

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ PDL-1 ПРИ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ: КОРРЕЛЯЦИЯ С КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОГНОСТИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

А.С. ДЖАЗЫЛТАЕВА¹, С.Т. ГАББАСОВА², З.Д. ДУШИМОВА³, Э.Б. САТБАЕВА⁴,
Р.М. РАМАЗАНОВА¹, Г.А. САГИНДЫКОВ⁵, К.С. ДИСАЕНКО⁶

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

²АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

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

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

⁵РГП на ГКП «Городская многопрофильная больница с онкологическим центром», Шымкент, Республика Казахстан;

⁶КГП «Костанайская городская онкологическая многопрофильная больница», Костанай, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Т-клеточные лимфомы являются редким, агрессивным видом неходжкинских лимфом. Терапия Т-клеточных лимфом остается вызовом для онкологов. В последние годы в лечении онкологических заболеваний большое развитие получила иммунная терапия. Экспрессия PDL-1 коррелирует с неблагоприятным прогнозом при многих онкологических заболеваниях, в связи с этим, исследование прогностического значения уровня PDL-1 при неходжкинских лимфомах является актуальным.

Цель исследования – определить уровень экспрессии PDL-1 при Т-клеточных лимфомах, на основании анализа TPS и CPS, провести анализ корреляции уровня экспрессии с клинико-патологическими признаками и исходами лечения пациентов.

Методы: Было проведено ретроспективное исследование патоморфологического материала первичных пациентов с Т-клеточными лимфомами, в период с 2015 по 2020 год. Экспрессия PDL-1 определялась с помощью модифицированного комбинированного положительного балла (CPS) и индекса доли опухоли (TPS). Был проведен сбор клинических, лабораторно-инструментальных данных, результата терапии пациентов, включенных в исследование.

Результаты: В исследование было включено 40 пациентов, средний возраст пациентов составил 48 лет (от 18 до 76 лет). 55% пациентов мужчины, женщин составило 45%. В 60% случаев пациенты были младше 60 лет. Все пациенты получали терапию по схеме CHOP (циклофосфамид 750 мг/м² 1 день, доксорубицин 50 мг/м² 1 день, винкристин 1,3 мг/м² 1 день, и преднизолон 60 мг/м² 1-5 дней). У 12 пациентов была достигнута полная ремиссия, у 19 пациентов – прогрессирование заболевания, 6 пациентов умерли от прогрессирования заболевания. Гиперэкспрессия PDL-1 была обнаружена у 37 пациентов. Определена статистическая корреляция экспрессии PDL-1 с поздней стадией заболевания ($p=0,001$), высоким индексом IPI ($p=0,001$), высокой частотой рецидивов ($p=0,001$), и высоким уровнем сывороточной ЛДГ ($p=0,001$). Экспрессия PDL-1 являлась прогностическим фактором влияющим на исход терапии и прогноз.

Заключение: Определено повышенная экспрессия PDL-1 значима в прогнозе заболевания и низким ответом на стандартную терапию. Комбинация двух видов исследования CPS и TPS эффективнее выявляет экспрессию PDL-1, что является более оптимальным с учетом биологии опухолевого процесса. Иммунная терапия является многообещающей терапевтической опцией.

Ключевые слова: эпидемиология, Т-клеточные лимфомы, иммунная терапия, экспрессия PDL-1.

Введение: Неходжкинские лимфомы (НХЛ) занимают шестое место у мужчин и пятое место у женщин в мире среди всех онкологических заболеваний, и которые включают В- и Т-клеточные варианты заболевания [1]. Т-клеточные лимфомы являются редким, агрессивным видом НХЛ, среди которых чаще встречаются периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ), ALK позитивные, ALK негативные виды заболевания, синдром Сезари, грибовидный микоз, Т/NK назальный тип и другие [2]. При всех вариантах Т-клеточных лимфом, кроме синдрома Сезари и грибовидного микоза используется стадирование по классификации Ann-Arbor и международному прогностическому индексу (IPI), что определяет прогноз заболевания [3, 4].

В отличие от В-клеточных лимфом, для лечения которых используются различные виды терапии, лечение Т-клеточных лимфом остается вызовом для онкологов

[5, 6]. Несмотря на схожие опции терапии и стратегию лечения Т-клеточных лимфом, прогноз (исход) заболевания различается в зависимости от гистологического типа заболевания, молекулярных подвариантов и клинического состояния пациента. В связи с этим, выявление новых биомаркеров, позволит расширить терапевтические опции и определить прогноз заболевания.

В последние годы в лечении многих онкологических заболеваний большое развитие получила иммунная терапия, направленная на блокаду иммунных контрольных точек [7]. Иммунная коррекция опухолей происходит при помощи PD-1, PDL-1, PDL-2 лигандов в три этапа: иммунный надзор, иммунный гомеостаз и ускользание от иммунного воздействия [8].

PDL-1 является лигандом, который высоко экспрессируется как на злокачественных клетках ряда солидных опухолей, так и на Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах,

антигенпрезентирующих клетках (АПК) и дополнительно активируется при их активации [9]. PD-L2 экспрессируют сравнительно меньше типов клеток, по сравнению с PD-L1 и в основном на АПК [10-11].

По данным некоторых исследователей экспрессия PD-L1 коррелировала с неблагоприятным прогнозом, в связи с этим, прогностическое значение экспрессии PD-L1 при НХЛ является актуальным [12]. На данный момент не существует стандарта интерпретации экспрессии PDL-1 при НХЛ, что существенно затрудняет анализ [13].

