



Поляков Ю.Ю.^{1,2}✉, Барях Е.А.¹⁻⁴, Мисюрина Е.Н.^{1,2}, Желнова Е.И.^{1,2},
Мингалимов М.А.^{1,2}, Толстых Т.Н.^{1,2}, Чуднова Т.С.^{1,2}, Кочнева О.Л.¹, Иванова Д.Д.¹,
Зотина Е.Н.^{1,2}, Гаглоева Д.Э.^{1,2}, Паршин В.В.¹, Лысенко М.А.^{1,4}

¹ Городская клиническая больница № 52, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования, Москва, Россия

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Тактика ведения пациента с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой, сопряженной с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2: собственное клиническое наблюдение

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Поляков Ю.Ю., Барях Е.А., Мисюрина Е.Н.; сбор, обработка данных, разработка тактики лечения – Поляков Ю.Ю., Барях Е.А., Мисюрина Е.Н., Желнова Е.И., Мингалимов М.А., Толстых Т.Н., Чуднова Т.С., Зотина Е.Н., Гаглоева Д.Э., Паршин В.В., Кочнева О.Л., Иванова Д.Д.; предоставление материалов исследования – Поляков Ю.Ю., Барях Е.А., Мисюрина Е.Н.; предоставление инструментальных данных – Паршин В.В.; анализ, интерпретация данных и подготовка рукописи – Поляков Ю.Ю., Барях Е.А., Мисюрина Е.Н.; административная поддержка – Лысенко М.А.

Подана: 10.10.2023

Принята: 23.11.2023

Контакты: yurij.polyakov86@yandex.ru

Резюме

Коронавирусная инфекция (COVID-19) – это острое респираторное заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2, впервые было отмечено в городе Ухань (Китай) и быстро распространилось по всему миру. В условиях пандемии COVID-19 проведение специфического противоопухолевого лечения у пациентов с агрессивными В-клеточными лимфомами стало одной из сложных задач. Проведение специфической противоопухолевой терапии пациентов с гемобластозами, в том числе с агрессивными лимфопролиферативными заболеваниями, требует безотлагательного начала. Отсрочка специфической терапии может привести к прогрессированию лимфомы.

Выбирая протокол химиотерапевтического режима, необходимо учитывать риск реактивации COVID-19 на фоне миелотоксической аплазии костномозгового кроветворения, а также дополнительного присоединения бактериальной и грибковой инфекции. Подтвержденная коронавирусная инфекция не должна быть противопоказанием к химиотерапии.

В данной публикации представлены собственное клиническое наблюдение течения COVID-19 у пациента с первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой



на этапе химиотерапевтического лечения, а также выбор режима противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, коронавирусная инфекция, химиотерапия, лимфома

Polyakov Y.^{1,2}, Baryakh E.¹⁻⁴, Misyurina E.^{1,2}, Zhelnova E.^{1,2}, Mingalimov M.^{1,2}, Tolstykh T.^{1,2}, Chudnova T.^{1,2}, Kochneva O.¹, Ivanova D.¹, Zotina E.^{1,2}, Gagloeva D.^{1,2}, Parshin V.¹, Lysenko M.^{1,4}

¹ Moscow City Clinical Hospital No 52, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Management of a Patient with Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma Associated with Coronavirus Infection Caused by SARS-CoV-2: Own Clinical Case

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study – Polyakov Y., Baryakh E., Misyurina E.; data collection, processing, development of treatment tactics – Polyakov Y., Baryakh E., Misyurina E., Zhelnova E., Mingalimov M., Tolstykh T., Chudnova T., Zotina E., Gagloeva D., Parshin V., Kochneva O., Ivanova D.; provision of research materials – Polyakov Y., Baryakh E., Misyurina E.; provision of instrumental data – Parshin V.; analysis, interpretation of data and preparation of the manuscript – Polyakov Y., Baryakh E., Misyurina E.; administrative support – Lysenko M.

Submitted: 10.10.2023

Accepted: 23.11.2023

Contacts: yurij.polyakov86@yandex.ru

Abstract

Coronavirus disease (COVID-19) is an acute respiratory disease caused by the SARS-CoV-2 virus, was discovered first in Wuhan (China) and quickly spread throughout the world. Specific antitumor treatment in patients with aggressive B-cell lymphomas has become one of the most challenging issues in the context of the COVID-19 pandemic. An immediate start of specific antitumor therapy for patients with hematological malignancies including aggressive lymphoproliferative diseases (LPD) is required. The delay of specific therapy may lead to progression of lymphoma.

