

*И.А. Камаева, И.Б. Лысенко, Н.В. Николаева, Е.А. Кануза,
Ю.Н. Лазутин, С.В. Оськин*

Клиническое наблюдение течения первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) — вариант неходжкинской лимфомы с преимущественным вовлечением лимфоузлов средостения, чаще поражающая молодых женщин. Диагностика данной нозологии затруднена ввиду редкого вовлечения периферических лимфоузлов, а также быстрого нарастания клинических проявлений, таких как синдром сдавления верхней полой вены и развития дыхательной недостаточности. В статье представлено клиническое наблюдение о пациентке, прооперированной по поводу опухоли переднего средостения с возникшими осложнениями вследствие неадекватной диагностической и лечебной тактики. В литературе нам не встретилось описания клинических проявлений заболевания, приведших к диагностической ошибке. Ниже приводим собственное наблюдение больной ПМВКЛ и обсуждаем практический диагностический алгоритм для опухолей переднего средостения. Диагноз ПМВКЛ может быть установлен только в результате морфологического исследования, отсюда важно, чтобы хирурги и патологи помнили и владели диагностикой данной опухоли, учитывая её особенности. Представленное наблюдение важно не только потому, что содержит информацию о таком лимфопролиферативном заболевании как ПМВКЛ, но и напоминает о такой диагностической ошибке в онкологии — лечении без верификации. Мы старались подчеркнуть необходимость строгого выполнения алгоритма дифференциальной диагностики новообразований переднего средостения особенно у молодых, так как крайне важно, чтобы врачи четко диагностировали заболевание для раннего начала правильного лечения. Надеемся, что данное наблюдение будет способствовать накоплению знаний и предупреждению ошибок для достижения лучших результатов.

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома; диагностические ошибки; оперативное вмешательство, химиотерапия

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) — это агрессивная В-клеточная лимфома, составляющая 2–3% всех случаев неходжкинской лимфомы. До недавнего времени ПМВКЛ считалась подтипом диффузной В-крупноклеточной лимфомы, однако в 2008 г., в связи с особенностями клинико-патогенетической картины, выделена в отдельную нозологическую единицу [1]. ПМВКЛ чаще встречается у женщин (соотношение 3:1) в возрасте 30–40 лет. Клинически характеризуется симптомами сдавления верхней полой вены из-за развития большой опухолевой массы в средостении, которая наблюдается у 25–30% пациентов [2]. Несмотря на достижения последних лет в лечении ПМВКЛ, у 10–30% больных наблюдается рецидивирующее или первично-резистентное течение, которое зачастую характеризуется плохим прогнозом [1]. Стандартом лечения ПМВКЛ является иммунохимиотерапия с последующим облучением остаточной опухоли в средостении [3]. Использование стандартных схем химиотерапии демонстрирует высокую эффективность при ПМВКЛ, однако преимущества одного режима перед другим не были тестированы в рамках контролируемых клинических исследований. В сочетании с лучевой терапией частичного или полного ответа удастся добиться в 42% и 58% соответственно [4]. Осложнениями проводимой химиотерапии согласно данным литературы являются кардиотоксичность, связанная с включением антрациклинов в применяемые схемы химиотерапии, тромбоэмболические осложнения, связанные с паранеопластическим синдромом, а также развитием синдрома компрессии сосудов в средостении, нейтропения и периферическая нейропатия [5, 6].

В статье представлен клинический случай пациентки с установленным диагнозом первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы с неоправданным радикальным оперативным вмешательством и развитием такого редкого послеоперационного осложнения как остеомиелит грудины. Хронический остеомиелит грудины и ребер является тяжелым рецидивирующим заболеванием с местным гнойным воспалением,

склонным к распространению. По разным данным уровень инфекционных осложнений после трансстернального доступа составляет от 0,3% до 6,9% [7–9]. На сегодняшний день в России риск развития остеомиелита грудины и ребер колеблется от 0,2% до 5%, а средняя частота встречаемости 0,75–2,5% [10–12]. Проблема гнойных осложнений после срединной стернотомии остается актуальной проблемой в связи с высоким уровнем смертности, достигающим 10–47% [13]. Развитие остеомиелита грудины происходит, как правило, через 3–20 нед после проведенной стернотомии. У большинства пациентов заболевание протекает в хронической форме [14–17].