В данном исследовании мы оценили уровень экспрессии PD-L1 при Т-клеточных лимфомах с помощью модификации двух вариантов анализа уровня экспрессии: Combined proportional Score (CPS) – показатель экспрессии PDL-1 как на опухолевых клетках, так и иммунных клетках микроокружения опухоли и tumor proportional score (TPS) – индекса экспрессии PDL-1 на клетках опухоли, а так же сопоставили результаты иммуногистохимического исследования экспрессии PDL-1 с другими клинико-патологическими признаками и исходами лечения пациентов.

Цель исследования – определить уровень экспрессии PDL-1 при Т-клеточных лимфомах, используя TPS и CPS, провести анализ корреляции уровня экспрессии с клинико-патологическими признаками и исходами лечения пациентов.

Материалы и методы: Было проведено ретроспективное исследование гистологического материала пациентов с Т-клеточными лимфомами за период 2015-

2020 года. В исследование было включено 40 пациентов. У всех пациентов был диагностирован вариант Т-клеточной лимфомы, выполнена эксцизионная биопсия. Были проанализированы медицинские истории болезни пациентов на предмет клинико-лабораторных данных, результатов терапии. Результаты лечения были разделены в соответствии с классификацией Lugano [14].

Случаи были классифицированы в зависимости от варианта Т-клеточных лимфом в соответствии с классификацией ВОЗ гемопоэтических и лимфоидных опухолей 2022 года [15]. Иммуногистохимическое окрашивание на PD-L1 проводилось с использованием поликлональных антител к PD-L1 – Biospес в соответствии с инструкциями производителя с соответствующими положительными и отрицательными контролями.

Анализ PDL-1 при Т-клеточных лимфомах является сложным, так как экспрессия PDL-1 определяется и на опухолевом микроокружении. Экспрессию PD-L1 определяли с помощью двух методов исследования: модифицированного комбинированного положительного балла (CPS) и индекса опухоли (TPS) [16].

Соотношение общего количества PD-L1-положительных опухолевых клеток к лимфоцитам и макрофагам, а также общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток согласно рисунку 1.

При анализе методом TPS расчитывали соотношение количества PD-L1-позитивных опухолевых клеток к общему числу всех опухолевых клеток в исследуемом образце (рисунок 1).

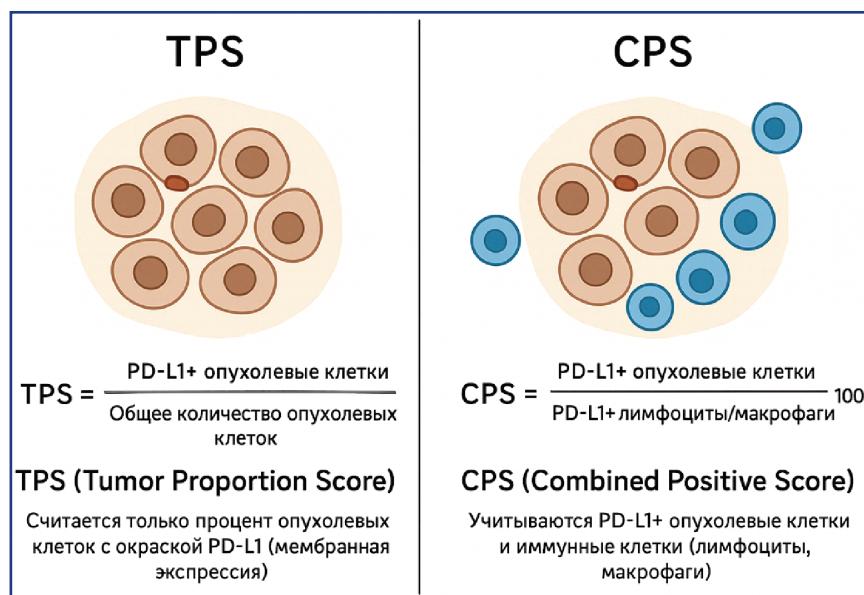


Рисунок 1 – Сравнение систем оценок PDL-1

Источник: ChatGPT. Сгенерированный рисунок [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://chatgpt.com/c/68ad47b6-7ee0-8325-941c-6e8dbc30fe41> (дата обращения: 26.08.2025)

Пороговое значение при анализе CPS составляло 5% клеток, экспрессирующие цитоплазматический и/или мембранный PD-L1. Положительными считались случаи с низкой (от ≥ 5 до $<50\%$ клеток) или высокой экспрессией ($\geq 50\%$ клеток) [17, 18].

При исследовании TPS результат, выраженный в процентах (от 0 до 100), указывает на уровень экспрессии: низкая – менее 1% или 1% и выше или высокая – 50% и выше [19].

Статистический анализ: Данные анализировались с использованием IBM SPSS Statistics для Windows, версия 27.0. Армонк, штат Нью-Йорк: IBM Corp. Качественные данные определялись как количество и процент. Количественные данные определялись как среднее значение \pm стандартное отклонение для параметрических данных после проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилкока ($n < 50$).

Для сравнения качественных данных использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера для двух или более групп.

Точный критерий Фишера – 0,906.

Безрецидивная выживаемость (БВ) измерялась в месяцах с даты полного ответа до даты смерти, рецидива или последнего визита наблюдения.

Общая выживаемость (ОВ) измерялась в месяцах с даты постановки диагноза до даты смерти или последнего визита наблюдения. Данные о выживаемости оценивались с помощью метода построения кривой Каплана–Майера.

Для определения независимых факторов, которые совместно могут оказывать значимое влияние на выживаемость, был проведен регрессионный анализ Кокса для факторов, потенциально связанных с выживаемостью. Значение p считается значимым, если < 0.05 при доверительном интервале 95%.

