

БУЗ ВО « Воронежская областная детская клиническая больница №1»
Отделение дневного гематологического стационара

ВЫПИСКА ИЗ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ №20098

Дуденко Марина, 6 лет, находилась в отделении дневного гематологического стационара с 10.01.22г. по 13.01.2022г.

Клинический диагноз: Нейробластома заднего средостения с распространением в среднее средостение, IV стадия по INSS, метастазы в надключичные лимфоузлы слева, шейные, аксиллярные лимфоузлы, легкие, амплификация гена N-MYC положительная, делеция 1 р, 11q негативная, группа высокого риска. Оперативное лечение: март 2018 г (открытая биопсия образования надключичной области. ПХТ по протоколу NB-2004 с 25.04.2018. Оперативное лечение: торакоскопическое удаление опухоли заднего средостения слева от 02.08.2018. Синдром Горнера слева. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от 10.01.2019. Дифференцировочная терапии роаккутаном (9 курсов). Полный ответ. Метастатический рецидив 1 с поражением аксиллярных, шейных лимфоузлов слева от 02.2020г.

Состояние на фоне проведения противорецидивной ПХТ (с 02.2020):

Состояние после одного блока полихимиотерапии по протоколу NB-2004 (N5):

Состояние после тринадцати блоков противорецидивной полихимиотерапии по схеме темодал/иринотекан. Полный ответ

Состояние после проведения двух курсов антиGD направленной терапии динутуксимабом – бэта. Метастатический рецидив 2 в аксиллярные, надключичные, шейные лимфоузлы слева от 09.2021

Состояние на фоне проведения метромной терапии (с 09.11.2021)

Анамнез жизни: ребенок от 1 беременности, протекавшей без особенностей. Роды 1, срочные, кесарево сечение. Масса тела при рождении 3700 г, рост 55 см. Закричала сразу. К груди приложена на 3 сутки. Из роддома выписана домой на 7-е сутки. Прививки: по календарю

Перенесенные заболевания: отит, ОРВИ – редко.

Анамнез заболевания: В феврале 2018г. перенесла вирусную инфекцию, в начале марта 2018г мама стала замечать увеличение шейного лимфузла слева. Осмотрена гематологом ОДП 07.03.18г. Рекомендовано обследование в онкогематологическое отделение химиотерапии.

Ребенок находился на обследовании в онкогематологическом отделении химиотерапии БУЗ ВО «ВОДКБ №1» с 11.03.2018 по 21.03.2018.

КТ органов грудной клетки с КУ от 15.03.2018: КТ признаки образование левого гемиторакса с распространением в левую над и подключичную области слева и паравертебрально справа. Очаговые образования S6, S10 слева и S6, S8 справа.

КТ органов брюшной полости от 15.03.2018: КТ признаки умеренной гепатоспленомегалии

МРТ средостения, забрюшинного пространства, грудного отдела позвоночника.

Мягких тканей шеи от 19.03.2018. Заключение: МР признаки мультифокального многоузлового опухолевого образования в заднем средостении справа и (паравертебрально), в среднем средостении справа, в надключичной области слева.

Признаков инвазии опухолевых узлов в позвоночный канал не определяется. Два мелких субплевральных очага в правом легком. Множественные увеличенные лимфоузлы шеи, подмышечных областей, забрюшинного пространства на уровне Th 11- Th12 ретроаортально.

С 21.03.2018 по 29.03.2018 находилась в БУЗ ВО ВОДКБ №2, отделении челюстно-лицевой хирургии, где проведена открытая биопсия образования в надключичной области

Патологоанатомическое заключение № 2564 г. Воронеж от 27.03.2018: Следует говорить о метастазе нейробластомы

Иммуногистохимическое заключение от 30.03.2018 (НМИЦ им. Рогачева): В доставленном материале определяются фрагменты лимфатических узлов. Нормальная структура лимфоузла стерта за счет ткани опухоли солидного строения. Неопластические элементы представлены небольшими клетками с округлым или овальным ядром с тонкодисперстным хроматином, в некоторых полях зрения, окруженных нейропилем. Во всех срезах материала просматривается морфология вышеописанной опухолевой инфильтрации. Митотическая и апоптотическая активность низкие. При иммуногистохимическом исследовании определяется положительная экспрессия ChromograninA, NSE, CD56, PGP9.5. Реакции с анти- NGFR, Synaptophysin, Vimentin отрицательны. Уровень пролиферативной активности Ki67 90%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Метастаз низкодифференцированной нейробластомы в лимфатические узлы.

10.04.2018 поступила повторно в БУЗ ВО ВОДКБ №1, отделение онкогематологии для дальнейшего лечения

Выписка направлена в НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева для решения вопроса о тактике ведения

Получен протокол телемедицинской консультации из НМИЦ им. Рогачева от 16.04.2018. Рекомендовано: проведение ПЭТ –КТ исследования, при его отсутствии – сцинтиграфия костей. Затем рекомендовано провести 2 блока ПХТ (N5, N6) по протоколу NB, после которых провести КТ контроль и далее после консультации в НИМЦ определиться с дальнейшей тактикой ведения.

Сцинтиграфия костей скелета от 23.04.2018: Сцинтиграфических признаков очаговых изменений в костях, подозрительных на вторичные, не выявлено.

Далее проведено 2 курса ПХТ по протоколу NB 2004.

С 25.04.2018 по 29.04.2018 1 курс ПХТ – блок N5.

Цисплатин 40мг/м² 1-4 дни, этопозид 100мг/м² 1-4 дни, виндезин (винбластин) 3мг/м² 1 д, сопроводительная инфузионная терапия, включающая раствор натрия хлорида 0,9%, глюкозу 5%, магнесии сульфат 25%, манит 30%, кальция глюконат 10%, калия хлорид 4%.

