

Т-ЖАСУШАЛЫ ЛИМФОМАНЫ ЕМДЕУДЕГІ ЗАМАНАУИ ТӘСІЛ: ТЕРАПИЯЛЫҚ СТРАТЕГИЯНЫ КӨРСЕТУ (КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ)

А.С. ДЖАЗЫЛТАЕВА², С.Т. ГАББАСОВА¹, З.Д. ДУШИМОВА³, Р.М. РАМАЗАНОВА²,
Э.Б. САТБАЕВА⁴, И.Л. ПОЛЯЦКИН⁴, А.И. ШАЛАБАЙ⁴, Н.Е. ЖАППАРҒАЛЫ²

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті» КЕАҚ Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁴ШЖҚ «Алматы онкология орталығы» КМК Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Орталық жүйке жүйесінің біріншілік лимфомалары (ОЖЖБЛ) - лимфомалардың сирек кездесетін түрлерінің бірі болып табылады, олар ОЖЖ-нің барлық лимфомаларының 2%-ын құрайды және болжамы қолайсыз болып есептеледі. Қазақстан Республикасындағы ЭРОБ Ақпараттық Жүйесінің деректеріне сәйкес, 2023-2024 жылдары «ОЖЖ лимфомасы» диагнозы морфологиялық түрде 13 адамда расталған. ОЖЖБЛ ішінде анапластикалық лимфома киназа (АЛК)-теріс анапластикалық Т-жасушалы лимфома - жоғары дәрежелі қатерлі ісік түрі, ағымы агрессивті болады. Мұндай науқастарды емдеу мәселелері әлі толық шешілмеген, бұл өз кезегінде дәлелді деректер қорын кеңейтуді және клиникалық бақылаулар санын арттыруды талап етеді.

Зерттеудің мақсаты – клиникалық жағдай мен әдеби деректер негізінде ОЖЖ-нің АЛК-теріс анапластикалық ірі жасушалы лимфомасы (АІЖЛ) – Т-жасушалық лимфомамен ауыратын науқаста химио-таргеттік біріктірілген терапияны аутологиялық сүйек кемігінің трансплантациясымен қатар қолданудың тиімділігін көрсету.

Әдістері: Мақалада ОЖЖ-нің Т-жасушалық лимфомасы бар науқастың клиникалық жағдайы мен әдеби шолусына талданған. Осындай зерттеу деректері ұсынылған: компьютерлік томография (КТ), позитронды-эмиссиялық томография (ПЭТ), бас миына жасалған магниттік-резонанстық томография (МРТ), сондай-ақ операциядан кейінгі материалға жүргізілген патоморфологиялық және иммуногистохимиялық зерттеу. Аурудың динамикасы мен емге жауабы баяндалған.

Нәтижелері: «ОЖЖ-нің біріншілік анапластикалық лимфомасы, АЛК-теріс түрі» деген клиникалық диагнозы бар науқасқа микрохирургиялық жолмен ісік алынып тасталғаннан кейін, аурудың сирек кездесетін нұсқасы мен ісіктің орналасуын ескере отырып, операциядан кейінгі материалға патоморфологиялық және иммуногистохимиялық зерттеу жүргізіліп, препараттарды қайта қарау жүзеге асырылды. Емдеу тактикасы ретінде таргеттік препарат – брентуксимаб ведотинді қамтитын біріктірілген ем таңдалды. Ұсынылған клиникалық жағдай АЛК-теріс түріндегі ОЖЖ-нің анапластикалық лимфомасын емдеуде ісіктің биологиялық ерекшеліктері мен науқастың жеке жағдайын ескере отырып, химио-таргеттік біріктірілген терапияны қолданудың әлеуетін көрсетеді.

Қорытынды: Дұрыс ем тактикасын таңдау дәл диагноздың уақытында қойылуына тікелей байланысты, сондықтан диагностика – науқасты жүргізу алгоритміндегі негізгі буын болып табылады. Осыған орай, морфологиялық және иммуногистохимиялық зерттеулер жүргізу аса маңызды. Мұндай науқастардың болжамын жақсарту және өмір сүру көрсеткіштерін арттыру мақсатында соңғы жылдары емдеудің таңдаулы стратегиясы ретінде қарқынды химиотерапиялық схемалар мен заманауи таргеттік препараттарды қамтитын біріктірілген емдеу тәсілдерін әзірлеу және қолдану ұсынылып отыр.

Түйін сөздер: орталық жүйке жүйесінің біріншілік лимфомалары (ОЖЖБЛ), эпидемиология, Т-жасушалық лимфомалар, анапластикалық ірі жасушалы лимфома (АІЖЛ), таргеттік терапия.

Кіріспе: Орталық жүйке жүйесінің біріншілік лимфомасы (ОЖЖБЛ) – ми, ми қабықтары, көз және жұлынды зақымдайтын сирек әрі агрессивті ағымдағы Ходжкиндік емес лимфомалардың (ХЕЛ) бір түрі [1]. ОЖЖБЛ ОЖЖ-нің барлық бастапқы ісіктерінің шамамен 5%-ын және барлық ХЕЛ-дің 1%-ын құрайды. Батыс Еуропа, Солтүстік Америка және Азия елдеріндегі популяциялық зерттеулердің деректері бойынша ОЖЖБЛ сырқаттанушылық деңгейі 100 000 адамға шаққанда 0,3-0,5 құрайды [2]. Қазақстан Республикасындағы ЭРОБ Ақпараттық Жүйесінің деректеріне сәйкес, 2023-2024 жылдары «ОЖЖ лимфомасы» диагнозы морфологиялық түрде 13 адамда расталған.