Локальный этический комитет НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфен-

дярова» рассмотрел и одобрил данное исследование (Протокол №5(82) от 24.04.2019). Авторы заявляют о соблюдении рекомендаций Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Результаты: В исследование было включено 40 пациентов с Т-клеточными лимфомами (Таблица 1). Средний возраст пациентов составил 48 лет (от 18 до 76 лет). 55% пациентов были мужчинами, женщин составило 45%. В 60% случаев пациенты были младше 60 лет. Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке был повышен у 67,5% пациентов, экстранодальное поражение наблюдалось в 70% случаев. 85% случаев находились на поздней стадии (стадии III, IV по Энн-Арбор). 57 % случаев имели высокий промежуточный и высокий уровень IPI.

Из 40 пациентов, включённых в исследование, у 19 диагностирована ПТКЛ, у 6 – анапластический ALK-негативный вариант лимфомы, у 5 – анапластический ALK-позитивный вариант лимфомы, у 8 – грибовидный микоз и у 2 – синдром Сезари.

Таблица 1 – Характеристика пациентов исследования (n=40)

Показатель	Абсолютное количество, n	Относительное количество, %
Пол		
Мужчин	22	55
Женщин	18	45
Возраст		
≤60	28	70
>60	12	30
Уровень лактатдегидрогеназы (норма – 135 до 214 Ед/л)		
Нормальный	16	33
Повышен	27	67
Распространенность заболевания		
Нодальное	12	30
Экстранодальное	28	70
Стадирование по классификации Ann Arbor		
I, II	13	32
III, IV	27	68
Группа риска по IPI		
Низкая	5	13
Низкая промежуточная	12	30
Высокая промежуточная	15	37
Высокая	8	20
PDL-1 экспрессия		
Низкая	6	15
Высокая	34	25
Ответ на терапию		
Полная ремиссия	12	30
Частичная ремиссия	7	17.5
Стабилизация процесса	2	5
Прогрессирование	19	47.5
Рецидив после 1-ой линии терапии		
Да	4	33.3
Нет	8	66.6

Все пациенты, включенные в исследование, получали терапию по схеме СНОР (циклофосфамид 750мг/м² 1 день, доксорубицин 50мг/м² 1 день, винкристин 1.3мг/м² 1 день, ипреднизолон 60мг/м² 1-5 дней). Что касается ответа на лечение, у 12 пациентов была достигнута полная ремиссия, у 19 пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания, 6 пациентов умерли от прогрессирования заболевания.

Экспрессия PD-L1 была выявлена в большинстве случаях, включенных в исследование; у 4 пациентов экспрессия наблюдалась ниже 5% и было проанализировано как отсутствие экспрессии, у 1 пациента наблюдалась низкая экспрессия (Рисунок 2).

У 35 пациентов наблюдалась высокая экспрессия PDL-1 (Рисунок 3). Отсутствие экспрессии PDL-1 в 2 случаях, возможно из-за низкого качества материала.

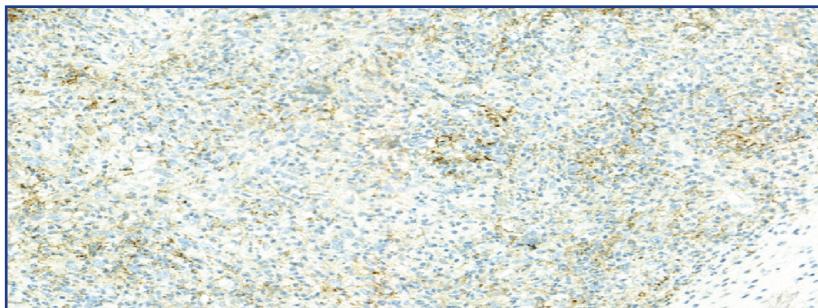


Рисунок 2 – Низкая экспрессия PDL-1 при Т-клеточных лимфомах

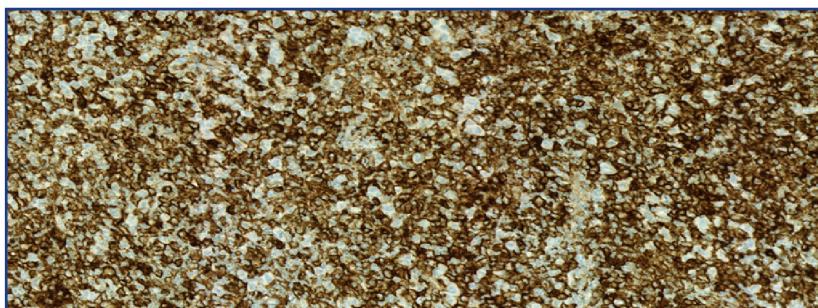


Рисунок 3 – Высокая экспрессия PD-L1 при Т-клеточных лимфомах

Экспрессия PD-L1 и клинико-патологические характеристики: Согласно результатам статистического анализа, высокая экспрессия PD-L1 статистически коррелировала с поздней стадией заболевания ($p = 0,001$), высоким индексом IPI ($p=0,001$), высокой частотой ре-

цидивов ($p=0,001$) и высоким уровнем сывороточной ЛДГ ($p=0,001$).

Также не было обнаружено статистической связи между уровнем экспрессии PD-L1 и полом ($p=0,73$), возрастом ($p=0,152$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Связь экспрессии PD-L1 с клиническими проявлениями

Показатель	Экспрессия PDL-1 низкая или отсутствует (n=6)	Высокая экспрессия PDL-1 (n=34)	Значение Р
Пол			
Мужчин	3	19	$p < 0,73$
Женщин	3	15	
Возраст			
≤ 60	3	25	$p < 0,152$
> 60	3	9	
Уровень ЛДГ			
Нормальный	4	12	$p < 0,001$
Повышен	2	25	
Стадирование по классификации Ann Arbor			
I, II	3	10	$p < 0,001$
III, IV	3	24	
Группа риска по IPI			
Низкая, низкая промежуточная	5	12	$p < 0,001$
Высокая промежуточная, Высокая	1	22	
Рецидив после 1-ой линии терапии			
Да	0	4	$p < 0,001$
Нет	6	2	

Расчетная одно- и пятилетняя выживаемость без прогрессирования для исследуемых случаев составила 92,2% и 58,5%, соответственно.

