

Опыт лечения пациента с рецидивирующей диффузной В-крупноклеточной лимфомой на фоне активного хронического вирусного гепатита В

Товбик Н.А., Руденко Д.С., Агеева Т.А., Травин М.А.

ГАУЗ АО «Амурский областной онкологический диспансер», г. Благовещенск

ВВЕДЕНИЕ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома является наиболее часто встречаемым вариантом агрессивных неходжкинских лимфом. Заболеваемость НХЛ, включая ДВКЛ, неуклонно растет на 3–4% в год. Значительная клиническая, морфологическая и молекулярно-генетическая гетерогенность данного заболевания не всегда позволяет добиться стойких ремиссий при использовании универсальных R-СНОР-подобных режимов в дебюте заболевания, что требует более индивидуализированного подхода к терапии ДВКЛ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Анамнез: Пациент К, 63 лет состоит на учете в онкодиспансере с декабря 2009 г. с диагнозом: Диффузная В-крупноклеточная лимфома II АЕ стадия с поражением шейно-надключичных л/у справа и единичного очага S4 правого легкого; IPI=0. Биопсия выполнена из надключичного л/у справа с проведением ИГХ-исследования от 16.02.10 г: CD3-, CD5-, панцитокератин-, 100% CD20+, BCL2+, Ki67=40%. Заключение: диффузная В-крупноклеточная лимфома, CD20+++. Проведено 8 курсов ПХТ по схеме R-СНОЕР-21 + ДЛТ на шейно-надключичные л/у справа, СОД = 32 Гр, курс завершен в феврале 2011 г. По данным лучевых методов исследования достигнута неуверенная полная ремиссия.

В августе 2011 г. по данным КТ ОГК – признаки множественного очагового поражения средней доли правого легкого и нижней доли левого легкого. Пациент консультирован фтизиатром, туберкулез легких исключен. По раннему рецидиву заболевания проведено 3 курса ПХТ по схеме GDP (гемцитабин, дексаметазон, цисплатин) с выраженной положительной динамикой по КТ, достигнута частичная ремиссия. Лечение не было завершено ввиду развившегося токсического гепатита. В течение 3,5 лет пациент регулярно наблюдался в онкодиспансере, по данным лучевых методов исследования – без признаков прогрессирования/рецидива заболевания. ПЭТ/КТ исследование не проводилось.

В мае 2015 г. пациент отметил увеличение шейно-надключичных, подмышечных, паховых л/у, беспокоила выраженная общая слабость, повышение температуры тела более 38 °С, похудание за 2 недели на 4 кг. Обратился в онкодиспансер, был госпитализирован в хирургическое отделение с целью рестадирования. Была выполнена биопсия шейного л/у слева с проведением ИГХ-исследования от 07.07.15 г: CD3-, CD10-, CD20+++, CD21+/, CD30-, CD68-, CD38-, CyclinD1-, Mum1-, ALK-, Ki-67+++ на 80% опухолевых клеток. Заключение: ДВКЛ, неспецифицированная, CD 20 +, негерминального происхождения.

Объективный осмотр: на момент поступления в химиотерапевтическое отделение: общее состояние пациента средней степени тяжести, активность по шкале Карновского 60%, ECOG = 2–3. Согласно данным лабораторных, лучевых и инструментальных методов исследования: в гемограмме – анемия легкой степени, лейкопения 1 ст., показатели лейкоцитарной формулы в норме; ЛДГ в норме. В трепанобиоптате костного мозга – 70–75% плацдарма кроветворения представлено диффузно расположенным солидным опухолевым инфильтратом из крупных атипичных клеток с округлыми, дольчатыми, угловатыми ядрами и тонким ободком цитоплазмы. По данным УЗИ периферических л/у – увеличение с нарушением архитектоники подчелюстных, шейных и надключичных л/у слева, подмышечных л/у справа, паховых л/у слева, максимально до 30 мм. По данным КТ ОГК, ОБП, ОМТ – образование S5 правого легкого 14х11х8 мм, увеличение до 22 мм с нарушением архитектоники л/у верхнего средостения, гепатоспленомегалия, асцит, увеличение с нарушением архитектоники всех групп л/у брюшной полости и забрюшинного пространства, сливающихся в конгломераты максимально до 6,0 см. Впервые выявлен HbsAg. Пациент консультирован инфекционистом, выставлен диагноз: Хронический вирусный гепатит «В». Рекомендован прием препарата Зеффикс (ламивудин) 100 мг/сут.

