

# Клинический случай проведения ПХТ + ритуксимаб для лечения лимфомы Беркитта у ребенка без тяжелых септических осложнений

Лебедев В.В., Супрун Р.Н.

ГБУЗ «Детская Краевая Клиническая Больница» Министерства Здравоохранения Краснодарского края, отделение онкологии и гематологии с химиотерапией, Краснодар

**Пациент МП, мальчик, 4 года 10 месяцев**, поступил в онкологическое отделение (хирургия) 23.06.16 в 21:17 с выраженным интоксикационным синдромом, пальпируемой опухолью в брюшной полости.

24.06.16 в 00:05 ребенок экстренно прооперирован: лапаротомия, биопсия опухоли брюшной полости, отправлен на патогистологическое и цитологическое исследование. Пункция костного мозга и трепанобиопсия подвздошной кости. По данным исследования мазков-отпечатков опухоли: цитограмма неходжкинской лимфомы (типа лимфомы Беркитта). 25.06.16 учитывая большой опухолевый объем, наличие маркеров прогрессии (увеличение размеров опухолевых образований в брюшной полости по данным УЗИ и физикально, присоединение в клинике двустороннего гидроторакса, нарастание уровня креатинина и мочевины, присоединения в клинике олигурии, нарастание метаболического ацидоза по данным КЩС) было принято решение начать проведение по жизненным показаниям циторедуктивной терапии в составе циклофосфан/дексаметазон в сопровождении инфузионной терапии и профилактики синдрома распада опухоли в условиях реанимационного отделения.

29.06.16 по получению результатов ПГИ установлен диагноз: Лимфома Беркитта, III стадия, 3 группа риска.

30.06.16 проведено первое введение ритуксимаба 375 мг/м².

С 31.06.16 проведен курс А0 (в связи с наличием инициального поражения почек, снижения скорости клубочковой фильтрации по данным лабораторного мониторинга было принято решение о невозможности проведения терапии с использованием высокодозного метотрексата в связи с высоким риском развития фатальных осложнений на фоне токсичности).

08.07.16 была проведена дотация внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) 0,4 г/кг (уровень эндогенного IgG до инфузии составил 2,8 г/л). Был выбран 10% раствор иммуноглобулина человека нормального.

13.07.16 проведено введение ритуксимаба №2 375 мг/м².

По завершении курса А0 на день +11 развилась аплазия кроветворения (нейтрофилы < 0,5 x 10<sup>9</sup>/л, лейкоциты менее 1,0 x 10<sup>9</sup>/л), с дня +11 проводилось введение G-CSF 5 мкг/кг/сут 5 суток (до повышения количества нейтрофилов до 1,0 x 10<sup>9</sup>/л), антимикробная терапия: цефоперазон/сульбактам 80 мг/кг/сут с момента поступления до начала следующего курса, флуконазол 5 мг/кг/сут с дня +6 в профилактических целях, ко-тримоксазол 5 мг/кг/сут x 3 р/неделю с дня +6 от начала курса А0.

По завершении курса в периоде аплазии имел место неосложненный мукозит ротовой полости 1 степени, эпизод однократного повышения температуры тела до 37,5 °С в день + 15 от начала курса, разрешившийся самостоятельно.

19.07.16 проведена постановка полностью имплантированной инфузионной системы.

С 20.07.16 проведен курс В1.

26.07.16 проведено введение ритуксимаба №3 375 мг/м².

08.08.16 была проведена дотация ВВИГ 0,4 г/кг (уровень эндогенного IgG до инфузии составил 3,2 г/л).

По завершении курса В1 на день +10 развилась аплазия кроветворения (нейтрофилы < 0,5 x 10<sup>9</sup>/л, лейкоциты менее 1,0 x 10<sup>9</sup>/л), с дня +10 проводилось введение G-CSF 5 мкг/кг/сут 7 суток (до повышения количества нейтрофилов до 1,0 x 10<sup>9</sup>/л), антимикробная терапия: цефоперазон/сульбактам 80 мг/кг/сут продолжен до +6 дня курса (в качестве профилактики осложнений после имплантации порт-системы) и в период аплазии (д+10 – д+17), флуконазол 5 мг/кг/сут с дня +6 в профилактических целях, ко-тримоксазол 5 мг/кг/сут x 3 р/неделю с дня +6 от начала курса В1.

По завершении курса в периоде аплазии осложнений не было, эпизод однократного повышения температуры тела до 38,5 °С, тянущих болей в спине в день + 17 от начала курса, купированных однократным введением НПВС, интерпретированный как проявление выхода из аплазии.

09.08.16 проведено введение ритуксимаба №4 375 мг/м².

По завершении курсов А0 и В1 по данным контрольного обследования (ОАК, ЛДГ, спиральная компьютерная томография инициальных очагов с контрастным усилением, УЗИ) данных за наличие остаточного опухолевого образования нет.

С 10.08.16 проведен курс АА.

По завершении курса АА на день +9 развилась аплазия кроветворения (нейтрофилы < 0,5 x 10<sup>9</sup>/л, лейкоциты менее 1,0 x 10<sup>9</sup>/л), с дня +10 проводилось введение G-CSF 5 мкг/кг/сут 5 суток (до повышения количества нейтрофилов до 1,0 x 10<sup>9</sup>/л), антимикробная терапия в период аплазии цефоперазон/сульбактам 80 мг/кг/сут), флуконазол 5 мг/кг/сут с дня +6 в профилактических целях, ко-тримоксазол 5 мг/кг/сут x 3 р/неделю с дня +6 от начала курса.

