



**UNIKLINIK
KÖLN**

**Klinik und Poliklinik
für Kinder- und
Jugendmedizin**

**Pädiatrische Onkologie
und Hämatologie**

CIO Centrum für
Integrierte Onkologie
Köln Bonn

DKG | Zertifiziertes
KREBSGESELLSCHAFT | Kinderonkologisches Zentrum

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

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

Herrn
Alexey Afonin
Krasnoselskoe Street 36/24
198323 Saint-Petersburg
Rußland

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

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

Sekretariat: Frau M. Cremer

Telefon: (0221) 478-30867
Telefax: (0221) 478-30868

<http://kinderklinik.uk-koeln.de/klinik-schwerpunkte/onkologie>

Afonin, Alexey, geb. am 06.12.2015
Krasnoselskoe Street 36/24 , 198323 Saint-Petersburg

Köln, den 24. Juli 2019/ST

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,
wir berichten über o.g. Patienten, der sich seit dem 17.06.19 in unserer Behandlung befindet.

Diagnose:

Neuroblastom Stadium 4, 03.06.19
Primärtumor: thorakoabdominell bilateral,
Metastasen: Osteomedullär, cervicale Lymphknoten,
MYCN Gain, Chromosom 2 "disom",
Chromosom 1p36 normal, Chromosom 1 "disom" und "trisom",
ALK Wildtyp der Exone 21-25,

Wichtige Begleitdiagnosen:

Harntransportstörung Grad 1-2 links,
E. coli 3MRGN im Stuhl, 21.06.19

Therapie:

Behandlung gemäß GPOH-Empfehlung
Offene Tumorbiopsie (St. Petersburg), 03.06.19
Brovic-Katheterimplantation, 24.06.19
N5-Zyklus, 04.07.19
N6-Zyklus, 23.07.19
N5-Zyklus, geplant
Stammzellsammlung, geplant
N6-Zyklus, geplant
OP, geplant
N5-Zyklus, geplant
N6-Zyklus, geplant
Hochdosis-mIBG-Therapie, geplant
Hochdosis-Chemotherapie mit Busulfan/ Melphalan, geplant
ASCT, geplant
Immuntherapie mit Dinutuximab beta, geplant

Kerpener Straße 62
50937 Köln
Telefon +49 221 478-0
Telefax +49 221 478-4095

www.uk-koeln.de

Universitätsklinikum Köln (AöR)

Vorstand: Prof. Dr. Edgar Schömig (Vorsitzender und Ärztlicher Direktor)
Damian Grütner (stellv. Vorsitzender und Kaufmännischer Direktor) • Prof. Dr. Gereon R. Fink (Dekan)
Vera Lux (Pflegedirektorin) • Prof. Dr. Peer Eysel (stellv. Ärztlicher Direktor)
Bank für Sozialwirtschaft Köln • BLZ: 370 205 00 • Konto: 815 0000 • IBAN: DE04 3702 0500 0008 1500 00 • BIC: BFSWDE33XXX
Steuernummer: 223/591 1/1092 • Ust-IdNr.: DE 215 420 431 • IK: 260 530 283

PJP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol,
Pilzprophylaxe mit Fluconazol,
Bedarfsweise Transfusionen,
Bedarfsweise antibiotische Behandlung,
Bedarfsweise parenterale Ernährung,
Bedarfsweise parenterale Schmerztherapie mit Metamizol und Opiaten,
Bedarfsweise Gabe von GCSF,

Anamnese:

Ab dem 09.04.19 Infekt der oberen Luftwege. Antibiotische Behandlung durch Kinderarzt. Ab dem 10.05.19 wollte Alexey nicht mehr laufen. Vom 24.05.19 bis 07.06.19 Behandlung in der Kinderonkologie St. Petersburg, dort erfolgte auch eine Biopsie, an derer das Vorliegen eines Neuroblastom nachgewiesen wurden. Anschließend erfolgte die Übernahme des Patienten in unsere Klinik zur weiteren Diagnostik und Therapie.

