Клиническая онкогематология. 2025;18(3):277–85

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

Clinical oncohematology. 2025;18(3):277–85

ONCO clinical HEMATOLOGY

РЕДКИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-3-277-285

Редкое клиническое наблюдение мономорфной эпителиотропной интестинальной Т-клеточной лимфомы

***А.Г. Колготина*[1], *Л.А. Крамынин*[1], *И.В. Ишматова*[1], *Л.В. Филатова*[1], *П.А. Сапронов*[1], *М.В. Гринкевич*[1], *А.Л. Муравцева*[1,2], *И.С. Зюзгин*[1]**

[1] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ул. Ленинградская, д. 68, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758

[2] ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, ул. Ленинградская, д. 70, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758

РЕФЕРАТ

Мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома (МЭИТЛ) — крайне редкий вариант неходжкинских лимфом у взрослых, который составляет менее 2 % всех Т-клеточных опухолей. Заболевание отличается крайне агрессивным течением. Общая выживаемость пациентов в течение 12 мес. от времени постановки диагноза не превышает 36 %. Стандартов терапии МЭИТЛ к настоящему времени не существует. Все возможные лечебные подходы описаны лишь в единичных клинических наблюдениях. Обычно применяются различные режимы индукционной терапии, эффективные при большинстве агрессивных Т-клеточных опухолей. В случае достижения стойкого противоопухолевого ответа выполняется высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Довольно часто у пациентов с МЭИТЛ развиваются различные угрожающие жизни осложнения, требующие обязательного хирургического вмешательства. В настоящей публикации представлены клинические данные пациента 50 лет с МЭИТЛ. Заболевание установлено на основании иммуноморфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка и ободочной кишки. В первой линии терапии проведено 4 цикла по схеме BV-CHEP/BV-CHP (циклофосфамид, этопозид, доксорубицин, преднизолон, брентуксимаб ведотин). Отмечено прогрессирование опухоли с развитием декомпенсированного стеноза выходного отверстия

RARE HEMATOLOGIC TUMORS AND SYNDROMES

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-3-277-285

A Rare Case of Monomorphic Epitheliotropic Intestinal T-Cell Lymphoma

***A.G. Kolgotina*[1], *L.A. Kramynin*[1], *I.V. Ishmatova*[1], *L.V. Filatova*[1], *P.A. Sapronov*[1], *M.V. Grinkevich*[1], *A.L. Muravtseva*[1,2], *I.S. Zyuzgin*[1]**

[1] NN Petrov National Medical Cancer Research Center, 68 Leningradskaya ul., pos. Pesochnyi, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758

[2] AM Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, 70 Leningradskaya ul., pos. Pesochnyi, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758

ABSTRACT

Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL) is an extremely rare variant of adult non-Hodgkin lymphomas accounting for less than 2 % of all T-cell tumors. This disease is characterized by a very aggressive course. The overall survival of patients within 12 months after the diagnosis does not exceed 36 %. Currently, there are no standards for MEITL therapy. All plausible treatment approaches are described in very few case reports. The usual practice is to apply induction therapy regimens which are effective against the most of aggressive T-cell tumors. If stable response is achieved, patients receive high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. MEITL patients rather often develop various life-threatening and surgery-requiring complications. The present paper describes a case of a 50-year-old patient with MEITL. The disease was diagnosed on the basis of the immunomorphological analysis of gastric and colon mucosa biopsies. The first-line therapy consisted of 4 BV-CHEP/BV-CHP (cyclophosphamide, etoposide, doxorubicin, prednisolone, and brentuximab vedotin) cycles. The tumor progression with the development of decompensated pyloric stenosis was revealed. Laparoscopic gastroenteroanastomosis was provided. The second-line therapy included ruxolitinib and lenalidomide. The optimal combination of medication and surgery achieved the success in persistent stabilization of tumor with a satisfactory quality of life being maintained. The rarity of the disease, poor prognosis, common surgery

желудка. Выполнено лапароскопическое формирование обходного гастроэнтероанастомоза. Во второй линии терапии использовались руксолитиниб и леналидомид. Благодаря оптимальной комбинации лекарственного и хирургического методов удалось достичь стойкой стабилизации опухоли с сохранением удовлетворительного качества жизни пациента. Редкость заболевания, неблагоприятный прогноз, частые хирургические осложнения, отсутствие единого стандарта терапии делают ценным и востребованным для практики каждое клиническое наблюдение. Ведение пациентов с МЭИТЛ требует эффективного междисциплинарного взаимодействия с персонализированным подходом к выбору тактики лечения в каждой конкретной клинической ситуации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома, лекарственное лечение, хирургическое лечение.

Получено: 17 января 2025 г.
Принято в печать: 2 июня 2025 г.

Для переписки: Анастасия Геннадьевна Колготина, ул. Ленинградская, д. 68, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Российская Федерация, 197758; e-mail: akolgotina@bk.ru

Для цитирования: Колготина А.Г., Крамынин Л.А., Ишматова И.В. и др. Редкое клиническое наблюдение мономорфной эпителиотропной интестинальной Т-клеточной лимфомы. Клиническая онкогематология. 2025;18(3):277–85. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-3-277-285.

complications, and lack of unified therapy standards raise the practical value and urgency of every single case report. MEITL patient management calls for an effective interdisciplinary interaction with personalized approach to treatment decision making in each specific clinical situation.

KEYWORDS: monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma, drug therapy, surgery.

Received: January 17, 2025
Accepted: June 2, 2025

For correspondence: Anastasiya Gennadevna Kolgotina, 68 Leningradskaya ul., pos. Pesochnyi, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758; e-mail: akolgotina@bk.ru

For citation: Kolgotina A.G., Kramynin L.A., Ishmatova I.V., et al. A Rare Case of Monomorphic Epitheliotropic Intestinal T-Cell Lymphoma. Clinical oncohematology. 2025;18(3):277–85. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-3-277-285.

ВВЕДЕНИЕ

Мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома (МЭИТЛ) — крайне редкий вариант неходжкинских лимфом у взрослых, который составляет менее 2 % всех Т-клеточных опухолей. В ранней версии классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2008) данная нозологическая форма обозначена как Т-клеточная лимфома, связанная с энтеропатией, которая, в свою очередь, подразделена на I тип, ассоциированный с предшествующим анамнезом целиакии (80–90 %), и II тип (10–20 %). В последующих изданиях классификации ВОЗ (2016) именно II тип выделен в качестве самостоятельного варианта и обозначен как МЭИТЛ.

