous Stage II Mantle Cell Lymphoma; Contiguous Stage II Marginal Zone Lymphoma; Contiguous Stage II Small Lymphocytic Lymphoma; Cutaneous B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; Epstein-Barr Virus Infection; Extranodal Marginal Zone B-cell Lymphoma of Mucosa-associated Lymphoid Tissue; Hepatosplenic T-cell Lymphoma; Intraocular Lymphoma; Nodal Marginal Zone B-cell Lymphoma; Noncontiguous Stage II Adult Burkitt Lymphoma; Noncontiguous Stage II Adult Diffuse Large Cell Lymphoma; Noncontiguous Stage II Adult Diffuse Mixed Cell Lymphoma; Noncontiguous Stage II Adult Diffuse Small Cleaved Cell Lymphoma; Noncontiguous Stage II Adult Immunoblastic Large Cell Lymphoma; Noncontiguous Stage II Adult Lymphoblastic Lymphoma; Noncontiguous Stage II Grade 1 Follicular Lymphoma; Noncontiguous Stage II Grade 2 Follicular Lymphoma; Noncontiguous Stage II Grade 3 Follicular Lymphoma; Noncontiguous Stage II Mantle Cell Lymphoma; Noncontiguous Stage II Marginal Zone Lymphoma; Noncontiguous Stage II Small Lymphocytic Lymphoma; Noncutaneous Extranodal Lymphoma; Peripheral T-cell Lymphoma; Post-transplant Lymphoproliferative Disorder; Progressive Hairy Cell Leukemia, Initial Treatment; Recurrent Adult Burkitt Lymphoma;

30	Recruiting	Brentuximab Vedotin or Crizotinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II-IV Anaplastic Large Cell Lymphoma
		Condition: Anaplastic Large Cell Lymphoma; NK/T-cell Lymphoma; CD30+ Positive Peripheral T-cell Lymphoma; Stage II Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma; Stage III Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma; Stage IV Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma Interventions: Drug: Brentuximab Vedotin; Drug: Crizotinib; Drug: Cyclophosphamide; Drug: Cytarabine; Drug: Dexamethasone; Drug: Doxorubicin Hydrochloride; Drug: Etoposide; Drug: Ifosfamide; Other: Laboratory Biomarker Analysis; Drug: Methotrexate
31	Recruiting	Brentuximab Vedotin and Imatinib in Patients With Relapsed or Refractory ALK+ ALCL
		Condition: Anaplastic Large Cell Lymphoma Interventions: Drug: Brentuximab vedotin; Drug: Imatinib
32	Completed	Study of SGN-30 (Antibody) in Patients With Refractory or Recurrent Anaplastic Large Cell Lymphoma
		Condition: Anaplastic Large-Cell Lymphoma Intervention: Drug: SGN-30 (anti-CD30 mAb)
33	Terminated Has Results	Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide, and SGN-30 in Treating Young Patients With Recurrent Anaplastic Large Cell Lymphoma
		Conditions: Anaplastic Large Cell Lymphoma; Recurrent Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma Interventions: Biological: monoclonal antibody SGN-30; Drug: therapeutic hydrocortisone; Drug: ifosfamide; Drug: carboplatin; Drug: etoposide; Drug: methotrexate; Drug: cytarabine; Other: pharmacological study; Other: laboratory biomarker analysis
34	Completed	Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35)
		Conditions: Disease, Hodgkin; Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic; Lymphoma, Non-Hodgkin Intervention: Drug: brentuximab vedotin
35	Completed Has Results	A Brentuximab Vedotin Trial for Patients Who Have Previously Participated in a Brentuximab Vedotin Study
		Conditions: Disease, Hodgkin; Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic; Lymphoma, Non-Hodgkin Intervention: Drug: brentuximab vedotin

39 studies found for: brentuximab vedotin T-cell lymphoma
[Modify this search](#) | [How to Use Search Results](#)

+ Show Display Options

Only show open studies

Rank	Status	Study
21	Not yet recruiting	<p>Ceritinib With Brentuximab Vedotin in Treating Patients With ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma</p> <p>Conditions: Anaplastic Large Cell Lymphoma, ALK-Positive; Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma</p> <p>Interventions: Drug: Brentuximab Vedotin; Drug: Ceritinib; Other: Laboratory Biomarker Analysis; Other: Pharmacological Study</p>
22	Recruiting	<p>Brentuximab Vedotin in High-Risk CD30+ Lymphoma Post Allogeneic Stem Cell Transplantation (AloSCT)</p> <p>Intervention: Drug: Brentuximab Vedotin</p>
23	Recruiting	<p>Brentuximab Vedotin in Chinese Participants With Relapsed/Refractory CD30-Positive Hodgkin Lymphoma (HL) or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (sALCL)</p> <p>Conditions: Hodgkin Disease; Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic</p> <p>Intervention: Drug: Brentuximab Vedotin</p>

Trial record **5 of 39** for: brentuximab vedotin T-cell lymphoma

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

ECHELON-2: A Comparison of Brentuximab Vedotin and CHP With Standard-of-care CHOP in the Treatment of Patients With CD30-positive Mature T-cell Lymphomas (ECHELON-2)

This study is ongoing, but not recruiting participants.

Sponsor:
Seattle Genetics, Inc.

Collaborator:
Millennium Pharmaceuticals, Inc.

Information provided by (Responsible Party):
Seattle Genetics, Inc.

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT01777152

First received: January 23, 2013
 Last updated: February 9, 2017
 Last verified: February 2017
[History of Changes](#)

Purpose

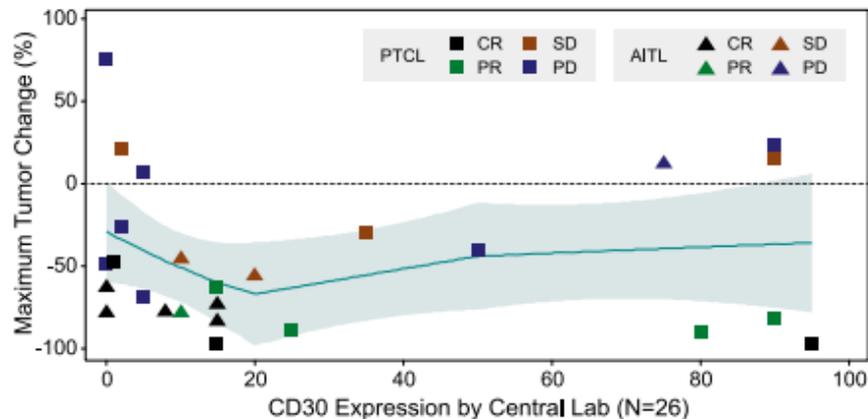
This is a double-blind, randomized, multicenter, phase 3 clinical trial to compare the efficacy and safety of **brentuximab vedotin** in combination with CHP with the standard-of-care CHOP in patients with CD30-positive mature **T-cell lymphomas**.

32	Completed	<p>Study of SGN-30 (Antibody) in Patients With Refractory or Recurrent Anaplastic Large Cell Lymphoma</p> <p>Condition: Anaplastic Large-Cell Lymphoma</p> <p>Intervention: Drug: SGN-30 (anti-CD30 mAb)</p>
33	Terminated Has Results	<p>Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide, and SGN-30 in Treating Young Patients With Recurrent Anaplastic Large Cell Lymphoma</p> <p>Conditions: Anaplastic Large Cell Lymphoma; Recurrent Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma</p> <p>Interventions: Biological: monoclonal antibody SGN-30; Drug: therapeutic hydrocortisone; Drug: ifosfamide; Drug: carboplatin; Drug: etoposide; Drug: methotrexate; Drug: cytarabine; Other: pharmacological study; Other: laboratory biomarker analysis</p>
34	Completed	<p>Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35)</p> <p>Conditions: Disease, Hodgkin; Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic; Lymphoma, Non-Hodgkin</p> <p>Intervention: Drug: brentuximab vedotin</p>
35	Completed	<p>A Brentuximab Vedotin Trial for Patients Who Have Previously Participated in a Brentuximab Vedotin Study</p> <p>Intervention: Drug: brentuximab vedotin</p>
36	Completed	<p>Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35)</p> <p>Conditions: Carcinomas; Disease, Hodgkin; Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic; Lymphoma, Non-Hodgkin; Neoplasms</p> <p>Interventions: Drug: brentuximab vedotin; Drug: rifampin; Drug: midazolam; Drug: ketoconazole</p>
37	Completed	<p>Phase I Open-Label Dose Finding Study of SGN-35 for CD30 Positive Hematologic Malignancies</p> <p>Conditions: Lymphoma, Non-Hodgkin; Disease, Hodgkin; Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic</p> <p>Intervention: Drug: SGN-35</p>
38	Terminated	<p>A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 Alone and in Combination With Gemcitabine for CD30-Positive Malignancies</p> <p>Conditions: Disease, Hodgkin; Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic; Lymphoma, Non-Hodgkin</p> <p>Interventions: Drug: SGN-35; Drug: gemcitabine</p>

Результаты II фазы открытого многоцентрового исследования монотерапии БВ в рецидивах/прогрессии Т-клеточных лимфом¹

- 35 пациентов
- Медиана возраста – 64 года
- Общий ответ 41%
- Не получено различий в зависимости от экспрессии CD30 (<10% vs 50% и выше)

Figure 3. Maximum tumor size decrease by quantitative CD30 expression. Includes patients who have both postbaseline radiographic response assessments and CD30 expression data. Loess methodology was used.



1. Horwitz S. et al., Blood 2014

Диагноз – периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная

- Возраст - 70 лет, пол – женский
- Анамнез заболевания: с начала 2016 г снижение массы тела на 10 кг, подкожные болезненные образования, при нагноении выполнена биопсия);
- Объем поражения – В-симптомы, увеличение паховых, внутрибрюшных, подвздошных лимфоузлов.

Клиническая картина: В-симптомы, увеличение паховых, внутрибрюшных, подвздошных лимфоузлов.



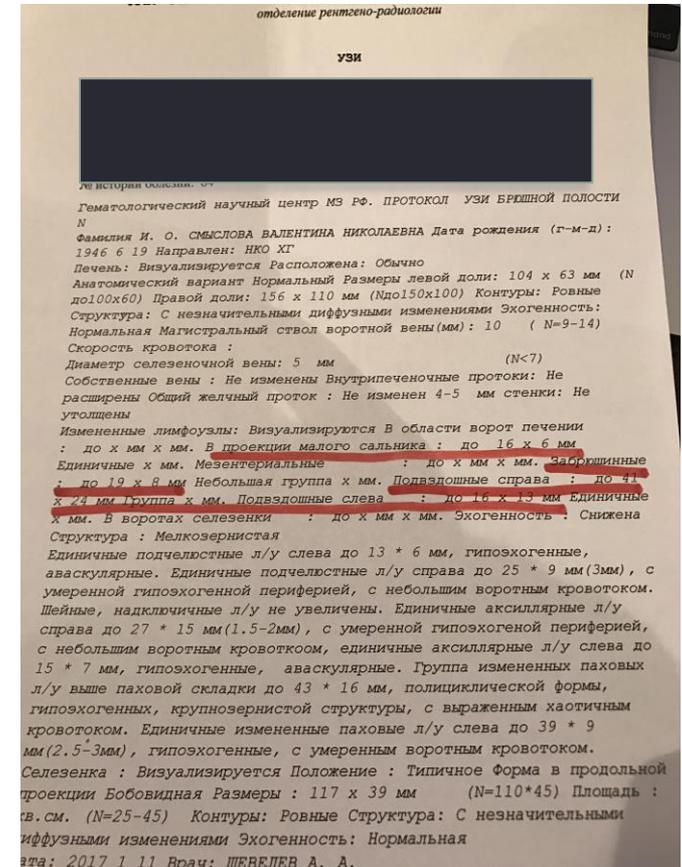
Лечение

- 2 курса ХТ: - иринотекан 25 мг/м² 1-2 день
- митоксантрон 8 мг/м² 2-й день
- дексаметазон 40 мг 1-3 день
- осложнения: МТА (продолжительность 4 дня, минимально 300 клеток), анемия и анемический синдром, инфекционные осложнения – Гр+ сепсис (*Staphylococcus hominis*), некротическая энтеропатия (продолжительность 8 дней, потеря массы тела на 30%);
- Противоопухолевый ответ после 1 курса ХТ – сокращение размеров увеличенных лимфоузлов на 35-42%, сокращение кожных образований;
- перед началом 2 курса ХТ – профилактика инфекционных осложнений внутривенными иммуноглобулинами (пентаглобин суммарно 10 г);
- Осложнения после 2 курса – обтурирующий тромбоз бедренных вен левой нижней конечности.

