

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н. Н. Блохина  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России)

115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24;

Тел: +7 (499) 324-24-24; e-mail: [info@ronc.ru](mailto:info@ronc.ru); <http://www.ronc.ru>

ОГРН 1037739447525, ИНН/КПП 7724075162/772401001, ОКПО 01897624



Federal State Budgetary Institution

«N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»

of the Ministry of Health of the Russian Federation

(N.N. Blokhin NMRCO)

115478, Kashirskoye shosse, 24, Moscow, Russia

Phone: +7(499) 324-24-24; e-mail: [info@ronc.ru](mailto:info@ronc.ru); <http://www.ronc.ru>

27\_февраля\_2021 г

**ОТДЕЛЕНИЕ ДЕТСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ  
ЭПИКРИЗ ИЗ СТАЦИОНАРНОЙ КАРТЫ № 2019/2431**

**Ф.И.О.:** Таова Алина Анзоровна

**Дата рождения:** 15.03.2003

**Клинический диагноз:** Диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением яремных лимфоузлов, мезентериальных лимфоузлов, лимфоузлов средостения, тимуса, поджелудочной железы, почек, двенадцатиперстной кишки, L5 поясничного позвонка. IV стадия. III группа риска. Состояние после 5 курсов полихимиотерапии. Частичный ответ. Ранний рецидив заболевания. Состояние после курса противорецидивной химиотерапии (ICE). Состояние после 2 курсов химиотерапии (R-CHOP). Стабилизация.

**Анамнез заболевания:** со слов матери в августе появились боли в пояснице. За медицинской помощью не обращались. В начале октября появилась припухлость в надключичной области справа. По месту жительства выполнено УЗИ 23.10.19 надключичной области слева, выявлен измененный л/у размерами 30\*17 мм, также 24.10.19 выполнена ФГДС - в постбульбарном отделе ДПК по задне-медиальной стенке нисходящего отдела инфильтративное образование, в неровной, бугристой поверхностью серого цвета на участке 3\*4 см. Выполнена биопсия. По результатам гистологического исследования по месту жительства - НХЛ (МАЛТ-лимфома?) Выполнена МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: признаки остеолитического поражения L5 с паравертебральным мягкотканым компонентом, распространяющийся в S1. Направлена в НИИ ДОиГ для дообследования и дальнейшего лечения. В НИИ ДОиГ выполнено обследование: ФГДС с биопсией опухоли от 01.11.19: эндоскоп свободно проведен в пищевод, стенки его эластичные, перистальтика равномерная, слизистая оболочка бледно-розовая, гладкая. Розетка кардии смыкается. При ретрофлексии осмотре кардиальный отдел желудка полностью охватывает эндоскоп, угол Гиса острый. Желудок обычной формы и размеров, натощак содержит незначительное количество слизистого содержимого. Слизистая оболочка желудка умеренно пастозная, атрофичная, очагово гиперемирована в антральном отделе. Складки слизистой оболочки выражены, продольно направлены, извиты, полностью расправляются при инсуффляции. Перистальтика прослеживается по всем стенкам до привратника. Привратник не деформирован, смыкается полностью. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована, слизистая оболочка её розовая,