Гистологиялық тұрғыдан ең жиі кездесетін түрі – диффузды ірі В-жасушалы лимфома (ДІВЖЛ), ал Т-жа-

сушалық лимфома нұсқалары сирек кездеседі - олар ОЖЖ лимфомаларының бар болғаны 2%-ын құрайды. Т-жасушалық лимфомалар ішінде ерекше түрі – анапластикалық Т-жасушалық лимфома (АТЖЛ). Бұл лимфома өз кезегінде анапластикалық лимфома киназа (АЛК) экспрессиясына байланысты екі түрге бөлінеді: АЛК-оң және АЛК-теріс [2,3].

АЛК-оң АТЖЛ жиі кездеседі (70-80% жағдай), ал АЛК-теріс түрі сирек кездеседі және аса агрессивті ағыммен, диагностикасының күрделілігімен және терапиялық мүмкіндіктерінің шектеулілігімен ерекшеленеді [3,4].

Соңғы жылдары АТЖЛ-ды емдеуде химио-таргеттік терапия мен жасушалық технологияларды қоса қамтитын біріктірілген емдеу тәсілдерін қолдану белсенді зерттелу-

де. Осы мақалада бізге АЛК-теріс АТЖЛ диагнозы қойылған науқастың клиникалық жағдайы ұсынылады. Науқасқа микрохирургиялық жолмен ісік сәтті алынған, содан кейін арнайы химио-таргеттік терапия жүргізіліп, нәтижесінде пациент 18 ай бойы тұрақты ремиссияда.

Зерттеудің мақсаты – клиникалық жағдай мен әдеби деректер негізінде ОЖЖ-нің АЛК-теріс анапластикалық ірі жасушалы лимфомасы (АІЖЛ) – Т-жасушалық лимфомамен ауыратын науқаста химио-таргеттік біріктірілген терапияны аутологиялық сүйек кемігінің трансплантациясымен қатар қолданудың тиімділігін көрсету.

Материалдар мен әдістер: Әдеби шолу жүргізу үшін 2010 жылғы қаңтар мен 2024 жылғы қаңтар аралығындағы кезеңді қамтитын PubMed, Web of Science және Scopus электронды деректер базаларында ғылыми әдебиеттерге жүйелендірілген іздеу жүргізілді.

Іздеу келесі кілт сөздер мен медициналық тақырыптық айдарлар (MeSH-терминдер) комбинациясы арқылы жүзеге асырылды: «T cell anaplastic lymphoma», «ALK negative status», сондай-ақ осы терминдердің синонимдері мен туынды сөздері (ағылшын тілінде).

Талдауға келесі қосу критерийлеріне сай келетін жарияланымдар енгізілді: Рецензияланатын ғылыми журналдарда жарық көрген мақалалар; мақаланың толық мәтіні ағылшын тілінде қолжетімді болуы; рандомизацияланған бақылаулы зерттеулер, когорттық зерттеулер, мета-анализдер және жүйелі шолулар мәліметтерін қамтитын мақалалар; жекелеген клиникалық жағдайларды сипаттайтын жарияланымдар. Шығару критерийлері келесі болды: толық емес жарияланымдар (мысалы, конференция тезистері, презентациялар); жетекші дерекқорларда индексацияланбаған немесе импакт-факторы төмен, ғылыми беделі күмәнді журналдардағы мақалалар; Scopus/Web of Science деректеріне сәйкес іздеу кезеңінде тақырыптық орташа деңгейден төмен дәйексөз индексі бар мақалалар.

Алғашқы іздеу нәтижесінде шамамен 20 жарияланым анықталды. Қосу және шығару критерийлерін қолданғаннан кейін, талдауға ең өзекті 16 дереккөз іріктеліп алынды. Мақалаларды таңдау екі зерттеуші тарапынан жүргізілді.

Сондай-ақ мақалада 47 жастағы науқасқа қойылған «АЛК-теріс анапластикалық ірі жасушалы лимфома» диагнозына қатысты клиникалық жағдай мен ауру тарихының деректері сипатталған. Диагностикалық ізденіс барысында келесі зерттеу әдістері қолданылды: позитронды-эмиссиялық томография (ПЭТ), компьютерлік томография (КТ), магниттік-резонанстық томография (МРТ), гистопатологиялық материалға жүргізілген морфологиялық зерттеуге иммуногистохимиялық қайта қарау.

Клиникалық жағдай:

Пациент туралы ақпарат: 47 жастағы ер адам алғаш рет шүйде аймағындағы бас ауруы, жүрек айну, сол жақ қол және аяқ бұлшықетінің әлсіздігіне байланысты «Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институтының» АҚ Сүйек кемігін трансплантациялау және гематология орталығы бөлімшесіне түсті.

Клиникалық мәліметтер: Жағдай бірнеше ай бойы созылып, тексеру кезінде сол жақты гемипарез анықталды.

Диагностика: Бас миының МРТ-сінде контрастпен тексеру кезінде оң жақ төбе-шүйделік бөлігінде 6,5 см көлеміндегі ісік анықталды. Кеуде қуысы, құрсақ және жамбас қуысының КТ қосымша визуализациясы және сүйек кемігінің аспирациясы біріншілік ошақты немесе метастазды анықтамады. Оң жақ төбе аймағында интрапаренхиматозды жұмсақтекті түзіліс анықталды. Шекаралары айқын емес, өлшемі – 6,5×4,7 см, тығыздығы – 40 HU. Ісік айналасында кең перилезионды ісіну мен бүйір қарыншалардың компрессиясы байқалды (1-сурет).