С 19.05.2018 по 27.05.2018 2 курс ПХТ – блок N6.

Винкристин 1.5 мг/м² в/в кап № 2, дакарбазин 200 мг /м² в/в кап № 5, ифосфомид 1500 мг/м² в/в кап 5 суток, доксорубин 30 мг/м² в/в кап № 2. Сопроводительная инфузионная терапия, включающая раствор натрия хлорида 0,9%, глюкозу 5%, калия хлорид 4%.

КТ органов грудной клетки от 14.06.2018 (после 2х блоков ПХТ)

Заключение: В верхней трети левого гемиторакса, преимущественно в задних отделах, паравертебрально слева на уровне Th2-Th5, определяется образование неоднородной плотности с множественными кальцинатами, с четкими, ровными контурами, максимальным размером до: вертикальный до 50 мм, переднее-задний до 27 мм, фронтальный до 27 мм, слабо накапливает контраст солидным компонентом. Единичное узловое образование надключично слева 17x11 мм. Очаговых, инфильтративных образований слева не выявлено, справа очаговое образование в S 6 3x3 мм. **Заключение:** КТ признаки нейробластомы IY стадия с поражением средостения, mts в надключичный лимфоузел слева. Очаговое образование S 6 справа. В сравнение и исследованием от 15.03.208 – положительная динамика.

Начало проведение третьего блока ПХТ N5 было отложено в связи с контактом по ветряной оспе

С 02.07.2018 по 10.08.2018 находилась на лечении в НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева, где с 10.07.2018 по 16.07.2018 проведен 3й курс ПХТ – блок N 5.

10.07.2018 сцинтиграфия с мета-йодбензилгуанидином – на полученных сцинтиграммах всего тела определяются очаги патологического накопления МИБГ в проекции правого и

левого гемиторакса. На ОФЭКТ/КТ совмещенных изображениях определяется патологическое накопление МЙБГ в гетерогенном компоненте левой надключичной области, в мягкотканом компоненте, расположенном паратрахеально справа (с распространением в паравerteбральную область справа на уровне тел Th3-4 позвонков, в левом подмышечном лимфоузле, в гетерогенном образовании заднего средостения слева. Дополнительно определяется накопление МЙБГ в уплотнении легочной ткани в S6 левого легкого. Вероятнее всего, воспалительного генеза. Заключение: на момент исследования определяется патологическое накопление радиофармпрепарата вышеописанной локализации, что свидетельствует о наличии активной специфической ткани нейрогенной природы.

02.08.2018 – оперативное вмешательство – торакоскопическое удаление опухоли заднего средостения слева. Гистологическое заключение F1098/18. Нейробластома с индуцированным постхимиотерапевтическим патоморфозом 3 ст.

Является носителем ЦВК типа Бровиак (07.07.18). Далее лечение по месту жительства.

С 14.08.2018 по 21.08.2018 проведен 4ый курс ПХТ – блок №6.

Винкристин 1.5 мг/ м2 в/в кап № 2, дакарбазин 200 мг /м2 в/в кап № 5, ифосфомид 1500 мг/м2 в/в кап 5 суток, доксорубин 30 мг/м2 в/в кап № 2. Сопроводительная инфузионная терапия, включающая раствор натрия хлорида 0,9%, глюкозу 5%, калия хлорид 4%.

С 07.09.2018 по 12.09.2018 проведен 5 блок ПХТ – блок №5

С 18.09.2018 по 05.10.2018 находилась в ФГБОУ РНИМНУ РДКБ, где 02.10.2018 проведен цитоферез гемопоэтических стволовых клеток.

С 8.10.2018 по 16.10.2018 проведен 6 ой курс ПХТ – блок №6.

Винкристин 1.5 мг/ м2 в/в кап № 2, дакарбазин 120 мг /м2 в/в кап № 5, ифосфомид 1500 мг/м2 в/в кап 5 суток, доксорубин 30 мг/м2 в/в кап № 2. Сопроводительная инфузионная терапия, включающая раствор натрия хлорида 0,9%, глюкозу 5%, калия хлорид 4%.

После курса ПХТ имела место аплазия кроветворения, что потребовало заместительной терапии препаратами крови – эр. взвесь в/в, введения КСФ.

Выписка ребенка направлена в РДКБ для определения даты ТГПСК.

05.12.2018 получен протокол ВК, где определена дата госпитализация в РДКБ для проведения ТГПСК – 02.01.2019, в связи с этим с целью профилактики рецидива основного заболевания рекомендовано провести 1 курс дифференцировочной терапии препаратом 13-цис-ретиноевой кислоты

С 12.12.2018 по 25.12.2018 проведен 1-ый курс дифференцировочной терапии роаккутаном 40 мг х 2 раза в день

Аутологичная трансплантация стволовых клеток выполнена 10.01.2019. перенесла относительно удовлетворительно

Курс роаккутана №2 – с 09.02.2019 по 24.02.2019

Курс роаккутана №3 – с 12.03.2019 по 26.03.2019

Курс роаккутана №4 – с 10.04.2019 по 23.04.2019

Курс роаккутана №5 – с 09.05.2019 по 21.05.2019

Курс роаккутана №6 - с 06.06.2019 по 19.06.2019

Курс роаккутана № 7 – с18.09.2019 по 29.09.2019

Курс роаккутана № 8 – с17.10.2019 по 30.10.2019

Курс роаккутана № 9 – с15.11.2019 по 28.11.2019

28.05.2019 – проведена гамма сцинтиграфия и ОФЭКТ с I-МЙБГ в НМИЦ.