15-й день перерыва после 2 курса ХТ-прогрессия



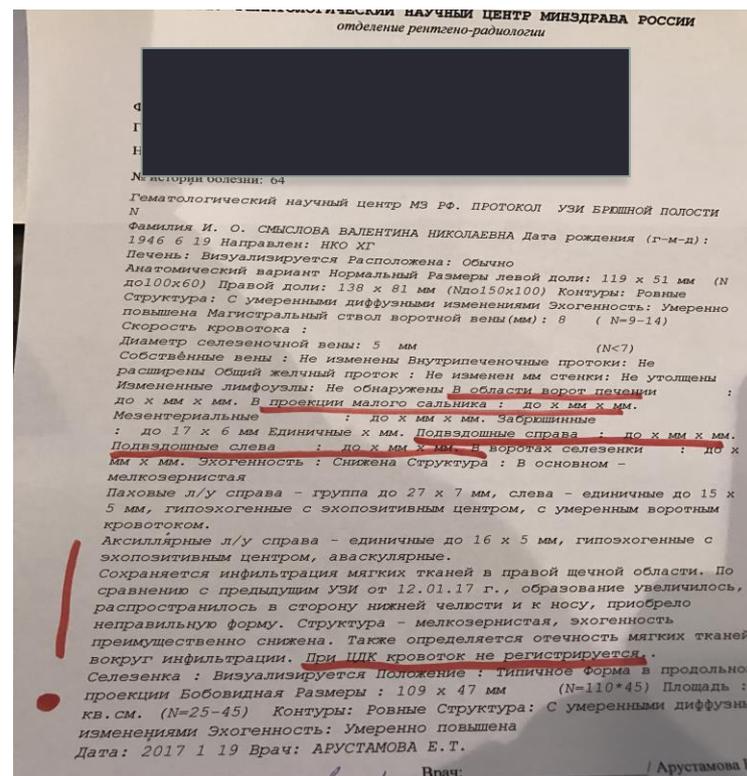
+ В-симптомы (фебрильная лихорадка, ночная потливость)



Терапия в прогрессии

- Brentuximab vedotin – 1,8 мг/кг
- После 1 введения (через 7 дней) – регрессия специфической лихорадки, регрессия внутрибрюшных и сокращение периферических лимфоузлов.

Топика	11.01.17 до введения брентуксимаба	19.01.17 6 день после введения
Печень		
Правая доля	156*110 мм	138*81 мм
В проекции малого сальника	16*6 мм	нет
Забрюшинные	19*8 мм	17*6 мм
Подвздошные л/у		Нет
Справа	41*24 мм	
Слева	16*13 мм	
Паховые л/у		
Справа	43*16 мм	27*7 мм
Слева	39*9 мм	15*5 мм
Мягкие ткани щеки	28 * 18 мм	Увеличение распространенности очага

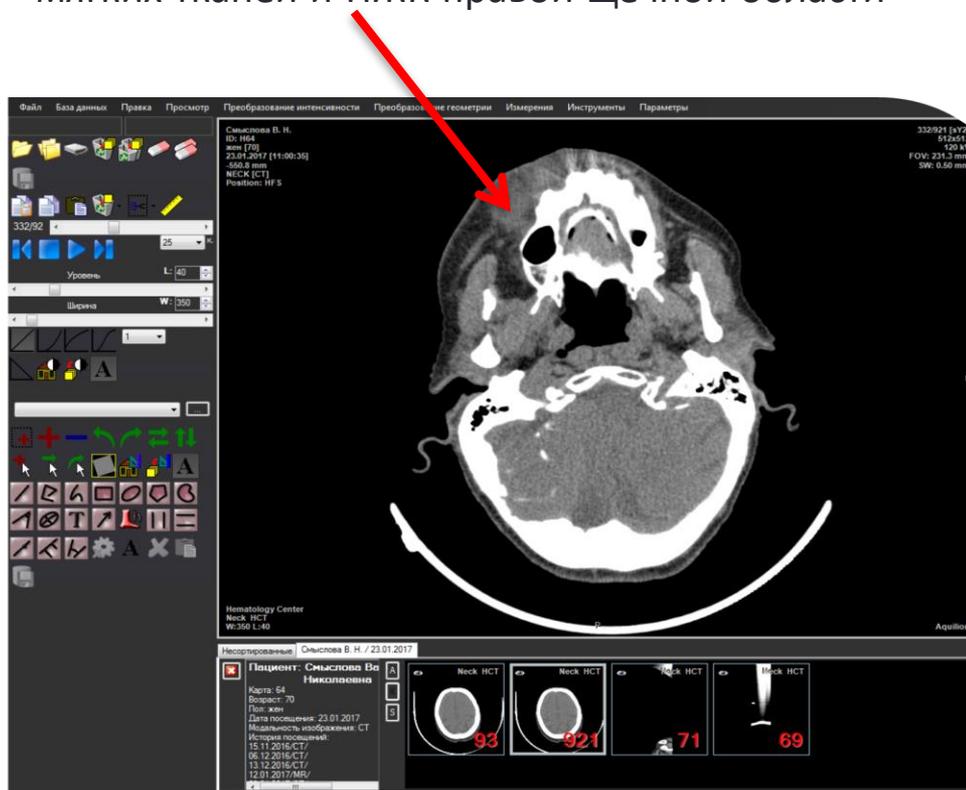


Применение препарата Brentuximab Vedotin показания "off-label"

Рис.1 Гнойно-некротический дефект с выраженным перифокальным отеком и зоной гиперемии



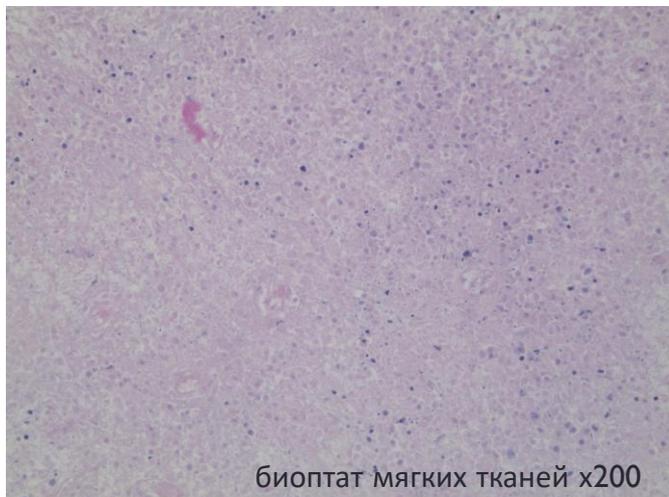
Рис.2 Опухолевидное образование мягких тканей и ПЖК правой щечной области



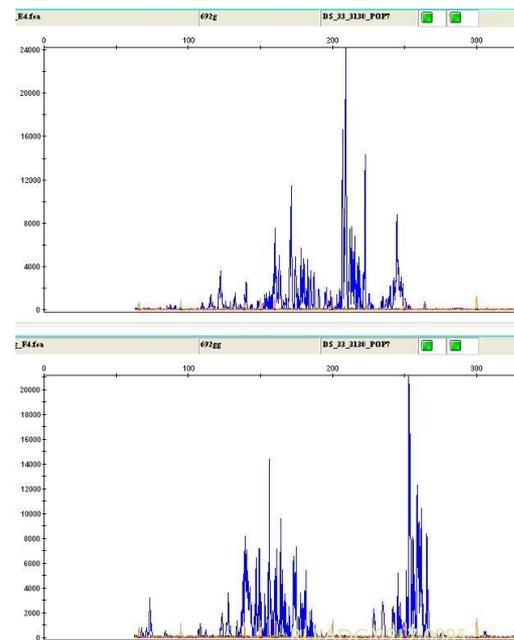
УЗИ мягких тканей щеки – при ЦДК кровотоков не регистрируется!

Хирургическая резекция

- Произведена первичная хирургическая обработка раны+ ежедневные санационные перевязки с растворами антисептика, а/б мазями;
- При бактериологическом исследовании отделяемого – *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterococcus faecalis*;
- При гистологическом исследовании – фрагменты ткани с тотальными явлениями некроза.



Применение препарата Брентуксимаба Ведотин показания "off-label"



Некротический дефект на фоне
местной консервативной терапии



+ 7-й день. Вид раны после
некрэктомии



Продолжение терапии

- Выполнено еще 4 введения брентуксимаб ведотина (периодичность 21 день);
- УЗИ – единичная паховая лимфаденопатия справа 28x7 мм (воротный кровоток);
- Новых кожных и образований мягких тканей нет;
- В-симптомов нет.

Продолжение консервативной хирургической терапии

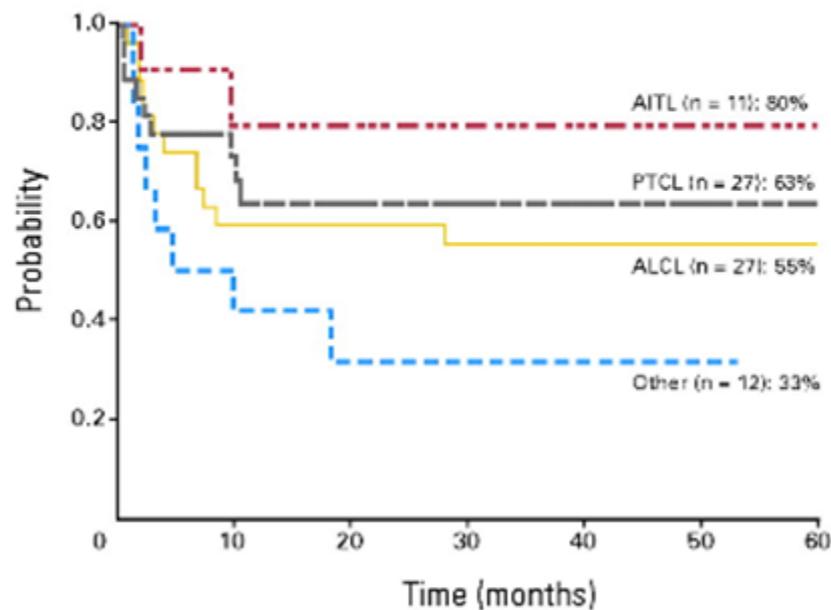
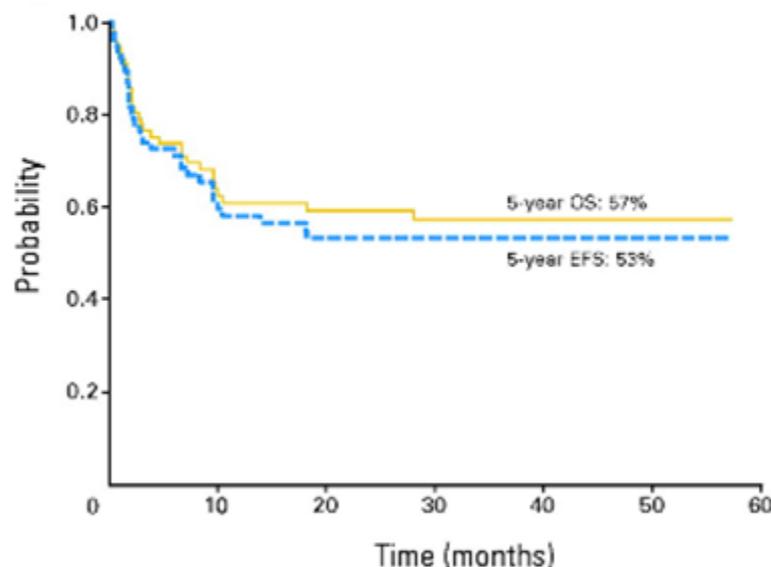