Проведенное лечение: С учетом распространенности опухолевого процесса, вовлечением костного мозга, невозможностью проведения ВДХТ с ТГСК, начато лечение по схеме СЕМ (ломустин, этопозид, метотрексат): на D-4 – выраженная положительная динамика в виде лизиса ранее увеличенных периферических л/у, на D-8 – панцитопения (лейкопения 3 степени, анемия средней степени тяжести, тромбоцитопения 2 степени), на D-10 – агранулоцитоз, фебрильная нейтропения, грибковое поражение слизистых, D-14 – явления печеночной недостаточности (признаки портальной гипертензии, гипербилирубинемия, выраженная коагулопатия, геморрагический синдром, гипопроотеинемия). Лечение по данной схеме не завершено ввиду развившихся осложнений; проводилась дезинтоксикационная, гепатопротекторная, антибактериальная, противогрибковая, гемостимулирующая, плазмозамещающая терапия, парентеральное питание. Все осложнения купированы, пациент выписан в компенсированном состоянии. Продолжено лечение по схеме СЕОР на фоне противовирусной терапии Зеффиксом, без ритуксимаба в связи с высокой активностью вирусного гепатита (вирусная нагрузка = 1,14 х 10⁷ МЕ/мл). Мониторинг вирусной нагрузки проводился ежемесячно – с положительной динамикой. После 3 курсов ПХТ по схеме СЕОР по данным КТ – полный морфологический ответ. По данным повторной трепанобиопсии костного мозга от 20.10.15 г.: вторичные постцитостатические изменения костного мозга, опухолевой лимфоидной инфильтрации не обнаружено. После 6-го курса ПХТ на фоне непрерывной гепатопротекторной, противовирусной терапии, по данным КТ сохранялся полный морфологический ответ. Пациент отпущен под Д-наблюдение с рекомендациями для прохождения ПЭТ/КТ.

В декабре 2015 г. (через 1,5 месяца после окончания 6-го курса ПХТ) пациент вновь отметил увеличение периферических л/у, появление симптомов опухолевой интоксикации. По данным ПЭТ/КТ от 22.01.16 г.: очаги патологического гиперметаболизма глюкозы в группах увеличенных л/у шей II уровня, надключичных слева (SUVmax=10), подключичных (SUVmax=9), подмышечных (SUVmax=10), наружных подвздошных, паховых слева (SUVmax=15), очаг патологического гиперметаболизма в теле позвонка S1 (SUVmax=14). Заключение: прогрессирование после лечения с поражением вышеописанных структур. С учетом результатов ПЭТ/КТ, низкой активности вируса гепатита «В» (ДНК HBV=1,07х10² МЕ/мл), начата терапия по схеме RB (ритуксимаб, бендамустин), объективно – состояние пациента перед началом терапии относительно удовлетворительное (ECOG=2).

Лечение по данной схеме пациент переносил неудовлетворительно, после 1-го курса – явления дыхательной недостаточности на фоне двустороннего бронхолита и выраженной перибронховаскулярной инфильтрации легких, обострение герпетической инфекции, курсы ИХТ сопровождалась антибактериальной, кортикостероидной, противовирусной терапией. После 5 курса ИХТ по схеме RB – реактивация вирусного гепатита «В» (вирусная нагрузка 10⁷ МЕ/мл), что потребовало отмены ритуксимаба. Рекомендована смена противовирусной терапии на препарат Бараклюд.

В июне 2016 г. при контрольном обследовании – КТ ОГК, ОБП – признаки прогрессирующей перибронховаскулярной интерстициальной инфильтрации легочной ткани и явления бронхолита, лимфаденопатия околоушных, шейных, подключичных, подмышечных, подвздошных, паховых, парааортальных л/у, прогрессирующая гепатоспленомегалия. С учетом неудовлетворительного общесоматического статуса пациента, лабораторных показателей (анемия легкой степени, лейкопения 1 степени, гипербилирубинемия, повышение трансаминаз), пациенту начата метрономная терапия по схеме РЕРС на фоне противовирусной терапии препаратом Бараклюд (энтекавир) 1 мг/сут. На фоне данной терапии самочувствие пациента значительно улучшилось, купировались явления бронхолита, болезнь находится под контролем с отсутствием клинических признаков опухолевой прогрессии, не смотря на отмену ритуксимаба, нормализовались показатели функции печени, тенденция к снижению виремии (ДНК HBV=10⁴ МЕ/мл). Пациенту рекомендовано продолжить химиотерапию в метрономном режиме, контроль ПЭТ/КТ через 2–3 месяца.