бархатистая. Постбульбарные отделы деформированы, просвет сужен примерно на 1/2 диаметра за счет крупнобугристой инфильтративной опухоли, с изъязвлением, покрытым фибринозным налетом, занимающей 2/3 полуокружности 12-перстной кишки. Дистальная граница опухоли определяется приблизительно на уровне нижней трети вертикальной части 12-перстной кишки. Опухоль плотноэластической консистенции, умеренно контактно кровоточива. Биопсия. В профилактических целях выполнена обработка раствором аминокaproновой кислоты. При наблюдении в течение 5 минут признаков продолжающегося кровотечения не отмечено. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника от 24.10.19: МР-признаки остеолитического новообразования L5 позвонка с паравертебральным мягкотканым компонентом более вероятно, обусловлено лимфомой, распространяющегося в позвоночный канал и межпозвоночные отверстия L5 - S1с компрессией дурального мешка, патологического компрессионного перелома тела L5 позвонка. Зона инфильтрации костного мозга в крыле подвздошной кости; РКТ ОГК от 31.10.19: КТ-картина злокачественной лимфомы (не противоречит НХЛ) с поражением внутригрудных л/у, тимуса, легочной ткани, плевры, перикарда. Для уточнения количества жидкости в перикарде (угроза тампонады?) рекомендовано УЗИ; УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, переднего средостения, вилочковой железы, надключичных и аксиллярных и паховых л/узлов, перикарда: вилочковая железа значительно увеличена, размеры ее - 100 мм (продольный) x 66 мм (толщина) x 91 мм (поперечный). Контуры волнистые, четкие, структура изменена, неоднородно повышенной эхогенности. Тимус тесно прилежит к перикарду, в его полости определяется незначительное количество жидкости - у верхушки 17 мм, по передней поверхности - 5 мм. Шейные и над - и подключичные л/у справа не изменены. Слева доступны осмотру только верхне - шейные л/у (не изменены), другие группы л/у шеи слева, включая над - и подключичные) - под наклейкой (ЦВК). В яремной вырезке определяется несколько округлых гипоэхогенных неоднородных (измененных) л/у размерами 6 x 6 мм до 17 x 14 мм. Пекторальные, аксиллярные, паховые л/у с обеих сторон не изменены. При УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза свободная жидкость не определяется. Печень не увеличена, КВР - 150 мм, толщина левой доли - 55 мм, паренхима однородная, средней эхогенности, обычной УЗ - структуры. Контуры ровные, четкие, углы не закруглены, сосудистый рисунок не изменен. Воротная вена не расширена. Внутрпеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь - с перегибами в выводных отделах, объем не увеличен, 61 x 25 мм, стенки не утолщены, просвет анэхогенный. Селезенка - несколько увеличена толщина - 124 x 67 мм, паренхима однородной УЗ - структуры, средней эхогенности, контуры ровные. Поджелудочная железа - не увеличена, переднезадние размеры: головки - 13 мм, тела - 17 мм, хвоста - 17 мм, паренхима средней эхогенности. В теле и хвосте определяется несколько гипоэхогенных включений округлой формы 7-8 мм в диаметре. Почки обычно расположены, размеры правой почки увеличены в нижних отделах за счет узловых образований. Правая почка - 116 x 50 x 53 мм, паренхима - 19 мм. В нижних отделах правой почки определяются 2 узловых образования низкой неоднородной эхогенности и низкой васкуляризации диаметром по 33 мм каждый. В средних отделах паренхимы по задней поверхности определяется 2 аналогичных узла диаметром 6 и 17 мм. Остальные отделы паренхимы структурны, слой достаточный. Чашечки и лоханки не расширены. Левая почка - 106 x 37 x 46 x 36 мм, паренхима - 15 мм Паренхима структурна, слой достаточный, Кровоток прослеживается до капсулы. Чашечки и лоханки не расширены. Мочевой пузырь слабого наполнения, матка нормальных размеров и УЗ - структуры, яичники не визуализируются. Заключение. УЗИ - картина характерна для лимфомы с поражением тимуса, л/у области яремной вырезки, поджелудочной железы, правой почки. Гистологическое заключение № 43577/19 от 08.11.19: Фрагменты слизистой