Заключение: на момент исследования очагов патологического накопления МЙБГ достоверно не выявлено

23.09.2019 плановая КТ органов грудной клетки и брюшной полости – сохраняется ремиссия по основному заболеванию

20.12.2019 — проведена гамма сцинтиграфия и ОФЭКТ с I-МИБГ в НМИЦ.

Заключение: на момент исследования очагов патологического накопления МИБГ достоверно не выявлено

В январе 2019г. у ребенка отмечался подъем температуры до фебрильных цифр, после чего мама обратила внимание на конгломерат лимфоузлов в подмышечной области слева. Уровень НСЕ от 23.01.2020г. – 4,83 нг/мл.

31.01.2020г. проведена повторная сцинтиграфия с МИБГ. *Заключение: на момент исследования определяется очаг патологического накопления МИБГ в конгломерате подмышечных л/у слева, что свидетельствует о наличии активной специфической ткани нейрогенной природы. При сравнении с исследованием от 20.12.2019г. отрицательная динамика в виде появления очага патологического накопления МИБГ в конгломерате подмышечных л/у слева.*

С 05.02.2020 по 13.02.2020 находилась в отделение дневного гематологического стационара с целью дообследования (выполнено КМП из 4х точек, трепанобиопсия, МРТ головного мозга, КТ органов грудной полости и брюшной полости). **NSE** от 23.01.2020 – 4.0 мг/мл. **13.02.2020 переведена в хирургическое отделение** БУЗ ВО ВОДКБ №2 для выполнения биопсии аксилярных лимфоузлов слева. **С 13.02.2020 по 17.02.2020** находилась в ДХО, **14.02.2020 – операция** – биопсия аксилярных лимфоузлов слева **17.02.2020** поступила в онкогематологическое отделение для решения вопроса о проведении противорецидивной терапии

При объективном осмотре при поступлении обращали на себя внимание шейные лимфоузлы слева до 1.5 см в диаметре, плотные. В левой надключичной области послеоперационный рубец без признаков воспаления. В аксилярной области слева – послеоперационный шов под асептической наклейкой (состояние после биопсии (удаления) конгломерата аксилярных лимфоузлов.

Данные обследования:

Исследование ферритина от 28.03.2020	534 нг/мл
NSE от 28.03.2020	22 нг/мл
Гистологическое заключение от 17.02.2020(ОКБ№1)	Морфологическая картина наиболее характерна для метастаза нейробластомы в лимфатический узел.
Патоморфологическое заключение НМИЦ им. Рогачева от 20.02.2020	Морфологическая картина соответствует метастазам низкодифференцированной нейробластомы с высоким МКИ в лимфатические лимфоузлы . в присланном трепанобиоптате опухолевого роста не обнаружено
Рентгенография органов грудной клетки от 28.02.2020	На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции пневматизация легочных полей равномерная. Легочный рисунок не изменен. Очагово-инфильтративные изменения не выявлены. Корни легких не расширены. Куполы диафрагмы обычно расположены, четкие. Синусы свободны. Тень средостения до 4.32 см. Сердце в пределах возрастной нормы. Костно-деструктивных изменений видимых костных структур в данной проекции убедительно в настоящее время не выявлено. ЦВК на уровне медиального края заднего отрезка 7 ребра справа.
Цитогенетическое исследование опухолевого материала (рецидив) от 23.03.2020	Заключение: при исследовании методом FISH обнаружена амплификация гена N-MYC. Делеции 1 р, делеции 11q23 не обнаружено
КТ органов грудной клетки с КУ, мягкие ткани шеи от 25.03.2020	Увеличенных лимфоузлов шеи не отмечается. Форма грудной клетки правильная. Сохраняется субплеврально расположенные узелки а правом легком размером в S5- 3.6 x 2.4 x

	<p>2.7 мм, в S6 - 3.9 x 2.8 x 3.4 мм(участки пневмофиброза). Периваскулярно расположенный узелок в S6 правого легкого 2.9 x 2.0 2.3 мм (перифиссуральный узелок?). Очаговых и инфильтративных изменений в легочной ткани не выявлено. Умеренно увеличены надключичные лимфоузлы слева до 5.3 – 6.4 мм, увеличен подключичный лимфоузел слева общими размерами 7.3 x 10.5 x 5.7 мм. Увеличен аксилярный лимфоузел слева до 10.7 12 x 9.4 мм средней плотностью 31.9 ед НУ. После введения контрастного вещества отмечается накопление контрастного препарата в надключичных, подключичных и единичном лимфоузе левой аксилярной группы до 65.9 – 95.8 ед НУ. Преимущественно накопление контрастного вещества происходит в подмышечном лимфатическом узле</p> <p>Заключение: Состояние после операции – от 02.08.2018 – торокоскопическое удаление опухоли заднего средостения слева. КТ признаки умеренного увеличения над- и подключичных лимфатических узлов слева, увеличения единичного аксилярного лимфатического узла слева с признаками патологического контрастирования. Сохраняются узелки S5, S6</p>
--	---

Учитывая быстрый рост опухолевых лимфоузлов в аксилярной области, быстрое появление новой группы увеличенных лимфоузлов (шейные слева) было принято решение о проведения блока N5.

С 29.02.2020 по 05.03.2020 проведен блок интенсивной пхт по протоколу NB 2004 – N 5

Цисплатин 40мг/м² 1-4 дни – 27 мг, этопозид 100мг/м² 1-4 дни – 68 мг, винкристин 1.5мг/м² 1 д – 1 мг, сопроводительная инфузионная терапия, включающая раствор натрия хлорида 0,9%, глюкозу 5%, магнезии сульфат 25%, манит 30%, кальция глюконат 10%, калия хлорид 4%. После блока лихорадила до фебрильных цифр на фоне тяжелой аплазия, энтеропатия, что потребовало назначения антибактериальной терапии (меронем, амикацин), противогрибковой (флуконазол), трансфузий препаратов крови, КСФ. На фоне проводимой терапии состояние улучшилось, была купирована энтеропатия.