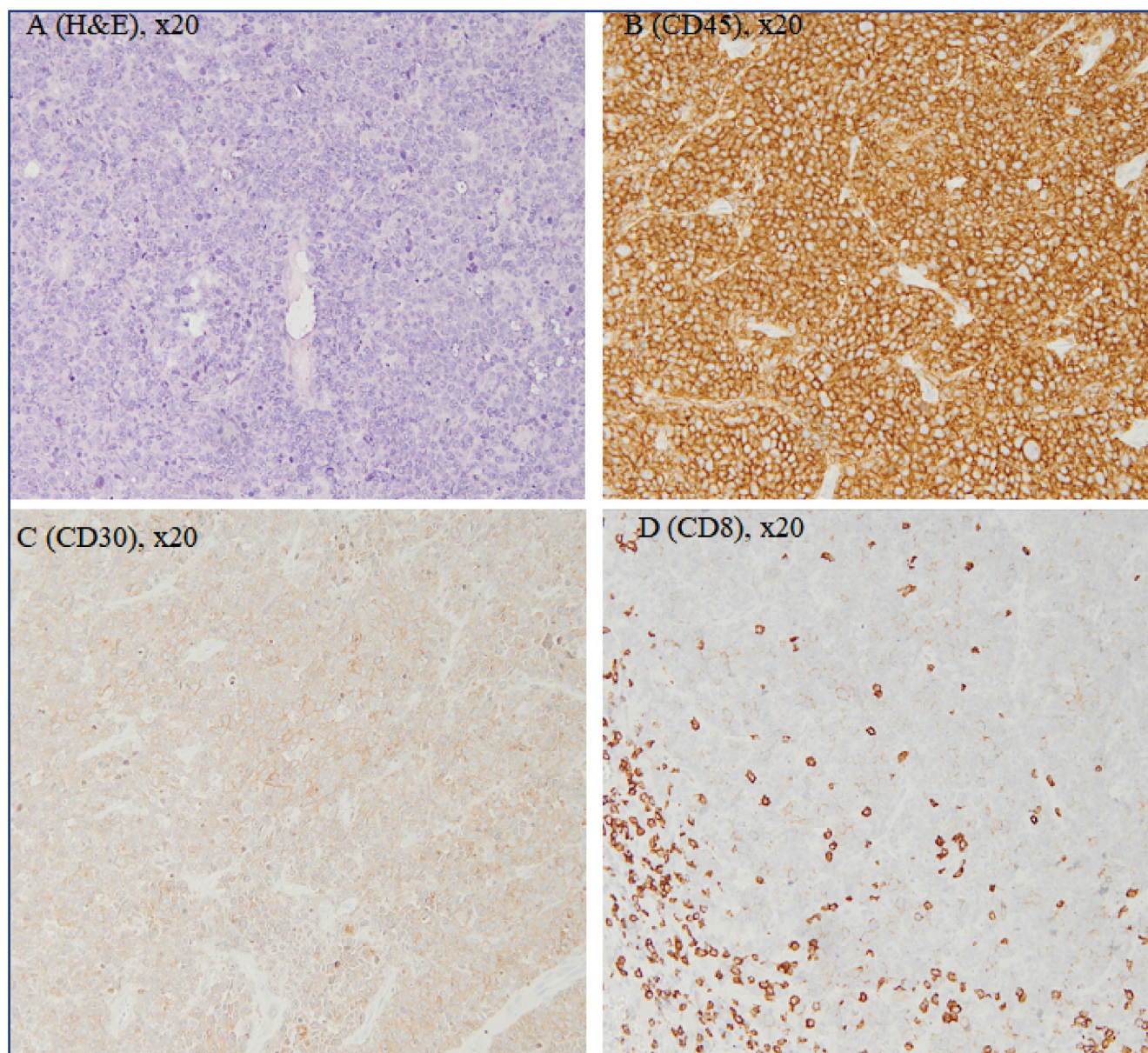
1-сурет - 2023 ж. ақпан айындағы МРТ деректері: оң төбе аймағындағы жұмсақтекті түзіліс, перилезионды ісіну және қарыншалар компрессиясы байқалады

Ісік биоптаттарының гистологиялық зерттеу барысында мидағы тіндердің ісікке тән ірі, гиперхромды, овоидты және бұршақтәрізді ядролары бар атипиялық

жасушалармен диффузды инфильтрациясы анықталды. Дифференциалды диагностикада герминогенді ісіктер мен әртүрлі ірі жасушалы лимфомалар қарастырылды.

Иммуногистохимиялық зерттеу кезінде ісік жасушалары CD45, CD30 және CD8 маркерлеріне оң нәтиже, ал

АЛК маркеріне теріс нәтиже берді. Осы нәтижелер негізінде АЛК-теріс АІЖТЛ диагнозы нақтыланды (2-сурет).



2-сурет - (А) Ірі атипиялық лимфоидты жасушалардың диффузды пролиферациясы. Интенсивті диффузды CD45 (В), CD30 (С) оң және CD8 (D) бойынша әлсіз оң иммундық боялу

ПЭТ-КТ бойынша фтордезоксиглюкоза F18 жинақталуы тек ми аймағында тіркелді, басқа ошақтар болмады. Жұлын сұйықтығында ісік жасушалары табылмады.