Пациентка 37 лет обратилась за медицинской помощью в июне 2020 г. Считает себя больной с мая 2020 г., когда впервые начали появляться отеки на лице и шее. Лечилась у аллерголога без выраженного эффекта. Пациентка имеет выраженную коморбидную патологию в виде: синдрома дисплазии соединительной ткани, пролапса передней створки митрального клапана, дисметаболической миокардиопатии, хронической сердечной недостаточности, узла правой доли щитовидной железы, хронического гастрита, энтероколита неуточненной этиологии в стадии стихающего обострения, перисигмоидита с формированием межпетельного абсцесса, эрозивного колита, полипов толстого кишечника, конкрементов желчного пузыря, микролитов обеих почек, варикозной болезни нижних конечностей, в связи с чем наблюдается по месту жительства продолжительное время. В мае 2020 г. пациентка выполнила УЗИ органов шеи, органов брюшной полости, на котором патологии в забрюшинном пространстве не выявлено, тромбоз внутренней яремной вены справа с признаками частичной реканализации. Врачом по месту жительства было рекомендовано дообследование. Пациентка выполнила видеогастродуоденоскопию, колоноскопию — патологии не обнаружено. На СРКТ ОГК от мая 2020 г. выявлено объемное образование переднего средостения размерами 110×57×120 мм, с вращением в верхнюю полую вену и формированием опухолевого тромба протяженностью до 60 мм (до уровня правой яремной вены), левосторонний гидроторакс (выпот толщиной до 7 мм). Пациентка при этом не была консультирована онкологом, не была произведена предварительная верификация образования. Была госпитализирована в одну из крупнейших неонкологических клиник Юга России для оперативного лечения. В июне 2020 г. в отделении сердечно-сосудистой хирургии было выполнено оперативное вмешательство в объеме радикального удаления новообразования перед-

него средостения с резекцией фрагмента легкого, перикарда, плевры, правой яремной вены, тромбэктомия из верхней полой вены (ВПВ), пластика верхней полой вены аутоперикардом. Течение раннего послеоперационного периода гладкое, заживление раны происходило первичным натяжением, признаков воспаления и патологического отделяемого нет. На СРКТ ОГК от июня 2020 г.: состояние после стернотомии, удаления образования переднего средостения. Двусторонний гидроторакс. В позднем послеоперационном периоде у пациентки произошло желудочное кровотечение на фоне антикоагулянтной терапии (июнь 2020), купировалось консервативно. По данным гистологического анализа морфологическая картина может соответствовать злокачественной тимоме (лимфоме?). Иммуногистохимическое исследование (ИГХ): морфоиммуногистохимическая картина наиболее всего соответствует первичной медиастинальной В-клеточной лимфоме (CD117 — отрицательная реакция, Multi-Cytokeratin — отрицательная реакция, Ki-67 — позитивная реакция в 40%, PAX5, CD30 — отрицательная реакция, CD23 — дискретная позитивная реакция, CD20 — диффузная позитивная реакция, EBV — отрицательно).

Пациентка самостоятельно обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ для уточнения диагноза и лечения в июле 2020 г. Пересмотр гистологических и иммуногистохимических препаратов подтвердили результаты проведенного ранее ИГХ исследования. Пациентка выполнила ПЭТ-КТ для оценки распространенности процесса: область головы и шеи — без особенностей; органы грудной клетки: состояние после стернотомии, оперативного удаления новообразования переднего средостения с резекцией фрагмента легкого, перикарда, плевры, вдоль стернотомического шва диффузная гиперфиксация ФДГ, справа парастернально вблизи рукоятки очаговая гиперфиксация ФДГ (SUVmax 5.0), метаболическим размером 12 мм, правое легкое незначительно уменьшено в объеме, в верхней доле грубый плевропульмональный фиброзный тяж с диффузной низкой метаболической активностью (SUVmax 2.7). В левой плевральной полости незначительное количество жидкости; органы брюшной полости: печень в размерах не увеличена, в 4 и 3 сегментах по передней поверхности печени визуализирована гиподенсивная зона аксиальным размером около 58×17 мм с диффузно повышенной метаболической активностью ФДГ (SUVmax 5.0), слева каудальнее хвоста поджелудочной железы в межкишечном пространстве определено протяженное инкапсулированное образование аксиальными размерами 28×14 мм с диффузной метаболиче-