Выписка и данные визуализации консультированы в НИМЦ им. Д.Рогачева для определения дальнейшей

терапии. 02.04.2020 получены рекомендации: далее проводить терапию препаратами иринотекан и темодал.

1 курс – с 04.04.2020 по 08.04.2020 – иринотекан 50 мг/м² – 33 мг + темодал 150 мг/м² – 100 мг (в течение 5 дней).

2 курс - 28.04.2020 по 08.04.2020 - иринотекан 50 мг/м² (РД=35 мг, СД=175мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока; темодал 150 мг/м² (РД=100 мг, СД=500мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни

3 курс - 20.05.2020 по 24.05.2020: иринотекан 50 мг/м² (РД=35 мг, СД=175мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока; темодал 150 мг/м² (РД=100 мг, СД=500мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока.

4 курс – с 17.06.2020 по 21.06.2020 : иринотекан 50 мг/м² (РД=35 мг, СД=175мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока; темодал 150 мг/м² (РД=100 мг, СД=500мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока.

29.06.2020 проведена скintiграфия с МИБГ. Заключение: на момент исследования определяется очаг патологического накопления МИБГ в подмышечных л/у слева, что свидетельствует о наличии активной специфической ткани нейрогенной природы. При сравнении с исследованием от 31.01.2020. положительная динамика

5 курс – с 10.07.2020 по 14.07.2020 : иринотекан 50 мг/м² (РД=35 мг, СД=175мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока; темодал 150 мг/м² (РД=100 мг, СД=500мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока.

6 курс – с 30.07.2020 по 03.08.2020 : иринотекан 50 мг/м² (РД=35 мг, СД=175мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока; темодал 150 мг/м² (РД=100 мг, СД=500мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока.

7 курс – с 21.08.2020 по 25.08.2020 : иринотекан 50 мг/м² (РД=35 мг, СД=175мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока; темодал 150 мг/м² (РД=100 мг, СД=500мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока.

8 курс – с 12.09.2020 по 16.09.2020 иринотекан 50 мг/м² (РД=35 мг, СД=175мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока; темодал 150 мг/м² (РД=100 мг, СД=500мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока.

КТ органов грудной клетки .шей от 27.08.2020 с КУ	Заключение: Сохраняется умеренное увеличение поверхностных лимфоузлов шеи слева и подключичных лимфатических узлов слева, увеличение аксилярных лимфоузлов слева с признаками патологического контрастирования аксилярной группы. Субплевральные узелки S2,S5,S6 правого легкого. Состояние после операции от 02.08.2018. Торокоскопическое удаление опухоли заднего средостения слева
КТ органов брюшной полости от 27.08.2020 с КУ	Заключение: КТ признаки умеренно выраженной пиелоэктазии правой почки. Концентрационная и выделительная функции почки сохранены. Зон патологического контрастирования не выявлено
КМП (4 точки) от 28.08.2020	<u>Передние ости подвздошных костей:</u> оба пунктата богаты миелокариоцитами, полиморфны и сходны между собой по составу, регулярно встречаются плазматические клетки, мегакариоцитарный росток сохранен, , отшнуровка тромбоцитов скудная. Нейтрофильный росток относительно сужен, задержка созревания на мольдых формах. Отмечается выраженный диспоз. <u>Задние ости подвздошных костей:</u> подобная картина

02.10.2020 проведена гамма –сцинтиграфия и ОФЭКТ с I-MIBG – на полученных сцинтиграммах всего тела очагов патологического накопления МИБГ достоверно не выявлено. На ОФЭКТ/КТ-совмещенных изображениях очагов патологического накопления МИБГ . достоверно не выявлено. В левой подмышечной области определяются единичные лимфоузлы размерами до 5x9 мм, без признаков накопления МИБГ

Продолжена терапия темодал/иринотекан

9 курс – с 16.10.2020 по 20.10.2020 иринотекан 50 мг/м² (РД=35 мг, СД=175мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока; темодал 150 мг/м² (РД=100 мг, СД=500мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока.

10 курс – с 17.11.2020 по 21.11. 2020 иринотекан 50 мг/м² (РД=35 мг, СД=175мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока; темодал 150 мг/м² (РД=100 мг, СД=500мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока.

11 курс с 09.12.2020 по 21.12.2020 иринотекан 50 мг/м² (РД=35 мг, СД=175мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока; темодал 150 мг/м² (РД=100 мг, СД=500мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока.

12 курс с 08.01. 2021 по 12. 01. 2021 иринотекан 50 мг/м² (РД=35 мг, СД=175мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока; темодал 150 мг/м² (РД=100 мг, СД=500мг) в/в кап за 1,5 часа 1-5 дни блока.