Применение препарата Brentuxимаба Ведотин показания "off-label"



Применение препарата Brentuximab Vedotin показания "off-label"

Relapsed PTCL: Outcomes With Allogeneic Transplant -- Retrospective Study



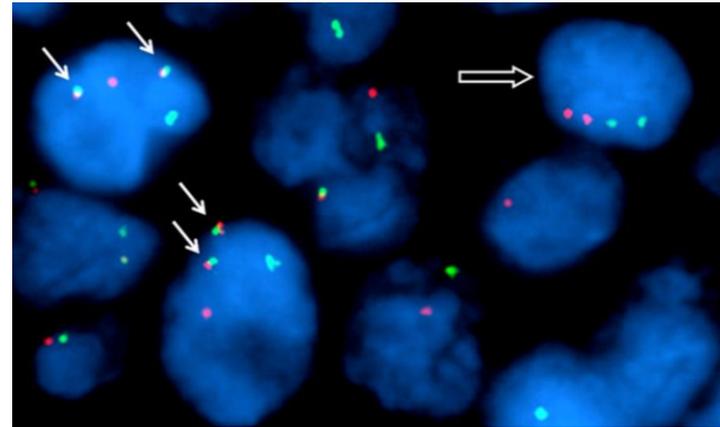
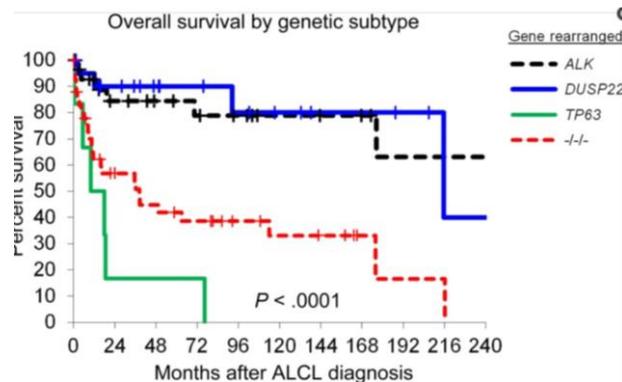
Особенности терапии анапластической крупноклеточной АЛК-негативной лимфомы

Цитогенетические нарушения АККЛ АЛК –

- $t(6;7)(p25.3;q32.3)^1$;

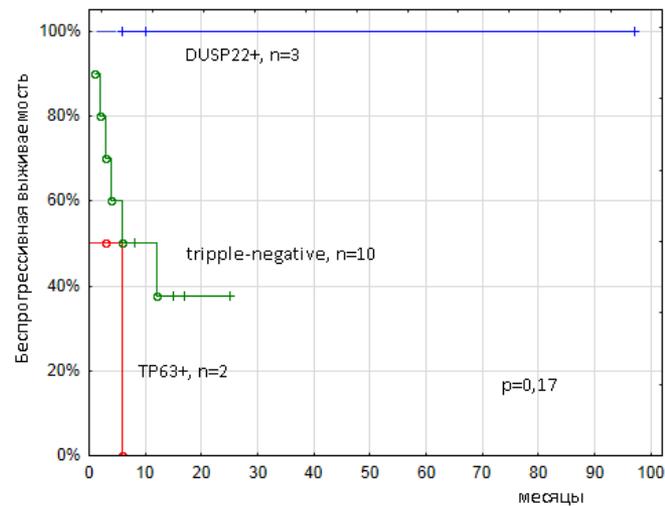
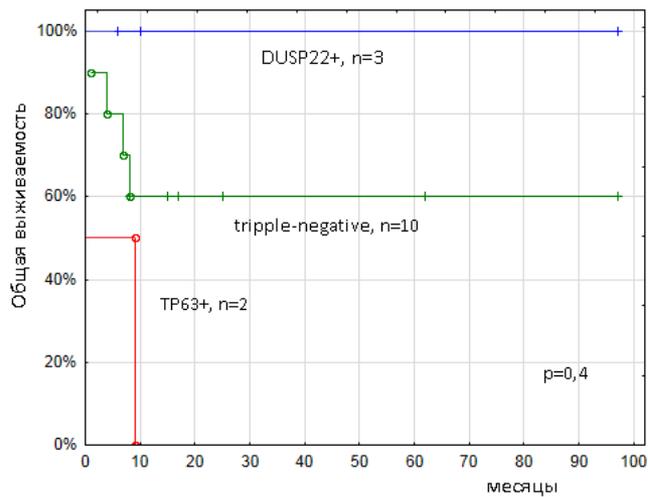
Транслокация встречается при кожных (24%) и системных АЛК- (28 %);

- Есть другие транслокации, вовлекающие ген DUSP22 локуса 6p25.3, но гены-партнеры не известны (break-apart probe 6p25.3) – в 55% случаев²;
- инверсии 3q26q28, делеции и перестройки гена TP63 (8%)³.
- другие нарушения кариотипа - дополнение 1q (50%) и 3p (30%), потеря 16p (50%), 6q13q21 (30%) и 17p13 (30%)⁴.

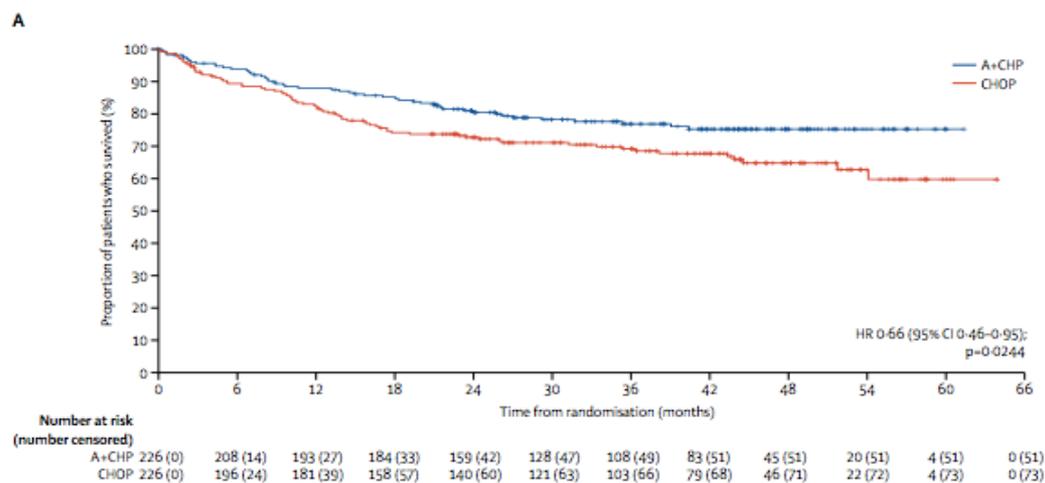
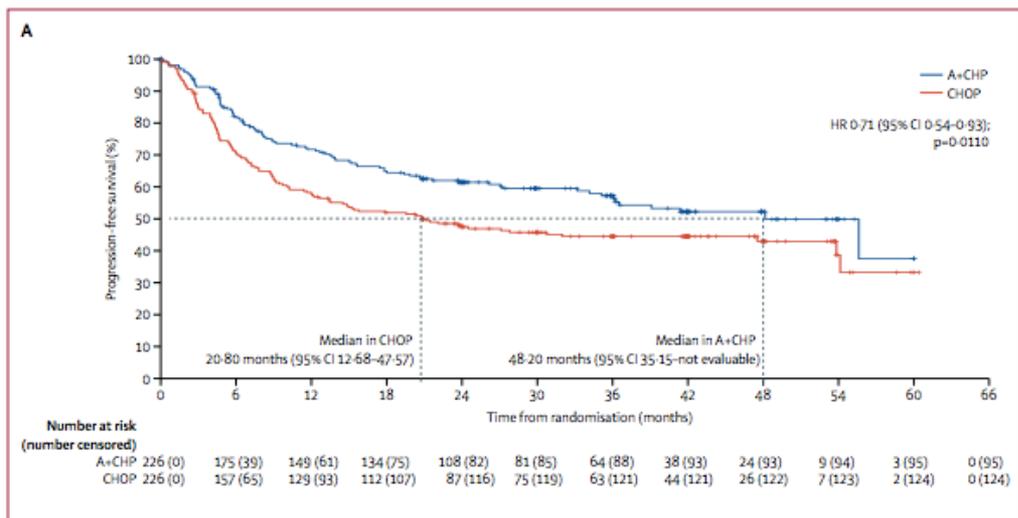


1. Feldman et al, Blood, 2011
2. Feldman, 2013; Wada, 2011
3. Parilla Castellar ER, et al. Blood, 2014
4. Nelson M, et al. Cytogenetic abnormalities and clinical correlations in peripheral T-cell lymphoma

Общая и беспрогрессивная выживаемость в зависимости от генетического профиля АККЛ АЛК-



Общая и беспрогрессивная выживаемость на курсах СНОР vs A-CHP



Клиническое наблюдение: применение БВ в первой линии терапии)

Диагноз: Анапластическая крупноклеточная АЛК-негативная лимфома

- Возраст 67 лет, пол женский;
- анамнез заболевания – с конца февраля 2017 г появление пальпируемого подкожного образования в паховой области, снижение массы тела, фебрильной лихорадки, через 1-2 месяца выполнена эксцизионная биопсия.

- Объем поражения – внутригрудные, внутрибрюшные, подвздошные и паховые л/у, экстранодальные области - кожа, мягкие ткани, легкие;
- Высокая группа риска по IP1;
- Цитогенетический профиль – “triple-negative” вариант (отсутствие перестроек гена ALK, DUSP22, TP63);
- Терапия – СHER+BV (курс СНОЕР с заменой винкристина на БВ).

Кожные опухолевые узлы на внутренней поверхности бедра (до лечения)



Применение препарата Brentuximab Vedotin показания "off-label"

После 1 курса ХТ



- регрессия В-симптомов;
- сокращение размеров периферических лимфоузлов.

Status praesens (6 циклов BV+СНЕР)



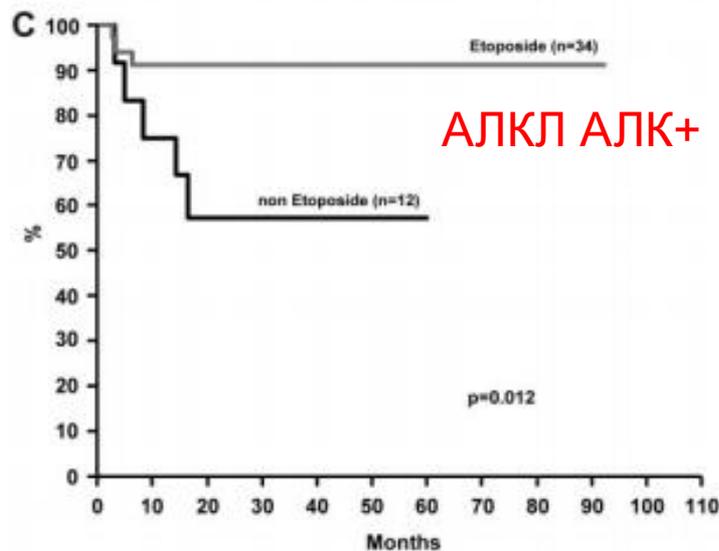
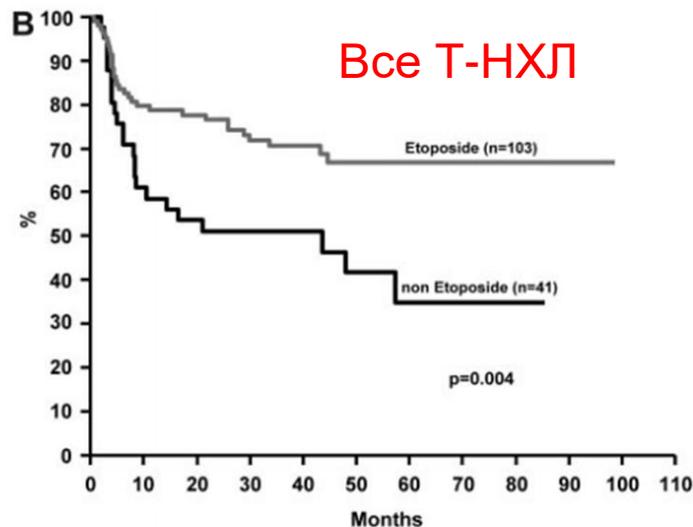
ПЭТ/КТ – данных о наличии метаболически активной ткани не выявлено