Этиология заболевания остается неизвестной; считается, что опухоль развивается из интраэпителиальных Т-лимфоцитов кишечника [1]. Основную роль в патогенезе играют мутации в генах сигнальных путей JAK/STAT (*JAK1, JAK3, STAT3* и *STAT5B*), часто встречаются мутации в генах *SETD2, RAS* (*KRAS* и *NRAS*) и гене рецептора G-белка (*GNAI2*) [2–5].

Медиана возраста пациентов с МЭИТЛ составляет 55 лет (диапазон 23–89 лет), соотношение мужчин и женщин — 2:1. Данное заболевание наиболее распространено в странах Азии [6].

Клиническая картина чаще всего неспецифична, что затрудняет диагностику на ранних стадиях. Симптомы заболевания могут включать ощущение тяжести и боль в животе, диарею, отсутствие аппетита, снижение массы тела. Часто манифестация болезни может быть острой и клинически проявляться кишечной непроходимостью, перфорацией кишки или желудочно-кишечным кровотечением, что требует экстренного хирургического вмешательства (85 % случаев, 70 % из них — перфорация кишки) [7].

При МЭИТЛ в большинстве случаев отмечается поражение тощей и подвздошной кишки, значительно реже — желудка, также могут быть вовлечены брыжеечные лимфатические узлы. Описаны случаи распространения заболевания на другие органы (легкие, печень, ЦНС), крайне редко поражаются костный мозг (5 %) и нерегионарные лимфатические узлы [6].

При морфологическом исследовании имеет место выраженный эпителиотропизм, связанный с разрушением крипт и изменением ворсинок кишки. В опухолевой ткани определяется трансмуральный мономорфный инфильтрат из лимфоидных клеток среднего размера и небольшого количества воспалительных элементов [8]. Для постановки диагноза необходимо иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биоптатов пораженных органов. Характерной иммунофенотипической чертой МЭИТЛ является положительная окраска опухолевых клеток при реакции с антителами к CD2, CD3, CD8, CD56 (≥ 90 %), также может выявляться экспрессия поверхностного Т-клеточного рецептора TCRg или TCRb, экспрессия CD4 и CD30 встречается редко [9, 10]. Поскольку для данной лимфомы характерен иммунофенотип

активированных цитотоксических Т-лимфоцитов, положительная окраска опухолевых клеток с цитотоксическим маркером TIA-1 определяется в 96 % случаев, с гранзимом В и перфорином — в 76 и 63 % соответственно. У 7 % пациентов имеет место положительная окраска на гранзим В и отрицательная на TIA1 [7]. Индекс пролиферативной активности Ki-67 вариабельный (20–95 %) [9]. У 25 % больных отмечается положительная экспрессия антигена CD20, что может привести к ошибочному диагнозу В-клеточной лимфомы, в связи с чем ИГХ-исследование необходимо дополнить другими В-клеточными маркерами, такими как CD79a и PAX5 [2, 10].

МЭИТЛ отличается крайне агрессивным течением: 1-летняя общая выживаемость составляет всего 36 %, медиана общей выживаемости — 7 мес. [6]. В 2023 г. L. Veloza и соавт. в своем исследовании предприняли попытку стратификации риска неблагоприятного течения заболевания. Было показано, что мутации в гене *STAT5B*, комплексные нарушения с одновременными мутациями в генах *TP53* и *STAT5B* и экспрессией c-myc (> 25 %) ассоциируются с более агрессивным течением болезни и неблагоприятным прогнозом [7]. В исследование J.H. Yi и соавт. были определены предикторы благоприятного прогноза при МЭИТЛ. К ним относятся молодой возраст на момент постановки диагноза (< 55 лет), сохранный соматический статус (ECOG 0–1 балл), ранняя стадия по классификации Lugano, достижение полного противоопухолевого ответа после этапа индукции и проведения высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [11].

Стандартов лечения МЭИТЛ в настоящее время не существует, все возможные лечебные подходы описаны лишь в единичных клинических наблюдениях. Применяются различные режимы индукционной терапии, эффективные при большинстве агрессивных Т-клеточных опухолей, с последующей консолидацией ВДХТ с аутоТГСК. Довольно часто на разных этапах лечения у пациентов с МЭИТЛ развиваются различные осложнения, требующие обязательного хирургического вмешательства [7].

Сочетание редкости заболевания, неблагоприятного прогноза с частыми хирургическими осложнениями, отсутствие единого стандарта терапии делают ценным и интересным каждое клиническое наблюдение, которое требует эффективного междисциплинарного взаимодействия и персонализированного подхода к выбору лечебной тактики.

В данной публикации представлено клиническое наблюдение пациента с первично-рефрактерным течением МЭИТЛ, у которого отмечено прогрессирование заболевания после первой линии терапии по схеме BV-CHEP-/BV-CHP с развитием декомпенсированного стеноза антрального отдела желудка, что потребовало хирургического вмешательства и дальнейшей противоопухолевой терапии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Л., 50 лет, в декабре 2023 г. появились жалобы на тяжесть вверху живота, частый неоформленный стул. Весной 2024 г. пациент обследовался в городском стационаре Санкт-Петербурга, выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и фиброколоноскопия (ФКС), заподозрено лимфопролиферативное заболевание. В мае 2024 г. пациент обратился в отделение гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ. При ЭГДС (рис. 1) установлено, что желудок уменьшен в объеме за счет инфильтративно-язвенного новообразования, распространяющегося циркулярно в нижней трети тела и антральном отделе желудка, охватывающего проксимальную часть луковицы двенадцатиперстной кишки. Новообразование распространялось по малой кривизне до верхней трети тела желудка в виде щелевидных язвенных дефектов с участками деструкции, покрытыми фибрином. При колоноскопии в селезеночном изгибе ободочной кишки без четкой границы, на фоне отечной гиперемированной слизистой определялись множественные щелевидные язвенные дефекты неправильной формы, покрытые фибрином. Слизистая оболочка сигмовидной, прямой кишки во всех отделах отечна, гиперемирована, с мелкими щелевидными эрозиями. Выполнена мультифокальная биопсия из всех участков измененной слизистой желудка и толстой кишки.