Результаты контрольного обследования , подтверждающие полный ответ на проведенную терапию

Общий анализ крови от 12.01.2021	Hb – 110 г/л, Эр. – $3.19 \cdot 10^{12}$ /л, Tr – $77 \cdot 10^9$ /л; Le- $2,6 \cdot 10^9$ /л, нейтр- 34.6%, л – 36%, м – 19.9%, э – 1.0%, б- 8.5%., СОЭ – мм/ч
Биохимический анализ крови от 21.01.2021	Общий белок – 66 г/л, глюкоза – 5.07 ммоль/л, мочевины – 5.0 ммоль/л, креатинин – 0,57 мг%, АлаТ -9.0 Е/л, АсаТ – 25 Е/л, билирубин общий – 4.6 мкмоль/л, связ. – 1.0 мкмоль/л, своб. – 3.6 мкмоль/л, СРБ – 0.2 мг/л, Са ион. – 1.08 ммоль/л
УЗИ ГПДЗ, селезенки, почек от 06.01.2021	УЗ признаки диффузных изменений в печени, реактивных изменений в поджелудочной железе, пиелозектазии слева, уплотнения стенок ЧЛС с 2х сторон
Миелограмма от 14.01.2021 (4 точки)	Все пунктаты обеднены миелокариоцитами, полиморфны и сходны между собой. В пределах исследуемого материала атипичных клеток не обнаружено
Миелограмма от 14.01.2021 (4 точки)(пересмотр в НМИЦ им. Д.Рогачева от 04.02.2021)	В пределах исследуемого материала атипичных клеток не обнаружено
Трепанобиопсия подвздошных костей от 14.01.2021 (пересмотр НМИЦ им. Д.Рогачева)	В пределах крайне скудного материала данных за неопластический процесс не получено
МРТ головного мозга с КУ (магневист 0.2 мл/кг) от 15.01.2021	МР признаки ликвородинамических нарушений, легко выраженной правосторонней вентрикуломегалии; очагов перивентрикулярного глиоза в лобно-теменных областях, частичной гипоплазии червя мозжечка с विकарным расширением мозжечково-мозговой цистерны, мелкой кисты пинеальной железы. По сравнению с МРТ от 06.02.2021 – картина стабильна
КТ органов грудной клетки от 20.021.2021 с КУ	КТ признаки субплевральных узелков S5,S6 справа. Состояние после торокоскопического удаления опухоли заднего средостения слева от 02.08.2018
КТ органов брюшной полости от 20.01.2021 с КУ	Патологических изменений органов брюшной полости и забрюшинного пространства не выявлено. Зон патологического контрастирования не выявлено. В сравнении с исследованием от 11.02.2020 без динамики
Гамма скintiграфия и ОФЭКТ с ^{123}I –МИБГ от 04.02.2021	Заключение: на момент исследования очагов патологического накопления МИБГ достоверно не выявлено
КТ мягких тканей шеи от 20.01.2021 с КУ	КТ патологии не выявлено

17.12.2020 – заседание врачебной комиссии НМИЦ им. Д.Рогачева по отбору пациентов на госпитализацию.

Заключение: при подтверждении второй полной ремиссии пациент может рассматриваться как кандидат для проведения анти G 2- направленной иммунотерапии (динотуксимабом бета.) Госпитализация в НМИЦ им. Д.Рогачева не возможна. Рекомендованно обратиться в другие центры.

Учитывая, что в настоящий момент отсутствует возможность проведения анти G 2направленной иммунотерапии (отказ Федеральных центров) и с учетом длительного перерыва в терапии, решено продолжить терапию иринотекан/темодал для поддержания полного ответа.

С 16.03.2021 по 21.03.2021 – 13 курс иринотекан/темодал.

01.04.2021 – осмотрена онкологом Кулевой С.А. ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова МР для решения вопроса о проведении анти G 2направленной иммунотерапии.

Рекомендовано повторить КТ исследования с КУ грудная клетка + брюшная полость

<p>КТ органов грудной клетки КУ от 14.04.2021</p>	<p>При контрольном исследовании легочные поля без инфильтративных и очаговых изменений. Жидкости в плевральных полостях нет. Средостение структурно не смещено. Просвет трахеи и бронхов 1-3 порядков сохранен, стенки не утолщены. Лимфатические узлы не увеличены. Вилочковая железа 18x10x45мм однородной плотности. Сердце не увеличено. Внутригрудные и абдоминальные сосуды контрастированы однородно. Диафрагма расположена обычно. КТ признаков продолженного роста образования заднего средостения, пролиферации лимфатических узлов не выявлено</p>
<p>КТ органов брюшной полости от 14.04.2021 с Ку</p>	<p>Печень не увеличена: краниокаудальный размер правой доли 90мм, билобарный 125мм. Плотность паренхимы однородная. Желчные протоки не расширены. Диаметр воротной вены 9мм, контрастирована однородно. Желчный обычных размеров и формы, однородной плотности. Поджелудочная железа не увеличена: головка 22мм. тело 22мм, хвост 23мм, панкреатический проток не расширен, плотность паренхимы однородная. Селезенка не увеличена 65x35x35мм, однородной плотности. У нижнего полюса добавочная долька 9мм. Надпочечники обычных размеров и формы. Почки расположены на уровне L1-3. Размеры правой почки 68x25x26мм, левой 73x32x27мм. Толщина паренхимы сохранена. Кортикомедуллярная дифференцировка не нарушена. Участков патологической плотности не выявлено. Чашечно – лоханочные системы и мочеточники не расширены. Плотность паранефральной клетчатки обычная. Лимфатические узлы не увеличены. Свободной жидкости в брюшной полости не определяется. Мочевой пузырь обычных размеров и формы, однородной плотности. Дополнительных образований в малом тазу не выявляется.</p> <p>Деструкции, аномалий развития ребер, грудины, грудных и поясничных позвонков, костей таза не выявлено. Левосторонний сколиоз в грудном отделе позвоночника.</p>

	<p>Паховые и подмышечные лимфатические узлы не увеличены. На уровне стернального конца левой ключицы визуализируется лимфатический узел 11x8x6мм. Очагов уплотнения в подкожной клетчатке не выявлено.</p> <p>ЗАКЛЮЧЕНИЕ: КТ признаков продолженного роста образования заднего средостения, пролиферации лимфатических узлов не выявлено.</p> <p>КТ признаков патологического процесса не выявлено</p>
--	---