Применение препарата Brentuximab Vedotin показания "off-label"

Особенности терапии анапластической крупноклеточной АЛК-позитивной лимфомы

DSHNHL (немецкая группа по изучению агрессивных НХЛ)¹

- Если IPI low то все подтипы - хороший ответ
- Распределение АЛКЛ АЛК+ по IPI – низкий 57,7%, промез-низкий – 26,9%, промез-высокий 12,8%,



•1. Schmitz N., et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma% an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood, 2010

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ АККЛ АЛК+ У ДЕТЕЙ: ДАННЫЕ МНОГОЦЕНТРОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

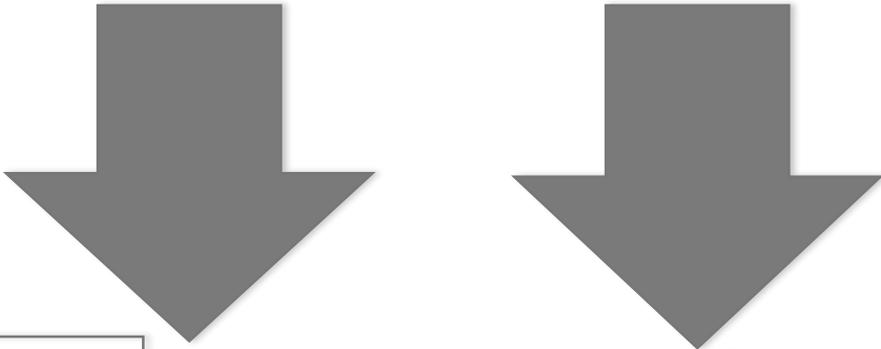
NHL-BFM Registry 2012

Version 1.0

Treatment strategies for childhood and adolescent ALCL: patients, therapy duration and outcome in published multicenter studies.

protocol	stratification	patients (N)	courses (N)	therapy duration (months)	pEFS (%)
HM 90/91 ³⁰	no	82	10	8	64±10
NHL-BFM 90 ³¹	stage	89	6	5	76±5
UKCCSG-NHL 9001/9002/9003 ³²	stage	55	8	6	59±12
APO-POG9315 ³³	no	86	17	12	72±6
CCG-5941 ³⁵	no	86		12	68±11
LNH-92 ³⁴	no	34	n.a.	24	65±8
ALCL 99 ⁷	clinical RF	352	6	5	73±4

R
набор случайных чисел



СНОЕР-21
№ 6

NHL BFM-90 №6
(ветвь К1, К2, К3)



Stage	ClinicalTrials.gov Identifier	Trial Acronym	Treatment	Phase	Time Frame*	Location	No *	Ref.
Front-line	NCT00006455	EICNHL-ALCL99	ALCL99 (Cyc, MTX, Ifo, Eto, ARA-C, Doxo) +/- VBL	III	1999–2005	Europe, Japan	487	[21,31]
	NCT00059839	COG-ANHL0131	APO (Doxo, MTX, VCR) +/- VBL	III	2003–2014	USA	125	[22]
	NCT01979536	COG-ANHL12P1	CZ/BV + (Dexa, Ifo, MTX, ARA-C, Eto)/(Dexa, MTX, Cyc, Doxo)	II	2013–2020	USA	140	[26]
	NCT02729961	NCI-2016-00396	BV+CR	I/II	2017–2023	USA	30	[38]
Relapse	NCT00317408	EICNHL-ALCL-RELAPSE	Allo SCT/BEAM-conditioning + auto SCT/VBL	N/A	2004–2014	Europe	96	[39]
	NCT00354107	COG-ANHL06P1	SGN-30, Ifo, Carboplatin, Eto	I/II	2007–2010	USA	5	[40]
	NCT01492088	C25002	BV	I/II	2012–2018	Worldwide	36	[41]
	NCT00939770	COG-ADVL0912	CZ	I	2009–2020	USA	26	[42,43]
	NCT01606878	COG-ADVL1212	CZ + (Cyc, TT)/(VCR, Dexa, Doxo)	I	2013–2018	USA	65	[25]
	N/A	UMIN000016991	AC	II	2015–2020	Japan	10	[44,45]
	N/A	UMIN000028075	CZ	I/II	2017–2022	Japan	23	[46]
	N/A	ITCC053/CRISP	CZ +/- VBL	IB	2016–2021	Europe	82	[47]
	N/A	EICNHL-ALCL-Nivo	Nivolumab	II	Planned	Europe	38	[48]

Сравнительная эффективность ауто-ТСКК или ХТ АККЛ

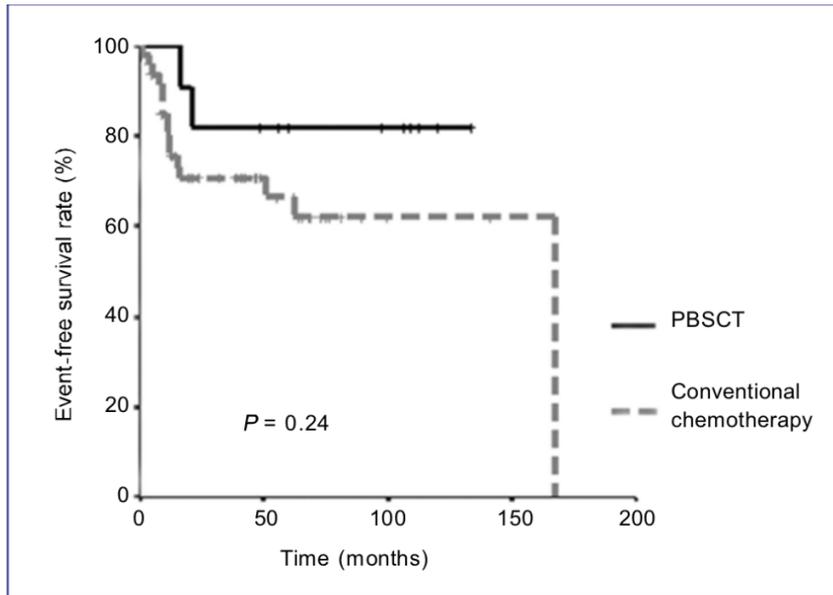


Рис. 1 – сравнение ХТ и ауто-ТСКК в общей группе пациентов

4-летняя БСВ и ОВ 66,6% и 89,6% соответственно;
только ХТ - 70,7% и 88,3% соответственно. (курсы ХТ – CHOP,
ProMACE/CytaBom)

Заключение: выполнение ауто-ТСКК у пациентов без ФНП (В-симптомы, III-IV ст, большие размеры опухоли) не показало достоверно значимых различий в сравнении с ХТ.

Показания к трансплантации аутологичных стволовых клеток крови в 1-й линии терапии

отсутствие инструментальной ПР после завершения 6 циклов СНОЕР/NHL BFM-90 (ПЭТ+) и/или молекулярной ПР (при возможности осуществления)- определение МРБ до начала 2 курса ХТ¹(NPM-ALK и другие вариантыные химерные онкогены).

Режим кондиционирования – BEAM/CEAM.

- 1. Риск развития рецидива и 5-летняя ОВ МРБ+ vs МРБ-: 81% и 31%, 65% и 92% соответственно (Damm-Welk C. et al. Early assessment of minimal residual disease identifies patients at very high relapse risk of NPM-ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. Blood 2014).

Особенности терапии ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы

Принципы терапии АИТЛ

- Общая выживаемость не более 30% при использовании стандартных режимов химиотерапии;
- Рецидивы/рефрактерность после конвенциональной терапии, ауто-ТСКК – плохой прогноз;
- Аллогенная ТКМ позволяет приблизительно в 50% получить длительные ремиссии (рецидивы чаще при отсутствии ПР/ЧР до трансплантации);
- Обильная васкуляризация (пролиферация посткапиллярных венул) – обоснованность использования антиангиогенных препаратов;
- Гиперэкспрессия гена VEGF A – наличие VEGF-рецептора 1 – ассоциация с низкой выживаемостью^{1,2}.

1. Piccaluga PP., et al. Gene expression analysis of angioimmunoblastic lymphoma indicates derivation from T follicular helper cells and vascular endothelial growth factor deregulation. *Cancer Res* 2007;67:10703-10.
2. Dunleavy K., et al. Angioimmunoblastic T cell lymphoma: pathobiological insights and clinical implications. *Cur Opin Haemato* 2007;14:348-53.

Исследования эффективности леналидомида в лечении АИТЛ (www.clinicaltrials.gov)

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Search for studies:

Advanced Search Help Studies by Topic Glossary

New Available: Final Rule for FDAAA 801 and NIH Policy on Clinical Trial Reporting

Find Studies About Clinical Studies Submit Studies Resources About This Site

Home > Find Studies > Search Results > Study Record Detail Text Size ▾

Total record 14 of 244 for: angioimmunoblastic T-cell lymphoma
[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

Lenalidomide Therapy for Patients With Relapsed and/or Refractory, Peripheral T-Cell Lymphomas

This study has been terminated.
(Closed due to fully with only 1 patient accrued)

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT00704691

Sponsor:
University of Alabama at Birmingham

Information provided by (Responsible Party):
University of Alabama at Birmingham

First received: June 21, 2008
Last updated: April 18, 2012
Last verified: April 2012
History of Changes

[Full Text View](#) [Tabular View](#) **No Study Results Posted** [Disclaimer](#) [How to Read a Study Record](#)

► Purpose

The purpose of this study is to:

- assess the effectiveness of lenalidomide for the treatment of patients with relapsed and or refractory peripheral T-cell lymphomas, and,
- assess the safety of lenalidomide.

There are reports suggesting a therapeutic benefit of thalidomide in patients with refractory and/or relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma's (NHL) which have led to the formal investigation of lenalidomide in the treatment of relapsed NHL's.

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Search for studies:

Advanced Search Help Studies by Topic Glossary

New Available: Final Rule for FDAAA 801 and NIH Policy on Clinical Trial Reporting

Find Studies About Clinical Studies Submit Studies Resources About This Site

Home > Find Studies > Search Results > Study Record Detail Text Size ▾

Total record 44 of 244 for: angioimmunoblastic T-cell lymphoma
[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

Lenalidomide as Maintenance Therapy After Combination Chemotherapy With or Without Rituximab and Stem Cell Transplant in Treating Patients With Persistent or Recurrent Non-Hodgkin Lymphoma That is Resistant to Chemotherapy

This study is currently recruiting participants. (see Contacts and Locations)

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT01054683

Sponsor:
University of Nebraska

Information provided by (Responsible Party):
Julie M Vose, MD, University of Nebraska

First received: December 17, 2009
Last updated: December 2, 2014
Last verified: December 2014
History of Changes

[Full Text View](#) [Tabular View](#) **No Study Results Posted** [Disclaimer](#) [How to Read a Study Record](#)

► Purpose

This phase III trial studies the side effects and best dose of lenalidomide when given after combination chemotherapy with or without rituximab and stem cell transplant and to see how well it works in treating patients with persistent or recurrent non-Hodgkin lymphoma that is resistant to chemotherapy. Biological therapies, such as lenalidomide, may stimulate the immune system in different ways and stop cancer cells from growing. Drugs used in chemotherapy, such as carbimazine, etoposide, cyclophosphamide, and rituximab, work in different ways to stop the growth of cancer cells, either by killing the cells or by stopping them from dividing. Monoclonal antibodies, such as rituximab, can block cancer

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Search for studies:

Advanced Search Help Studies by Topic Glossary

New Available: Final Rule for FDAAA 801 and NIH Policy on Clinical Trial Reporting

Find Studies About Clinical Studies Submit Studies Resources About This Site

Home > Find Studies > Search Results > Study Record Detail Text Size ▾

Total record 6 of 244 for: angioimmunoblastic T-cell lymphoma
[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

Efficacy of a Treatment With CHOP and Lenalidomide in First Line in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma (AITL)

This study is currently recruiting participants. (see Contacts and Locations)

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT01553786

Sponsor:
The Lymphoma Academic Research Organisation

Information provided by (Responsible Party):
The Lymphoma Academic Research Organisation

First received: January 20, 2012
Last updated: May 20, 2016
Last verified: May 2016
History of Changes

[Full Text View](#) [Tabular View](#) **No Study Results Posted** [Disclaimer](#) [How to Read a Study Record](#)

► Purpose

This study aims to evaluate the efficacy of lenalidomide associated with CHOP as measured by complete response rate at the end of treatment. Approximately 60 patients aged between 60 and 80 years will be included, to have 70 evaluable patients. The treatment consists of two phases of two 3-weeks cycles: induction phase and consolidation phase, for a total treatment duration of 24 weeks. Each cycle will be broken down as follows: chemotherapy will be administered in the hospital on day 1, prednisone is continued for 5 days and lenalidomide is taken for 14 days. Patients will be followed for at least 18 months after inclusion of the last patient.