It is necessary to consider the risk of reactivation of COVID-19 due to myelotoxic aplasia of bone marrow hematopoiesis, as well as further development of bacterial and fungal infections when choosing a chemotherapy regimen protocol. Confirmed COVID-19 infection should not be a contraindication for chemotherapy.

This publication presents our own clinical experience of COVID-19 infection case in a patient with primary mediastinal B-cell lymphoma at chemotherapy treatment stage, as well as the choice of tactics for the antitumor therapy regimen.

Keywords: primary mediastinal large B-cell lymphoma, coronavirus infection, chemotherapy, lymphoma

■ ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 – это острое респираторное заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2, впервые было отмечено в городе Ухань (Китай) и быстро распространилось по всему миру. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19, с тех пор коронавирусная инфекция стала крупнейшей проблемой общественного здравоохранения и одной из ведущих причин смерти во многих странах мира. COVID-19 часто приводит к летальному исходу у пожилых пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также у иммунокомпрометированных пациентов [1, 2]. Наихудший прогноз касается пациентов онкологического и онкогематологического профиля, инфицированных COVID-19 [3]. Именно поэтому лечение данных пациентов стало наиболее сложным во время пандемии, пациенты должны быть защищены от COVID-19 и в то же время они нуждаются в специфической противоопухолевой терапии.

В условиях пандемии COVID-19 проведение специфического противоопухолевого лечения у пациентов с агрессивными В-клеточными лимфомами стало одной из сложных задач. Вторичный иммунодефицит предрасполагает к более тяжелому течению COVID-19, а химиотерапия дополнительно усугубляет иммунодефицитный статус пациентов. Активное химиотерапевтическое лечение, проведенное за 1–3 месяца до инфицирования коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, является независимым фактором риска неблагоприятного прогноза у пациентов с онкогематологическими заболеваниями [4]. Наиболее неблагоприятное течение COVID-19 наблюдается при остром миелоидном лейкозе, агрессивных неходжкинских лимфомах и плазмоклеточных дискразиях [5, 6]. Однако проведение специфической противоопухолевой терапии пациентов с гемобластозами, в том числе с агрессивными лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), требует безотлагательного начала.

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМБКЛ) относится к первичным экстранодальным опухолям, проявляется преимущественно местнораспространенным характером роста в пределах переднего верхнего средостения с частым вовлечением органов грудной клетки. ПМБКЛ имеет специфические иммуноморфологическую и генетическую характеристики, которые позволяют идентифицировать ее от остальных сходных по проявлениям заболеваний: диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина с нодулярным склерозом и медиастинальной лимфомы «серой зоны». Стандартом лечения ПМБКЛ является иммунотерапия [7]. Прогноз заболевания относительно хороший, и 5-летняя общая выживаемость составляет 93–98% на ранних стадиях и 70–75% в группе пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами [8].

В качестве иллюстрации демонстрируем описание собственного клинического наблюдения течения COVID-19 у пациента с ПМБКЛ на этапе химиотерапевтического лечения, а также выбора режима противоопухолевой терапии.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Е., 35 лет, 5 марта 2020 г. госпитализирован в отделение гематологии и химиотерапии Городской клинической больницы № 52 г. Москвы (ГКБ № 52 г. Москвы) с диагнозом первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы IIB стадии по классификации Ann Arbor (модификация Lugano, 2014).



Из анамнеза известно, что в ноябре 2019 г. в связи с подозрением на пневмонию при обследовании по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) выявлено кистозно-солидное образование передневерхнего средостения. В процессе дифференциально-диагностического поиска выполнены видеоассистированная торакоскопическая биопсия образования переднего средостения, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ), эзофагогастродуоденоскопия, фибробронхоскопия и лабораторные исследования. По данным ПЭТ-КТ от 27.02.2020: конгломератная опухоль переднего средостения слева, с инвазией перикарда, левой плечеголовной вены, медиастинальной плевры, контактных отделов S3, 5 левого легкого 79×93×75 мм (рис. 1).