ской активностью ФДГ (SUV_{max} 9.6), отмечается избирательная повышенная активность ФДГ по петлям тонкого кишечника. Лимфоузлы единичные брыжеечные, парааортальные до 8 мм с низкой метаболической активностью (SUV_{max} 2.3), незначительное увеличение наружно-подвздошных лимфоузлов. Отмечается физиологическая гиперфиксация РФП в мочевом пузыре, повышенная активность в нисходящем отделе ободочной кишки и в области анального канала (SUV_{max} 11.85). Матка без наличия патологической гиперфиксации ФДГ, яичники представляются единым конгломератом с диффузно повышенной активностью (SUV_{max} 8.5). Диффузное накопление ФДГ в костном мозге (SUV_{max} 5.2) в области лопаток, позвоночника, костей таза, подвздошных костей (рис. 1, а, б). Признаков остеобластических или остеолитических изменений не обнаружено. Выполнена видеоконускопия — без особенностей.

Пациентке выставлен диагноз «Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, ст.IVB (bulky disease), состояние после радикального удаления новообразования переднего средостения с резекцией фрагмента легкого, перикарда, плевры, правой яремной вены, тромбэктомии, пластики ВПВ аутоперикардом, ПЭТ-позитивный костный мозг, МПИЗ, риск промежуточный, клиническая группа 2». Госпитализирована в отделение онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ для дальнейшего лечения. Выполнена пункция костного мозга: костномозговой пунктат малоклеточный, костномозговые индексы близки к норме — патологии не выявлено. Результат трепан-биопсии правой подвздошной кости: морфологическая картина характерна для реактивных изменений с гиперплазией гранулоцитарного и эритроидного ростка. При объективном осмотре пациентка средней степени тяжести, ECOG-2 — дыхательная недостаточность 1–2 степени, аускультативно — ослабление дыхания с 2-х сторон. С учетом тяжести пациентки решением консилиума решено проводить химиотерапию по схеме R-CHOP (Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно капельно день 0 или 1 день все циклы курса, Доксорубин 50 мг/м² внутривенно капельно 1 день, Циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно капельно 1 день, Винкристин 1,4 мг/м² внутривенно 1 день, Преднизолон 100 мг внутрь день 1–5) на фоне сопроводительной терапии, профилактики синдрома лизиса опухоли. С июня по октябрь проведено 4 курса ХТ в режиме R-CHOP, перенесла без явления нежелательной токсичности. В перерыве между курсами однократно зарегистрирован эпизод нейтропении 3 степени, купирован введением гранулоцитарно-макрофагального колони-

естимулирующего фактора (ГКСФ). После 3-го курса ХТ пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), подтвержденную методом ПЦР мазка из носоглотки, которая протекала бессимптомно, специальную терапию пациентка не получала. В ноябре пациентке решено продолжить ХТ. В связи с сохраняющейся лимфопенией после COVID-19 пациентке был проведен 4-й курс ХТ по схеме CHOP, без введения ритуксимаба. Пациентка выполнила плановое СРКТ ОГК после 4-го курса ХТ для оценки клинического эффекта — лимфатические узлы