Экспрессия PD-L1 являлась прогностическим фактором: 5-летняя общая выживаемость составила 29% для пациентов с высокой экспрессией PD-L1 и 84,8% для пациентов с низкой экспрессией PD-L1 ($p = 0,001$) (Рисунок 4).

Обсуждение: Т-клеточные лимфомы являются редким опухолевым заболеванием, с агрессивным течением и развитием резистентности к стандартным протоколам химиотерапии [20]. На данный момент в терапии Т-клеточных лимфом применяются новые агенты: брентуксимаб ведотин, ромедипсин, пралатрексат [21]. На этапе консолидации проводится аутологичная трансплантация костного мозга [22]. Эф-

фективность терапии Т-клеточных лимфом является низкой и требует необходимости поиска новых мар-

керов для точного прогнозирования заболевания и результатов терапии [23].

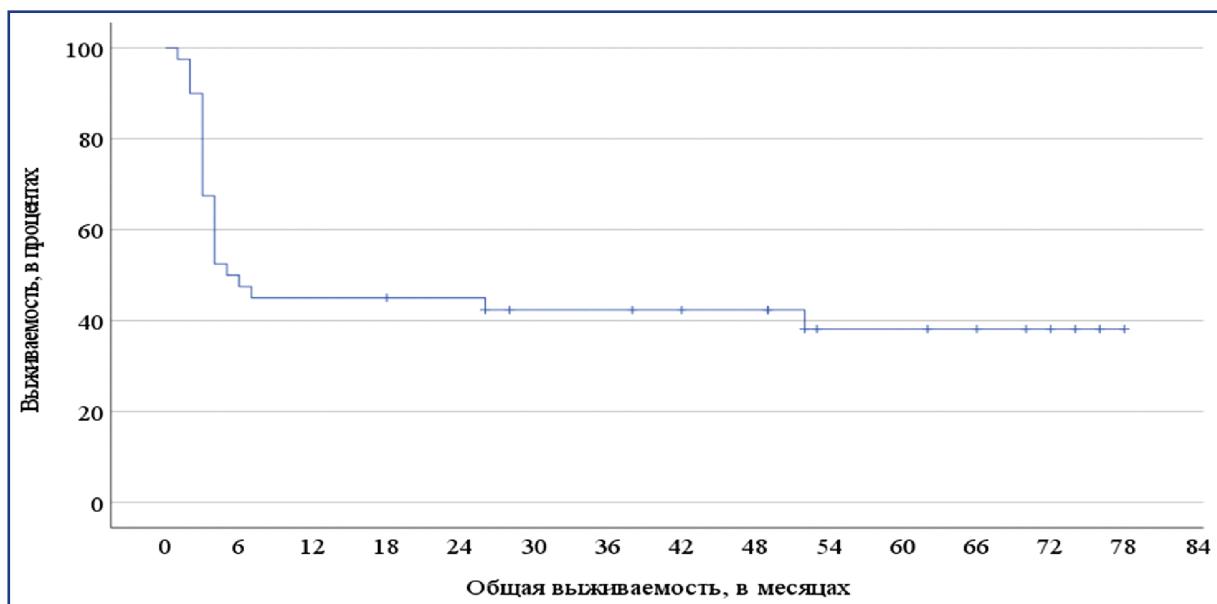


Рисунок 4 –Связь общей выживаемости с уровнем экспрессии PD-L1

PD-L1 экспрессируется на большинстве клеток кроветворения разных уровнях созревания, и конститутивно экспрессируется на Т-клетках, В-клетках, макрофагах и дендритных клетках. Этот лиганд дополнительного активируется и индуцируется митогенной стимуляцией и IFN- γ , что напоминает экспрессию рецептора PD-1. Высокая экспрессия данного лиганда была выявлена в большинстве гематологических заболеваний, включая первичную медиастинальную В-крупноклеточную лимфому, Вирус Эштейн Барра-ассоциированные лимфомы (ВЭБ), Т-клеточная/гистиоцитарно-богатая В-клеточная лимфома, плазмобластная лимфома, экстронодальная NK/T-клеточная лимфома и лимфома Беркитта [24]. Это может быть обусловлено такими факторами, как геномные aberrации в локусе 9p24.1, или белками ВЭБ которые могут повышать экспрессию PD-L1 [25-27].

На сегодняшний день препараты из группы ингибиторов иммунных точек одобрены для лечения рецидивирующей и рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (ЛХ), первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, Т/NK назального варианта Т-клеточной лимфомы [28-29].

M. Xie и соавт. (2019) считают что повышенная инфильтрация опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами PD-1+(TIL) является благоприятным прогностическим фактором при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, но не при ЛХ. При фолликулярной лимфоме наблюдалось высокая экспрессия PD-1+, чем при других подтипах В-клеточной лимфомы; однако прогностическое значение этого фактора остаётся спорным [30]. Совершенно очевидно, что экспрессия PD-L1 крайне гетерогенна среди различных подтипов периферических Т-клеточных лимфом.

P.K. Panjwani и соавт. (2018) оценили экспрессию PD-L1 у 702 пациентов с лимфомой и обнаружили PD-L1-позитивные клетки в 80% случаев ALK-позитивных и

ALK-негативных анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ) [32].

В 2021 году Y. Shi и соавт. провели оценку уровня экспрессии PD-L1. Частота PD-L1=>/50% была выявлена у 78,9% Т/NK назального варианта Т-клеточной лимфомы, 71,4% ALK+АККЛ 38,5% ALK-негативных АККЛ и 35,7% случаев ПТКЛ [33].