МИБГ от 18.05.2021 – на момент исследования патологического накопления МИБГ достоверно не выявлено

Учитывая достижение второй полной ремиссии , пациент может рассматриваться как кандидат на проведение анти GD-2 направленной иммунотерапии (динутуксимаб бета)

Несмотря на проведенное лечение и достижение второй полной ремиссии , заболевание нейробластомой у пациентки носит рецидивирующий характер и имеет крайне неблагоприятный прогноз. На сегодняшний день единственным потенциально эффективным методом терапии пациентов с рецидивной формой заболевания является иммунотерапия препаратом Динутуксимаб –бэта (торговое наименование Карзиба). Данный препарат одобрен Комиссией по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США в 2015 году, европейским исследованием SIOPEN для нейробластомы высокого риска. Препарат входит в клинические рекомендации лечения при неблагоприятном течении нейробластомы у детей Европы и США. Выздоровление пациентов с рецидивом нейробластомы IV стадии, которые до применения данного препарата считались неизлечимыми, на терапии Динутуксимабом-бэта достигает 60-75 %, по данным 10-летних международных исследований.

Наша пациентка имеют заключение консилиума врачей детских онкологов Федеральных центров о назначении препарата Динутуксимаб- бэта (Карзиба) по жизненным показаниям в ближайшее время.

Заключение Консилиума врачей федеральной специализированной медицинской организации (НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова от 23.04.2021: у девочки по данным контрольного обследования (апрель 2021) сохраняется ремиссия заболевания. В качестве постконсолидации ремиссии 2 больной рекомендовано индивидуальное применение по жизненным показаниям лекарственного препарата анти GD 2 моноклональных антител «Динотуксимаб бета» (п. 3 приказа Минздравсоцразвития РФ от 09.08.2005 года № 494).

С 23.06.2021 по 19.07.2021 госпитализация в онкогематологическое отделение химиотерапии – плановая, для подготовки к проведению терапии анти GD 2 моноклональными антителами – препаратом «Динотуксимаб бета»

Установлен ЦВК типа picc line слева 24.06.2021

габопентин **25.06.2021** – 150 мг, **26.06.2021-** 150 мг x 2 раза в день, **27.06.2021** – 150 мг x 3 раза в день, с **29.06.2021** – 150 мг x 2 раза в день

С 02.07.2021 по 12.07.2021 - 1 курс анти GD 2 направленную терапии – динутуксимабом - бэта в дозе 10 мг/м² в сутки - 7 мг – 10 дней непрерывной инфузии (курсовая доза 100 мг/м² – 70 мг) - находилась в отделение реанимации и интенсивной терапии .

Параллельно получала:

-с 02.07.2021 по 08.07.2021г- инфузия морфина 1%

-габопентин внутрь с 02.07.2021 по 12.07.2021 в дозе 150 мг х 3 раза в день внутрь, терапию перенесла относительно удовлетворительно, имела место температурная реакция, купировалась приемом НПВС.

С 11.07.2021- явления ангины, возможно, микотической ,в терапии получала микамин 75 мг /с в/в кап, меронем 360 мг х3 раза в /в кап, на фоне терапии которыми инфекционный эпизод был купирован.

С 09.08.2021 по 19.08.2021 – 2 курс иммунной терапии – динутуксимаб бэта в дозе 10 мг/м² в сутки - 7 мг – 10 дней непрерывной инфузии (курсовая доза 100 мг/м² – 70 мг) - перенесла удовлетворительно

Была выписана на перерыв в терапии

15.09.2021 поступила в онкогематологическое отделение для проведения 3 курса иммунной терапии, при

Объективном осмотре

Состояние тяжелое за счет основного заболевания, самочувствие выражено не страдает, аппетит удовлетворительный. Кожа бледная, чистая, слизистые влажные, мукозит не выражен, зев – не гиперимирован, глотание не затруднено , отека нет. **Пальпируются аксиллярные лимфоузлы слева № 2 до 1 см в дм, плотные, подвижные, в надключичной области слева пальпируется лимфоузлы до 2.0 см в дм** Дыхание проводится по всем полям, везикулярное. Хрипы в легких – не выслушиваются.

Перкуторно звук легочный. Границы сердца в норме. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень +1.5 см из-под края реберной дуги, мягкой консистенции, безболезненная. Селезенка не увеличена. Наружные половые органы сформированы правильно, по женскому типу. Стул вчера оформленный. Мочеиспускание не нарушено.

Неврологический статус: менингеальных знаков нет. Психическое развитие по возрасту.

Третье введение динутуксимаб –бета было отложено

Данные лабораторно-инструментального обследования:

Общий анализ от 15.09.2021 Hb – 121 г/л, Эр. – $3.9 \cdot 10^{12}/л$, Тг – $174 \cdot 10^9/л$; Le – $4.1 \cdot 10^9/л$, нейтр- 29.6%, л – 46.6 %, м – 13.2%, э – 10.1%, б- 0.2%. СОЭ – 26 мм/ч

Общий анализ от 20.09.2021 Hb – 107 г/л, Эр. – $3.57 \cdot 10^{12}/л$, Тг – $195 \cdot 10^9/л$; Le – $4.6 \cdot 10^9/л$, нейтр- 30.2%, л – 45.8 %, м – 13 %, э – 10.4 %, б – 0.6%., СОЭ – 8 мм/ч

Биохимический анализ крови от 15.09.2021 общий белок – 72 г/л, глюкоза – 4.4 ммоль/л, мочевины – 4.5 ммоль/л, креатинин – 0.66 мг%, АлаТ – 8.7 Е/л, АсаТ – 25.7 Е/л, билирубин общий