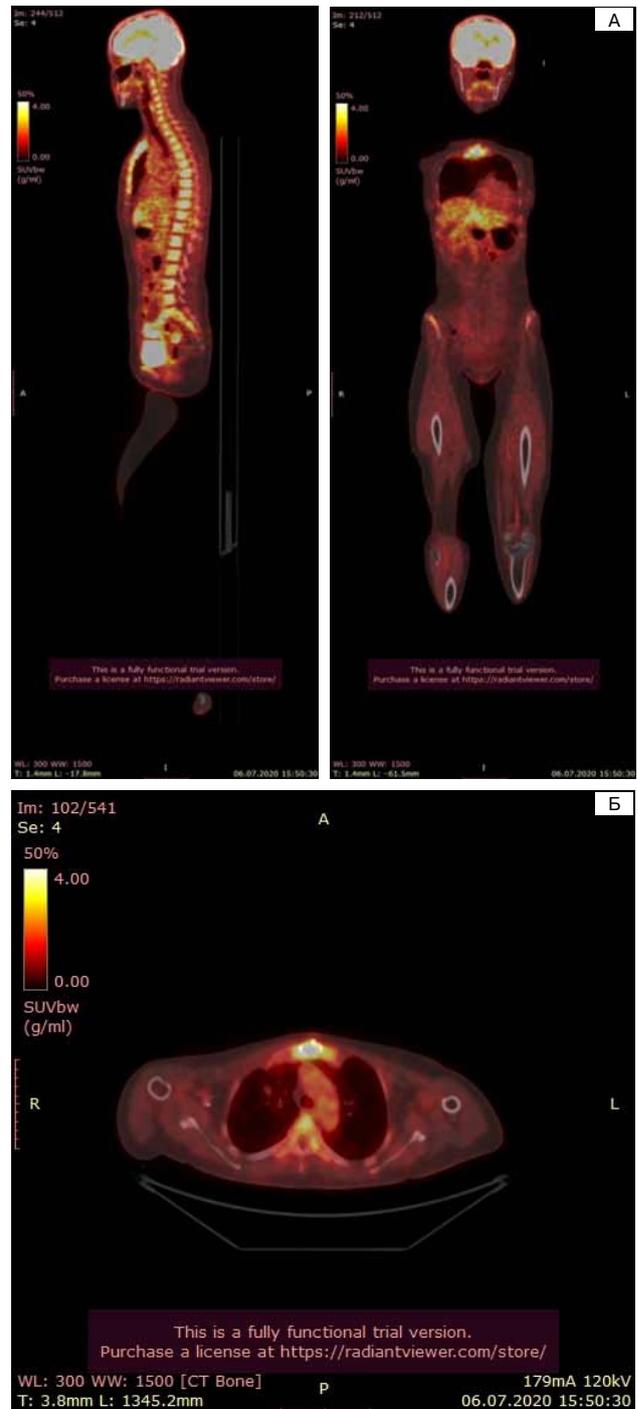


Рис. 1, а, б. Позитронно-эмиссионная томография Сагиттальный срез. Июль 2020 г. Состояние до лечения (описание в тексте)

органов грудной клетки не увеличены. В ноябре в перерыве между курсами пациентка отметила покраснение и болезненность в области послеоперационного шва. При осмотре хирурга по месту жительства: в области послеоперационного рубца определяется гиперемия, даны рекомендации по противовоспалительной терапии. В дальнейшем проведено еще 2 курса ХТ по схеме R-СНОР, без осложнений. Во время проведения 6-го курса ХТ пациентка консультирована торакальным хирургом: в области послеоперационного рубца в средней трети средостения формируется лигатурный свищ; в настоящее время хирургическое пособие не показано. В декабре у пациентки сформировался свищ с умеренным гнойным отделяемым, по месту жительства назначена антибактериальная терапия с выраженным клиническим эффектом, свищевое отверстие эпителизировано. В январе 2021 г. после 6-го курса ХТ пациентка выполнила ПЭТ-КТ: в сравнении с ПЭТ-КТ от июля 2020 г. отмечается регрессирование процесса по петлям тонкого кишечника (ранее SUV_{max} 9,6, в настоящее время не визуализируется), понижение активности ФДГ до фоновой в костном мозге, в верхней доле легкого сохраняется плевропульмональный фиброзный тяж с диффузной низкой метаболической активностью (ранее SUV_{max} 2,7, в настоящее время — 1,0), понижение активности ФДГ в левой доле печени (ранее — SUV_{max} 5,0, в настоящее время 1,0), лимфоузлы брюшной полости и забрюшинного пространства не определяются, регрессирование активности в яичниках (SUV_{max} 8,5, в настоящее время — активности нет). Однако наблюдается сохранение диффузной гиперфиксации ФДГ (SUV_{max} 11,8, ранее 5,0), вдоль грудины с приростом активности более 100% (вероятно, неспецифического характера, необходимо исключить остеомиелит) (рис. 2, 3, 4, 5).