Klinischer Befund:

Größe 102 cm (P50-75), Gewicht 13,8 kg (P10-25), BMI 13,3 kg/m² (knapp < P3). RR 109/75 mmHg. Turgor ausgeglichen, Cor unauffällig. Pulmo seitengleich belüftet und völlig frei belüftet bei Zwerchfellhochstand. Abdomen prominent, bei häufiger Abwehr bekannte Raumforderung palpatorisch nicht sicher abgrenzbar. Unauffälliger peripherer Lymphknotenstatus. Haut und sichtbare Schleimhäute blass und reizlos, reizlose abdominale Quernarbe. Neurologisch keine fokalen Ausfälle, insbesondere keine Hirnnervenausfälle, keine Paresen und keine relevante Koordinationsstörung. Mentaler Entwicklungsstatus bei Fremdsprachigkeit nicht adäquat beurteilbar, insgesamt sehr ängstlich und abwehrend.

Labor:

Bei Aufnahme am 17.06.19 Leukozyten 4.920/µl, Hb 7,8 g/dl, Thrombozyten 363.000/µl.

Ausgeglichene Serumelektrolyte. Unauffällige Retentionsparameter. Normale Harnsäure. GOT mit 126 U/l erhöht, GPT mit 21 U/l normal, normales Bilirubin. Deutlich erhöhte LDH mit 1.549 U/l. Erhöhtes CRP mit 46,0 mg/l.

Normale plasmatische Gerinnung. APC-Resistenz 3,1, Protein S 83 %, Protein C 77 %.

Periphere Euthyreose mit TSH 1,63 mU/l und ft4 11,9 ng/l.

Normales Serumcortisol.

In der Nierenfunktionsanalyse unauffällige Elektolytexkretion und -reabsorption. Minimale Proteinurie mit 0,26 g/g Kreatinin. Keine Glukosurie, normale Alpha-1-Mikroglobulinausscheidung. Kreatinin Clearance nach Schwartz 244 ml/min. x 1,73 m², Cystatin-C-Clearance 130 ml/min. x 1,73 m².

Blutgruppe B Rhesus positiv (CcD.Ee), Kell positiv, Antikörpersuchtest negativ.

Tumormarker:

NSE am 17.06.19 1.000 µg/l, am 02.07.19 vor Start der Chemotherapie 1120 µg/l.

Urinkatecholaminausscheidung am 17.06.19 mit HVS 3,34faches und VMS 23,47faches des oberen Grenzwertes ebenfalls pathologisch.

Virologie:

Am 18.06.19 im Serum HBs Antigen negativ. Keine Antikörper nachweisbar gegen HBs, HCV, HIV, CMV, VZV, Mumps, Röteln und Toxoplasmose. HAV-IgG positiv, EBV-IgGs positiv, HSV1/2 IgG grenzwertig, Masern IgG 28,5 AU/ml, Parvovirus B19 IgG positiv.

Hygiene:

Rachenabstrich vom 28.06.19 ohne Nachweis von multiresistenten Erregern.

Stuhlprobe vom 21.06.19 Nachweis von E. coli, ESBL-bildender Stamm 3MRGN.

Mittelstrahlurin vom 20.06.19 ohne Nachweis von Erregern.

MRSA-Abstrichserie ohne MRSA-Nachweis am 17.06.19.

Knochenmark:

Knochenmark vom 01.07.19:

Massive Infiltration des Knochenmarks durch Neuroblastomzellen. In der anti-GD2-Färbung sind die Tumorzellen GD2-positiv.

Pathologie:

Externe Tumorproben aus St. Petersburg, dortige Nummer G 863/19 (Pathologie Köln, X 2892/19):
ALK Exone 21-25 Wildtyp, kein Nachweis einer ALK Mutation.