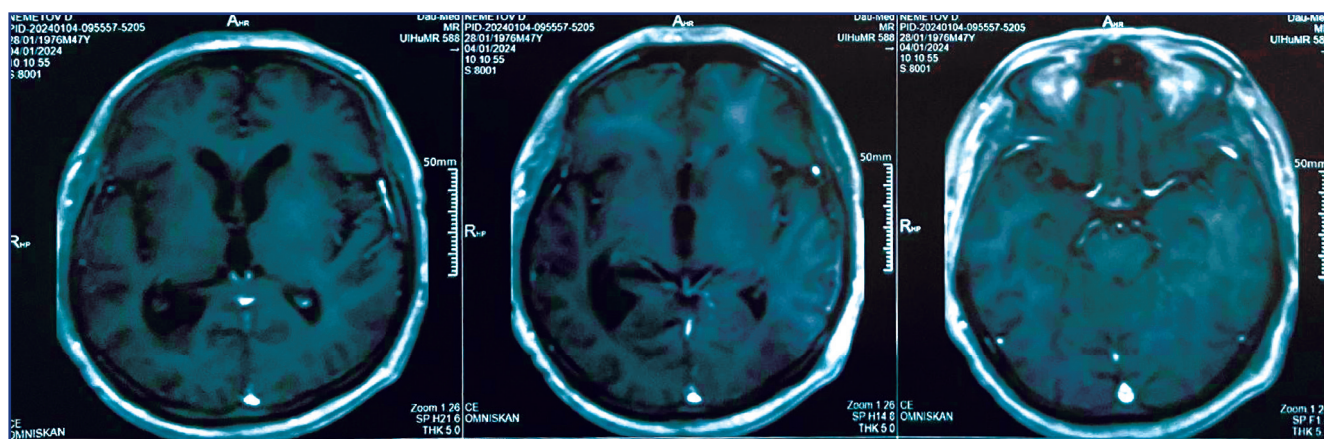
Дифференциалды диагноз глиобластома, солидті ісік метастаздары, бас миының лимфомасымен жасалынады.

Емдеу: Ісік 2 айдан кейін микрохирургиялық жолмен толық алынып, патоморфологиялық зерттеу нәтижесінде АЛК-теріс анапластикалық ірі жасушалы Т-жасушалы лимфома (АІЖТЛ) диагнозы қойылды. Нейронавигация көмегімен оң жақ төбе-шүйде бөлігінің ісігі микрохирургиялық жолмен алынды. Науқасқа АЛК-теріс АІЖТЛ диагнозы, маркер экспрессиясы және жағдайына байланысты Bre-HyperCVAD протоколы бойынша ем тағайындалды (1,3,5,7 цикл: брентуксимаб ведотин (1,8 мг/кг), циклофосфамид (2×300 мг/м²), винкристин (2 мг), доксорубицин (50 мг/м²); 2,4,6,8 цикл: брентуксимаб ведотин (1,8 мг/кг), метотрексат (1 г/м²), цитарабин (2 г/м²).

Барлығы 8 цикл химио-таргеттік терапия және трео-сульфанмен кондицияланған режимде аутологиялық гемопоэздік бағаналы жасуша трансплантациясы (аутоГБЖТ) өткізілді.

Химиотерапия кезінде 1-2 дәрежелі жанама әсерлер тіркелді: жеңіл анемия және жеңіл тромбоцитопения. Қолдау препараттары: дексаметазон, лейковорин. 4 курс Bre-HyperCVAD протоколынан кейін толық ремиссия байқалып, 5×10^6 /кг мөлшерінде бағаналы жасушалар жиналды. 1-3 күндері 16 г/м² дозада трео-сульфан режимінде кондиционирлеу жасалынып, 07.04.2024 (0-күн) аутоГБЖТ орындалды. Нейтрофилдердің қалпына келуі 14-күні тіркелді.

Нәтижелер: Комбинацияланған ем аяқталғаннан кейін Bre-Hyper CVAD (8 блок) сызбасы бойынша химио-таргеттік терапия және одан кейінгі аутоГБЖТ-дан соң 12 ай өткенде жүргізілген бас миының бақылау МРТ зерттеуі аурудың қайталану белгілерін көрсеткен жоқ (3-сурет).



3-сурет. - Кистозды түзіліс (1,5 x 4,5 см). Мидың ақ затында көптеген вазогенді ошақтар анықталды. Оң жақты гайморит. (2025 жыл, сәуір)

1-кесте – АЛК-теріс анапластикалық ірі Т-жасушалы лимфомасының клиникалық жағдайының хронологиясы

Күні	Оқиға
2023 ж. қаңтар	Аурудың дебюті: шүйде тұсындағы қатты бас аурулары. Науқас неврологқа жүгініп, уақытша әсері бар амбулаториялық ем алды.
2023 ж. ақпан	Симптомдардың күшеюі: бас ауруы, қос көру, сол жақ қол-аяқтағы әлсіздік. МРТ нәтижесі бойынша: оң жақ төбе-шүйде бөлігінде көлемді түзіліс анықталды.
2023 ж. сәуір	12.04 – Ота жасалды: оң жақ төбе-шүйде бөлігінің краниотомиясы. Нейронавигация көмегімен ісік микрохирургиялық жолмен алынды. 15.04 – Патоморфологиялық зерттеу: ИГХ арқылы зерттеу нәтижесі бойынша морфология және иммундық фенотип ХЕЛ-ға (Ходжкіндік емес лимфомаға) сәйкес келді. CD45 – диффузды оң реакция, CD20 – сирек В-лимфоциттерде оң, CD79a – В-лимфоциттерде оң, CD3 – Т-лимфоциттерде оң, CD99 – теріс, FLI1 – ошақтық оң, panceratin (AE1/AE3) – теріс, CD138 – сирек плазмоциттерде оң реакция.
2023 ж. мамыр	03.05 – ҚазОЖРФЗИ-де ИГХ қайта қаралды: CD20, PanCK, PAX5, CD3, CD138, АЛК, CD15, CD4, Granzim B, CD5, CD79a – теріс; MUM1, CD45, CD30, CD8, p63 – оң. Қорытынды: ісік морфологиясы және иммунофенотипі АЛК-теріс анапластикалық ірі жасушалы лимфомаға сәйкес келеді. 25.05 – Бас миының МРТ-сі (контрастпен): оң жақ маңдай-төбе бөлігінде және сол жақ маңдай бөлігінде гиперваскулярлы түзілістер, ісіну және бас миының құрылымдарының ығысуы байқалды.
2023 ж. маусым	11.06 – ҚазОЖРФЗИ-де МДТ қорытындысы: Bre-HyperCVAD бойынша ем ұсынылды, пациент 1-блоқты қабылдады.
2023 ж. шілде	09.07 – Bre-HyperCVAD бойынша 2-блок
2023 ж. тамыз	06.08 – Bre-HyperCVAD бойынша 3-блок
2023 ж. қыркүйек	11.09 – Бағаналы жасушаларды мобилизациялау (5 миллион жасуша жиналды)
2023 ж. қазан	15.10 – Bre-HyperCVAD бойынша 4-блок
2023 ж. қараша	25.11 – Bre-HyperCVAD бойынша 5-блок
2023 ж. желтоқсан	25.12 – Bre-HyperCVAD бойынша 6-блок
2024 ж. қаңтар	18.01 – Bre-HyperCVAD бойынша 7-блок
2024 ж. ақпан	20.02 – Bre-HyperCVAD бойынша 8-блок
2024 ж. наурыз-сәуір	09.03 – Трансплантация алдындағы дайындық басталды: 1-3 күндері RIC-треосульфан 16 мг/м ² кондиционерлеу режимі. 24.03 – Пациентке аутологиялық гемопоэздік бағаналы жасуша трансплантациясы (аутоГБЖТ) жүргізілді (0-күн) 07.04 – Нейтрофилдердің қалпына келуі Д+14 күні тіркелді
2025 ж. сәуір	Бас миының МРТ-сы: рецидив белгілері анықталған жоқ