Состояние расценено как неуверенная полная ремиссия, пациентка направлена на консультацию к хирургу для решения вопроса о дальнейшей тактике. Пациентка осмотрена хирургом, выставлен диагноз «Хронический остеомиелит грудины, состояние после стернотомии», даны рекомендации по антибиотикотерапии. Пациентка консультирована оперирующим хирургом в феврале 2020 г.: при осмотре в средней трети грудины определяется свищевой ход диаметром до 0,5 мм. Из области послеоперационного рубца удален шовный материал, поверхность обработана антисептиком, назначена антибактериальная, противовоспалительная терапия. Выполнено УЗИ мягких тканей: в проекции послеоперационного рубца на передней грудной стенке патологических образований не определяется. Пациентке рекомендовано повторить ПЭТ-КТ спустя 1 мес.



Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография. Сагиттальный срез. Январь 2021 г. Наблюдается диффузная гиперфиксация ФДГ (SUV_{max} 11,8, ранее 5,0), вдоль грудины с приростом активности более 100% (вероятно, неспецифического характера, необходимо исключить остеомиелит). Состояние после ХТ

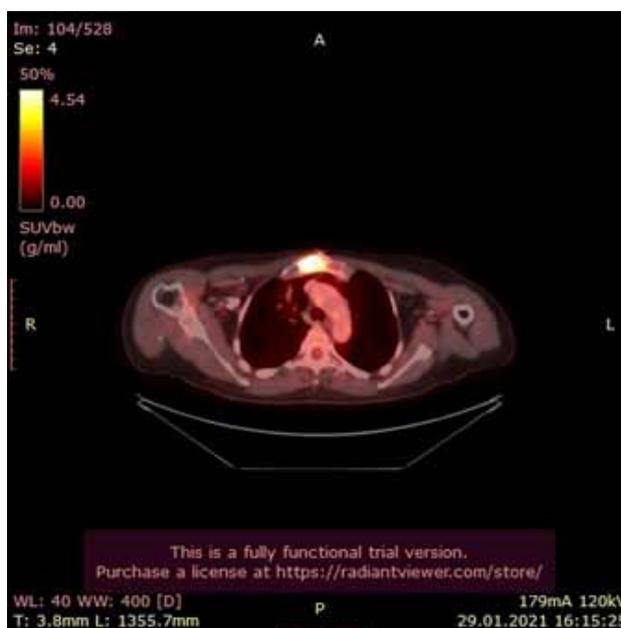


Рис. 3. Позитронно-эмиссионная томография. Аксиальный срез. Январь 2021 г. Состояние после ХТ