– 3.7 мкмоль/л, связ. – 0.5 мкмоль/л, своб. – 3.8 мкмоль/л, СРБ – 12.4 мг/л, ЛДГ – 241 Ед/л, ферритин – 153 мг/мл

АТ к ВИЧ от 16.09.2021
HbS ag, АНCV от 16.09.2021
Биохимический анализ крови от 20.09.2021

NSE от 19.09.2021

Анализ мочи общий от 16.09.2021

УЗИ ГПДЗ, селезенка, почки от 20.09.2021

УЗИ лимфоузлов надключичных, аксиллярных от 20.09.2021

ЭКГ от 20.09.2021

Миелограмма 4 точки от 17.09.2021

Трепанобиопсия от 17.09.2021

КТ органов грудной клетки от 16.09.2021 с ку

КТ органов грудной клетки от 16.09.2021 с ку

КТ органов брюшной полости от 16.09.2021 с ку

КТ мягких тканей шеи от 16.09.2021 с КУ от 16.09.2021

КТ мягких тканей шеи от 16.09.2021 с КУ от 16.09.2021

В работе отрицательный СРБ – 2.1 мг/л.

27.8 нг/мл

Отн.плотность – 1030, р-ция-кислая, белок-г/л, лейкоциты- 0-1 в п. зр.

УЗ признаки холепатии, диффузных изменений в поджелудочной железе, пиелоектазии справа, гидрокаликоза справа, ЧЛС по типу неполного удвоения слева

УЗ признаки структурно измененных лимфоузлов шеи слева, аксиллярных лимфоузлов слева

Синусовая аритмия, нормальное положение ЭОС

В пределах исследуемого материала атипичные клетки не найдены

В представленном материале опухолевого роста не обнаружено

КТ признаки единичных субплевральных очагов в обоих легких, очага слабой интенсивности в верхней доле слева, увеличение размеров и структурных изменений лимфоузлов левой надключичной и подмышечной областей. В сравнение с исследованием от 14.04.2021 отрицательная динамика

КТ признаков изменения органов брюшной полости не выявлено

КТ признаки лимфаденопатии лимфоузлов левой надключичной области и левой подмышечной области

С 27.09.2021 по 10.10.2021 находилась в хирургическом отделении БУЗ ВО ВОДКБ №2 с целью проведения биопсии увеличенных лимфоузлов для исключения/подтверждения рецидива нейроblastомы

29.09.2021 выполнена биопсия увеличенных аксиллярных лимфоузлов слева

Патоморфологическое заключение от 20.10.2021 (НМИЦ им. Д.Рогачева)

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ 1-1-1 Материал представлен тканью лимфатического узла, покрытого соединительнотканной капсулой. Архитектура лимфатического узла преимущественно стерта, замещена неопластическими клетками среднего размера с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, круглыми ядрами и хроматином по типу «соль с перцем», прослеживается нейропил. Определяются фигуры митоза. В результате ИГХ-исследования наблюдается экспрессия в

опухоловой ткани Chromogranin A, CD56, Synaptophysin. Негативная реакция с vimentin. 2-1-1 Материал представлен столбиком трепан-биоптата малого диагностического объема. В межтрабекулярных пространствах определяются островки гемопоэза, представленные мегакариоцитарным, эритроцитарным и гранулоцитарным ростками. Клеток опухоли не выявлено. В результате ИГХ-исследования наблюдается экспрессия Vimentin и отсутствие экспрессии Chromogranin A, CD56, Synaptophysin.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ Метастаз низкодифференцированной нейробластомы в лимфатические узлы

**Гамма-сцинтиграфия
и ОФЭКТ с I –МЙБГ
от 08.10.2021**

1. На полученных сцинтиграммах всего тела определяются очаги повышенного накопления МЙБГ в проекции левой половины грудной клетки
2. на ОФЭКТ/КТ-совмещенных изображениях определяется патологическое накопление МЙБГ в увеличенных надключичных и подмышечных лимфоузлах слева, что свидетельствует о наличие активной специфической ткани нейрогенной природы. При сравнение с исследованием от 18.05.2021– отрицательная динамика

С учетом полученного патоморфологического заключения от 29.09.2021, заключения Гамма-сцинтиграфия и ОФЭКТ с I –МЙБГ от 08.10.2021 диагностирован метастатический рецидив нейробластомы

С 14.10.2021 по 26.10.2021 находилась в инфекционном отделении БУЗ ВО ВОДКБ № 2 с диагнозом: Новая короновирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован), легкая форма. Острая внебольничная правосторонняя очаговая пневмония КТ -1 объем поражения (2%).

9.11.2021г. поступила в онкогематологическое отделение для проведения курса метрорной ПХТ

Объективно при поступлении:

Состояние тяжелое за счет основного заболевания, самочувствие выражено не страдает, аппетит удовлетворительный. Кожа бледная, чистая, слизистые влажные, мукозит не выражен, зев – не гиперимирован, глотание не затруднено , отека нет, легко выражен синдром Горнера слева. Пальпируются аксиллярные лимфоузлы слева до 2 см в дм, плотные, подвижные, в надключичной области слева пальпируется лимфоузлы до 2.0 см в дм, пальпируется переднешейный лимфоузел, единичный до 2 см в диаметре, плотный безболезненный Дыхание проводится по всем полям, везикулярное. Хрипы в легких – не выслушиваются. Перкуторно звук легочный. Границы сердца в норме. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень +1.5 см из-под края реберной дуги, мягкой консистенции, безболезненная. Селезенка не увеличена. Наружные половые органы сформированы правильно, по женскому типу. Стул вчера оформленный. Мочеиспускание не нарушено.

Неврологический статус: менингеальных знаков нет. Психическое развитие по возрасту.