Талқылау: Әдеби деректерге сәйкес, қазіргі уақытта әлем бойынша ОЖЖ-нің АЛК-теріс АІЖЛ 20-дан аз расталған жағдайы тіркелген, негізінен 40 жастан асқан, көбіне ер адамдар арасында кездеседі [5,6]. Ауру спецификалық емес белгілермен көрініс береді: бас ауруы, афазия, әлсіздік, сананың шатасуы. Бас миының МРТ-зерттеуінде жиі солитарлы немесе мультифокалды түзілістер анықталады [7,8]. Морфологиялық тұрғыдан бұл лимфома ірі, атипиялық жасушалармен сипатталады, олардың ядросы «таға тәрізді» пішінде болады және CD30 экспрессиясын көрсетеді. Иммуногистохимиялық зерттеу нәтижесінде Т-жасушалы маркерлер (CD4, CD43, гранзим В) анықталады, ал АЛК экспрессиясы болмайды. Кейбір науқастарда генетикалық зерттеу кезінде TP53 генінің делециялары, күрделі кариотиптер және DUSP22 қайта құрылымдануы (соның ішінде DUSP22-IRF4) анықталған, бұл аурудың болжамына ықпал етуі мүмкін [9–13].

ОЖЖБЛ емдеуде стандартты тәсіл ретінде ритуксимабты жоғары дозалы метотрексат және цитарабинмен біріктіріп қолдану қарастырылады. Консолидация кезеңінде миелоаблативті немесе миелоаблативті емес режимде аутологиялық сүйек кемігін трансплантациялау жүргізіледі, бұл емдеудің тиімділігін арттырып, ұзақ мерзімді ремиссияға жетуге мүмкіндік береді [14]. Бұрын консолидациялық кезеңде бас миына сәулелік терапия, сондай-ақ ісік ошағына бағытталған қосымша (boost) сәулелендіру қолданылған болатын [15]. ОЖЖБЛ-дің сирек кездесетін түрі мен оның агрессивті ағымын ескере отырып, бұл науқастар тобын емдеудің тиімді тәсілдерін іздеу - өзекті мәселе болып табылады [16]. Брентуксимаб ведотиннің (БВ) гематоэнцефалдық бөгетті (ГЭБ) өте алатындығы дәлелденбегенімен, жүйелі лимфоманың ОЖЖ-ге таралуы нәтижесінде ГЭБ бұзылған жағдайда оның өтуі теориялық тұрғыда мүмкін [17, 18].

Әдеби деректерге сәйкес, жүйелі Т-жасушалы лимфомаларды емдеуде БВ-ді қолдану тиімді болып табылады. Алайда оның ОЖЖБЛ жағдайларында қолданылуы шектеулі және тек бірнеше клиникалық жағдайларда ғана сипатталған. БВ-ді жоғары дозалы метотрексатпен немесе HyperCVAD (винкристиннің орнына БВ енгізілген модификацияланған HyperCVAD) режимімен біріктіру сияқты комбинацияланған тәсілдер рефрактерлі АІЖТЛ-сы және ОЖЖ зақымдануы бар екі науқаста, сондай-ақ CD30-оң ДІВЖЛ бар бір пациентте сәтті қолданылған [19-20].

Mitsunobu Takeda және әріптестері 11 жастағы балада АЛК-теріс АІЖЛ педиатриялық жағдайын сипаттаған. Балада ОЖЖ-нің екіншілік зақымдануы анықталған, және оған индукциялық кезеңде БВ мен жоғары дозалы метотрексаттан тұратын интенсивті химио-таргеттік терапия бірінен соң бірі кезектесіп енгізілген [20].

2016 жылы Wilfred Delacruz және әріптестері екі клиникалық жағдайды жариялады. Бірінші клиникалық жағдай - бас сүйек нервтері зақымданған IV сатыдағы АІЖЛ бар пациент. Бұл науқаста бірінші желідегі CHOP (циклофосфамид, винкристин, доксорубин, преднизолон) режимімен және екінші желідегі HyperCVAD режимімен емдеу кезінде аурудың үдеуі байқалған. Алайда винкристиннің орнына БВ қолданылғаннан кейін (HyperCVAD режимі) оң жауап алынған. Екінші пациент - лептоменингеальді қабық зақымданған IV сатыдағы ДІВЖЛ бар ер адам. Ауру R-CHOP режиміндегі бірінші желідегі ем кезінде және R-DHAP (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, цисплатин) режиміндегі екінші желідегі емдеуде үдей түскен. Бірақ БВ-ді топотеканмен біріктіру айтарлықтай оң нәтиже берген [19].

