



**Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J. Dötsch**

Uniklinik Köln | Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin | 50924 Köln

Frau  
Polina Boiarko  
Troytskaya Street 17  
11111 Irin  
Ukraine

**Pädiatrische Onkologie und Hämatologie**  
Leitung: Prof. Dr. T. Simon

Kerpener Str. 62  
- Gebäude 26 -  
50924 Köln [Lindenthal]

**Sekretariat: Frau M. Cremer**

Telefon: (0221) 478-40687  
Telefax: (0221) 478-30868

<https://kinderklinik.uk-koeln.de/erkrankungen-therapie/kinderonkologie-und-haematologie/>

**Boiarko, Polina, geb. am 08.08.2016**  
**Troytskaya Street 17, 08205 Irpin**

Köln, den 01.09.2021/ST

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,  
wir berichten über o.g. Patientin, die sich weiter in unserer Behandlung befindet.

**Diagnose:**

Neuroblastom INSS Stadium 4  
Primärtumor: links paravertebral  
Metastasen: zervikale Lymphknoten, Leber, fraglich Knochenmark  
MYCN gemäß externem Befund nicht amplifiziert,  
Stable Disease nach verlängerter Induktionschemotherapie,

14.04.20

**Wichtige Begleiterkrankungen:**

Tachykardien,  
Akzidentielle Entfernung des Broviac-Katheters,  
Postoperative Perfusionsminderung der linken Niere,  
Thrombose der rechten Vena jugularis interna,  
Fieber in Aplasie,  
Fieber in Aplasie,  
Transfusionsreaktion nach TT,  
Supraventrikuläre Tachycardien,  
CMV-Reaktivierung nach Stammzellgabe,  
Fieber in Aplasie,  
Fieber ohne Aplasie,  
Immunhämolytische Anämie, fraglich induziert durch Amiodaron,

07.09.20  
23.09.20  
30.09.20  
06.10.20  
13.10.20  
18.10.20  
25.10.20  
07.10.20  
17.12.20  
28.01.21  
22.02.21  
22.01.21

**Therapie:**

Initiale Behandlung in Kiew gemäß SIOPEN COJEC  
Zervikale Biopsie,  
Rapid COJEC,

14.04.20  
17.04.20 - 13.07.20

Weiterbehandlung in Köln gemäß GPOH-Konzept,  
Broviac-Katheter-Anlage,  
N6-Zyklus,  
Stammzellsammlung 4,31 Mio CD34+/kg in 2 Btl.,  
Tumorresektion,

26.08.20  
27.08.20  
18.09.20  
23.09.20

Broviac-Katheter-Anlage,	06.10.20
N6 Zyklus,	08.10.20
mIBG-Therapie,	18.11.20
Hochdosis Thiotepa,	04.12.20
Autologe Stammzelltransplantation, 2,35 Mio/kg CD34+ Zellen,	07.12.20
Hochdosis Busulfan/ Melphalan,	15.01.21
Autologe Stammzelltransplantation, 2,30 Mio/kg CD34+ Zellen,	21.01.21
Dinutuximab beta LTI,	02.05.21
Dinutuximab beta LTI,	25.06.21
Dinutuximab beta LTI,	10.08.21
Dinutuximab beta LTI,	geplant 25.09.21
Dinutuximab beta LTI,	geplant
Protonentherapie der Primärtumorregion und eventuell Metastasen	geplant
Post-Konsolidierung mit DFMO +/- Etoposid,	gewünscht

PJP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol,  
 Pilzprophylaxe mit Fluconazol,  
 Bedarfsweise Transfusionen,  
 Bedarfsweise parenterale antibiotische Behandlung,  
 Bedarfsweise parenterale Schmerztherapie mit Metamizol und Opiaten,  
 Bedarfsweise Gabe von G-CSF und Plerixafor,  
 Heparinisierung, LMWH bzw. parenteral low dose, seit 06.10.20  
 Behandlung mit Flecainid, seit 18.03.21

#### **Anamnese:**

Bezüglich der detaillierten Anamnese verweisen wir auf zurückliegende Berichte, zuletzt aus unserer Einrichtung vom 06.05.21. Wir berichten hier über den weiteren Verlauf und die Ergebnisse der aktuellen Staginguntersuchung. Zwischenzeitlich hat sich Polina wohl gefühlt.