При гистологическом исследовании во всех срезах обнаружена сходная морфологическая картина: в собственной пластинке слизистой оболочки определяется диффузный инфильтрат, образованный лимфоидными клетками среднего и крупного размера, с округлыми и овальными ядрами (часть — с неровным контуром ядерной мембраны), с пылевидным хроматином, заметным ядрышком, умеренным количеством эозинофильной цитоплазмы. При ИГХ-исследовании отмечена положительная окраска опухолевых клеток с антителами к CD3, CD8, CD45, CD56, гранзиму В; опухолевые клетки отрицательны к CD4, CD5, TIA1, экспрессия CD30 составила 2 %. Индекс пролиферативной активности Ki-67 40–50 %. Реакция опухолевых клеток при хромогенной гибридизации *in situ* малой РНК, кодируемой вирусом Эпштейна—Барр (EBER), оказалась отрицательной. Это позволило провести дифференциальную диагностику с экстранодальной неназальной NK/Т-клеточной лимфомой. С учетом морфологии, иммунофенотипа опухолевых клеток, а также характерной клинической картиной был поставлен диагноз МЭИТЛ с поражением желудка и толстой кишки (рис. 2).

При позитронно-эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой (ФДГ), совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), обнаружены высокая метаболическая активность ФДГ в неравномерно утолщенных стенках желудка с переходом на двенадцатиперстную кишку, очаги накопления радиофармпрепарата в стенках ободочной, сигмовидной и прямой кишки, умеренно-высокая ФДГ-активность в увеличенных парагастральных лимфатических узлах и лимфатических узлах в воротах селезенки (рис. 3 и 4).

Учитывая крайне агрессивный вариант лимфомы, наличие CD30-позитивных опухолевых клеток, больному в июне 2024 г. был проведен первый цикл противоопухолевой терапии по схеме BV-CHEP (брен-

туксимаб ведотин, циклофосфамид, доксорубицин, этопозид, преднизолон). Лечение осложнилось длительным периодом агранулоцитоза, сепсисом и септическим шоком (инфекция *Klebsiella pneumoniae*). Больной получал сопроводительную терапию в полном объеме. Начало 2-го цикла терапии было отложено, в дальнейшем с целью снизить гематологическую токсичность из схемы был исключен этопозид.

Во время 2-го цикла терапии у пациента появились жалобы на тяжесть в животе, тошноту, рвоту съеденной пищей, лихорадку. При КТ органов грудной клетки и брюшной полости диагностированы аспирационная пневмония, выраженный гастростаз, субкомпенсированный стеноз антрального отдела желудка (диаметр просвета 2 мм). При ЭГДС подтвержден рубцово-язвенный стеноз выходного отдела желудка (см. рис. 1, *В, Г*). Для обеспечения адекватного энтерального питания и декомпрессии желудка был установлен двухпросветный назоинтестинальный зонд (НЗ). Принимая во внимание крайне неблагоприятный прогноз в случае дальнейшего прогрессирования заболевания, было принято решение продолжить противоопухолевое лечение с НЗ на фоне антибактериальной терапии и вернуться к обсуждению целесообразности формирования обходного гастроэнтероанастомоза после завершения индукционного этапа и его оценки. С июля по август 2024 г. проведено еще 2 цикла терапии по схеме BV-CHP, каждый из которых также осложнился пневмонией. После 3-го цикла выполнено промежуточное обследование: при ПЭТ-КТ обнаружено значительное уменьшение объема и метаболической активности опухолевой ткани в стенках желудка и кишки (см. рис. 4). Достижение хорошего частичного ответа было подтверждено по результатам ЭГДС и ФКС, согласно которым отмечалось рубцевание и уменьшение инфильтративно-язвенных дефектов в желудке, прямой и сигмовидной кишке, однако в ободочной кишке язвенный дефект оставался без динамики.

В процессе 4-го цикла терапии многократно требовалась коррекция положения питательного контура НЗ в связи с его дислокацией в желудок. При очередной ЭГДС обнаружены увеличение инфильтративно-язвенного дефекта и сохраняющийся декомпенсированный стеноз антрального отдела (диаметр просвета 1 мм). При ФКС вновь диагностированы опухолевые эрозии в прямой кишке. Таким образом, было подтверждено прогрессирование МЭИТЛ.

Принимая во внимание нарастание признаков гастростаза и декомпенсированного стеноза вы-