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Search for studies:

Advanced Search Help Studies by Topic Glossary

New Available: Final Rule for FDAAA 801 and NIH Policy on Clinical Trial Reporting

Find Studies About Clinical Studies Submit Studies Resources About This Site

Home > Find Studies > Search Results > Study Record Detail Text Size ▾

Total record 42 of 244 for: angioimmunoblastic T-cell lymphoma
[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

Vorinostat and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Non-Hodgkin Lymphoma

This study has been terminated.
(Sponsor withdrew support for the study)

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT01118154

Sponsor:
City of Hope Medical Center

Information provided by (Responsible Party):
City of Hope Medical Center

First received: April 30, 2010
Last updated: December 8, 2010
Last verified: December 2010
History of Changes

[Full Text View](#) [Tabular View](#) **No Study Results Posted** [Disclaimer](#) [How to Read a Study Record](#)

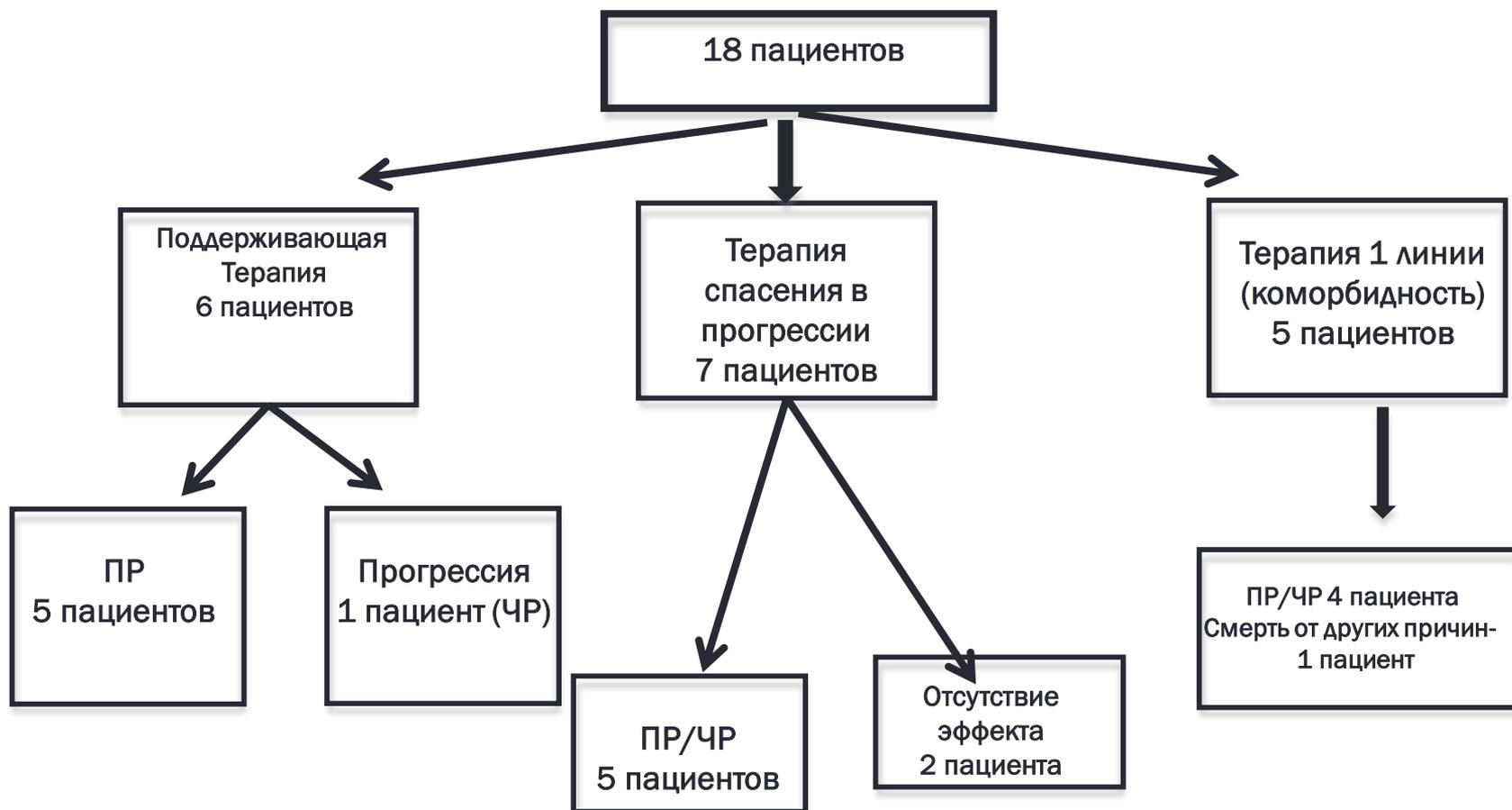
► Purpose

RATIONALE: Vorinostat may stop the growth of cancer cells by blocking some of the enzymes needed for cell growth. Biological therapies, such as lenalidomide, may stimulate the immune system in different ways and stop cancer cells from growing. Giving vorinostat together with lenalidomide may kill more cancer cells.

PURPOSE: This phase I trial is studying the side effects and best dose of vorinostat when given together with lenalidomide in treating patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma or non-Hodgkin lymphoma.

Condition **Intervention** **Phase**

Опыт применения леналидомида при АИТЛ в ФГБУ ГНЦ¹



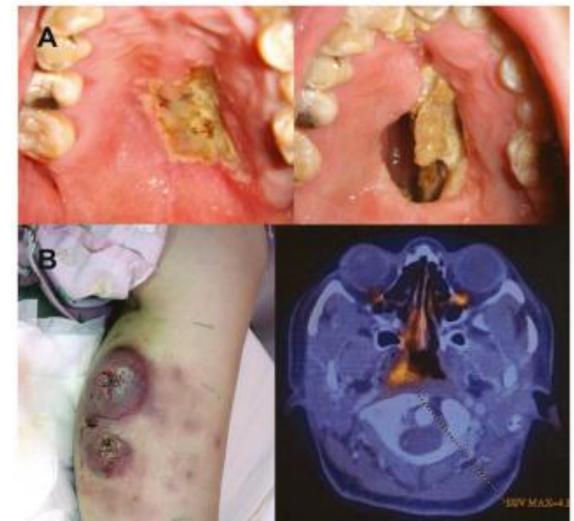
1. Научно-клиническое отделение химиотерапии гемобластозов, зав.отд. Кравченко С.К.

Особенности терапии экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы, назальный тип

Принципы терапии экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы

Выбор терапии строго зависит от стадии заболевания!

- Это радиочувствительная опухоль – поэтому наилучшие результаты при сочетании лучевой и химиотерапии (локальные формы).
- Распространенные стадии, не назальный тип – применение ХТ с включением препаратов, преодолевающих механизмы множественной лекарственной устойчивости (высокий уровень экспрессии Р-гликопротеина при данной лимфоме).
- Консолидация ауто-ТСКК только при распространенных стадиях заболевания.
- Роль алло-ТКМ не изучена.



Особенности терапии интестинальных Т-клеточных лимфом

Лечение интестинальной Т-клеточной лимфомы

- курсы СНОР 9-22%¹, медиана БСВ 7 месяцев;
- Эскалация с использованием высоких доз метотрексата и ауто-ТСКК – 5-летняя ОВ 66%, медиана бессобытийной выживаемости 46 месяцев²;
- Собственный опыт- протокол ЛБ-М-04 и консолидация ауто-ТСКК³;

Таблица 2. Результаты применения различных схем ПХТ у больных с ТЛАЭ

Тип исследования	Ссылка	Число больных			Тип ПХТ	ОО (ПО)	Продолжительность жизни, мес*
		всего	прооперированных	получивших ПХТ			
Ретроспективное	[23]	24	12	11	СНОР, ВАСОР, ProMACE-MOPP	н.д.	10 (0–196)
Ретроспективное	[9]	31	25	24	СНОР, VAMP, PEACE-BOM	58 (32)	7,5 (0–83)
Ретроспективное	[29]	1	1	1	HyperCVAD/HD-Met-AraC	100 (100)	34
Ретроспективное	[23]	10	7	10	СНОР	н.д. (50)	5 (1–12)
Ретроспективное	[8]	54	49	31	СНОР, СНОР-подобные	32 (32)	7 (0–140)
Проспективное	[24]	23	13	15	СНОР	н.д.	
Проспективное	[25]	10	10	10	СНОЕР	60 (30)	7 (2–16)

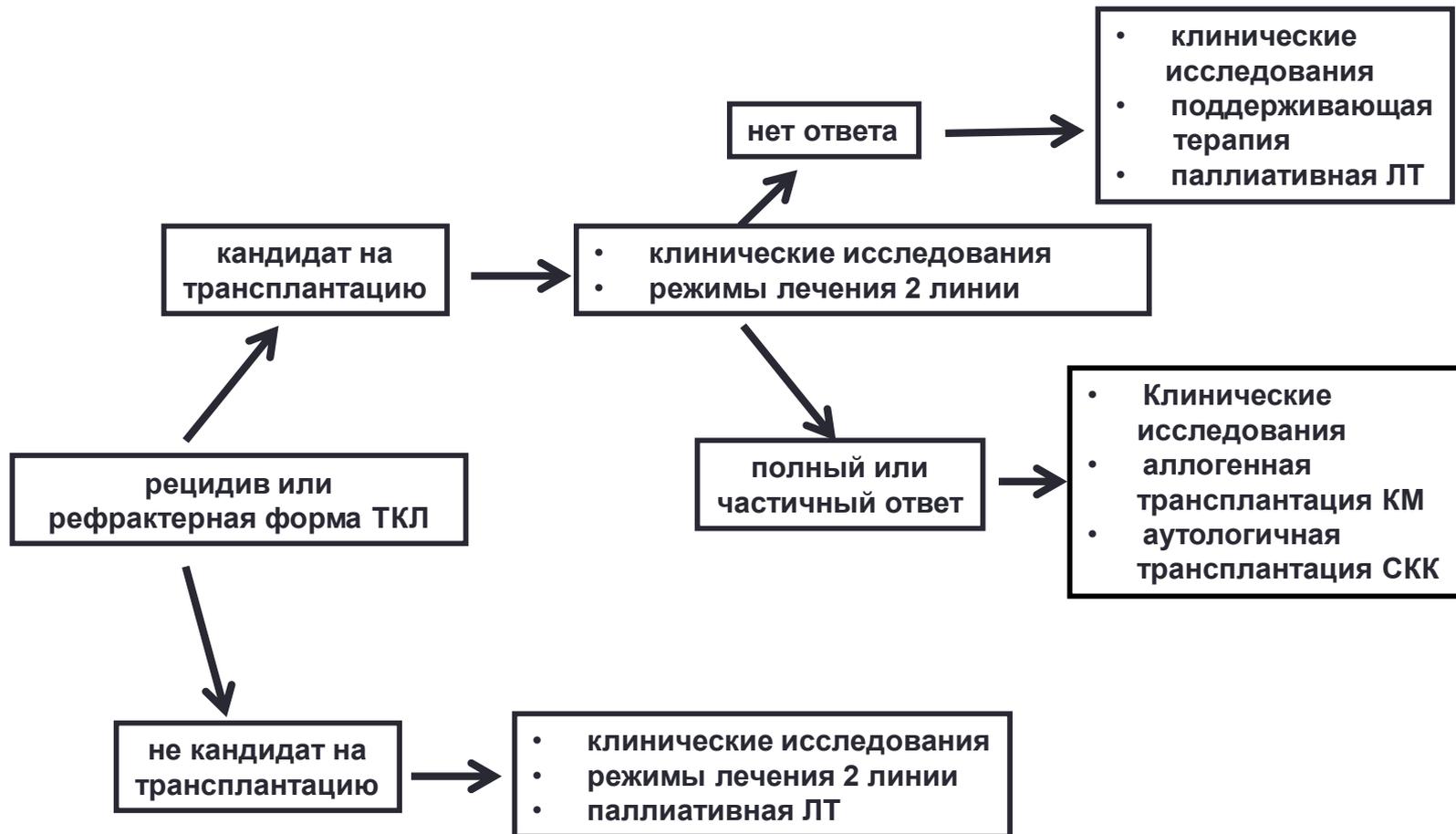
Таблица 3. Результаты использования ВД-ПХТ с поддержкой аутологичными стволовыми клетками