#### **Klinischer Befund:**

Aktuell Größe 109,5 cm (P44), Gewicht 15,35 kg (P8, -1,42 z), BMI 12,8 kg/m<sup>2</sup> (P2, -2,06 z). RR 100/52 mmHg.

Turgor ausgeglichen, Cor unauffällig. Pulmo seitengleich belüftet und völlig frei. Abdomen weich, keine Resistenzen, kein Druckschmerz, keine Hepatosplenomegalie. Unauffälliger Lymphknotenstatus. Haut und sichtbare Schleimhäute reizlos, reizlose Narbenverhältnisse. Neurologisch orientierend unauffälliger Status ohne fokale Ausfälle, insbesondere keine Hirnnervenausfälle, keine Paresen und keine Koordinationsstörung. Insgesamt wirkt Polina deutlich ausgeglichener als unter der intensiven Chemotherapie.

#### **Labor:**

Im Verlauf wechselnde Aplasiephasen, aktuell 29.06.21 Leukozyten 5.700/µl, Neutrophile 1.750/µl, Hb 9,5 g/dl, Thrombozyten 100.000/µl.

Am 25.06.21 ausgeglichene Serumelektrolyte. Unauffällige Retentionsparameter und Leberwerte. Normale LDH, normales Bilirubin. CRP mit 8,0 mg/l allenfalls minimal erhöht.

#### **Tumormarker:**

NSE bei regelmäßigen Kontrollen im Referenzbereich, zuletzt am 08.06.21 mit 18,4 µg/l.

Urinkatecholaminausscheidung weiterhin erhöht, zuletzt am 15.06.21 mit HVS 23,4 mmol/mol Kreatinin (< 21,3) und VMS 11,4 mmol/mol (< 9,6).

#### **Virologie:**

SARS-CoV-2-RNA-PCR im Nasen-/ Rachenabstrich bei regelmäßigen Kontrollen negativ, zuletzt am 14.06.21.

#### **Hygiene:**

Blutkultur steril am 16.06.21.

#### **Bildgebende Befunde:**

MRT Abdomen vom 08.06.2021:

Leber: Größenregredienz der vorbestehenden rechts- und linkshepatischen Metastasen, exemplarisch in



Segment VI (aktuell 6 x 6 mm, VU 8 x 7, 905/306). Bekannt hypointenses Signalverhalten des gesamten Leberparenchyms, DD transfusionsbedingt. Gallenblase/-wege: Reizlose Gallenblase. Keine Cholestase. Milz: Unverändert atypisch rotiert mit Ausrichtung des Hilus nach kranioventral. Bekannt deutlich hypointenses Signalverhalten des gesamten Milzparenchyms, DD transfusionsbedingt. Pankreas: Soweit abgrenzbar, unauffällig. Nieren/Nebennieren: Schlanke Nebenniere rechts sowie unauffällige Darstellung der Niere rechts. Tendenziell zunehmende deutliche Hypotrophie der linken Niere. Die linke Nebenniere lässt sich nicht eindeutig abgrenzen. Im Bereich der vorbeschriebenen (Rest-) Tumorformation am linken Nierenhilus lassen sich aktuell keine suspekten nodulären Veränderungen mehr abgrenzen. GIT: Soweit beurteilbar, kein pathologischer Befund. Lymphknoten: Soweit bei sehr kompakten, abdominellen Strukturen beurteilbar, keine eindeutig pathologisch vergrößerten abdominellen Lymphknoten. Knochen: Unverändert inhomogenes Knochenmarksignal mit disseminierten, T2-hyperintensiven, KM-aufnehmenden Läsionen. Beurteilung: Im Bereich des linken Nierenhilus / der vormaligen linken Nierengefäße lässt sich aktuell keine verbliebene tumorsuspekte Masse mehr eindeutig abgrenzen. Größenregrediente Lebermetastasen. Verlaufskonstante Darstellung der disseminierten ossären Läsionen. Keine neu aufgetretenen abdominellen Metastasen. Zunehmende, deutliche Atrophie der linken Niere.