Bildgebende Befunde:

MRT Schädel vom 18.06.19 (Befund noch nicht freigegeben):

Zum Vergleich dient die externe Voruntersuchung vom 06.06.2019. Verlaufskonstante Weite der inneren und äußeren Liquorräume, keine Liquorzirkulationsstörung. Keine blutungstypischen Signalabsenkungen in der suszeptibilitätsgewichteten Sequenz. Keine Diffusionsrestriktionen. Keine sicheren schrankengestörten Läsionen des Hirnparenchyms. Regelrechter angelegter Balken. Regelrechte Gyrierung und Myelinisierung. Seitensymmetrische Orbitae. Regelrechte Belüftung der Nasennebenhöhlen und Mastoidzellen. Partiiell erfasst seitenasymmetrische, prominente, rundliche Struktur links supraklavikulär, möglicherweise einem pathologisch vergrößerten Lymphknoten entsprechend (Serie 1101/Bild 113). Darüber hinaus prominente Lymphknoten entlang der Gefäß-Nerven-Scheide beidseits. Beurteilung: Kein Nachweis intrakranieller malignomsuspekter Läsionen. V.a. pathologisch vergrößerte Lymphknoten links supraklavikulär, zudem prominente Lymphknoten entlang der Gefäßnervenscheide beidseits. Sonographische Korrelation empfohlen.

Röntgen Thorax vom 19.06.2019:

Unauffälliger Weichteilmantel. Unauffälliger knöcherner Thorax. Keine Pleuraergüsse. Kein Pneumothorax. Peribronchiale Zeichnungsvermehrung, jedoch keine flächigen pneumonischen Infiltrate. Vaskulär konfigurierte Hili. Keine pulmonalvenöse Stauung. Schlanke Herz- und Mediastinalkonfiguration. Beurteilung: Altersentsprechender kardiopulmonaler Befund.

Dopplersonographie vom 19.06.2019:

1,7 x 1,4 x 2,6 cm messende Raumforderung links supraklavikulär mit Pelottierung der kaudalen Abschnitte der Vena jugularis interna, das Gefäß ist aber durchgängig abgrenzbar und zeigt allseits ein erhaltenes Flussignal. Proximal hiervon stellt sich die linke Vena jugularis interna unauffällig dar und zeigt ein erhaltenes venöses Flussprofil. Unauffällige Darstellung der rechten VJI. Unauffällige Darstellung der Vena subclavia beidseits.

Röntgen Thorax vom 24.06.2019:

Zustand nach Implantation eines links subklavikulären Katheters mit Spitzenprojektion auf den superioren cavoatrialen Übergang. Keine Pleuraergüsse, kein Pneumothorax. Verbreiterte Mediastinal-Silhouette mit Tumorverdacht links paravertebral auf Höhe BWK 6 bis 9. Kein Lungenödem, kein pneumonisches Infiltrat. Orientierend unauffälliges Thoraxskelett und Weichteile.

MRT vom 25.06.2019:

Zum Vergleich liegt eine externe CT-Untersuchung vom 31.05.2019 vor. Thorax: Unveränderte Raumforderung links supraklavikulär von ca. 1,2 x 2,4 cm (Serie 1103, Bild 96) ohne Nachweis einer Diffusionsstörung oder Kontrastmittelaufnahme. Größenprogrediente Raumforderungen paraaortal mediastinal mit einer Kurzachse von ca. 1,4 cm (Serie 1103, Bild 89, VU: 1,2 cm). Größenkonstante Raumforderungen paravertebral, exemplarisch auf Höhe von BWK 6 links von ca. 1,5 x 1,5 cm (Serie 1103, Bild 77). Kein Nachweis neuer thorakaler Läsionen. Kein Perikarderguss oder Pleuraerguss. Unauffälliger Broviac-Katheter ohne Nachweis eines Thrombus. Abdomen: Soweit intermodal vergleichbar größenprogredienter KM-aufnehmender, diffusionsgestörter septierter Tumor des Abdomens mit einer maximalen Ausdehnung vom Oberbauch (Lig. falciforme) bis zur Aortenbifurkation reichend, exemplarisch gemessen mit einer ap Ausdehnung in der axialen Ausrichtung von ca. 7,3 cm auf Höhe der Nieren (VU: 6,2 cm). Es zeigt sich eine Läsion im linken Unterbauch mit randständig T2 hypointensem und T1 hyperintensem Signal mit Diffusionsstörung (Serie 403, Bild 39), vereinbar mit einer randständigen Einblutung. Aufgrund der retroperitonealen Lage des Tumors zeigt sich eine Verlagerung der umgebenden Strukturen nach ventral, deutlich an der V. cava zu sehen. Turmoröse Umscheidung des Truncus coeliacus, Arteria hepatica communis, Arteria splenica, A. mesenterica superior und Nierenarterien beidseits sowie der Pfortader. Jedoch erhaltenes Flow void in der T2 über die abdominellen Leitgefäße. Akzessorische Nierenarterie rechts. Unauffälliges Nierenparenchym beidseits. Geringe Kompression der rechten Niere.