оболочки тонкой кишки с укорочением и утолщением ворсин за счет диффузной, довольно "плотной" лимфоидноклеточной инфильтрации из крупных клеток с неправильной формы ядрами, с митотической активностью, с примесью эозинофилов, мелких лимфоидных клеток в собственной пластинке слизистой. Заключение: Крупноклеточная лимфома, для установления варианта которой необходимо проведение ИГХ-исследования; ИГХ исследование № 44077 от 11.11.19: С целью верификации диагноза на материале №43577/19 проводилось иммуногистохимическое исследование с использованием антител CD20, CD3, С-МЫС, Ki-67, CD10, BCL-2, BCL-6, MUM1, TdT, CD68(KP1), PAX5. Опухолевые клетки экспрессируют CD20, PAX5, BCL-2, BCL6, MUM1, С-МЫС (>50% клеток позитивно). При реакции с Ki-67 позитивно около 95% опухолевых клеток. Опухолевые клетки не экспрессируют CD10, CD68, TdT. При реакции с CD3 ярко позитивно множество небольших Т-лимфоцитов, дискретно расположенных. Заключение: Морфоиммуногистохимическая картина соответствует диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме, non-GCB-типа, BCL-2-позитивной, с высокой пролиферативной активностью. С учетом выявленной экспрессии С-МЫС, BCL2 на опухолевых клетках можно думать также о High grade крупноклеточной В-клеточной лимфоме, для исключения которой требуется проведение молекулярно-генетического исследования на наличие соответствующих транслокаций. По данным молекулярно-генетического исследования перестроек генов С-МЫС, BCL6, BCL2 не обнаружено. На основании данных проведенного комплексного обследования, пациентке был установлен диагноз: Диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением яремных лимфоузлов, мезентериальных лимфоузлов, лимфоузлов средостения, тимуса, поджелудочной железы, почек, двенадцатиперстной кишки, L5 поясничного позвонка. IV стадия. III группа риска. В рамках программной терапии с 11.11.2019 по 29.02.20 пациентке проведено 5 курсов химиотерапии в рамках программы R-NHL-BFM 95. Терапию переносила с выраженной токсичностью III-IV степени в виде гематологической токсичности, инфекционных осложнений (пневмония); гастроинтестинальной токсичности (тошнота, рвота, потеря аппетита). После 5 курса химиотерапии у пациентки отмечалось развитие судорожного синдрома. В связи с ухудшением состояния больная была переведена в ОРИТ для проведения интенсивной терапии. Выполнена МРТ головного мозга с в/в контрастированием: МР-картина, с учетом симметричного изолированного поражения таламусов и четверохолмия, может соответствовать постметаболическим нарушениям (энцефалопатия Вернике?) или вирусному поражению. Единичные мелкие участки ограничения диффузии на DWI в кортикальных отделах трактовать в настоящее время невозможно ввиду отсутствия отображения данных изменений в других последовательностях (ишемия коры/ тромбоз конвекситальных вен?). С 26.03.20 отмечалась отрицательная динамика общего состояния в виде брадикардия до 10-12 в минуту, нарастание тахикардии до 150 в минуту, ухудшения сознания до уровня сопор - кома 1 (8-7 баллов по шкале комы Глазго), нарастания уровня лактата в крови до 7,6 ммоль/л, решено перевести пациентку на ИВЛ. Консультирована неврологом, проводилась терапия высокими дозами Тиамина. На фоне проводимой терапии состояние пациентки с положительной динамикой. Отмечается улучшение сознания, 07.05.20 экстубирована. В рамках контрольного обследования выполнена **Эзофагогастродуоденоскопия 08.05.20**: Лимфома с поражением 12-перстной кишки. Состояние после 5 курсов ПХТ. полная резорбция опухоли; **МРТ поясничного отдела позвоночника от 07.05.20**: По сравнению с исследованием от 25.12.2019 г отмечается незначительное уменьшения в размерах остаточной опухолевой ткани и ассимиляция периостальных изменений в L5 позвонке и правой подвздошной кости, изменение структуры деструктивно измененного L5 позвонка за счет тенденции к репарации костной ткани(?)/нарастания фиброза(?).