#### mIBG-Szintigraphie vom 25.06.2021:

Regredient mIBG-positiver osteomedullärer Befall des Neuroblastoms (SIOPEN-Score 30), sowie regredient mIBG-positive Darstellung der links zervikale Metastase und der führend mIBG-positiven Lebermetastase. Kein Hinweis auf neue mIBG-positive Herde.

#### **Konsile:**

##### Bisher letztes kardiologische Konsil vom 24.03.21:

Anamnese: Heute erfolgt die Vorstellung zur erneuten Kontrolle bei Z.n. supraventrikulärer Therapie. Zur Zeit wird Flecainid eidosiert. Die aktuelle Dosis ist bei 2 x 15 mg. Untersuchung: AZ stabil, blasses HK, Proviacpflaster auf er linken Thoraxseite, C rein und rhythmisch, P: bds. belüftet, keine RGs, keine Obstruktion, Abd. weich, rege DG, keine AS, kein DS; Größe 108 cm, Gewicht 15 kg. EKG: Sinusrhythmus, Linkstyp, HF 109/min, Zeitintervalle unauffällig (P 100ms, PQ 140 ms, QRS 80 ms, QT 320 ms, QTc 420 ms), keine Extrasystolie, keine Präexcitationen- Langzeit-EKG: Eine ambulante LZ-EKG-Aufzeichnung wurde am 24.03.2021 12:37:03 mit einer Dauer von 24:00:03 Stunden durchgeführt. 23:58:23 Stunden wurden für die Analyse verwendet. Die durchschnittliche Herzfrequenz betrug am Tag 126 BPM und in der Nacht 112 BPM und über die gesamte Aufzeichnung 120 BPM. Die maximale Herzfrequenz war 146 bpm. Die minimale Herzfrequenz war 61 bpm. Insgesamt zeigt sich durchgehend ein Sinusrhythmus. Bei den aufgezeichneten Tachykardien handelt es sich durchgehend um Sinustachykardien. Das mittlere HF Niveau liegt im oberen Normbereich. Es lassen sich keine pathologischen Tachykardien und/oder Bradykardien darstellen. Beurteilung: Es zeigt sich ein unauffälliges LL-EKG sowie Ruhe EKG. Wir empfehlen weiter die Steigerung des Flecainids bis zur Zieldosis zwischen 4-6 mg mg/kg KG/d. Daher würden wir empfehlen Polina in den folgenden zwei Wochen bis auf 4 mg/kg zu steigern. Nach jeder Steigerung sollte ein Ruhe-EKG erfolgen. Ein Langzeit EKG würden wir vier Wochen nach Erreichen der Zieldosis empfehlen. Eine Rücksprache mit uns ist jederzeit möglich. Nach Steigerungen regelmäßig EKG Kontrolle. Im Verlauf sollen auch LL-EKG wiederholt werden.

#### **Zusammenfassung und Beurteilung:**

Der Verlauf bis einschließlich 09.04.21 ist in unseren vorangehenden Berichten, zuletzt vom 06.05.21 ausführlich dargestellt. Wir berichten hier über den weiteren Verlauf.

Wiederaufnahme zur Fortsetzung der Immuntherapie am 10.05.21. Die Immuntherapie wurde unter den üblichen supportiven Maßnahmen adäquat vertragen. Auf eine opiatbasierte Schmerztherapie konnte komplett verzichtet werden. Die Patientin blieb fieberfrei. Unter Immuntherapie sahen wir ein Thrombozytenabfall auf minimal 20.000/µl, Substitutionsbedarf bestand nicht. Am 21.05.21 konnte Polina zunächst wieder nach Hause entlassen werden.