ВЫВОДЫ

Лечение рецидивирующих агрессивных неходжкинских лимфом является одной из наиболее сложных задач в клинической практике онколога. Адекватный выбор интенсивной схемы химиотерапии в рецидиве заболевания осложняется наличием более чем у 50% пациентов серьезной сопутствующей патологии. Шанс достижения полной ремиссии у кандидатов на ТГСК в рецидиве агрессивной НХЛ составляет от 20 до 40%. Целью терапии пожилых пациентов с отягощенным соматическим статусом является стабилизация онкопроцесса («контроль над болезнью») с максимально возможным сохранением качества жизни пациента, что мы попытались продемонстрировать в данном клиническом случае.

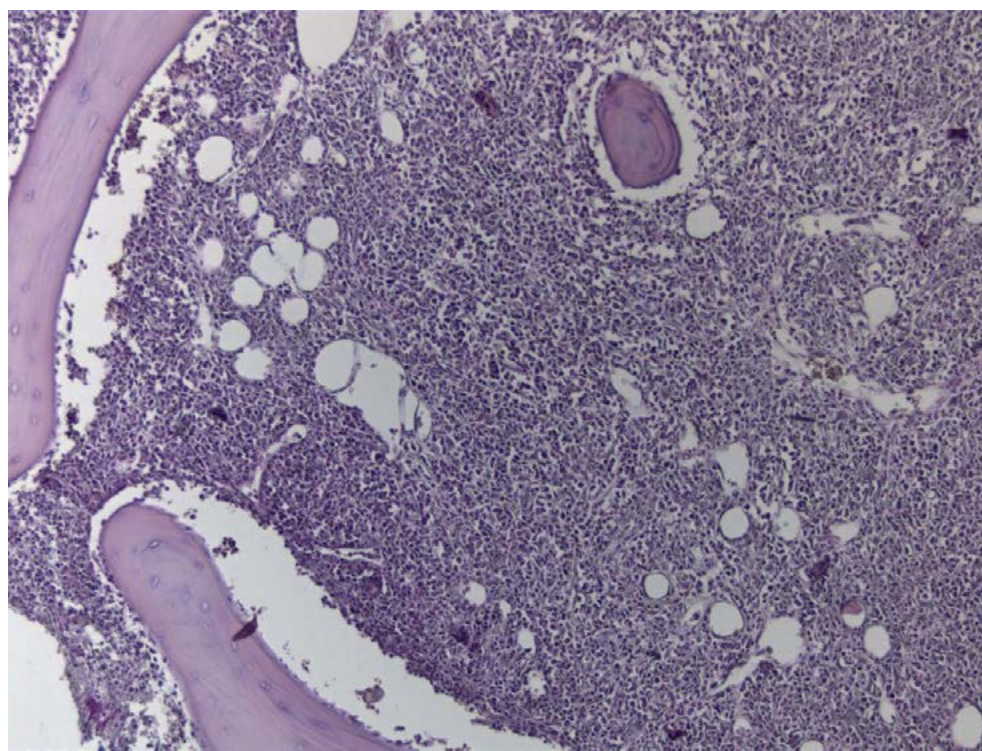


Рис. 1. Опухолевая инфильтрация КМ, увеличение x100