Harnstau Grad 1-2 links bei erweitertem NBKS, unverändert zu CT-VA. Noduläre Raumforderungen der rechten Nebenniere, a.e. ausgehend vom Haupttumor. Schlanke Nebenniere links. Homogenes Leber- und Milzparenchym. Hepatomegalie. Zartwandige, konkrementfreie Gallenblase. Keine Cholestase. Die Bauchspeicheldrüse lässt sich nicht sicher vom Tumor differenzieren/abgrenzen. Koprostase im Kolonrahmen. Kein Aszites. Prall gefüllte Harnblase. Insgesamt diffus inhomogenes Knochensignal, exemplarisch in LWK 5 linksseitig (Serie 301, Bild 19), vereinbar mit einem osteomedullären Befall. Weichteilmantel unauffällig. Beurteilung: Soweit intermodal vergleichbar größenprogredientes Neuroblastom des Retroperitoneums teils mit randständiger Einblutung. Hierdurch lokal raumfordernder Effekt mit Verlagerung der umgebenden Strukturen nach ventral und Umscheidung des Truncus coeliacus, Arteria hepatica communis, Arteria splenica, A. mesenterica superior und Nierenarterien beidseits sowie der Pfortader bei erhaltenem Flussignal. Insgesamt diffus inhomogenes Knochensignal, suspekt hinsichtlich eines mit einem osteomedullären Befall. Weichteilmantel unauffällig. Bekannte Lymphknotenmetastasen links supraklavikulär, mediastinal und paravertebral, teils größenprogredient, teils größenkonstant. Harnstau Grad 1-2 links bei erweitertem NBKS, unverändert zur CT-VA. Noduläre Raumforderungen der rechten Nebenniere, am ehesten ausgehend vom Haupttumor. Bekannte Hepatomegalie.

mIBG-Szintigraphie vom 02./03.07.19:

Multifokale mIBG-positive Läsionen: Schädelkalotte, Wirbelsäule, Sternum, Becken, Humeri bds., Femura bds., Unterschenkel bds.. In der Low dose-CT deutliche mIBG-positive große Raumforderung, ausgehend vom Retroperitoneum mit begleitenden Aszites. Schwächer mIBG-positive Lymphknoten links periclavikulär und bds. paravertebral. Diffus inhomogene Knochenstruktur, insbesondere im Beckenskelett. Beurteilung: Bei multifokalen mIBG-positiven ossären Läsionen ergibt sich ein SIOOPEN-Score von 44. Zusätzlich zeigen sich weitere, mIBG-positive Manifestationen thorakal und abdominell mit begleitenden Aszites.

Konsile:

Augenarzt vom 24.06.19:

Visusbestimmung nicht möglich. Pupillenreaktion bds. regelrecht. Motilität frei, Gesichtsfeldbestimmung bei mangelnder Kooperation nicht möglich, vordere Abschnitte reizfrei und regelrecht. Fundi bds. mit randscharfer Papille, am linken Auge etwas prominenter im Seitenvergleich aber auch randscharf. Makulae o. B. Netzhaut bis mittlere Peripherie anliegend. Diagnose: Bds. regelrechter Befund.