Das tagesklinisch durchgeführte Staging zeigte eine weitere Verbesserung der mIBG-Szintigraphie von vormals 48 auf aktuell 30 bei weiterhin signifikanten mIBG positiven Restbefunden.

Wiederaufnahme zur Fortsetzung der Immuntherapie am 14.06.21. Die Immuntherapie wurde unter Verzicht auf Opiate adäquat vertragen. Bei temporärem Anstieg der Retentionsparameter wurde zunächst auch auf Ibuprofen verzichtet. Hierunter entwickelte Polina am 16.06.21 fieberhafte Temperaturen. Die Erregersuche blieb negativ. Nach Wiederbeginn einer Medikation mit Ibuprofen zeigte Polina noch subfebrile Temperaturen. Die Immuntherapie konnte regulär beendet werden. Die Retentionsparameter besserten sich im Verlauf, so dass



Polina am 25.06.21 wieder in unsere ambulante und tagesklinische Behandlung entlassen werden konnte.

Im weiteren stehen noch zwei Zyklen Immuntherapie mit Dinutuximab beta LTI an. Bei weiterer Besserung des mIBG-Scores unter Immuntherapie wäre eine Verlängerung der Immuntherapie zu diskutieren. Dies ist allerdings abzuwägen gegen die nun anstehende Strahlentherapie des Primärtumors. In wie weit eine Bestrahlung von einzelnen Metastasen sinnvoll ist, wird anhand des nächsten Stagings geklärt. Die Familie plant dann eine Vorstellung am Levine Children's Hospital in Charlotte, USA, zum Einschluss in die Studie BCC015 mit DFMO und Etoposid. Diese Behandlung ist noch nicht ausreichend evaluiert, bei insgesamt stark verzögertem Ansprechen auf die Chemotherapie halten wir eine solche Option für eine sinnvolle mögliche Therapieerweiterung.

Über den weiteren Verlauf werden wir gern berichten.

**Summary:**

Polina has been diagnosed of high-risk neuroblastoma in her home country. After induction chemotherapy with Rapid COJEC she came to Cologne for treatment continuation. First staging in Cologne demonstrated a high burden of residual disease. Therefore, we applied two additional N6 chemotherapy cycles (vincristin, ifosfamide, dacarbacin, doxorubicine). One reason to recommend N6 was the fact that N6 contains doxorubicin that is very effective in neuroblastoma but not part of the COJEC regimen. Polina underwent subtotal tumor resection, mIBG therapy, tandem high dose chemotherapy with thiotepa and BuMeI, and finally started immunotherapy with Dinutuximab beta LTI. In summary, we observed a stepwise improvement of the residual disease with the SIOPEX Score decreasing from 48 in August 2020 to 30 in June 2021 as well as an impressive improvement of her clinical condition. Currently we discussed with the family whether prolongation of immunotherapy or additional DFMO treatment might be the best way to improve Polina's remission status and to prevent a relapse of disease. Of note is that Polina had several episodes of supraventricular tachycardia. These had been under control after she started treatment with amiodarone. However, amiodarone was switched to flecainid in March 2021 after Polina developed amiodarone induced hemolytic anemia.

Für Rückfragen zum Patienten erreichen Sie uns unter der Telefonnummer +49 221-478-40687. Für dringende Notfälle können Sie außerhalb der Dienstzeiten unsere Station unter +49 221 478 30882 erreichen.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen



Prof. Dr. T. Simon  
Leiter der Kinderonkologie und -hämatologie

**Nachrichtlich an:**

Frau Prof. Dr. med. Beate Timmermann, Direktorin der Klinik für Partikeltherapie, Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen, Hufelandstraße 55, 45147 Essen