Диагноз первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы верифицирован на основании гистологического и иммуногистохимического исследования (ИГХ) биоптата образования переднего средостения: фрагменты фиброзно-жировой ткани с лимфоидным инфильтратом, представленным среднего размера и крупными клетками, с округло-овальными и многодольчатыми ядрами, небольшими ядрышками, часть клеток с явлениями деформации, выражены морфологические признаки апоптоза, имеются очаги некроза, участки с альвеолярным рисунком фиброза. При ИГХ биоптата образования: экспрессия CD45, CD20 (интенсивная мембранная реакция), PAX5, в отдельных крупных опухолевых клетках отмечается коэкспрессия CD30 (слабая мембранная реакция). Ki67 не менее 60%. Не экспрессируют ALK (DC246), CD68, CD15, S100, панцитокератин.

Учитывая большой объем поражения, молодой возраст пациента, соматический статус, отсутствие сопутствующей патологии, согласно клиническим рекомендациям с циторедуктивной целью проведена предфаза: дексаметазон 20 мг и циклофосфан 400 мг в течение 5 дней и далее первый курс иммунохимиотерапии по протоколу R-DA-EPOCH в полных дозах; введение химиопрепаратов перенес удовлетворительно, инфекционных осложнений в межкурсовый период не отмечалось. В связи с хорошей переносимостью предыдущего курса очередное введение химиопрепаратов осуществлялось по запланированной программе R-DA-EPOCH с увеличением дозы на 20% от исходного уровня.

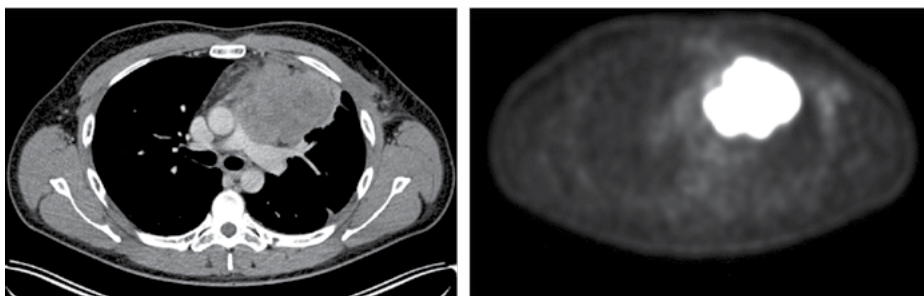


Рис. 1. ПЭТ-КТ от 27.02.2020: объемное образование переднего средостения слева с гиперметаболизмом до SUVmax 22,69, метаболическим объемом до 340 см³

Fig. 1. PET-CT from 27.02.2020: volumetric formation of the anterior mediastinum on the left with hypermetabolism up to SUVmax 22.69, metabolic volume up to 340 cm³

Межкурсовой период осложнился инфекцией COVID-19, осложненной внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2. При исследовании носоглоточных смывов на COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) получен положительный результат. В связи с активным тяжелым течением COVID-19 проводилась комплексная терапия согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике, лечению COVID-19, версия 7: генно-инженерная биологическая терапия – тоцилизумаб 200 мг подкожно (с целью подавления «цитокинового шторма»); антикоагулянтная терапия – эноксапарин натрия 0,6 мл 2 раза в день подкожно (с целью профилактики диссеминированного внутрисосудистого свертывания и венозной тромбоэмболии); антибактериальная терапия в связи с высоким риском суперинфекции пациенту с отягощенным клиническим фоном, предшествующей иммуносупрессией и вторичным гуморальным иммунодефицитом: амоксициллин + сульбактам по 4,5 г/сут внутривенно капельно и левофлоксацин 1000 мг/сут внутривенно капельно в течение 8 дней; респираторная поддержка в виде инсуффляции увлажненного кислорода через лицевую маску на 5–8 л/мин. На фоне проведенного лечения отмечается положительная динамика в виде регресса дыхательной недостаточности, интоксикации, стойкой нормотермии и лабораторного снижения маркеров системной воспалительной реакции (СВР).