Тип исследования	Ссылка	Число больных		Индукционная ПХТ	Режим кондиционирования	ПО	Продолжительность жизни, мес*
		выполнена	оценены				
Ретроспективное	[9]	2	2	PEACE-BOM	BEAM	2	31 (2–64)
Ретроспективное	[30]	2	2	СНОР, MACOP-B	BEAM, BEAM-подобный	н.д.	н.д.
Ретроспективное	[31]	1	1	СНОР-ESHAP	MCVC	0	8
Ретроспективное	[32]	6	6	IVE-HDMTX	BEAM	5	40 (3–52)
Ретроспективное	[33]	1	1	СНОР	BEAM	1	18
Ретроспективное	[34]	4	4	СНОР	BEAM или MPH-FARA	1	8 (2–34)
Ретроспективное	[35]	5	5	СНОР	BEAM, BEAM-подобный	н.д.	2 (0,5–14)
Ретроспективное	[36]	1	1	СНОР	BEAM	1	24
Ретроспективное	[37]	2	0	PACEB-IVAM-NAM	BEAM	1	н.д.
Проспективное	[38]	5	0	СНОР+DACMEMP или PAEM	TBI+HDCTX	н.д.	н.д.
Проспективное	[8]	14	14	СНОР-IVE/MTX	TBI+HDMPH или BEAM	10	5 летняя 60% (1–140)

Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома:

- Самая неблагоприятная форма среди всех ПТКЛ;
- Не CHOP-подобные индукционные режимы ХТ (Hyper CVAD, ESGAP, PEGS, алектузумаб);
- Трансплантация костного мозга в первой линии терапии (преимущество имеет аллогенная);
- Терапия в рамках клинических исследований.

Терапия рецидивов/рефрактерности ПТКЛ



Клинические рекомендации: программы второй линии терапии

ПТКЛ-н, АККЛ АЛК-, АККЛ АЛК+

Если кандидат на трансплантацию:

- клинические исследования

I. Монаотерапия

- брентуксимаб ведотин (АККЛ АЛК-, АККЛ АЛК+)

- кризотиниб (АККЛ АЛК+);

- бендамустин;

- гемцитабин.

II. Полихимиотерапия:

- DHAP;

- ESHAP;

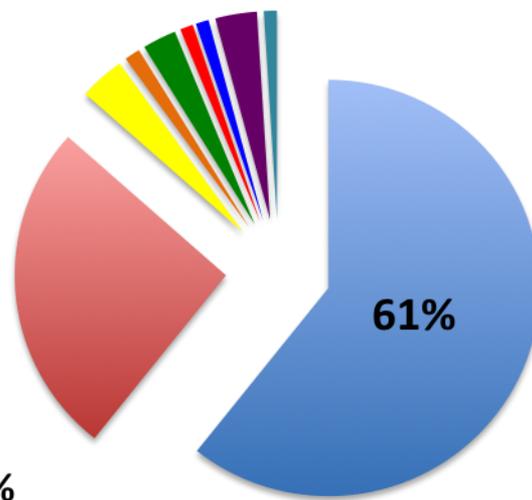
- GDP;

- GEMOX;

- ICE.

Принципы терапии кожных Т-клеточных лимфом

Спектр Т-клеточных лимфом с первичным поражением кожи



■ грибовидный микоз 61%

■ CD30+ кожные лимфомы

■ болезнь Сезари 3%

■ Подкожная панникулитподобная Т-клеточная лимфома 1,2%

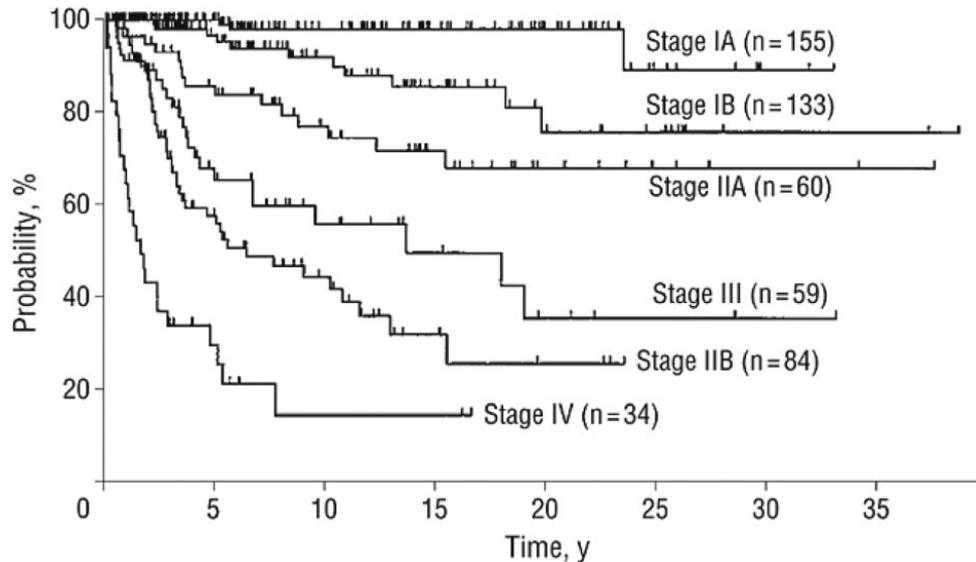
■ Первичная кожная CD4+ мелко/среднеклеточная плеоморфная лимфома 2,6%

■ Первичная кожная агрессивная CD8+ эпидермотропная лимфома 1%

■ Первичная кожная Уδ-лимфома 1%



Выживаемость больных ГМ в зависимости от стадии, факторы неблагоприятного прогноза



Факторы неблагоприятного прогноза:

- возраст старше 66 лет;
- негроидная раса;
- высокая активность ЛДГ;
- эозинофилия;
- Т-клеточная клональность по реарранжировкам ТКР в крови +;
- трансформация ГМ/СС в крупноклеточную лимфому;
- поздние стадии;
- терапия системными ГКС в анамнезе.

Основные принципы лечения грибовидного микоза

- Вид лечебного воздействия определяется стадией и клиническим вариантом, возрастом, сопутствующей патологией, ответом на предыдущую терапию
- Выжидательная тактика на ранней стадии
- Длительная интермитирующая терапия (интерферон, монокимиотерапия)
- После достижения ремиссии – поддерживающая терапия
- Монотерапия преднизолоном не является методом лечения ГМ
- 90% пациентам требуется комбинированное лечение
- Hughes et al 2015: проведение ХТ укорачивает время ПР/ЧР/стабилизации до следующей терапии

Полихимиотерапия показана только пациентам с трансформацией ГМ в крупноклеточную лимфому и при внекожной генерализации процесса

Алгоритм лечения ГМ/СС в США

Ia

Ib

IIa

IIb

III

IVa

IVb

Терапия направленная на кожу

- Кортикостероиды местно
- Химиотерапия местно
- Ретиноиды местно

Фототерапия

- PUVA, UVB, NBUVB

Лучевая терапия

Локальная или ТОК

Системное лечение и комбинации

- Ретиноиды/Рексинаиды (бексаротен, др.)
- Интерфероны альфа
- HDAC ингибиторы (вориностат)
- МоАт (алемтузумаб, брентуксимаб ведотин)

Монохимиотерапия

- Пралатрексат, доксорубицин, гемцитабин

Фотоферез

Полихимиотерапия

Экспериментальное лечение

Лечение

Местные виды воздействия

- ПУВА
- ЛТ быстрыми электронами
- Рентгеновское облучение

Биологическая терапия

- ЭКФ
- Интерфероны
- Ретиноиды
- Моноклональные антитела

Комбинированное лечение

Монохимиотерапия

- Метотрексат
- Лейкеран
- Гемцитабин
- Липосомальный доксорубицин

Полихимиотерапия

- CMED
- CHOP
- DA-EPOCH
- TL-REZ-08

Эффективность применения интерферона- альфа при грибовидном микозе

- Интерферон-альфа применяется с начала 80-х годов
- Дозы варьировали от 3 до 50 млнЕД в сутки, эффект дозозависим, но дозы выше 18 млнЕД перестали применять из-за плохой переносимости
- Препарат применялся при различных стадиях ГМ, наиболее эффективен на начальных стадиях IA-IIВ
- Эффект гораздо выше у больных, ранее не получавших терапию: 40% против 14%¹

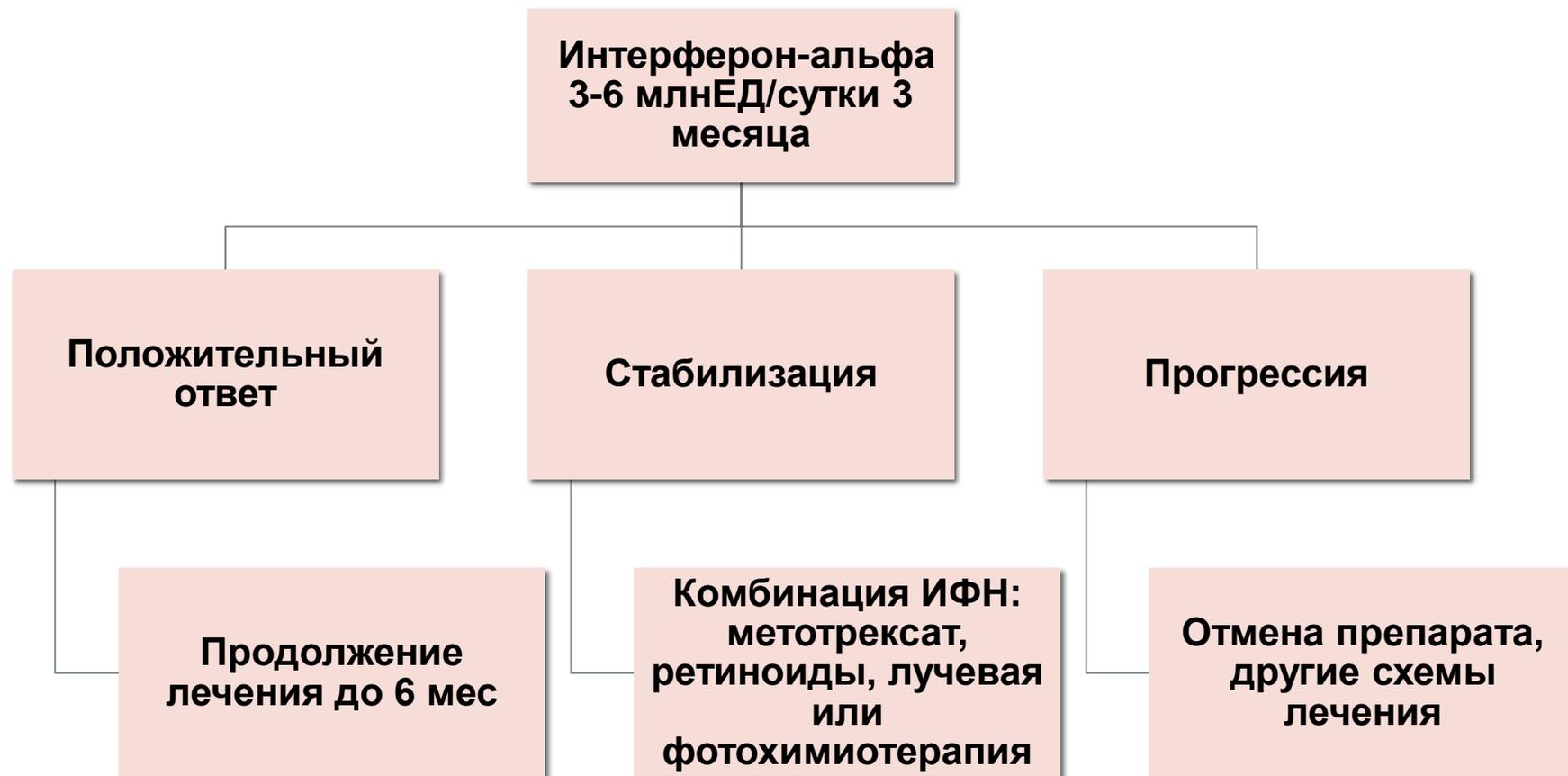
Исследование Jumbou et al, 1999, France²