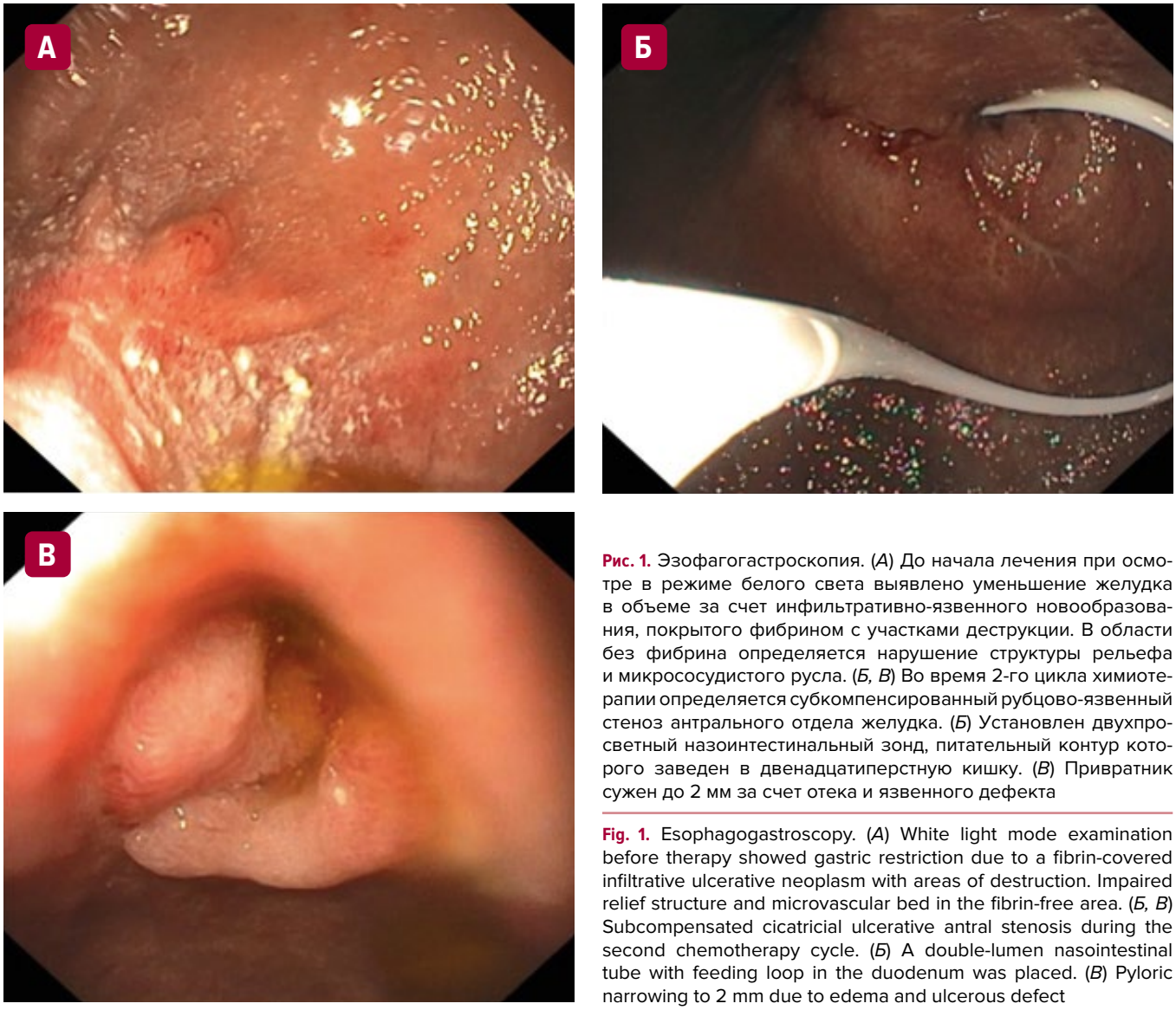

Рис. 1. Эзофагогастроскопия. (*А*) До начала лечения при осмотре в режиме белого света выявлено уменьшение желудка в объеме за счет инфильтративно-язвенного новообразования, покрытого фибрином с участками деструкции. В области без фибрина определяется нарушение структуры рельефа и микрососудистого русла. (*Б, В*) Во время 2-го цикла химиотерапии определяется субкомпенсированный рубцово-язвенный стеноз антрального отдела желудка. (*Б*) Установлен двухпросветный назоинтестинальный зонд, питательный контур которого заведен в двенадцатиперстную кишку. (*В*) Привратник сужен до 2 мм за счет отека и язвенного дефекта

Fig. 1. Esophagogastroscopy. (*A*) White light mode examination before therapy showed gastric restriction due to a fibrin-covered infiltrative ulcerative neoplasm with areas of destruction. Impaired relief structure and microvascular bed in the fibrin-free area. (*Б, В*) Subcompensated cicatricial ulcerative antral stenosis during the second chemotherapy cycle. (*Б*) A double-lumen nasointestinal tube with feeding loop in the duodenum was placed. (*B*) Pyloric narrowing to 2 mm due to edema and ulcerous defect

ходного отдела желудка, пациенту по жизненным показаниям проведено хирургическое лечение — формирование обходного гастроэнтероанастомоза с брауновским соустьем (рис. 5). Благодаря эффективному междисциплинарному взаимодействию удалось в кратчайшие сроки подготовить пациента к операции, послеоперационный период проходил без осложнений.