Данные обследования:

Общий анализ
от 09.11.2021

Hb – 125 г/л, Эр. – $4.2 \cdot 10^{12}/л$, Тг – $201 \cdot 10^9/л$; Le- $6.5 \cdot 10^9/л$, нейтр-

56%, л – 27.7 %, м – 12.6%, э – 3.4%, б- 0.3%, СОЭ – 13мм/ч

Биохимический анализ крови от 09.11.2021

общий белок – 77 г/л, глюкоза – 4.69 ммоль/л, мочевины – 5.3 ммоль/л, креатинин – 0.72 мг%, АлаТ – 8.8 Е/л, АсаТ – 34 Е/л, билирубин общий – 3.7 мкмоль/л, связ. – 0.5 мкмоль/л, своб. – 3.8 мкмоль/л, СРБ – 7.0 мг/л, ЛДГ – 241 Ед/л, ферритин – 109 мг/мл

АТ к ВИЧ от 09.11.2021
HbS ag, ANCV от 09.11.2021
NSE от 19.09.2021
Анализ мочи общий от 09.11.2021

Отрицательный результат
Отрицательный результат
27.8 нг/мл
Отн.плотность – 1030, р-ция-кислая, белок – г/л, лейкоциты- 0-1 в п. зр.

УЗИ ГПДЗ, селезенка, почки от 11.11.2021
УЗИ лимфоузлов надпочечных, аксиллярных от 11.11.2021
ЭКГ от 20.09.2021

УЗ признаки лимфаденопатии пиелоектазии справа, гидрокаликоза справа,
УЗ признаки структурно измененных лимфоузлов шеи слева, аксиллярных лимфоузлов слева
Синусовая аритмия, нормальное положение ЭОС

С 10.11.2021г. была начата метрономная терапия: введение винбластин 3мг/м² в/в стр. – 2.25мг, циклофосфан 25мг/м²- 20 мг 1 раз в день ежедневно, целекоксиб 200мг/м² ежедневно. Переносит удовлетворительно.

24.11.2021г. терапия была продолжена в условиях ОДС, введение винбластин 3мг/м² в/в стр. – 2.28мг (введение 24.11.21г., 8.12.2021г.), циклофосфан 25мг/м²- 20 мг 1 раз в день ежедневно, целекоксиб 200мг/м² ежедневно, с 8.12.2021г. Этопозид 25мг/м²- 20 мг 1раз в день длительно на 21день. На фоне терапии по результатам обследования отмечалась лейкопения 1,8x10¹²/л, нейтропения средней тяжести, в связи с чем проводилась стимуляция лейкопоза с положительной динамикой. Была выписана домой в стабильном состоянии.

Предыдущая госпитализация в ОДС №1 гемат. с 21.12. по 29.12.2021г., очередное введение Винбластин – 23.12.2021г., продолжен прием циклофосфана и этопозид. С целью купирования индуцированной нейтропении неоднократно проводилась стимуляция лейкопоза. Поступила в ОДС №1 гемат. для продолжения терапии.

Проведенное обследование: Вес 19кг, Рост 109см, S тела 0,76 м².

общий анализ крови от 10.01.22г.: Нб – 104 г/л, Эр.- 3,21 × 10¹²/л, тромб 173 × 10⁹/л, Л – 2,5 × 10⁹/л, п-1%, с-26%, л- 57%, м – 15%, э- 1%, СОЭ – 9 мм/час.

общий анализ крови от 12.01.22г.: Нб – 120 г/л, Эр.- 3,86 × 10¹²/л, тромб 140 × 10⁹/л, Л – 3,7 × 10⁹/л, п-1%, с 23%, л- 34%, м – 33%, э- 9%, СОЭ – 5 мм/час.

биохимический анализ крови от 10.01.22г.: общий белок- 72,4 г/л, Мочевина 6,4 ммоль/л, креатинин 0,65 мг%, глюкоза- 5,43 ммоль/л, АлаТ- 11,8Е/л. АсаТ – 26,5 Е/л, билирубин общий 4,8 мкмоль/л, билирубин связанный 0,9 мкмоль/л, свободный 3,9 мкмоль/л, ЛДГ 186,4 Ел, Fe сыв. 6,8 мкмоль/л, НЖСС 50мкмоль/л, ферритин 239,7 мкг/л, СРБ 0,3 мг/л, калий 4,0ммоль/л, натрий 142ммоль/л, хлор 107 ммоль/л.

Анализ мочи общий от 10.01.22г.: - уд вес 1030, рН 5,5, белок 0,2 г/л, лейкоц. 0-1 в п/зр., эр. (-).

Лечение: Ко - тримоксазол 240 мг х 2 раза в день внутрь 3 раза в неделю постоянно

Винбластин 3мг/м² в/в стр. – 2.28мг- 10.01.2022., циклофосфан 25мг/м²-20 мг 1 раз в день внутрь ежедневно.

Выписана домой.

Рекомендации:

1. Диспансерное наблюдение педиатром, онкологом.
2. Ко - тримоксазол 240 мг x 2 раза в день внутрь 3 раза в неделю постоянно
3. Циклофосфан 20 мг 1 раз в день внутрь длительно.
4. Целекоксиб 200 мг/м² /сутки (чередовать 200 мг/ 100 мг через день) длительно.
5. Контроль общего анализа крови – 1 раз в 5 дней.
6. Следующая госпитализация 20.01.2022. со всеми необходимыми документами для продолжения терапии и контрольного обследования.
7. Сцинтиграфия с МИБГ в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» по направлению 057-У- 27.01. и 28.01.2022г.

В контакте с инфекционными больными не была.

Лечащий врач

С.А.Рябова

Зав. отделением

Н.В. Брежнева