- 51 случай I-IV стадии ГМ (IIB- 39% III – 19,6%)
- ИФН 3-6 млнЕД/сутки
- **Общий ответ 67%, полные ремиссии 41%**
- Средняя продолжительность лечения до развития максимального ответа составила 4 мес
- При проведении поддерживающей терапии ИФН средняя продолжительность ответа составила 31 мес, без поддерживающего лечения – 7 мес

1. Papa G, Tura S, Mandelli F et al. Br J Haematol, 1991. 1:48-51

2. Jumbou, N'Guyen JM, Tessier MH et al. Br J Dermatol, 1999; 140(3):427-31

Схема применения интерферона-альфа



Резистентность к терапии интерфероном-альфа

- 10/61 (16%), 4 пациента – стадия IB-IIA, 6 пациентов – IIB-IV стадии
- Из 18 пациентов IIB- IV стадий, вошедших в исследование, у 9 пациентов (50%) получены частичные ремиссии.
- У пациентов ГМ/СС с поздними стадиями монотерапия интерфероном-альфа имеет низкую эффективность, преимущество имеет комбинированная терапия.

Ретиноиды

RAR-ретиноиды

- Третиноин (весаноид, ретин-А)
- Изотретиноин (роаккутан)
- Ацитретин (неотигазон)

RXR-ретиноиды

- Бексаротен (таргретин)



Эффективность ретиноидов при ГМ

- Бексаротен - терапия первой линии грибовидного микоза в США и Европе
- Всего лишь одно ретроспективное исследование, сравнивающее эффективность RAR и RXR – ретиноидов не показало значимой разницы в эффективности¹
- **Общий ответ 40-50%**
- **Полный ответ около 15%**²
- Продолжительность ответа **22 мес** (1 – 74 мес)³
- Целесообразно комбинировать с интерфероном, химиотерапией и фототерапией

1. Querfeld C, Rosen ST, Guitart J et al. J Am Acad Dermatol, 2004; 51(1):25-32.

2. Duvic M, Hymes K, Heald P et al. J Clin Oncol, 2001; 9(9):2456-71.

3. Vakeva L, Ranli A and Hathola S. Acta Derm Venerol, 2012; 92:258-263

Химиотерапия при ГМ

Химиопрепараты, эффективность которых доказана:

- метотрексат - 69 пациентов ГМ/БС (60 – пятно-бляшечная стадия T2) – метотрексат 5-125мг/нед.

Общий ответ: 20/69 (34%), полный ответ 7/69 (13%). Медиана ответа – 15 мес¹

- гемцитабин (гемзар)

- липосомальный доксорубицин

монотерапия гемцитабином в дозе 250 мг/м² внутривенно капельно
длительная инфузия
в течение 6-8 часов
еженедельно до достижения максимального ответа

Предварительные результаты

- Материалы - 18 пациентов, медиана возраста – 62 года;
- общий ответ – 87,5%;
- ПР – 31%, ЧР – 44%, стабилизация – 25%, прогрессия – 12,5%;
- среднее время достижения эффекта – 3-6 недель;
- у 2 пациентов терапия прервана в связи с тяжелой переносимостью (пневмония, развернутая форма пиодермии);
- медиана общей и бессобытийной выживаемости – 30 и 14 месяцев соответственно (при сроке наблюдения от 3 до 36 месяцев).

Клинический случай №1

Пациент Н., 54 лет, стадия IVa (T4N3M0B2)

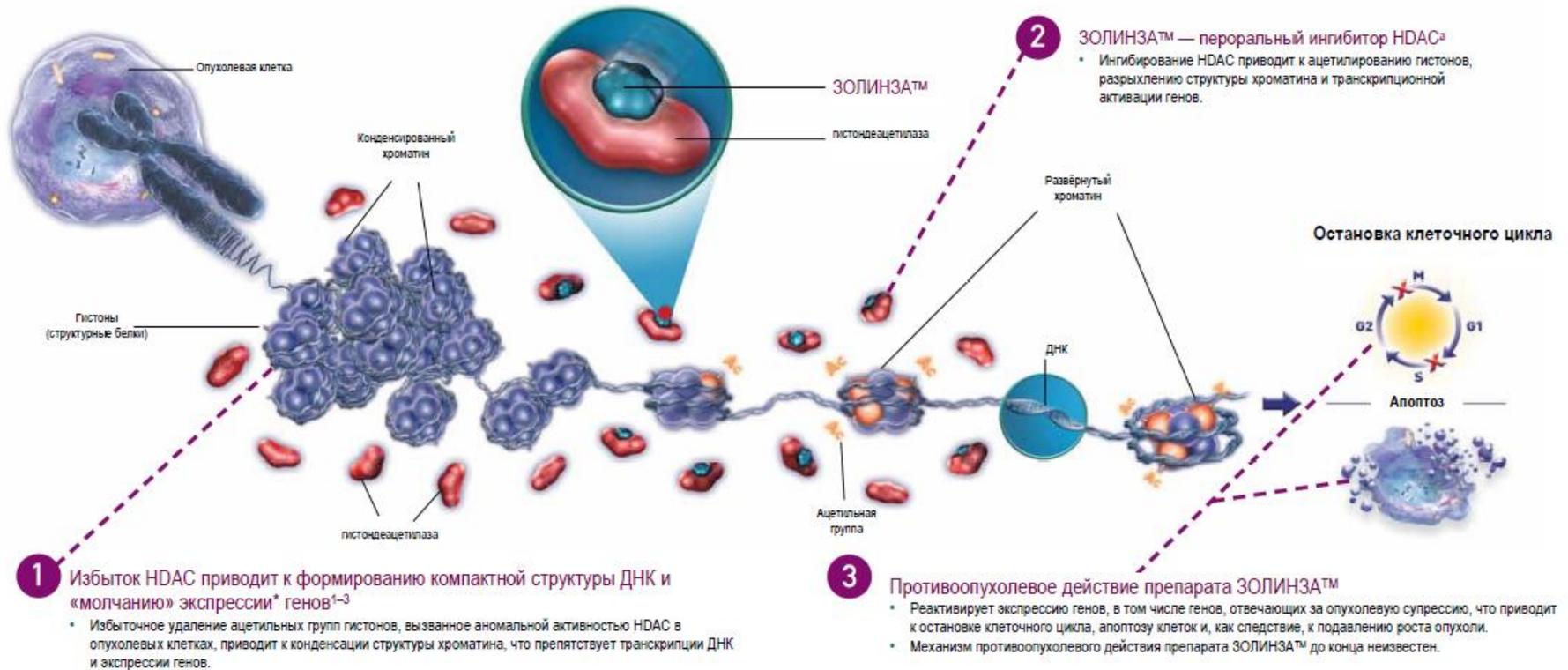
Прогрессия на терапии интерфероном и метотрексатом (в анамнезе ПУВА, монотерапия интерфероном).



3 месяца терапии гемцитабином

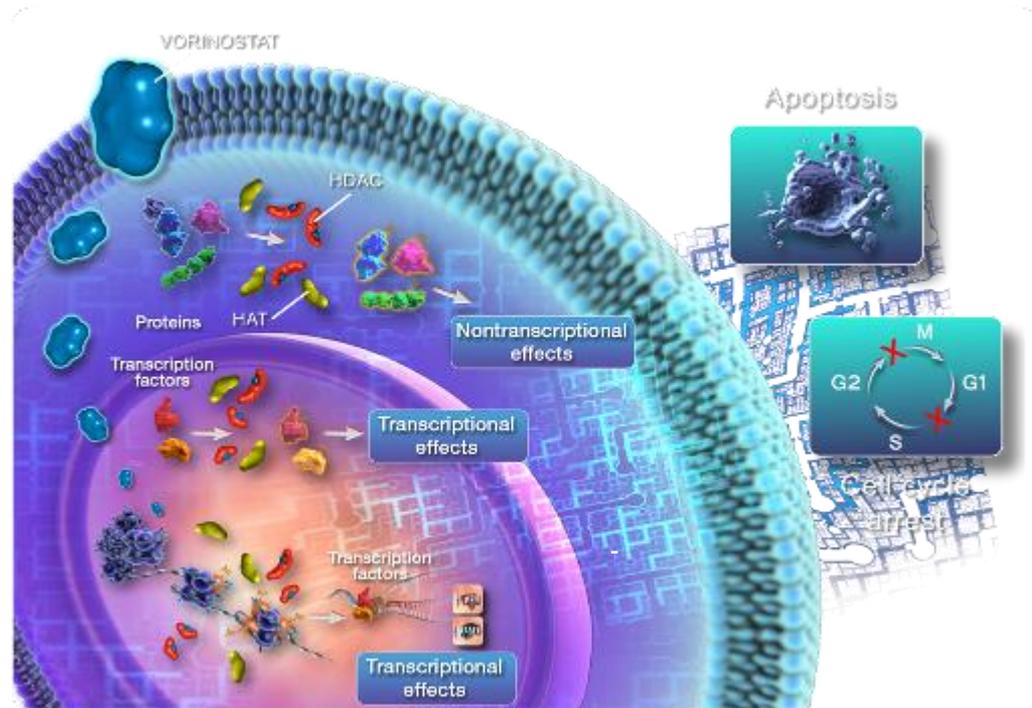


Вориностат - пероральный ингибитор HDAC, реактивирует экспрессию генов^{1,2}

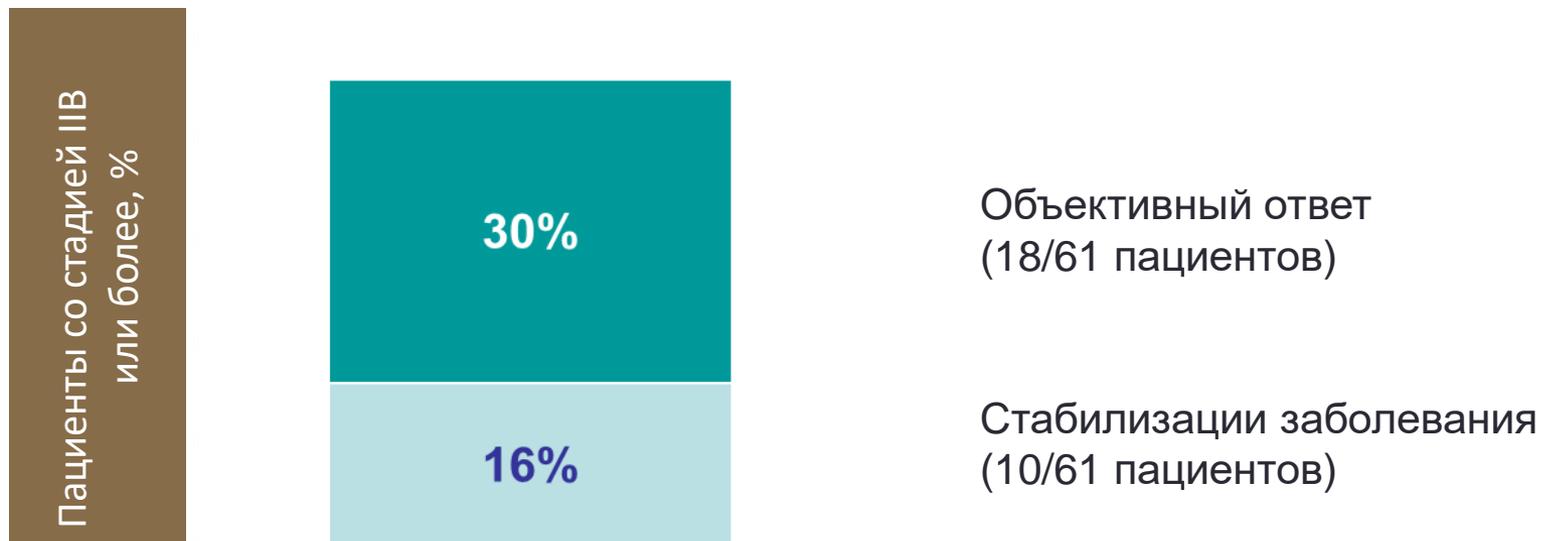


Вориноустат: результат действия

- Вориноустат перепрограммирует внутриклеточные механизмы, индуцирует остановку клеточного цикла и апоптоз.
- Дополнительные механизмы действия вориноустата изучаются.