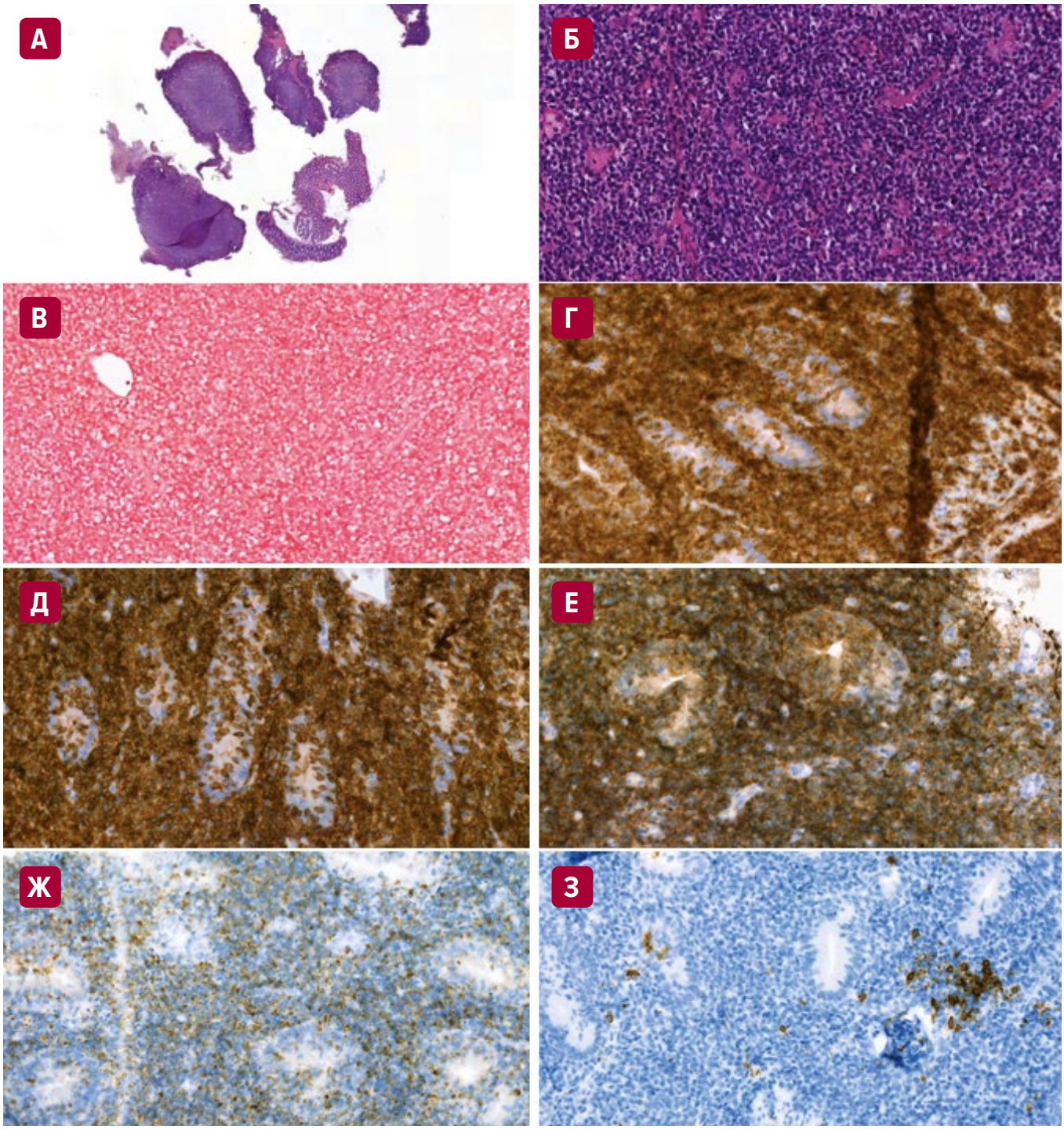

Рис. 2. Биоптаты толстой кишки. (*А, Б*) В собственной пластинке слизистой оболочки определяется диффузный инфильтрат, образованный лимфоидными клетками среднего и крупного размера с округлыми и овальными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином, (*А*) ×20, (*Б*) ×400. (*В*) Реакция опухолевых клеток при хромогенной гибридизации *in situ* малой РНК, кодируемой вирусом Эпштейна—Барр (EBER), отрицательная. Положительная окраска опухолевых клеток при реакции с антителами к CD8 (*Г*, мембранная реакция), CD3 (*Д*, мембранная реакция), CD56 (*Е*, мембранная реакция) и гранзиму В (*Ж*, цитоплазматическая реакция). CD20-позитивные малые лимфоциты реактивных лимфоидных фолликулов (*З*, мембранная реакция). (*В*) EBER, (*Г*) CD8, (*Д*) CD3, (*Е*) CD56, (*Ж*) гранзим В, (*З*) CD20, ×400

Fig. 2. Colon biopsies. (*A, Б*) Lamina propria with diffuse infiltrate consisting of medium-sized and large lymphoid cells with rounded and oval nuclei. H&E stain, (*A*) ×20, (*Б*) ×400. (*В*) Negative reaction of tumor cells to chromogenic *in situ* hybridization of Epstein-Barr virus-encoded small RNA (EBER). Positive staining of tumor cells in antibody assay with CD8 (*Г*, membrane reaction), CD3 (*Д*, membrane reaction), CD56 (*Е*, membrane reaction), and granzyme B (*Ж*, cytoplasmic reaction). CD20-positive small lymphocytes of reactive lymphoid follicles (*З*, membrane reaction). (*В*) EBER, (*Г*) CD8, (*Д*) CD3, (*Е*) CD56, (*Ж*) granzyme B, (*З*) CD20, ×400

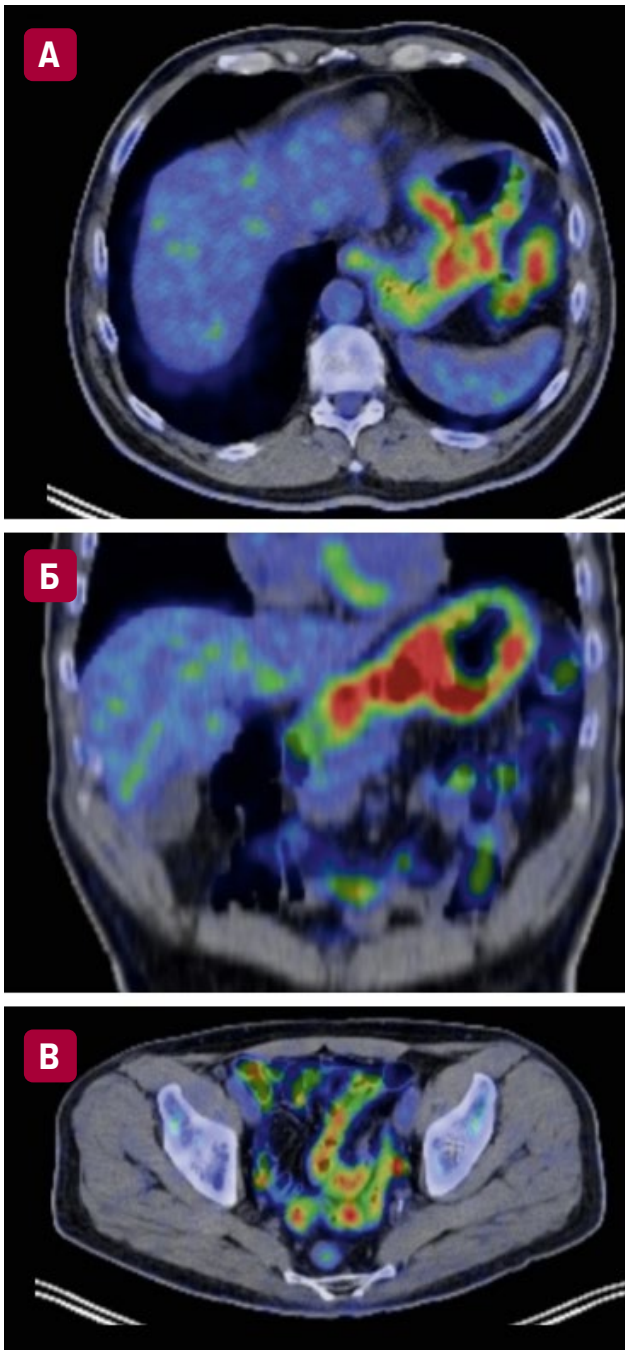

Рис. 3. ПЭТ-КТ до начала лечения. (*А, Б*) Неравномерное циркулярное утолщение стенки желудка преимущественно в средней и нижней третях с распространением на антральный отдел, толщиной до 16 мм, с диффузной гипераккумуляцией ФДГ (SUVmax 8,4). (*Б*) Повышенное накопление ФДГ в проекции ампулы двенадцатиперстной кишки (SUVmax 3,3). Многочисленные парагастральные лимфатические узлы в воротах печени увеличены до 14 × 11 мм, сопровождаются умеренно повышенным накоплением ФДГ (SUVmax ≤ 2,9). (*А*) Неравномерное циркулярное утолщение стенки ободочной кишки в области селезеночного изгиба до 13 мм с гипераккумуляцией ФДГ (SUVmax 5,9). (*В*) Диффузно-очаговый гиперметаболизм ФДГ в стенках нисходящей ободочной, сигмовидной и прямой кишки (SUVmax 8,7)

Fig. 3. PET-CT before therapy. (*A, Б*) Uneven circular thickening of the gastric wall up to 16 mm, predominantly in the middle and lower thirds, spreads to the antrum, diffuse FDG hyper-uptake (SUVmax 8.4). (*Б*) FDG hyper-uptake in the projection of the duodenal ampulla (SUVmax 3.3). Numerous paragastric hepatic hilar lymph nodes up to 14 × 11 mm, moderately increased FDG uptake (SUVmax ≤ 2.9). (*A*) Uneven circular thickening of the middle intestinal wall in the splenic flexure area up to 13 mm, FDG hyper-uptake (SUVmax 5.9). (*B*) Diffuse focal FDG hypermetabolism in the walls of the descending colon, sigmoid colon, and rectum (SUVmax 8.7)