Гистологиялық түрі мен АЛК-позитивтілігін анықтаумен қатар, лимфома кезінде CD30 экспрессиясының маңыздылығын зерттеу маңызды терапиялық мүмкіндіктердің дамуына алып келді. Қазіргі уақытта БВ-ді химиотерапия немесе иммунотерапия сияқты басқа агенттермен біріктіріп қолдану арқылы неғұрлым тиімді емдеу сызбаларын әзірлеуге бағытталған көптеген клиникалық зерттеулер жүргізілуде. Сонымен қатар, CD30-позитивті жасушаларды нысанаға алуға бағытталған әртүрлі тәсілдер қолданылуда. Оларға биспецификалық антиденелерді пайдалану және химерлі антигендік рецепторлары (CAR) бар Т-жасушалармен терапия жүргізу жатады [21].

Қорытынды: ОЖЖБЛ-ды емдеу онкогематологтар үшін күрделі таңдау болып табылады. Емдеу тактикасын таңдау ісіктің орналасуына, морфологиялық құрылымына, перифокальды ісінудің болуына, генетикалық ауытқулардың бар-жоғына, иммунфенотипіне және жиі жағдайда науқастың қатар жүретін ауруларын ескере отырып жүргізіледі. Т-жасушалы ОЖЖБЛ, атап айтқанда АЛК-теріс АІЖЛ сирек кездесетін ауру болып табылады және оны емдеу тәсілдері шектеулі. Дегенмен, қазіргі таңда АЛК-теріс АІЖЛ емдеудің жаңа стратегияларын, соның ішінде бар емдеу сызбаларын модификациялау бағытында белсенді зерттеулер жүргізілуде. Бұл клиникалық жағдайда біз БВ-мен химио-таргеттік терапияны аутоГБЖТ-ды қамтитын кешенді тәсілмен біріктіріп қолданудың тиімділігін көрсеттік. Соған қарамастан, АІЖЛ емдеудің жаңа, болашағы бар әдістерінің дамуына қарамастан, бұл науқастардың болжамы қолайсыз болып қала береді. Осыған байланысты аурудың патологиялық механизмдерін зерттеу, бұл сирек кездесетін ауруға шалдыққан науқастардың деректерін жинау, ауру

ағымын бақылау және нәтижелерін талдау - сәтті емдеу стратегияларын қалыптастыруға және бар терапиялық мүмкіндіктерді кеңінен пайдалануға жол ашып, бұл топтағы науқастардың өмір сүру ұзақтығын арттыруға мүмкіндік береді.

Әдебиеттер тізімі:

- Schaff L.R., Grommes C. Primary central nervous system lymphoma // *Blood*. – 2022. – Vol. 140, No. 9. – P. 971–979. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008377>
- Rachdi A., Hernandez-Tost H., Herzi D., Morales-Martinez A., Hernández-Verdin I., Houillier C., Alentorn A., Hoang-Xuan K. Recent advances in the diagnosis and the treatment of primary CNS lymphoma // *Revue Neurologique*. – 2023. – Vol. 179, No. 5. – P. 481–489. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2023.03.012>
- Yuan C., Duan H., Wang Y., Zhang J., Ou J., Wang W., Zhang M. Primary central nervous system APLK-negative anaplastic large cell lymphoma: a case report and literature review // *Ann Palliat Med*. – 2022. – Vol. 11, No. 4. – P. 1554–1560. <https://doi.org/10.21037/apm-21-557>
- Zhang Y., Fekrmandi F., Qiu J. Primary Central Nervous System APLK-Negative Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Case Report and Literature Review // *Am J Med Case Rep*. – 2022. – Vol. 10, No. 3. – P. 77–83. <https://doi.org/10.12691/ajmcr-10-3-9>
- Lannon M., Lu J.Q., Chum M., Wang B. APLK-negative CNS anaplastic large cell lymphoma: case report and review of literature // *Br J Neurosurg*. – 2020. – Vol. 37, No. 5. – P. 1245–1250. <https://doi.org/10.1080/02688697.2020.1839630>
- Brady A.L., Fuller C.E., Patel S., Hall W., Banki K., Ghimire K.B. Primary CNS APLK-negative anaplastic large cell lymphoma: A case report and review of the literature // *Radiol Case Rep*. – 2023. – Vol. 19, No. 1. – P. 393–399. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2023.09.095>
- Mohamed R., Howell D., Cheng H.P. Primary Central Nervous System APLK-negative Anaplastic T-Cell Lymphoma is a Challenging and Uncommon Diagnosis // *Am J Clin Pathol*. – 2023. – Vol. 160, No. 1. – P. S74–S75. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqad150.166>
- Li L., Baisre A., Nimchinsky E.A., Liu J.K. Primary Central Nervous System APLK-negative Anaplastic Large Cell Lymphoma, with TP53 Deletion // *Am J Clin Pathol*. – 2023. – Vol. 160, No. 1. – P. S69–S70. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqad150.154>
- Magaki S.D., Satyadev R., Chen Z., Yung K., Vinters H., Kinney M., Said J. Central nervous system APLK-negative anaplastic large cell lymphoma with IRF4/DUSP22 rearrangement // *Brain Tumor Pathol*. – 2021. – Vol. 39, No. 1. – P. 25–34. <https://doi.org/10.1007/s10014-021-00415-0>
- Hirano Y., Miyawaki S., Tanaka S., Taoka K., Teranishi Y., Takami H., Takayanagi Sh., Kurokawa M., Saito N. Clinical Features and Prognostic Factors for Primary Anaplastic Large Cell Lymphoma of the Central Nervous System: A Systematic Review // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13, No. 17. – P. 4358. <https://doi.org/10.3390/cancers13174358>
- Morrow W.P., Milligan N.S., Ohgami R., Young K.H., Wang B., Vega F., Marques-Piubelli M.L., Feldman A.L., Slack G.W., Savage K.J., Zhao X., Rubenstein J.L., Hsi E.D. Clinicopathologic features of primary central nervous system anaplastic large cell lymphoma: a multicenter study identifies age and APLK status as prognostic factors // *J Hematopathol*. – 2024. – Vol. 17, No. 4. – P. 215–222. <https://doi.org/10.1007/s12308-024-00612-8>
- Nomura M., Narita Y., Miyakita Y., Ohno M., Fukushima S., Maruyama T., Muragaki Y., Shibui S. Clinical presentation of anaplastic large-cell lymphoma in the central nervous system // *Mol Clin Oncol*. – 2013. – Vol. 1, No. 4. – P. 655–660. <https://doi.org/10.3892/mco.2013.110>
- Lewis N.E., Zhou T., Dogan A. Biology and genetics of extranodal mature T-cell and NK-cell lymphomas and lymphoproliferative disorders // *Haematologica*. – 2023. – Vol. 108, No. 12. – P. 3261–3277. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.282718>
- Tringale K.R., Scordo M., Yahalom J., White C., Zhang Z., Schefflein J., Cederquist G., Schaff L.R., DeAngelis L., Imber B.S., Grommes C. Evolving consolidation patterns and outcomes for a large cohort of patients with primary CNS lymphoma // *Blood Adv*. – 2024. – Vol. 8, No. 24. – P. 6195–6206. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013780>
- Gurusamy V.M., Divakar S.R., Chandramouli S.H., Kunheri B., Al-Abdulla H.H., Shaikh G., Apsani R.C., Poolakundani M.R., Caparrotti P., Hammoud R.W., Al-Hammadi N. The role of radiotherapy in newly diagnosed primary CNS lymphoma: A descriptive review and a pragmatic approach to clinical practice // *Clin Transl Radiat Oncol*. – 2022. – Vol. 39. – P. 2405. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2022.12.002>
- Schaff L.R., Grommes C. Primary central nervous system lymphoma // *Blood*. – 2022. – Vol. 140, No. 9. – P. 971–979. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008377>