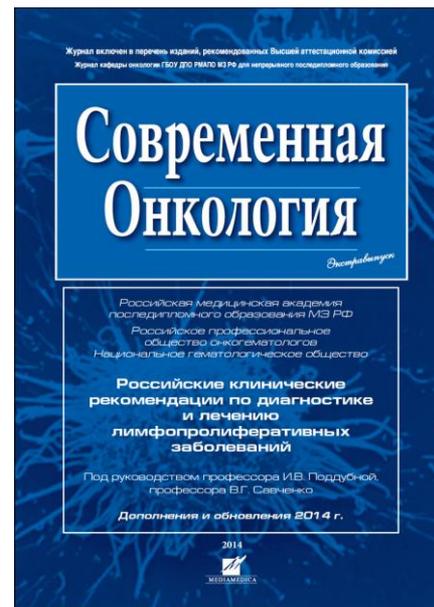
Вориностат позволил получить существенное клиническое улучшение у больных с распространенной ТККЛ¹



Объективный ответ = ПКО + ЧО

Вориноустат в Росси

- ✓ Зарегистриван в январе 2012 года.
- ✓ Внесен в Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний 2014 и 2016 гг для лечения ранних форм грибовидного микоза в качестве терапии второй линии, для лечения поздних стадий (IIB-IVB), синдрома Сезари.
- ✓ В настоящее время препаратом обеспечено более 100 человек на территории Российской Федерации.



Аллогенная ТКМ

- **Duarte et al, 2010 (Европейская группа ТКМ) - 60** больных (36 – ГМ, 24 – СС);
 - 83% больных – рефрактерны и резистентны.
- 3-летняя общая выживаемость 54%
3-летняя безрецидивная выживаемость 33%;
- **Duvic M et al, (США)**
 - 19 больных (5 – ГМ; 14 – СС)
 - 100% ПР/ЧР
 - 11/19 (58%) в полной ремиссии при медиане наблюдения 18 месяцев.
 - 3/19 (16%) – рецидивы, живы

Клинический случай

Пациент М., 32 лет, стадия IVa(T4N3M0B2), терапия ЭКФ, интерфероном+метотрексат, гемцитабином, доксилом, алемтузумабом
Первично-резистентное течение.



Аллогенная ТКМ в феврале 2015.

Полный донорский химеризм. Полная ремиссия:

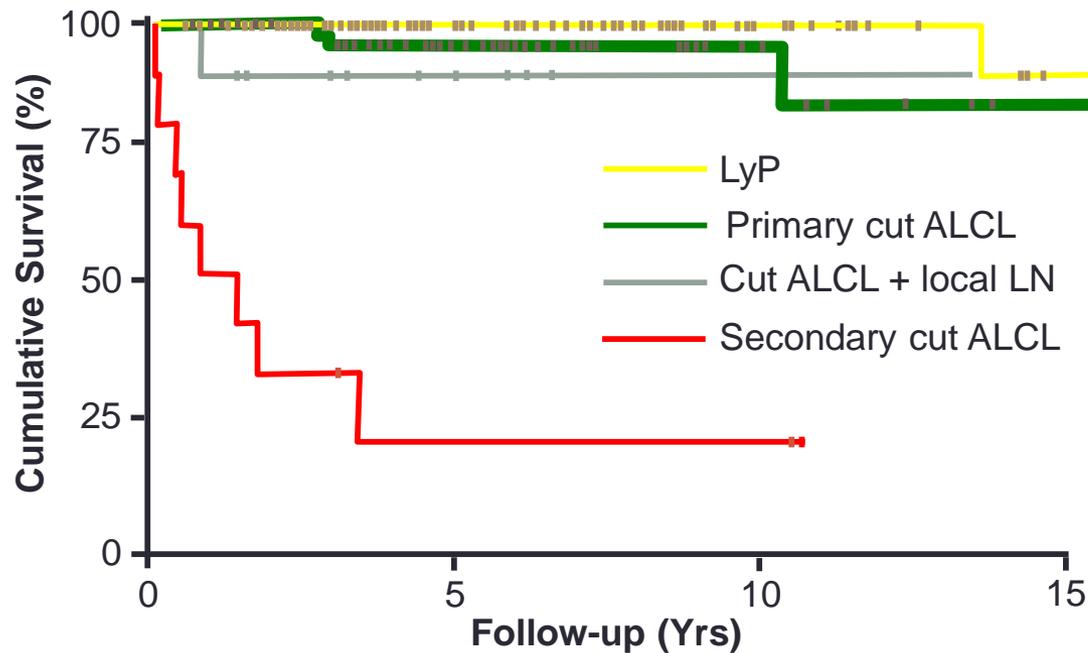
кожных проявлений нет, периферическая

лимфаденопатия не определяется, Т-клеточная клональность в костном мозге и крови не определяется



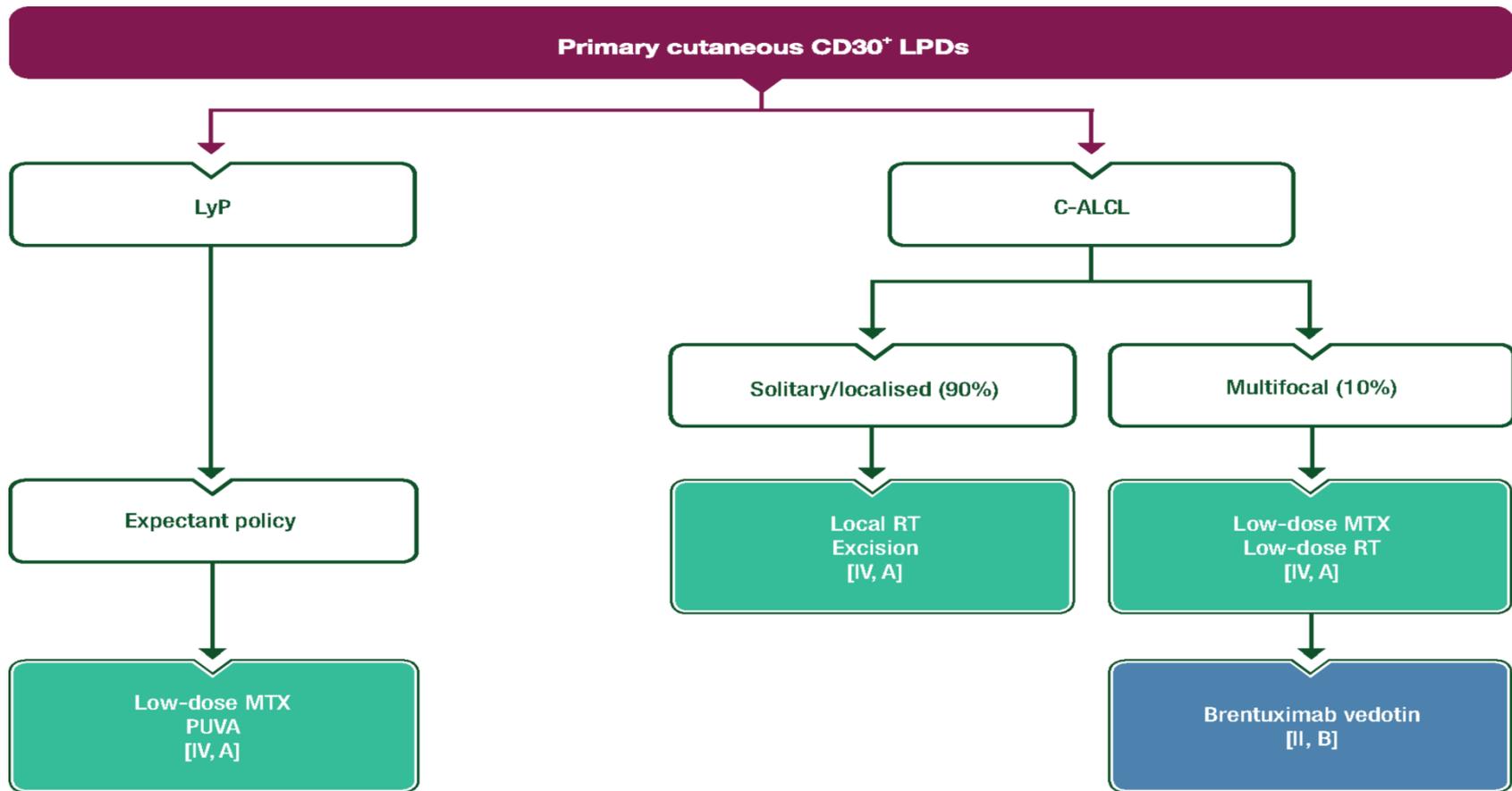
Отделение трансплантации костного мозга ФГБУ ГНЦ
рук.отдела профессор, д.м.н. Паровичникова Е.Н., зав.отд. к.м.н. Кузьмина Л.А.

Dutch Cutaneous Lymphoma Group: Primary Cutaneous CD30+ Lymphomas



Type	Pts, n	5-Yr OS, %	10-Yr OS, %	5-Yr Disease-Specific Survival, %	10-Yr Disease-Specific Survival, %
LyP	118	98	95	100	100
PC-ALCL	79	83	78	96	96
PC-ALCL + reg LN	11	76	76	91	91

Рекомендации ESMO



Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

Ann Oncol. 2018;29(Supplement_4):iv30-iv40. doi:10.1093/annonc/mdy133

Ann Oncol | © The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology. All rights reserved. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com. This article is published and distributed under the terms of the Oxford University Press, Standard Journals Publication Model (https://academic.oup.com/journals/pages/about_us/legal/notices)

Лечение кожных CD30+ лимфом

Первая линия	Наблюдение Топические кортикостероиды (класс I-III для туловища и конечностей, класс IV, V для лица, интимной и подмышечной областей) Фототерапия Метотрексат 5-25 мг/неделю
Вторая линия	Препараты для местного воздействия (мази такролимус, нитроген мустард, бексаротен, кармустин)
Третья линия	Лучевая терапия Имиквимод 5% Препараты интерферона альфа Брентуксимаб ведотин Хирургическая резекция Антибиотики (тетрациклин, ритромицин)?

Лимфоматоидный папулез, рефрактерное течение к 3 линиям терапии.



Другие редкие варианты кожных Т-клеточных лимфом

Первичная кожная агрессивная CD8+ Т-клеточная лимфома



преимущественно поражение акральных областей;
быстрая вовлечение слизистых и других экстранодальных мест
(легкие, ЦНС, яички)

Экстранодальная НК/Т-лимфома, назальный тип (срединная летальная гранулема лица)



- солитарные или генерализованные бляшки и узлы с изъязвлением в назофарингеальной области;
- деструкция тканей носа;
- первичное поражение кожи в 10% случаев с быстрой диссеминацией;
- гемофагоцитарный синдром и ДВС;
- только взрослые

Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома



Первичное кожное CD4+ лимфопрولیферативное заболевание из клеток малых и средних размеров



- взрослые (50-60 лет) с преобладанием женского пола;
- солитарные бляшки или узлы

- **Спасибо за внимание**