В рамках контрольного обследования, в НИИ ДОиГ выполнено: **МРТ малого таза, поясничного отдела позвоночника от 05.08.20**: МР-картина прогрессирования заболевания в виде продолженного роста опухоли в правой подвздошной кости и поражения внутритазовых лимфатических узлов. Состояние L5 позвонка существенно не изменилось.; **Ультразвуковое исследование органов брюшной полости малого таза от 06.08.20 г.**: По наружной поверхности крыла правой подвздошной кости широко прилежит объемное образование размерами 40 x 15 x 35 мм. Структура гипоехогенная, солидная, однородная. Контуры четкие, ровные, форма овальная. Уз-картина объемного образования мягких тканей (?) области крыла правой подвздошной кости, надключичный л/у слева. ЖКБ; **КТ ОГК с в/в контрастированием от 06.08.20**: по сравнению с исследованием от 18.02.2020 выражена отрицательная динамика в виде увеличения размеров конгломерата тимус + передние медиастинальные л/у до 11,6x8,2 см в поперечнике, протяженность до 14,0 см (общая протяженность, включающая и узлы на медиастинальной плевре справа (увеличились до 3,5 см. Также увеличились до 1,7 см в диаметре правые бронхопульмональные л/у, левые - до 1,2 см. Паракостальные и ретростернальные мягкие ткани слева увеличены в объеме - нельзя исключить их инфильтрацию. Граница опухоль/легочная ткань нечеткая, контуры лучистые. Очаговые и инфильтративные изменения в легких не обнаружены. Жидкость и газ в плевральных полостях не определяются. КТ-признаки прогрессирования заболевания; Принимая во внимание данные проведенного обследования, выявлен рецидив заболевания. С целью верификации 14.08.20 выполнена торакоскопическая биопсия опухоли переднего средостения. По данным гистологического исследования № 20846/20: группка узловатых образований, представленная небольшими фрагментами фиброзной соединительной ткани с пролифератами из крупных опухолевых клеток с наличием одно- и двудерных клеток. Морфологическая картина соответствует крупноклеточной лимфоме. Для уточнения варианта необходимо ИГХ-исследование.

В рамках противорецидивного лечения с 17.08.20 по 22.08.20 пациентке был проведен курс ПХТ в режиме ICE с ритуксимабом. Химиотерапию перенесла с течением тяжелого инфекционного синдрома в виде фебрильной нейтропении, мукозита II-IV степени, энтероколита. По результатам микробиологического исследования посева из полости рта отмечается рост *Klebsiella pneumoniae*. Проводилась комплексная антибактериальная, противогрибковая терапия. Также у пациентки отмечалось длительное восстановление показателей гемопоэза, в связи с чем проводилась стимуляция G-CSF. На фоне проводимой терапии явления инфекционного синдрома купированы.

С целью оценки ответа на проведенную химиотерапию выполнено обследование: **УЗИ средостения, органов брюшной полости, малого таза от 07.09.20**: Умеренная гепатомегалия, незначительная спленомегалия, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы, незначительные изменения паренхимы почек. Сохраняется опухолевой субстрат в вилочковой железе (исходных данных при констатации рецидива нет, сравнение невозможно), в левой подвздошной кости (сократился по сравнению с УЗИ от 06.08.2020), в л/у левой подключичной области (по ср. с УЗИ от 06.08.2020 – без существенной динамики); **Компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастированием 08.09.20**: Размер конгломерата (тимус+передние медиастинальные л/узлы 10,8x7,5 см, протяженность до 13,3 см. Медиастинальный узел справа размерами 3,3x4,9 см. Легочный рисунок значительно обогащен и деформирован. На этом фоне убедительные признаки инфильтративных изменений в легких не определяются. Газ, жидкость в плевральных полостях не выявлены. Визуализируются плевропульмональные и плевродиафрагмальные спайки, подчеркнутость междолевой плевры. Деструктивных и периостальных изменений в зоне исследования не выявлено.



В остальном РКТ картина прежняя. РКТ картина без существенной динамики. Объем конгломерата 1077 см<sup>3</sup> (1331 см<sup>3</sup>) сокращение на 19,1%.