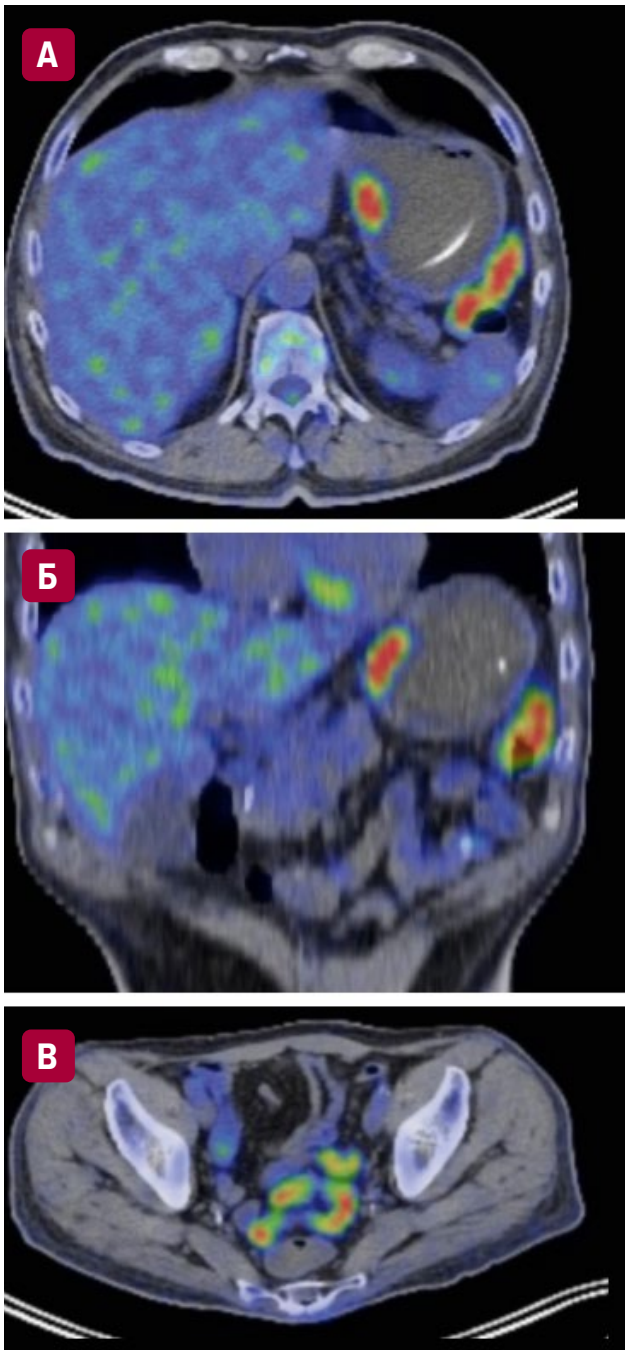

Рис. 4. Повторная ПЭТ-КТ после 3 циклов химиотерапии. (*А, Б*) Уменьшение протяженности метаболически активного утолщения стенок желудка и двенадцатиперстной кишки до участка локального утолщения с умеренным нарастанием интенсивности патологического гиперметаболизма ФДГ в этой области (SUVmax 10,56). (*В*) Ранее пораженные лимфатические узлы уменьшились в размере и не накапливают ФДГ. Гиперметаболизм ФДГ увеличился в нисходящем отделе ободочной (SUVmax 11,33), в сигмовидной (SUVmax 8,76) и прямой кишке (SUVmax 9,21)

Fig. 4. Repeated PET-CT after 3 chemotherapy cycles. (*A, Б*) The metabolically active thickening of the gastric and duodenal walls is reduced in length to the local thickening area with moderately increasing intensity of pathologic FDG hypermetabolism (SUVmax 10.56). (*B*) Previously affected lymph nodes are reduced in size and show no FDG uptake. FDG hypermetabolism increased in the descending colon (SUVmax 11.33), sigmoid colon (SUVmax 8.76), and rectum (SUVmax 9.21)

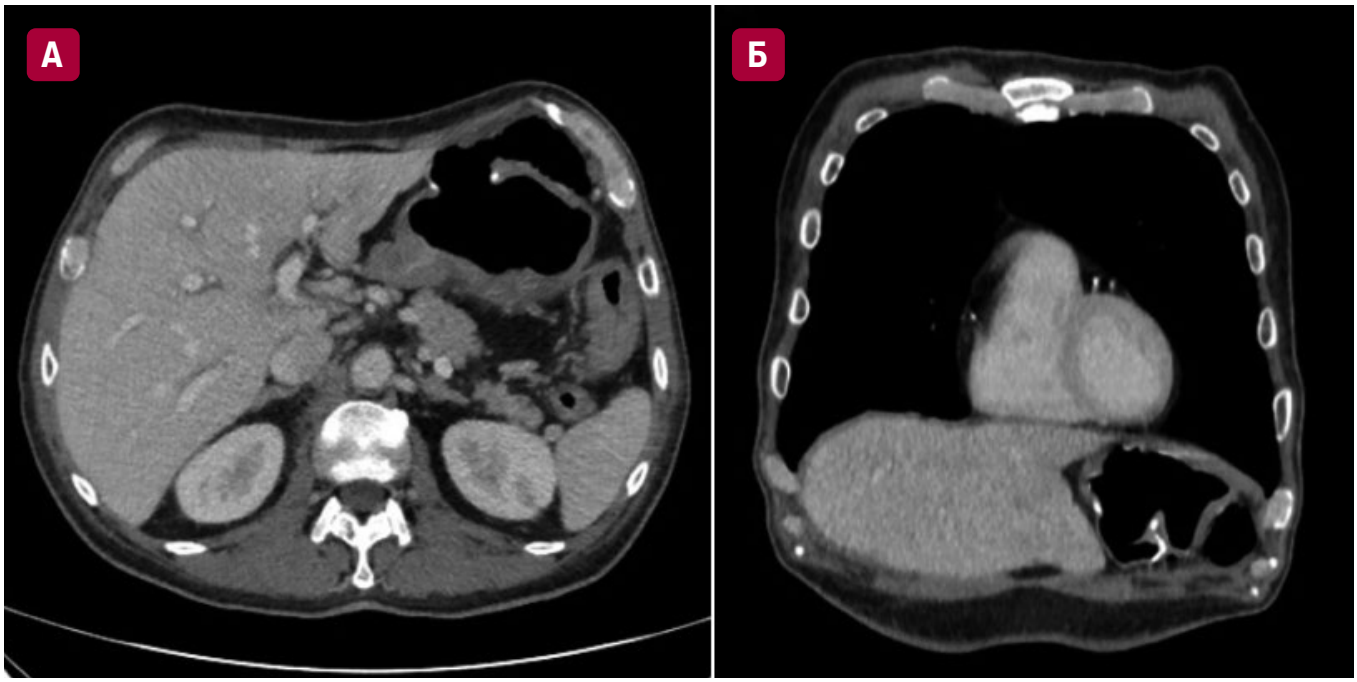

Рис. 5. Компьютерные томограммы: (*А*) аксиальный и (*Б*) фронтальный срезы. По передней стенке тела желудка сформирован передний гастроэнтероанастомоз на длинной петле с межкишечным брауновским соустьем