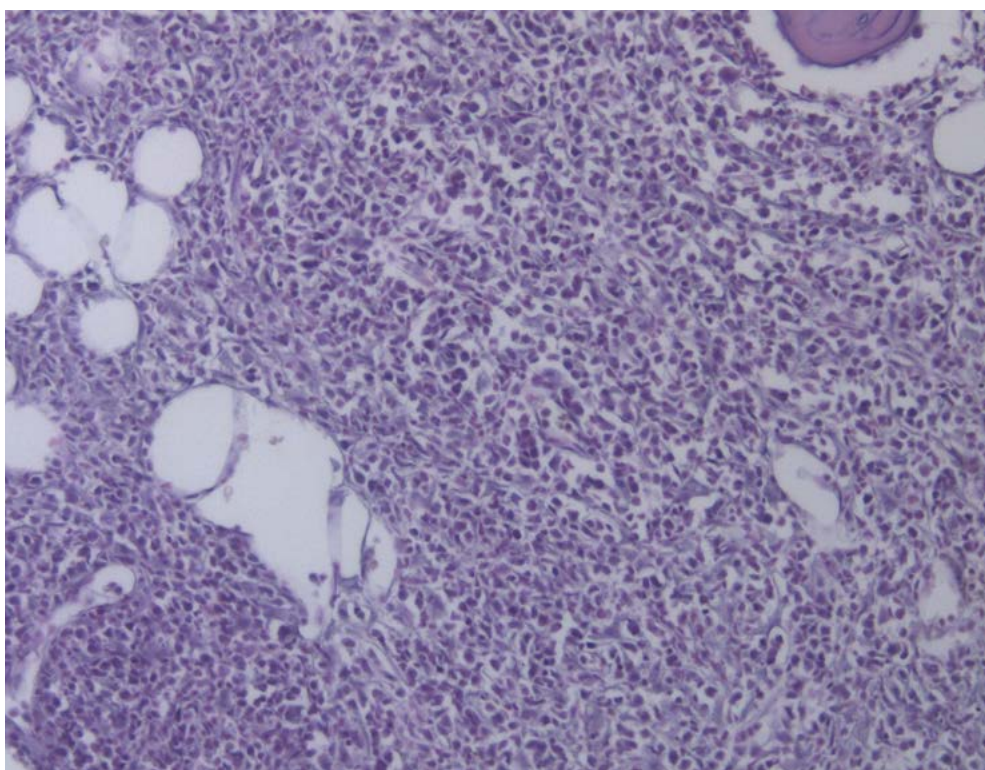


Рис. 2. Опухолевая инфильтрация КМ, увеличение x200

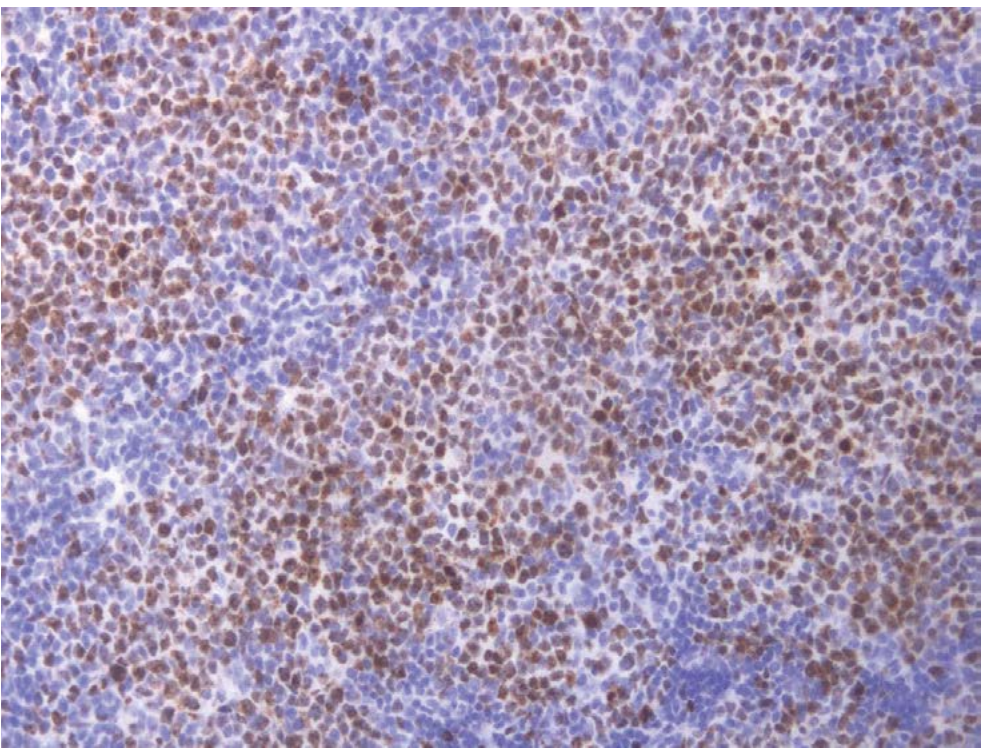


Рис. 3. Реакция с Ki-67, увеличение x200

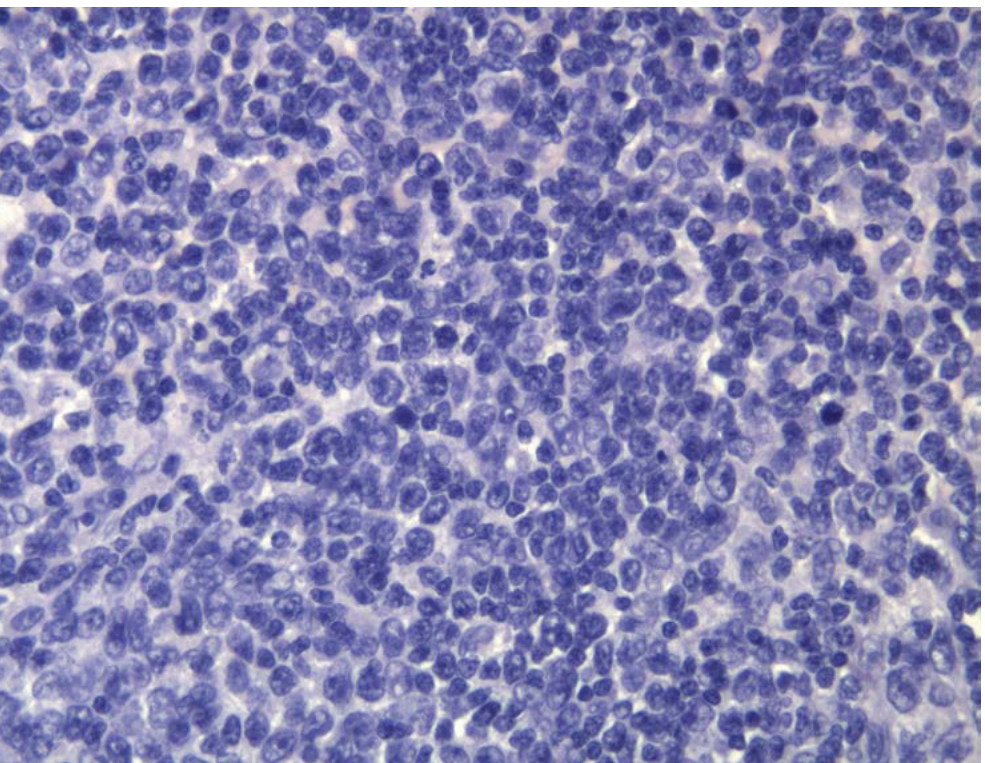


Рис. 4. Гистологическая картина пораженного л/у, увеличение x400

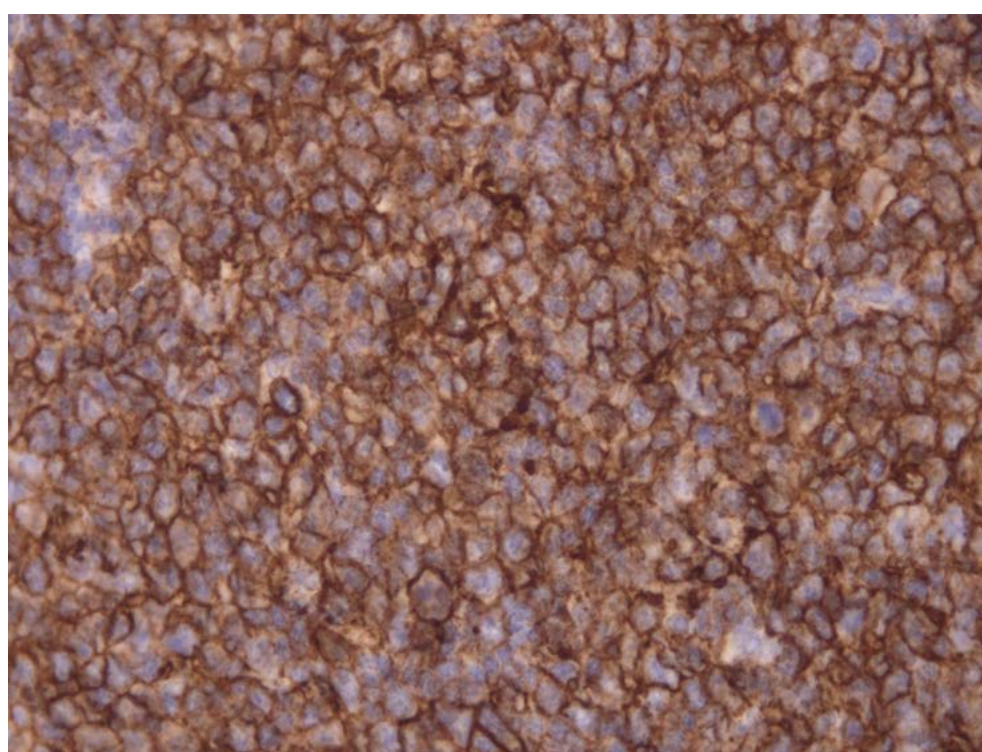


Рис. 5. Реакция с анти-CD20, увеличение x400