Принимая во внимание высокую токсичность после проведенного курса в режиме R-ICE, пациентке по решению врачебного консилиума было принято решение о проведении дальнейшей терапии в объеме ПХТ в режиме R-СНОР.

С 08.10.20 по 12.10.20 и с 02.11.20 по 07.11.20 пациентке проведено 2 курса химиотерапии в режиме R-СНОР.

При контрольном обследовании в объеме РКТ ОГК с в/в контрастированием от 17.11.20 – по сравнению с исследованием от 08.09.2020 отмечается незначительное сокращение измененного тимуса за счет глубины до 6,8 см (ранее 7,5 см). Общие размеры 11,0x6,8x13,0 см. Структура и характер накопления контрастного вещества конгломерата узлов, количество увеличенных лимфатических узлов - прежняя. На фоне обогащенного и деформированного легочного рисунка очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Газ, жидкость в плевральных полостях не определяются. Визуализируются плевро-пульмональные и плевро-диафрагмальные спайки. Деструктивных и периостальных изменений в видимых отделах ребер, лопатках, позвонках, ключицах и видимых отделах плечевых костей не выявлено.

Учитывая отсутствие существенной динамики после проведения 2 курсов химиотерапии 3-й линии, пациентка обсуждена на консилиуме, принято решение о смене режима ПХТ. Рекомендовано проведение 2 курсов ПХТ в режиме VigePD.

С 04.12.20 по 31.01.21 пациентке проведено 2 курса ПХТ в режиме VigePD. Один из курсов VigePD, был проведен вместе с ингибитором ВСЛ2 – венетоклакс с 04.12.20 по 06.01.21.

По результатам контрольного обследования в объеме РКТ ОГК с в/в контрастированием от 29.01.21; МРТ поясничного отдела позвоночника и малого таза с в/в контрастированием и ПЭТ/КТ всего тела с 18F-ФДГ, у пациентки отмечается смешанная динамика по основному заболеванию: по данным МРТ полное исчезновение мягкотканного компонента в области гребня правой подвздошной кости; по данным РКТ – состояние образования в средостении без динамики; по данным ПЭТ/КТ отмечается: определяются очаги патологического накопления 18F-ФДГ: в надключичном узле слева до SUVmax 3,46 до 11x11мм; в надключичном узле справа до SUVmax 1,49 до 10x4мм; в подключичных/субпекторальных узлах слева до SUVmax 3,09 до 7x6мм; диффузно неоднородно в конгломерате верхнего/переднего средостения до SUVmax 10,49 общей протяженностью до 56x32мм (на уровне аортального окна), общей протяженностью до 78мм. Конгломерат сливается с сегментом S3 левого лёгкого, образуя в нём массивный инфильтрат с SUVmax 15,34 до 51x39x37мм. Также в обоих лёгких определяются множественные инфильтраты по типу «матового стекла» с



SUVmax 6,69 (наиболее активный паравертебрально в S10). Жидкость в плевральных полостях не определяется. в бифуркационных узлах до SUVmax 5,96 до 14x7мм; в бронхопульмональных узлах: справа до SUVmax 3,06 до 9x8мм, слева до SUVmax 5,09 до 10x8мм; в конгломерате и отдельных узлах правого кардио-диафрагмального угла до SUVmax 8,31 до 32x17мм; в лимфоузлах левого кардио-диафрагмального угла до SUVmax 7,50 до 16x7мм; в узле паравертебрально слева на уровне 4го межреберья до SUVmax 2,16 до 8x4мм. Для продолжения противорецидивной терапии пациентке необходимы следующие препараты:

- Имбрувика (МНН: ибрутиниб) капсулы, 140 мг/капс №90 – 1 уапк

Зав. отд. терапии гемобластозов, д.м.н.

Валиев Т.Т.

Врач - детский онколог, к.м.н:

Бабелян С.С.