При анализе экспрессии PD-L1 существуют сложности такие как оценка уровня PDL-1 в ткани опухоли и микроокружении. К ним относятся специфичность различных клонов антитела к PD-L1 для иммуногистохимического анализа (ИГХ) и технические аспекты, включая фиксацию ткани, обработку и извлечение антигена [34]. Существуют различные коммерческие доступные сопутствующие/дополнительные диагностические тесты для ИГХ PD-L1. Сопутствующий диагностический тест может определить эффективность пациента для терапии анти-PD-L1. Валидность, пороговые значения и способы регистрации данных демонстрируют вариативность на разных платформах [13]. Что касается клеточной локализации PD-L1, применяются сложные системы измерений. Индекс пропорции опухоли (TPS) измеряет долю опухолевых клеток, образующихся по PD-L1, среди общих соединений опухолевых клеток. Модификация CPS соотносит количество позитивных опухолевых клеток и иммунных клеток с общей клеточностью.

Не существует однозначных мнений о том, какой пороговый уровень является релевантным для разделения положительных и отрицательных результатов. Пороговый уровень положительного PD-L1 в различных исследованиях определялся от 1 до 50% [35].

Заключение: Повышенная экспрессия PDL-1 показывает корреляцию с прогностически негативными клиническими вариантами и низким ответом на стандартную терапию. Комбинация двух видов исследования показало эффективный метод определения экспрессии PD-L1.

прессии PDL-1, что является оптимальным вариантом с учетом биологии опухолевого процесса и обилия PDL-1 в клетках микроокружения. Обнаружение экспрессии PD-L1 не только на раковых клетках, но и в их микроокружении подтверждает, что ингибиторы иммунных контрольных точек являются перспективным методом лечения. Однако для определения стандартизации методов исследования PDL-1 у НХЛ, метода оценки экспрессии необходимы более проспективные многоцентровые исследования с участием большей выборки.

Список использованных источников:

1. Luo J., Craver A., Bahi K., Stepienak L., Moore K., King J., Zhang Y., Aschebrook-Kilfoy B. *Etiology of non-Hodgkin lymphoma: A review from epidemiologic studies* // *J. Nat. Cancer.* – 2022. – Vol. 2 (4). – P. 226–234. – <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.08.003>
2. Zain J.M., Hanona P. *Aggressive T-cell lymphomas: 2021 Updates on diagnosis, risk stratification and management* // *Am. J. Hematol.* – 2021. – Vol. 96 (10). – P. 1027–1046. – <https://doi.org/10.1002/ajh.26270>
3. Oh Y., Stoll J.R., Moskowitz A., Pulitzer M., Horwitz S., Myskowski P., Noor S.J. *Primary cutaneous T-cell lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome. Part II: Prognosis and management* // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2021. – Vol. 85 (5). – P. 1093–1106. – <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.04.081>
4. Nakamura N., Kanemura N., Matsumoto T., Nakamura H., Ikoma Y., Shibata Y., Kitagawa J., Kasahara S., Yamada T., Sawada M., Kaneda Y., Fukuno K., Takada E., Goto H., Lee S., Fujita K., Morishita T., Hara T., Tsurumi H., Shimizu M. *Comparison of the prognostic impact of IPI and PIT in peripheral T-cell lymphoma in real-world practice with a large elderly population* // *Sci. Rep.* – 2023. – Vol. 13 (19060). – P. 1–9. – <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46501-5>
5. Angelos M.G., Ballard H.J., Barta S.K. *Advances and Personalized Approaches in the Frontline Treatment of T-Cell Lymphomas* // *J. Personal. Med.* – 2022. – Vol. 12 (2). – Art. 267. – <https://doi.org/10.3390/jpm12020267>
6. Laribi K., Alani M., Truong C., Baugier de Materre A. *Recent Advances in the Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma* // *Oncologist.* – 2018. – Vol. 23 (9). – P. 1039–1053. – <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0524>
7. Zamani M.R., Šácha P. *Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy: what lies beyond monoclonal antibodies?* // *Med. Oncol.* – 2025. – Vol. 19 (42). – P. 273. – <https://doi.org/10.1007/s12032-025-02822-1>
8. Zhang Y., Wu J., Zhao C., Zhang S., Zhu J. *Recent Advancement of PD-L1 Detection Technologies and Clinical Applications in the Era of Precision Cancer Therapy* // *J. Cancer.* – 2023. – Vol. 14 (5). – P. 850–873. – <https://doi.org/10.7150/jca.81899>
9. Liu Q., Guan Y., Li S. *Programmed death receptor (PD-1)/PD-ligand (L1) in urological cancers: the “all-around warrior” in immunotherapy* // *Mol. Cancer.* – 2024. – Vol. 23 (183). – P. 15–21. – <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02095-8>
10. Jiang Y., Chen M., Nie H., Yuan Y. *PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations* // *Hum. Vaccines Immunother.* – 2019. – Vol. 15 (5). – P. 1111–1122. – <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1571892>
11. Qin W., Hu L., Zhang X., Jiang S., Li J., Zhang Z., Wang X. *The diverse function of PD-1/PD-L pathway beyond cancer* // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2228. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02298>
12. Qiu L., Zheng H., Zhao X. *The prognostic and clinicopathological significance of PD-L1 expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis* // *BMC Cancer.* – 2019. – Vol. 19 (273). – P. 2250–2252. – <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5466-y>
13. Vranic S., Gatalica Z. *PD-L1 testing by immunohistochemistry in immuno-oncology* // *Biomol. Biomed.* – 2023. – Vol. 23 (1). – P. 15–25. – <https://doi.org/10.17305/bjbm.2022.7953>
14. Yoo K.H. *Staging and response assessment of lymphoma: a brief review of the Lugano classification and the role of FDG-PET/CT* // *Blood Res.* – 2022. – Vol. 57 (1). – P. 75–78. – <https://doi.org/10.5045/br.2022.2022055>
15. Loghavi S., Kanagal-Shamanna R., Khouri J.D., Medeiros L.J., Naresh K.N., Nejati R., Patnaik M.M. *Fifth Edition of the World Health Classification of Tumors of the Hematopoietic and Lymphoid Tissue: Myeloid Neoplasms* // *Mod. Pathol.* – 2024. – Vol. 37 (2). – Art. no. 100397. – <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2023.100397>
16. Bose C.K., Mukhopadhyay S. *Combined positive score (CPS) for scoring PD-L1 positivity* // *Cancer Res. Stat. Treat.* – 2022. – Vol. 5 (4). – P. 765–766. – https://doi.org/10.4103/crst.crst_306_22
17. Ahn S., Kwak Y., Kwon G.Y., Kim K.M., Kim M., Kim H., Park Y.S., Oh H.J., Lee K., Lee S.H., Lee H.S. *Interpretation of PD-L1 expression in gastric cancer: summary of a consensus meeting of Korean gastrointestinal pathologists* // *J. Pathol. Transl. Med.* – 2024. – Vol. 58 (3). – P. 103–116. – <https://doi.org/10.4132/jptm.2024.03.15>
18. Ulas E.B., Hashemi S.M.S., Houda I., Kaynak A., Veltman J.D., Fransen M.F., Radonic T., Bahce I. *Predictive Value of Combined Positive Score and Tumor Proportion Score for Immunotherapy Response in Advanced NSCLC* // *JTO Clin. Res. Rep.* – 2023. – Vol. 4 (25). – Art. 100532. – <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2023.100532>
19. Tan Z., Yue C., Ji S., Zhao C., Jia R., Zhang Y., Liu R., Li D., Yu Q., Li P., Hu Z., Yang Y., Xu J. *Assessment of PD-L1 Expression on Circulating Tumor Cells for Predicting Clinical Outcomes in Patients with Cancer Receiving PD-1/PD-L1 Blockade Therapies* // *Oncologist.* – 2021. – Vol. 26 (12). – P. 2227–2238. – <https://doi.org/10.1002/onco.13981>
20. Pinter-Brown L.C. *Strategies for aggressive T-cell lymphoma: divide and conquer* // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2020. – Vol. 2020 (1). – P. 154–159. – <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000101>
21. Veilleux O., Socola F., Arai S., Frank M.J., Johnston L., Lowsky R., Shizuru J., Meyer E., Muffly L., Rezvani A.R., Shiraz P., Sidana S., Dahiya S., Miklos D.B., Negrin R.S., Weng W.K. *Management of post-autologous transplant relapse in patients with T-cell lymphomas* // *Am. J. Hematol.* – 2024. – Vol. 99 (8). – P. 1485–1491. – <https://doi.org/10.1002/ajh.27345>
22. Fulati W., Ma J., Wu M., Qian W., Chen P., Hu Y., Chen M., Xu Y., Huang Z., Zhang H., Xie Y., Shen L. *Consolidation therapy with autologous stem cell transplantation after remission of induction chemotherapy prolongs the survival of patients with peripheral T-cell lymphoma* // *Front. Immunol.* – 2024. – Vol. 15 (10). – Art. 1382189. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1382189>
23. Takahara T., Ishikawa E., Suzuki Y., Kogure Y., Sato A., Kataoka K., Nakamura S. *PD-L1-expressing extranodal diffuse large B-cell lymphoma, NOS with and without PD-L1 3'-UTR structural variations* // *J. Clin. Exp. Hematopathol.* – 2022. – Vol. 62 (2). – P. 106–113. – <https://doi.org/10.3960/jseh.21028>
24. Lin X., Kang K., Chen P., Zeng Z., Li G., Xiong W., Yi M., Xiang B. *Regulatory mechanisms of PD-1/PD-L1 in cancers* // *Mol. Cancer.* – 2024. – Vol. 23 (1). – Art. 108. – <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02023-w>
25. Miliotis C.N., Slack F.J. *Multi-layered control of PD-L1 expression in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer* // *J. Cancer Metastasis Treat.* – 2020. – Vol. 6 (13). – P. 1394–4722. – <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2020.12>
26. Yu J., Jin S., Yin X., Du H. *Expression of the immune checkpoint molecules PD-L1 and PD-1 in EBV associated lymphoproliferative disorders: A meta-analysis* // *Exp. Ther. Med.* – 2023. – Vol. 27 (1). – Art. 7. – <https://doi.org/10.3892/etm.2023.12294>
27. Hatic H., Sampat D., Goyal G. *Immune checkpoint inhibitors in lymphoma: challenges and opportunities* // *Ann. Transl. Med.* – 2021. – Vol. 9 (12). – Art. 1037. – <https://doi.org/10.21037/atm-20-6833>
28. Balzarotti M., Santoro A. *Checkpoint inhibitors in primary mediastinal B-cell lymphoma: a step forward in refractory/relapsing patients* // *Ann. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 8 (16). – P. 2305–2308. – <https://doi.org/10.21037/atm.2020.04.06>
29. Xie M., Huang X., Ye X., Qian W. *Prognostic and clinicopathological significance of PD-1/PD-L1 expression in the tumor microenvironment and neoplastic cells for lymphoma* // *Int. Immunopharmacol.* – 2019. – Vol. 55. – P. 1567–1570. – <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105999>