Учитывая тяжелое инфекционное осложнение в виде COVID-19, а также затянувшиеся сроки периода восстановления, высокий риск рефрактерного течения ПМВКЛ, а также присоединения септических осложнений на фоне глубокого гуморального иммунодефицита, по витальным показаниям вместо очередного курса R-DA-EPOCH проведен курс химиотерапии по программе CHOP без введения ритуксимаба в связи с высоким риском персистенции вирусной инфекции. Межкурсовой период осложнился развитием фебрильной нейтропении, инфекционных осложнений: орофарингеального кандидоза, полисегментарной пневмонии. Пациенту проводилась системная противомикробная терапия: амикацин 1 г/сут, цефоперазон/сульбактам 4 г/сут, флуконазол 400 мг/сут, вв. кап. Учитывая реинфекцию, вызванную SARS-CoV-2 на фоне миелотоксического агранулоцитоза в межкурсовом периоде, выполнена трансфузия 300 мл свежезамороженной плазмы патогенредуцированной реконвалесцента COVID-19, без осложнений и реакций.

Принимая во внимание стабилизацию и тенденцию к регрессу инфекционного процесса, нормализацию уровня маркеров СВР, улучшение дыхательной функции, а также агрессивный характер лимфопролиферативного заболевания, пациенту продолжена специфическая противоопухолевая терапия по программе DA-EPOCH, суммарно 4 курса химиотерапии, без увеличения доз на 20% и без введения ритуксимаба. Однако межкурсовой период осложнился реактивацией коронавирусной инфекции (ПЦР COVID-19 положительно и nCoV IgM 0,11, nCoV IgG 0,73). На фоне противовирусной терапии отмечалась положительная динамика в виде стойкой нормотермии, лабораторного снижения маркеров СВР.

После 4 курсов химиотерапии по данным КТ ОГК, ОБП, ОМТ от 30.07.2020 у пациента частичный ответ на фоне специфической противоопухолевой терапии.

После контрольного обследования проведен 5-й курс химиотерапии по программе DA-EPOCH с увеличением доз на 20% без введения ритуксимаба. Введение перенес удовлетворительно, инфекционных осложнений не было, заместительная терапия компонентами донорской крови не проводилась.



6-й курс был также проведен по программе DA-EPOCH без введения ритуксимаба, однако межкурсовой период осложнился миелотоксическим агранулоцитозом. Лабораторно уровень nCoV IgM 0,12, nCoV IgG 0,65.

При проведении контрольной ПЭТ-КТ от 30.09.2020: остаточная лимфоидная ткань переднего средостения слева, с фиброзными изменениями контактных листов перикарда, медиастинальной и паракостальной плевры, стенок сосудов, контактных отделов S3, S5 левого легкого 21×25×40 мм с участками гиперметаболической активности до SUVmax 4,14, метаболическим объемом 10 см³. ПЭТ-КТ-картина остаточной лимфоидной ткани переднего средостения слева с патологическим накоплением РФП (рис. 2).

Таким образом, при сравнении с ПЭТ-КТ от 27.04.2020 отмечается стабилизация уровня патологической метаболической активности соответственно остаточной лимфоидной ткани средостения, с уменьшением размеров. Увеличение объема и гиперметаболической активности интерстициальных изменений в обоих легких.

Через 1,5 месяца после окончания курса специфической противоопухолевой терапии пациент отмечает повышение температуры тела максимально до 39,6 градуса, выраженную общую слабость, кашель, прогрессирующие течение дыхательной недостаточности (ДН). По совокупности клинико-лабораторных данных у пациента нельзя исключить как инфицирование COVID-19, так и присоединение вторичной бактериальной флоры. По каналу скорой медицинской помощи госпитализирован в ГКБ № 52 г. Москвы. По данным КТ ОГК: КТ-признаки вирусной инфекции, с высокой вероятностью COVID-19, КТ 2-й степени тяжести (рис. 3); ПЦР COVID-19 от 15.10.2020: не обнаружено, nCoV IgM 0,1, nCoV IgG 0,28.

Учитывая клинико-рентгенологическую картину, ДН 1-й степени, КТ ОГК 2-й степени и лабораторные данные, с целью подавления «цитокинового шторма» проведена генно-инженерная биологическая терапия – тоцилизумаб 400 мг внутривенно капельно, с положительным эффектом в виде регресса ДН. Учитывая отсутствие сформированного иммунитета к COVID-19, а также вторичный иммунодефицит, с целью пассивной иммунизации выполнена трансфузия свежезамороженной плазмы патогенредуцированной 300 мл, без реакций и осложнений.