В связи со стабильным удовлетворительным состоянием с 27.08.16 по 29.08.16 пациент был отпущен домой.

По данным контрольного обследования на 31.08.16 состояние пациента полностью удовлетворяло критериям начала проведения терапии: отсутствие инфекционных проявлений, гранулоциты более 0,5 x 10<sup>9</sup>/л, тромбоциты – более 50 тыс./мкл.

С 02.09.16 проведен курс ВВ.

По завершении курса ВВ на день +10 развилась аплазия кроветворения (нейтрофилы < 0,5 x 10<sup>9</sup>/л, лейкоциты менее 1,0 x 10<sup>9</sup>/л), с дня +10 проводилось введение G-CSF 5 мкг/кг/сут

5 суток (до повышения количества нейтрофилов до 1,0 x 10<sup>9</sup>/л), антимикробная терапия в период аплазии цефоперазон/сульбактам 80 мг/кг/сут), флуконазол 5 мг/кг/сут с дня +6 в профилактических целях, ко-тримоксазол 5 мг/кг/сут x 3 р/неделю с дня +6 от начала курса.

09.09.16 была проведена дотация ВВИГ 0,4 г/кг (уровень эндогенного IgG до инфузии составил 3,8 г/л).

По завершении курса в периоде аплазии имел место неосложненный мукозит ротовой полости 1 степени, с дня +6 по +8 - микрогематурия (по результатам бактериологического и ПЦР исследования мочи инфекционный возбудитель не выявлен, по данным УЗИ почек и мочевого пузыря патологических изменений не выявлено, вероятно имело место проявление токсичности циклофосамида, в связи с чем профилактическое введение месны было пролонгировано до +10 дня от начала курса), эпизод однократного повышения температуры тела до 38,0 °С в день +15 от начала курса, разрешившийся самостоятельно (интерпретирован как проявление выхода из агранулоцитоза).

В связи со стабильным удовлетворительным состоянием с 18.09.16 по 20.09.16 пациент был отпущен домой.

По завершении 4-х курсов ПХТ по данным контрольного обследования (ОАК, ЛДГ, спиральная КТ инициальных очагов с контрастным усилением, УЗИ) данных за наличие остаточного опухолевого образования нет.

С 22.09.16 проведен курс АА.

По завершении курса АА на день +11 развилась аплазия кроветворения (нейтрофилы < 0,5 x 10<sup>9</sup>/л, лейкоциты менее 1,0 x 10<sup>9</sup>/л), с дня +12 проводилось введение G-CSF 5 мкг/кг/сут 4 суток (до повышения количества нейтрофилов до 1,0 x 10<sup>9</sup>/л), антимикробная терапия в период аплазии цефоперазон/сульбактам 80 мг/кг/сут), флуконазол 5 мг/кг/сут с дня +6 в профилактических целях, ко-тримоксазол 5 мг/кг/сут x 3 р/неделю с дня +6 от начала курса.

По завершении курса и в периоде аплазии осложнений не было.

08.10.16 была проведена дотация ВВИГ 0,4 г/кг (уровень эндогенного IgG до инфузии составил 3,0 г/л).

С 14.10.16 проведен курс ВВ.

По завершении курса ВВ на день +10 развилась аплазия кроветворения (нейтрофилы < 0,5 x 10<sup>9</sup>/л, лейкоциты менее 1,0 x 10<sup>9</sup>/л), с дня +10 проводилось введение G-CSF 5 мкг/кг/сут 7 суток (до повышения количества нейтрофилов до 1,0 x 10<sup>9</sup>/л), антимикробная терапия в период аплазии цефоперазон/сульбактам 80 мг/кг/сут), флуконазол 5 мг/кг/сут с дня +6 в профилактических целях, ко-тримоксазол 5 мг/кг/сут x 3 р/неделю с дня +6 от начала курса.

По завершении курса в периоде аплазии имел место неосложненный мукозит ротовой полости 2 степени, эпизод однократного повышения температуры тела до 37,4 °С в день + 16 от начала курса, разрешившийся самостоятельно (интерпретирован как проявление выхода из агранулоцитоза).

По завершении 6-ти курсов ПХТ по данным контрольного обследования (ОАК, ЛДГ, спиральная компьютерная томография инициальных очагов с контрастным усилением, УЗИ) данных за наличие остаточного опухолевого образования нет.

10.11.16 проведено профилактическое введение ВВИГ (уровень IgG перед началом проведения инфузии составил 4,9 г/л).

Дальнейшее наблюдение проводится амбулаторно, в настоящее время данных за прогрессию заболевания нет, значительных инфекционных событий за время амбулаторного наблюдения не было, уровень IgG в пределах референсных возрастных значений.

Вывод: проведение стандартной заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином G (10% раствор иммуноглобулина человека нормального) в адекватной терапевтической дозе 0,4 г/кг в качестве компонента сопроводительной терапии при лимфоме Беркитта на фоне высокодозной ПХТ и ритуксимаба, вероятно, является клинически оправданным методом профилактики тяжелых инфекционных осложнений у пациентов, способствует сохранению тайминга лечения и, как следствие этого, снижения количества угрожающих жизни пациента тяжелых инфекций, рецидивов и рефрактерных форм. В конечном итоге, можно сделать предположение о вероятном снижении смертности при лимфоме Беркитта у детей.

Рис. 1. Уровень общего IgG пациента, г/л