30. Xu-Monette Z.Y., Zhou J., Young K.H. *PD-1 expression and clinical PD-1 blockade in B-cell lymphomas* // *Blood*. – 2018. – Vol. 131 (1). – P. 68–83. – <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-740993>
31. Panjwani P.K., Charu V., DeLisser M., Molina-Kirsch H., Natkunam Y., Zhao S. *Programmed death-1 ligands PD-L1 and PD-L2 show distinctive and restricted patterns of expression in lymphoma subtypes* // *Hum. Pathol.* – 2018. – Vol. 71 (1). – P. 191–199. – <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.10.029>
32. Shi Y., Wu J., Wang Z., Zhang L., Wang Z., Zhang M., Cen H., Peng Z., Li Y., Fan L. *Efficacy and safety of Geptanolimab (GB226) for relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: An open-label phase 2 study (Gxplor-002)* // *J. Hematol. Oncol.* – 2021. – Vol. 14 (1). – Art. 12. – <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01033-1>
33. Akhtar M., Rashid S., Al-Bozom I.A. *PD-L1 immunostaining: what pathologists need to know* // *Diagn. Pathol.* – 2021. – Vol. 16 (1). – Art. 94. – <https://doi.org/10.1186/s13000-021-01151-x>
34. Udall M., Rizzo M., Kenny J., Doherty J., Dahn S., Robbins P., Faulkner E. *PD-L1 diagnostic tests: a systematic literature review of scoring algorithms and test-validation metrics* // *Diagn. Pathol.* – 2018. – Vol. 13 (1). – Art. 12. – <https://doi.org/10.1186/s13000-018-0689-9>
35. Zhao X., Bao Y., Meng B., Xu Z., Li S., Wang X., Hou R., Ma W., Liu D., Zheng J., Shi M. *From rough to precise: PD-L1 evaluation for predicting the efficacy of PD-1/PD-L1 blockades* // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol. 13 (3). – Art. 920021. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.920021>

АНДАТПА

МАҚАЛА ТАҚЫРЫБЫ Т-ЖАСУШАЛЫҚ ЛИМФОМАЛАРДАҒЫ PDL-1 ЭКСПРЕССИЯСЫН ТАЛДАУ: КЛИНИКОПАТОЛОГИЯЛЫҚ БОЛЖАМДЫҚ ФАКТОРЛАРМЕН КОРРЕЛЯЦИЯ

А.С. Джазылтаева¹, С.Т. Габбасова², З.Д. Душимова³, Э.Б. Сатбаева⁴,
Р.М. Рамазанова¹, Г.А. Сагындықов⁵, К.С. Дисаенко⁶

¹«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ үлтткы медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²АҚ «Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты», Алматы, Қазақстан Республикасы;

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

⁴ШЖК КМК «Алматы онкологиялық диспансері», Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁵«Онкологиялық диспансері бар қалалық көпсалалы ауруханасы» РКК МКҚҚ, Шымкент, Қазақстан Республикасы;

⁶«Қостанай қалалық көпсалалы онкологиялық ауруханасы ШЖК КМК, Қостанай, Қазақстан Республикасы

Озектілігі: Т-жасушалық лимфомалар Ходжкиндік емес лимфоманың сирек кездесетін агрессивті түрі болып табылады. Т-жасушалық лимфомалардың терапиясы онкологтар үшін күрделі мәселе болып қала береді. Соңғы жылдарда иммундық терапия ісік ауруын емдеуде айтарлықтай дамыды. *PDL-1* экспрессиясы көптеген қатерлі ісіктердегі қолайсыз болжаммен корреляцияланады, сондықтан Ходжкиндік емес лимфомалардагы *PDL-1* деңгейлерінің болжамдық мәнін зерттеу өзекті болып табылады.

Зерттеудің мақсаты: *TPS* және *CPS* талдауына негізделген Т-жасушалық лимфомалардагы *PDL-1* экспрессиясының деңгейін анықтау, экспрессия деңгейінің клиникалық және патологиялық белгілермен және пациенттердің емдеу нәтижелерімен корреляциясын талдау.

Әдістері: Т-жасушалық лимфомасы бар бастапқы пациенттердің патоморфологиялық материалын ретроспективті зерттеу 2015 жылдан 2020 жылға дейін жүргізілді. *PDL-1* экспрессиясы модификацияланған біріктірілген он балл (*CPS*) және ісік үлесінің индексі (*TPS*) арқылы анықталды. Зерттеуге енгізілген науқастардың клиникалық, зертханалық және аспаптық деректері, терапия нәтижелері жиналды.

Нәтижелері: Зерттеуге 40 пациент қатысты, науқастардың орташа жасы 48 жасты (18-ден 76 жасқа дейін) құрады. Науқастардың 55%-ы ерлер, 45%-ы әйелдер. 60% жағдайда науқастар 60 жасқа толмаган. Барлық емделушилер СНОР режимінің сойкес терапия алды (циклофосфамид 750 мг/м² 1 күн, доксорубицин 50 мг/м² 1 күн, винкристин 1,3 мг/м² 1 күн және преднизолон 60 мг/м² 1-5 күн). 12 науқаста толық ремиссияға қол жеткізілді, 19 науқаста аурудың оршуи байқалды, 6 науқас аурудың оршуінен қайтыс болды. 37 науқаста *PDL-1* жогары экспрессиясы анықталды. *PDL-1* экспрессиясының аурудың кеш сатысымен ($p=0,001$), жогары *IPI* индексімен ($p=0,001$), жогары қайталану жылдамдығымен ($p=0,001$) және сарысұдагы ЛДГ деңгейінің жогары деңгейімен ($p=0,001$) статистикалық корреляция анықталды. *PDL-1* экспрессиясы терапия мен болжамсыңың нәтижесіне асер ететін болжамдық фактор болды.

Қорытынды: *PDL-1* экспрессиясының анық жогарылауы аурудың болжамсында маңызды және стандартты терапияға тәмен жауап береді. *CPS* және *TPS* зерттеулерінің екі түрін біріктірі *PDL-1* орнектерін тиімдірек анықтайты, бұл ісік процесінің биологиясын ескере отырын, оңтайты. Иммундық терапия перспективалы терапиялық нұсқа болып табылады.