17. Abid M.B., Wang S., Loi H.Y., Poon L.M. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma with CNS involvement needs more than just brentuximab vedotin // *Ann Hematol.* – 2016. – Vol. 95, No. 10. – P. 1725–1726. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2746-3>

18. Li Y., Zeng R., Xia C., Li Y., He Y., Wang C., Zhou H. Brentuximab Vedotin-Based Treatment in Patients with CD30-Positive Lymphoma: A Retrospective Analysis // *Blood.* – 2024. – Vol. 144, No. 1. – P. 6465. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-204718>

19. Delacruz W., Setlik R., Hassantoufighi A., Daya S., Cooper S., Selby D., Brown A. Novel brentuximab vedotin combination therapies show promising activity in highly refractory CD30+ non-Hodgkin

lymphoma: A case series and review of the literature // *Case Rep Oncol Med.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 1–7. <https://doi.org/10.1155/2016/2596423>

20. Mitsunobu T., Nishikawa T., Kusuda M., Nakagawa S., Kodama Y., Okamoto Y., Kawano Y. Brentuximab vedotin and high-dose methotrexate administered alternately for refractory anaplastic large cell lymphoma with central nervous system disease // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2019. – Vol. 42, No. 6. – P. e456–e458. <https://doi.org/10.1097/mph.0000000000001550>

21. Pierce J.M.R., Mehta A. Diagnostic, prognostic and therapeutic role of CD30 in lymphoma // *Expert Rev Hematol.* – 2016. – Vol. 10, No. 1. – P. 29–37. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1270202>

АННОТАЦИЯ

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ: ДЕМОНСТРАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

А.С. Джазылтаева², С.Т.Габбасова¹, З.Д. Душимова³, Р.М. Рамазанова²,
Э.Б. Сатбаева⁴, И.Л. Поляцкин⁴, А.И. Шалабай¹, Н.Е. Жиппаргалы²

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

²НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

³НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан;

⁴КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан

Актуальность: Первичные лимфомы центральной нервной системы (ПЦНС) являются редким видом лимфом, встречаются в 2% от всех лимфом ЦНС и являются прогностически неблагоприятными. Согласно данным Информационной Системы ЭРОБ в Республике Казахстан, в 2023-2024 годах диагноз «лимфома ЦНС» был морфологически подтвержден у 13 человек. Среди первичных лимфом центральной нервной системы, ALK-негативная анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) является высокозлокачественной опухолью с агрессивным характером течения. Вопросы лечения таких пациентов остаются нерешенными, что требует расширения доказательной базы и большего количества клинических наблюдений.

Цель исследования – на примере клинического случая и литературных данных показать эффективность применения химио-таргетной комбинированной терапии в сочетании с аутологичной трансплантацией костного мозга у пациента с Т-клеточной лимфомой (АККЛ ЦНС).

Методы: В статье описан литературный обзор и клинический случай пациента с Т-клеточной лимфомой ЦНС. Представлены данные исследований: компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, магнито-резонансная томография головного мозга, а также патоморфологическое исследование с иммуногистохимическим исследованием послеоперационного материала. Описана динамика заболевания, ответ на лечение.

Результаты: Пациент с направительным клиническим диагнозом «Первичная анапластическая лимфома ЦНС, ALK-негативный подтип», после микрохирургического удаления опухоли. Учитывая редкий вариант заболевания, локализацию образования, был проведен патоморфологический пересмотр препаратов с иммуногистохимическим исследованием послеоперационного материала и выбрана тактика терапии с включением таргетного препарата брентуксимаб ведотин. Представленный случай показывает потенциал применения комбинированной химиотаргетной терапии в лечении АККЛ ЦНС с учётом биологических особенностей опухоли и индивидуальных особенностей пациента.