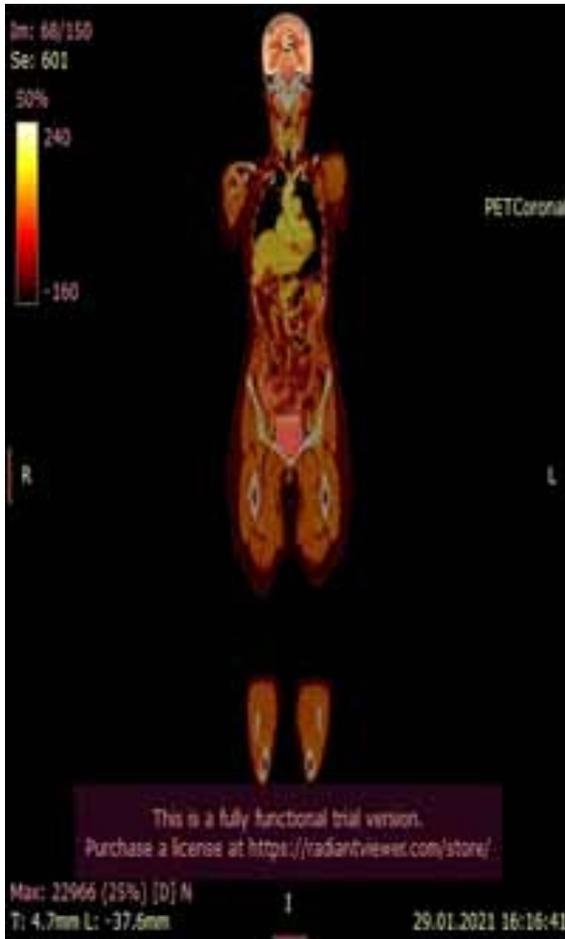


Рис. 4. Позитронно-эмиссионная томография. Январь 2021 г. Состояние после ХТ

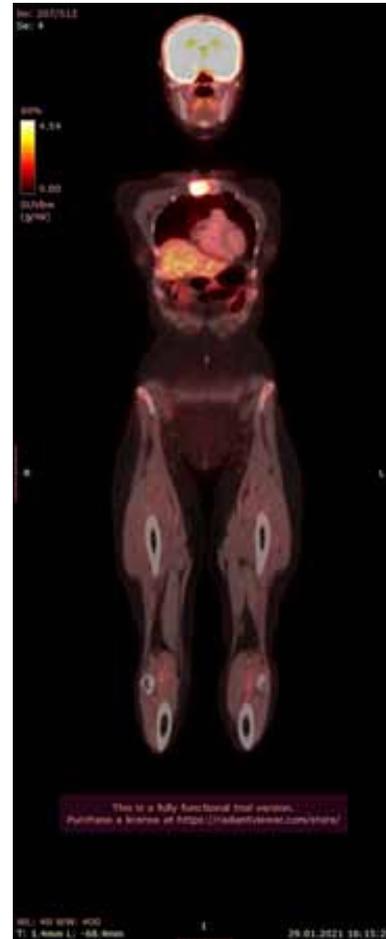


Рис. 5. Позитронно-эмиссионная томография. Январь 2021 г. Состояние после ХТ

В процессе диагностики и лечения пациентки было выполнено неоправданное при данной нозологии оперативное вмешательство, что является примером неправильной тактики, нарушением основ ведения онкологического пациента. Согласно клиническим рекомендациям диагноз ПМВКЛ устанавливается на основании патологоанатомического исследования биоптата опухоли с применением иммуногистохимических методов. Материалом для исследования служит ткань, полученная путем эксцизионной биопсии (при отсутствии технической возможности — core — биопсии) лимфатического узла или очага поражения с последующим исследованием (цитологическим и гистологическим) с применением иммуногистохимических методов. Для уточнения диагноза в некоторых случаях требуется дополнительно выполнение молекулярно-биологических и цитогенетических методов исследования биологического материала [18]. Несмотря на длительность иммуносупрессивной терапии по поводу основного процесса, коморбидности данной пациентки и объема оперативного вмешательства, нам удалось достичь полной ремиссии с минимальными гематологическими осложнениями. В нашем случае также

продемонстрирована возможность благоприятного исхода такого послеоперационного осложнения, как хронический остеомиелит грудины, вызванный остатком шовного материала в операционной ране, который удалось купировать без повторного хирургического вмешательства. Таким образом, данное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость обследования и лечения пациентов с подозрением на злокачественные новообразования в профильных учреждениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lees C, Keane C, Gandhi MK, Gunawardana J. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions // *British journal of haematology*. 2019;185(1):25–41. <https://doi:10.1111/bjh.15778>
2. Zinzani P, Stefoni V, Finolezzi E et al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study // *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2009;9(5):381–5. <https://doi:10.3816/CLM.2009.n.074>
3. Тумян Г.С., Заводнова И.З., Кичигина М.Ю., Медведовская Е.Г. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома // *Клиническая онкогематология*. 2017;10(1):13–24. <https://doi:10.21320/2500-2139-2017-10-1-13-24>