Түйінді сөздер: эпидемиология, Т-жасушалық лимфомалар, иммундық терапия, *PDL-1* экспрессиясы.

ABSTRACT

MODERN APPROACH TO THE TREATMENT OF T-CELL LYMPHOMA: A CLINICAL CASE OF USING HIGH-DOSE CHEMO- AND TARGETED THERAPY

А.С. Джазылтаева¹, С.Т. Габбасова², З.Д. Душимова³, Э.Б. Сатбаева⁴,
Р.М. Рамазанова¹, Г.А. Сагындықов⁵, К.С. Дисаенко⁶

¹Асфендіяров Казах Национальный Медицинский Университет, Алматы, Республика Казахстан;

²Казах Институт Онкологии и Радиологии, Алматы, Республика Казахстан;

³Ал-Фараби Казах Национальный Университет, Алматы, Республика Казахстан;

⁴Алматы Онкологический Центр, Алматы, Республика Казахстан;

⁵City Multidisciplinary Hospital with Oncology Center, Shymkent, the Republic of Kazakhstan;

⁶Kostanay City Oncology Multidisciplinary Hospital, Kostanay, the Republic of Kazakhstan

Relevance: T-cell lymphomas are a rare, aggressive type of non-Hodgkin's lymphoma. Therapy for T-cell lymphomas remains a challenge for oncologists. In recent years, immunotherapy has developed greatly in the treatment of cancer. *PDL-1* expression

correlates with an unfavorable prognosis in many cancers, and therefore, the study of the prognostic value of PD-L1 levels in non-Hodgkin lymphomas is relevant.

The study aimed to determine the level of PDL-1 expression in T-cell lymphomas, based on TPS and CPS analysis, and to analyze the correlation between the expression level and clinical and pathological features, as well as patient treatment outcomes.

Methods: A retrospective study of pathomorphological material from primary patients with T-cell lymphomas was conducted from 2015 to 2020. PD-L1 expression was determined using a modified combined positive score (CPS) and tumor share index (TPS). Clinical, laboratory, and instrumental data, and the results of therapy of patients included in the study were collected.

Results: The study included 40 patients; the average age of patients was 48 years (from 18 to 76 years). 55% of patients were men, 45% were women. In 60% of cases, patients were under the age of 60. All patients received therapy according to the CHOP regimen (cyclophosphamide 750 mg/m² 1 day, doxorubicin 50 mg/m² 1 day, vincristine 1.3 mg/m² 1 day, and prednisolone 60 mg/m² 1-5 days). Complete remission was achieved in 12 patients, disease progression was observed in 19 patients, and 6 patients died from disease progression. PDL-1 overexpression was detected in 37 patients. Statistical correlation of PDL-1 expression with late stage of the disease ($p=0.001$), high IPI index ($p=0.001$), high relapse rate ($p=0.001$), and high serum LDH level ($p=0.001$) was determined. PD-L1 expression was a prognostic factor affecting the outcome of therapy and prognosis.

Conclusion: The significant increase in PDL-1 expression is a key factor in the prognosis of the disease and a predictor of low response to standard therapy. The combination of two types of research, CPS and TPS, more effectively detects PDL-1 expression, which is more optimal given the biology of the tumor process. Immune therapy is a promising therapeutic option.

Keywords: epidemiology, T-cell lymphomas, immune therapy, PDL-1 expression.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках докторской диссертации Джазылтаевой А.С. на тему: «Определение клинической значимости экспрессии белка PDL1 при рефрактерных и рецидивных формах Т-клеточных лимфомах в Казахстане».

Вклад авторов: вклад в концепцию – Габбасова С.Т., Рамазанова Р.М.; научный дизайн – Душимова З.Д.; исполнение заявленного научного исследования – Сатбаева Э.Б., Сагиндыков Г.А., Дисаенко К.С.; интерпретация заявленного научного исследования – Сагиндыков Г.А.; создание научной статьи – Джазылтаева А.С., Душимова З.Д.

Сведения об авторах:

Джазылтаева А.С. – PhD-докторант НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»; врач Центра гематологии и трансплантации костного мозга АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77078114908, e-mail: jazyltayevaakmaral@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3403-9125;

Габбасова С.Т. – MD, врач-гематолог, заведующая Центра гематологии и трансплантации костного мозга АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87016062874, e-mail: saule_gabbasova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5644-2308;

Душимова З.Д. (корреспондирующий автор) – к.м.н., заместитель директора Высшей школы медицины по научно-инновационной деятельности, доцент кафедры фундаментальной медицины НАО КазНУ им. аль-Фараби; руководитель Центра орфанной патологии АО НИИ кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017992330, e-mail: dushimova.zaurie@kaznu.edu.kz, ORCID: 0000-0003-0791-4246;

Сатбаева Э.Б. – к.м.н., заведующая отделением патоморфологии, КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77078083810, e-mail: somaka@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1456-0047;

Рамазанова Р.М. – д.м.н, профессор кафедры внутренних болезней НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017135332, e-mail: raigul.06@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6860-1046;

Сагиндыков Г.А. – заведующий онкогематологическим отделением РГП на ПХВ «Городская многопрофильная больница с онкологическим центром» Шымкент, Республика Казахстан, тел. +77017316550, e-mail: gamzat_sa@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9554-8244;

Дисаенко К.С. – заведующая Поликлиническим отделением КГП на ПХВ «Костанайская городская онкологическая многопрофильная больница», Костанай, Республика Казахстан, тел. +77771427346, e-mail: Kcenia1688@mail.ru, ORCID: 0009-0003-8094-4246.

Адрес для корреспонденции: Душимова З.Д., НАО «Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби», пр-т аль-Фараби 71, Алматы 050040, Республика Казахстан.