Fig. 5. CT scans: (*A*) axial and (*Б*) coronal slices. Anterior gastroenteroanastomosis on a long loop with an intestinal Braun anastomosis along the anterior wall of the stomach body

Период восстановления после хирургического лечения пациент смог провести дома впервые за 5 мес. Кроме того, успешное формирование обходного анастомоза исключило необходимость питания через НЗ, прием пищи стал физиологичным, что, безусловно, способствовало компенсации гипопротеинемии, дефицита витаминов и улучшению качества жизни пациента.

В качестве второй линии противоопухолевой терапии пациенту назначена комбинация леналидомида и руксолитиниба. В ноябре 2024 г. проведен 1-й цикл без значимой токсичности. С целью повысить эффективность лечения 2-й курс интенсифицирован добавлением гемцитабина. Лечение было эффективным, достигнута стойкая стабилизация заболевания по данным эндоскопических и рентгенологических методов обследования. Со времени постановки диагноза до прогрессирования лимфомы прошло 4 мес., а общий период наблюдения за больным составил 8 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Все клинические исследования по изучению Т-клеточных лимфом крайне редко или вовсе не включают пациентов с МЭИТЛ. Это определяет сложность в оценке эффективности той или иной терапевтической опции у этой категории больных. Однако, несмотря на ограниченное число данных, абсолютно очевидна низкая эффективность CHOP-подобных режимов: частота полных ответов не превышает 30 % [11, 12].

Целесообразность добавления этопозида к стандартному режиму CHOP была показана при ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфоме, но при всех других вариантах Т-клеточных опухолей, в т. ч. и МЭИТЛ, не удалось получить статистически значимого преимущества в общей выживаемости при использовании данного препарата [13]. В нашем клиническом наблюдении токсичность в случае применения этопозида превысила потенциальную пользу, из-за чего было решено исключить его из дальнейших программ лечения.

С появлением нового анти-CD30-иммуноконъюгата (брентуксимаб ведотин) эффективность терапии некоторых вариантов Т-клеточных лимфом значительно повысилась [12, 14–16]. Однако в эти клинические исследования были включены лишь единичные пациенты с МЭИТЛ, что также не позволяет экстраполировать полученные результаты на всю когорту пациентов. Эффективность брентуксимаба ведотина в терапии МЭИТЛ еще предстоит установить, однако в нашем клиническом наблюдении его добавление существенно не повлияло на продолжительность периода без прогрессирования в сравнении с литературными данными [11].

Открытым остается вопрос о значении хирургического метода в комплексном лечении МЭИТЛ. Патогенетическое обоснование данного подхода обусловлено особенностями биологии этого варианта лимфомы. Характерный эпителиотропизм и высокая агрессивность опухоли объясняют необходимость локального контроля в процессе неуклонного прогрессирования заболевания. В большинстве случаев (93 %) хирургическое вмешательство выполняется при манифестации заболевания вследствие развития острой хирургической патологии, что одновременно позволяет получить гистологический материал и поставить диагноз [7]. Кроме того, важно определение места профилактического хирургического вмешательства в случае высокого риска развития

угрожающих жизни осложнений, таких как кишечная непроходимость, опухолевый стеноз, желудочно-кишечное кровотечение. Безусловно, каждый клинический случай стоит рассматривать отдельно, при этом следует учитывать возможность развития послеоперационных осложнений, а также перенос начала лекарственной терапии, что потенциально может повлиять на эффективность лечения в целом. С другой стороны, важно помнить, что любые хирургические осложнения могут возникать в период глубокой миелосупрессии, индуцированной химиотерапией. Именно поэтому при лечении таких пациентов крайне важно эффективное и своевременное междисциплинарное взаимодействие врачей.

Практически у всех пациентов с МЭИТЛ период выживаемости без прогрессирования заболевания очень короткий, что подтверждает необходимость разработки эффективных режимов второй линии. Следует отметить, что рефрактерность опухоли и быстрые темпы ее прогрессирования, низкая частота достижения даже частичного ответа и плохой функциональный статус пациентов существенно ограничивают проведение ВДХТ с аутоТГСК. Выбор режима второй линии обычно основывается на таких факторах, как возраст пациента, общесоматический статус, характер и частота осложнений противоопухолевой терапии [17]. Осложнения предыдущих циклов лечения в нашем случае не позволили провести пациенту интенсивную терапию второй линии, в т. ч. платиносодержащими режимами, с консолидацией ВДХТ с ТГСК. Тем не менее рефракторное течение лимфомы требовало назначения комбинации препаратов, которая смогла бы сдерживать прогрессирование заболевания в течение длительного периода времени без кумулятивной токсичности. Таким образом, целью терапии второй линии стали стабилизация заболевания и поддержание достигнутого хорошего качества жизни. Учитывая результаты исследований по эффективности и безопасности применения руксолитиниба (общая частота ответа 25 %) и леналидомида (общая частота ответа 24 %) в монорежиме во второй линии терапии, а также важную роль мутаций в генах сигнальных путей JAK/STAT в патогенезе МЭИТЛ, было решено начать лечение пациента по схеме руксолитиниб + леналидомид [3, 18, 19]. Отсутствие проявлений значимой токсичности позволило интенсифицировать 2-й цикл химиотерапии добавлением гемцитабина. Эффективность данного препарата также была доказана в режиме монотерапии (общая частота ответа 51 %, частота полного ответа 23 %) [20].

Несомненно, предпочтительным для таких пациентов остается участие в клинических исследованиях новых препаратов, которые продемонстрировали эффективность при лечении рецидивов и рефрактерного течения агрессивных Т-клеточных лимфом. К ним относятся ингибиторы гистондеацетилазы (белиностат, ромидепсин), дигидрофолатредуктазы (пралатрексат), фосфоинозитид-3-киназы (дувелисиб), анти-CD52 (алемтузумаб), JAK-киназ (руксолитиниб). Однако большинство из этих препаратов не доступно для широкого применения из-за высокой стоимости, отсутствия регистрации в нашей стране или часто неприемлемого профиля токсичности [17].