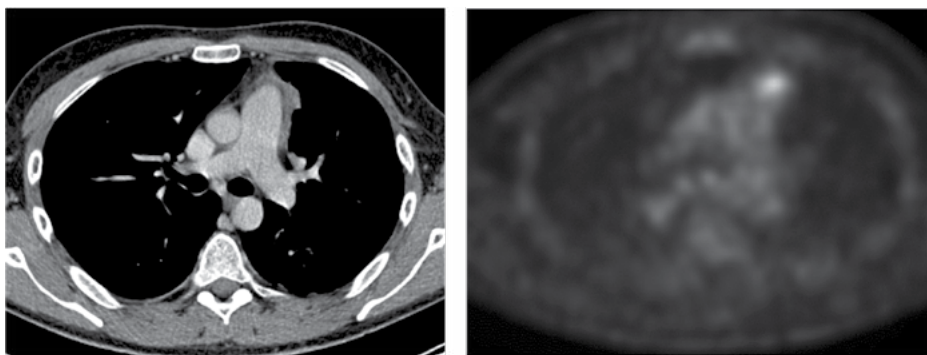


Рис. 2. ПЭТ-КТ от 30.09.2020. Остаточная лимфоидная ткань переднего средостения слева
Fig. 2. PET-CT from 30.09.2020. Residual lymphoid tissue of the anterior mediastinum on the left

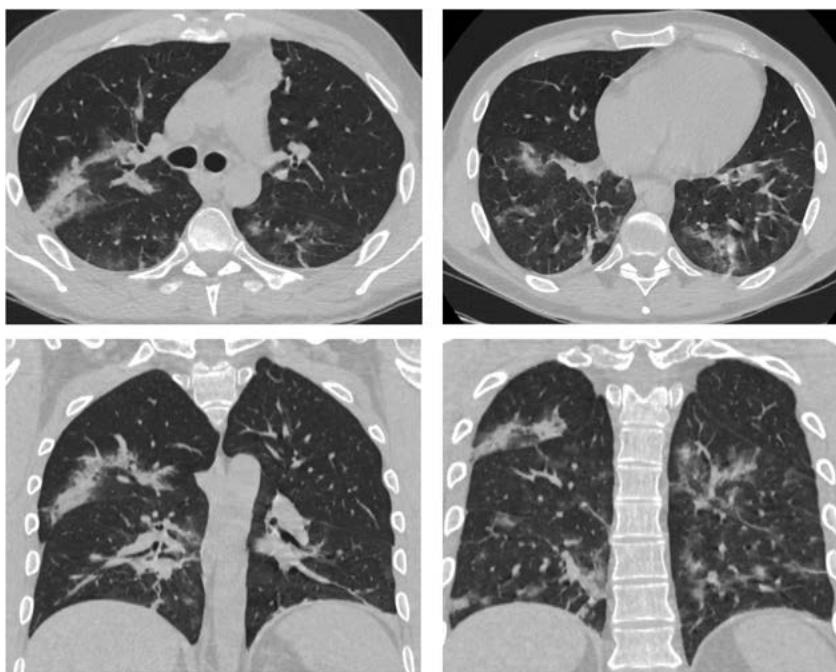


Рис. 3. КТ ОГК от 15.10.2020. Участки уплотнения паренхимы легких по типу «матового стекла», расположенные диффузно практически во всех сегментах, а также локальные участки «консолидации» в S3 справа и S6 слева

Fig. 3. CT of thoracic organs from 15.10.2020. Areas of lung parenchyma compaction of the "frosted glass" type, located diffusely in almost all segments, as well as local areas of "consolidation" in S3 on the right and S6 on the left

На фоне проведенной генно-инженерной биологической, антибактериальной (амоксциллин + сульбактам по 4,5 г/сут и левофлоксацин 1000 мг/сут), антикоагулянтной (эноксапарин натрия 1200 мл/сут) и сопроводительной терапии отмечается положительная динамика в виде стойкой нормотермии, лабораторного снижения маркеров СВР до нормальных значений, регресс ДН и интоксикации.

В связи с остаточной лимфоидной тканью переднего средостения пациенту с целью консолидации выполнена лучевая терапия.