Заключение: Выбор верной тактики лечения зависит от своевременно установленного точного диагноза, что делает диагностику ключевым звеном в алгоритме ведения пациента, в связи с чем необходимо проведение морфологического, иммуногистохимического исследования. С целью улучшения прогноза и показателей выживаемости таких пациентов, в последние годы стратегией выбора является разработка и применение комбинированных лечебных подходов, включающих как интенсивные химиотерапевтические схемы, так и современные таргетные препараты.

Ключевые слова: лимфома центральной нервной системы (ЦНС), эпидемиология, Т-клеточные лимфомы, анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ), таргетная терапия.

ABSTRACT

A MODERN APPROACH TO T-CELL LYMPHOMA TREATMENT: DEMONSTRATING A THERAPEUTIC STRATEGY (A CLINICAL CASE)

A.S. Jazylytayeva², S.T. Gabbasova¹, Z.D. Dushimova³, R.M. Ramazanova²,
E.B. Satbaeva⁴, I.L. Polyatskin⁴, A.I. Shalabay¹, N.E. Zhappargaly²

¹Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁴Almaty Oncology Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Primary central nervous system (PCCNS) lymphomas are a rare type of lymphoma, accounting for 2% of all CNS lymphomas, and are associated with a poor prognosis. According to data from the Republic of Kazakhstan EROB Information System, in 2023-2024, the «CNS lymphoma» diagnosis was morphologically confirmed in 13 individuals. Among primary CNS lymphomas, the ALK-negative subtype of anaplastic large-cell T-cell lymphoma is a highly malignant tumor with an aggressive clinical course. Treatment of such patients remains challenging, requiring an expanded evidence base and more clinical case reports.

The study aimed to demonstrate the effectiveness of combined chemo-targeted therapy with autologous bone marrow transplantation in a patient with ALK-negative anaplastic large cell CNS lymphoma (a T-cell lymphoma subtype) through a clinical case and literature review.

Methods: This article presents a literature review and a clinical case of a patient with T-cell lymphoma of the central nervous system. Diagnostic assessments included computed tomography (CT), positron emission tomography (PET), magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, as well as histopathological and immunohistochemical examination of postoperative tissue samples. The disease course and response to treatment are described.

Results: A patient with a provisional clinical diagnosis of «Primary anaplastic CNS lymphoma, ALK-negative subtype» underwent microsurgical tumor resection. Given the rare nature and localization of the tumor, a histopathological re-evaluation with immunohistochemical analysis of the postoperative specimen was performed. A therapeutic strategy was selected, including using the targeted agent brentuximab vedotin. This case illustrates the potential of combined chemo-targeted therapy in treating ALK-negative anaplastic CNS lymphoma, taking into account the tumor's biological characteristics and the patient's individual features.

Conclusion: The correct choice of treatment strategy depends on timely and accurate diagnosis, making diagnostic workup - including morphological and immunohistochemical evaluation - a key step in patient management. In recent years, the strategy of choice for improving prognosis and survival in such patients has been developing and implementing combined therapeutic approaches, incorporating both intensive chemotherapy regimens and modern targeted therapies.

Keywords: central nervous system (CNS) lymphoma, epidemiology, T-cell lymphomas, anaplastic large cell lymphoma (ALCL), targeted therapy.

Зерттеудің ашықтығы: Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.

Қаржыландыру: Авторлар қаржыландырудың жоқтығын мәлімдейді.

Авторлардың үлесі: тұжырымдамаға қосқан үлесі – Габбасова С.Т., Рамазанова Р.М.; ғылыми дизайн – Душимова З.Д.; мәлімделген ғылыми зерттеулерді орындау – Сатбаева Э.Б., Шалабай А.И.; мәлімделген ғылыми зерттеулердің интерпретациясы – Поляцкин И.П., Жаппарғалы Н.Е.; ғылыми мақала жасау – Джазылтаева А.С.

Авторлар деректері:

Джазылтаева А.С. – гематолог-дәрігер, «Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +77078114908, e-mail: jazyltayevaakmaral@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3403-9125;

Габбасова С.Т. – MD, дәрігер-гематолог, «Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ бөлімшесінің меңгерушісі, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +77016062874, e-mail: saule_gabbasova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5644-2308;

Душимова З.Д. – м.ғ.к., жоғары Медицина мектебі директорының ғылыми-инновациялық қызмет жөніндегі орынбасары, «Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті» КЕАҚ іргелі медицина кафедрасының доценті. «Кардиология және ішкі аурулар ФЗИ» АҚ орфандық патология орталығының басшысы, Алматы, Қазақстан Республикасы, e-mail: dushimova.zaure@kaznu.edu.kz, ORCID: 0000-0003-0791-4246;

Рамазанова Р.М. – медицина ғылымдарының докторы, «С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ ішкі аурулар кафедрасының профессоры, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +77017135332, e-mail: raigul.06@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6860-1046;

Сатбаева Э.Б. – дәрігер-патоморфолог, ШЖҚ «Алматы онкология орталығы» КМК бөлімшесінің меңгерушісі, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +77078083810, e-mail: somaka@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1456-0047;

Поляцкин И.П. – ШЖҚ «Алматы онкология орталығы» КМК жоғары санатты Патоморфолог дәрігері, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +79095882578, e-mail: iliapol94@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5994-7747;

Шалабай А.И. – гематолог-дәрігер, «Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел.: +77077890686, e-mail: aidana.shalabay@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5117-5797;

Жаппарғалы Н.Е. (хат-жазушы автор) – «С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ 1-жыл резидент-дәрігер гематолог, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +77478326008, e-mail: zhnurken@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7307-660X.

Хат-хабарларға арналған мекен-жай: Н.Е. Жаппарғалы, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Төле би көш. 94, Алматы 050012, Қазақстан Республикасы.