Учитывая, что МЭИТЛ представляется редким, относительно недавно очерченным нозологическим вариантом Т-клеточных неходжкинских лимфом, необходимы международные многоцентровые исследования для изучения биологии и патогенеза развития опухоли, которые позволят в будущем использовать более эффективные методы лечения, возможно выходящие за рамки стандартной химиотерапии [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома относится к агрессивным опухолям, которые отличаются рефрактерностью к проводимому противоопухолевому лечению и быстрыми темпами прогрессирования заболевания. Чрезвычайная редкость диагностирования данного варианта болезни объясняет отсутствие единых рекомендаций и стандартов терапии для данной категории пациентов, которые обычно не включаются в крупные клинические исследования. Именно поэтому описание собственных наблюдений представляется чрезвычайно ценным и полезным для последующего анализа клинического течения и поиска новых терапевтических возможностей.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.
Концепция и дизайн: А.Г. Колготина, Л.А. Крамынин, Л.В. Филатова.
Сбор и обработка данных: М.В. Гринкевич, А.Л. Муравцева.
Предоставление материалов исследования: все авторы.
Анализ и интерпретация данных: все авторы.
Подготовка рукописи: А.Г. Колготина, Л.А. Крамынин, Л.В. Филатова.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:
Conception and design: A.G. Kolgotina, L.A. Kramynin, L.V. Filatova.
Data collection and processing: M.V. Grinkevich, A.L. Muravtseva.

Research materials provision: all authors.
Data analysis and interpretation: all authors.
Manuscript writing: A.G. Kolgotina, L.A. Kramynin, L.V. Filatova.
Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От пациента получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from the patient.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

А.Г. Колготина — https://orcid.org/0009-0001-2174-9083
Л.А. Крамынин — https://orcid.org/0000-0003-4542-8353
И.В. Ишматова — https://orcid.org/0009-0004-2898-9823
Л.В. Филатова — https://orcid.org/0000-0002-0728-4582
П.А. Сапронов — https://orcid.org/0009-0004-5122-8192
М.В. Гринкевич — https://orcid.org/0000-0002-0538-7369
А.Л. Муравцева — https://orcid.org/0000-0002-4221-4248
И.С. Зюзгин — https://orcid.org/0000-0001-9597-4593

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375–90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
2. Huang D, Lim JQ, Cheah DMZ, et al. Whole-genome sequencing reveals potent therapeutic strategy for monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma. Blood Advances. 2020;4(19):4769–74. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001782.
3. Nairismägi ML, Tan J, Lim JQ, et al. JAK-STAT and G-protein-coupled receptor signaling pathways are frequently altered in epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma. Leukemia 2016;30(6):1311–9. doi: 10.1038/leu.2016.13.
4. Nicolae A, Xi L, Pham TH, et al. Mutations in the JAK/STAT and RAS signaling pathways are common in intestinal T-cell lymphomas. Leukemia. 2016;30(11):2245–7. doi: 10.1038/leu.2016.178.
5. Roberti A, Dobay MP, Bisig B, et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma features a unique genomic profile with highly recurrent SETD2 alterations. Nat Commun. 2016;7:12602. doi: 10.1038/ncomms12602.
6. Tse E, Gill H, Loong F, et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: a multicenter analysis from the Asia Lymphoma Study Group. Am J Hematol. 2012;87(7):663–8. doi: 10.1002/ajh.23213.
7. Veloza L, Cavalieri D, Missiaglia E, et al. Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma comprises morphologic and genomic heterogeneity impacting outcome. Haematologica. 2023;108(1):181–95. doi: 10.3324/haematol.2022.281226.
8. Van Vliet C, Spagnolo DV. T- and NK-cell lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract: review and update. Pathology. 2020;52(1):128–41. doi: 10.1016/j.pathol.2019.10.001.
9. Tuffaha MSA, Guski H, Kristiansen G. Immunohistochemistry in tumor diagnostics. Springer; 2018. pp. 166–72. doi: 10.1007/978-3-319-53577-7.
10. Chan JK, Chan AC, Cheuk W, et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: a distinct aggressive lymphoma with frequent γδ T-cell receptor expression. Am J Surg Pathol. 2011;35(10):1557–69. doi: 10.1097/PAS.0b013e318222dfcd.
11. Yi JH, Lee GW, Do YR, et al. Multicenter retrospective analysis of the clinicopathologic features of monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma. Ann Hematol. 2019;98(11):2541–50. doi: 10.1007/s00277-019-03791-y.
12. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol. 2022;33(3):288–98. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.002.
13. Brink M, Meeuwes FO, van der Poel MWM, et al. Impact of etoposide and ASCT on survival among patients aged <65 years with stage II to IV PTCL: a population-based cohort study. Blood. 2022;140(9):1009–19. doi: 10.1182/blood.2021015114.
14. Iyer SP, Jagadeesh D, Domenech ED, et al. Frontline brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) in patients (pts) with peripheral T-cell lymphoma with less than 10% CD30 expression: Results from the phase 2 SGN35-032 study. J Clin Oncol. 2024;42(16_suppl):7069. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7069.
15. Karube K, Kakimoto Y, Tonozuka Y, Ohshima K. The expression of CD30 and its clinico-pathologic significance in peripheral T-cell lymphomas. Expert Rev Hematol. 2021;14(8):777–87. doi: 10.1080/17474086.2021.1955344.
16. Sotomayor EM, Young KH, Younes A. Clinical roundtable monograph: CD30 in lymphoma: its role in biology, diagnostic testing, and targeted therapy. Clin Adv Hematol Oncol. 2014;12(4 Suppl 10):1–22.
17. NCCN Guidelines Version 1.2025. T-Cell Lymphomas. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf (accessed 17.01.2025).
18. Moskowitz AJ, Ghione P, Jacobsen E, et al. A phase 2 biomarker-driven study of ruxolitinib demonstrates effectiveness of JAK/STAT targeting in T-cell lymphomas. Blood. 2021;138(26):2828–37. doi: 10.1182/blood.2021013379.
19. Toumishey E, Prasad A, Dueck G, et al. Final report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide monotherapy for patients with T-cell lymphoma. Cancer. 2015;121(5):716–23. doi: 10.1002/cncr.29103.
20. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. Ann Oncol. 2010;21(4):860–3. doi: 10.1093/annonc/mdp508.
21. McKinney M, Moffitt AB, Gaulard P, et al. The Genetic Basis of Hepatosplenic T-cell Lymphoma. Cancer Discov. 2017;7(4):369–79. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0330.