В настоящее время при контроле по данным ПЭТ-КТ от 17.05.2023 (рис. 4) сохраняется достигнутая ПЭТ-негативная ремиссия ПМВКЛ и уровень антител к RBD домену спайкового (S) белка SARS-CoV-2, IgG менее 21 Ед/мл.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в представленном случае у пациента с глубоким иммунодефицитом и предшествующими курсами химиотерапии, в том числе иммунотерапии моноклональными антителами, имеет место снижение функциональной активности В-клеточного иммунитета и, как следствие, отсутствие иммуноглобулинов класса G

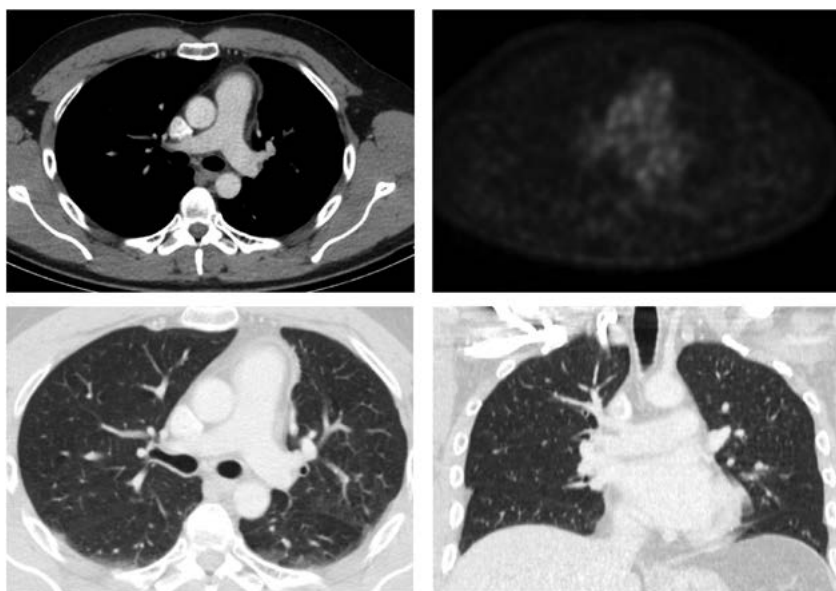


Рис. 4. В переднем средостении слева сохраняется остаточная лимфоидная ткань, с обызвествлениями в структуре, с утолщением прилежащих отделов перикарда и медиастинальной плевры левого легкого
Fig. 4. In the anterior mediastinum on the left, residual lymphoid tissue remains, with calcifications in the structure, with thickening of the adjacent parts of the pericardium and mediastinal pleura of the left lung

в крови на фоне COVID-19. Отсрочка специфической терапии могла бы привести к прогрессированию ПМБКЛ.

Проведенное клиническое наблюдение позволяет наглядно продемонстрировать группу пациентов с ЛПЗ, инфицированных COVID-19, с наиболее неблагоприятным прогнозом. Данная категория пациентов, как отображено в представленном клиническом случае, характеризуется наличием вторичного иммунодефицита и наиболее уязвима в отношении вирусных инфекций.

Выбирая протокол химиотерапевтического режима, необходимо учитывать риск реактивации COVID-19 на фоне миелотоксической аплазии костномозгового кроветворения, а также дополнительного присоединения бактериальной и грибковой инфекции. Поэтому нужно рассматривать все доступные в арсенале опции специфического противоопухолевого лечения, которые способны сократить длительность миелотоксического агранулоцитоза или полностью исключить его развитие, за счет выбора более щадящих протоколов химиотерапии или редукции дозировок цитостатических препаратов.

В данном анализе клинического случая продемонстрировано, что подтвержденная коронавирусная инфекция не должна быть противопоказанием к химиотерапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
2. Dai M., Liu D., Liu M., Zhou F., Li G., Chen Z. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discovery.* 2020;10(6):783–91. doi: 10.1158.2159-8290.CD-20-0422
3. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335–7. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6
4. Chudnova T.S., Baryah E.A., Litvinenko M.S. Chemotherapeutic treatment of malignant diseases of the blood system in patients with COVID-19. *Onkogematologiya.* 2022;17(2):00–00. doi: 10.17650 / 1818-8346-2022-17-2-00-00. (in Russian)
5. García-Suárez J., de la Cruz J., Cedillo Á. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):133. doi: 10.1186/s13045-020-00970-7
6. Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol.* 2020;7(10):e737–45. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9
7. Tumyan G.S., Zavodnova I.Z., Kichigina M.Yu., Medvedovskaya E.G. Primary mediastinal B-large cell lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2017;10(1):13–24. (in Russian)
8. Dabrowska-Iwanicka A., Walewski J.A. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2014;9(3):273–83. doi: 10.1007/s11899-014-0219-0