Sonstige Befunde:

EEG vom 27.06.19:

Leicht auffällige EEG-Ableitung mit grenzwertig langsamen Grundrhythmus von 5-6 Hz. Keine epilepsietypischen Potentiale, keine konstante Seitendifferenz und kein Fokus.

Kardiologisches Konsil vom 26.06.19:

Unauffälliges EKG. Normale Echokardiographie mit guter Kontraktilität. Somit insgesamt Normalbefund.

HNO-Konsil vom 26.06.19:

Unauffälliger Spiegelstatus. Bei schlechtem Allgemeinzustand Audiometrie nicht möglich.

HNO-Konsil vom 27.06.19:

In der Audiometrie bds. Knochen- und Luftleitung 20 dB. Tympanogramm bds. gipfelbildend im Normdruckbereich. TEOAEs bds. in allen Frequenzen ableitbar.

Zusammenfassung und Beurteilung:

Übernahme des Patienten, nachdem die Diagnose eines Neuroblastoms bereits in St. Petersburg gesichert worden war. Beginn einer parenteralen analgetischen Behandlung mit Metamizol und Tramadol, ab dem 3. Behandlungstag mit Metamizol und Morphin. Parenterale antibiotische Behandlung mit Piperacillin/ Tazobactam bei Fieber vom 19.06.19 bis 27.06.19. Bedarfsweise Transfusionen. Parenterale Ernährung bei unzureichender Nahrungsaufnahme. Die erforderliche Diagnostik konnte zeitgerecht durchgeführt werden. Bei sekundärem CRP-Anstieg erneute parenterale antibiotische Behandlung mit Meropenem ab 29.06.19. Am 01.07.19 wurde bei zunehmendem Schmerzmittelbedarf nach eingehender Aufklärung der Sorgeberechtigten in Anwesenheit eines Dolmetschers mit der Chemotherapie begonnen. Diese wurde unter den üblichen supportiven Maßnahmen angemessen vertragen. Schon nach wenigen Tagen war der Schmerzmittelbedarf rückläufig, so dass die parenterale Schmerztherapie am 09.07.19 beendet werden konnte. Parenterale Ernährung wegen unzureichender Nahrungsaufnahme. Bedarfsweise Transfusionen. Gabe von G-CSF. Am 18.07.19 konnte Alexey zunächst in unsere ambulante und tagesklinische Behandlung entlassen werden.

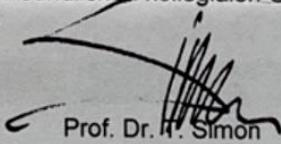
Wiederaufnahme zur Fortsetzung der Chemotherapie am 22.07.19. Derzeit befindet sich Alexey noch in unserer stationären Behandlung.

Bei Vorliegen eines Hochrisiko-Neuroblastoms können ca. 50 % der Patienten geheilt werden. Es ist eine intensive und komplexe Therapie erforderlich. Eine Therapie-Übersicht legen wir bei. Für die Dauer der Therapie besteht eine erhebliche Einschränkung der Immunfunktion. Diätvorschriften und Verhaltensregeln zur Infektionsvermeidung sind zu berücksichtigen.

Über den weiteren Verlauf werden wir gern berichten.

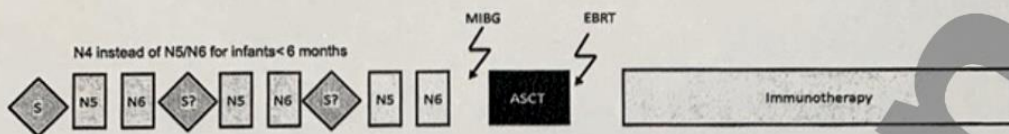
Für Rückfragen zum Patienten erreichen Sie uns unter der Telefonnummer +49 221-478-30867. Für dringende Notfälle können Sie außerhalb der Dienstzeiten unsere Station unter +49 221 478 30882 erreichen.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

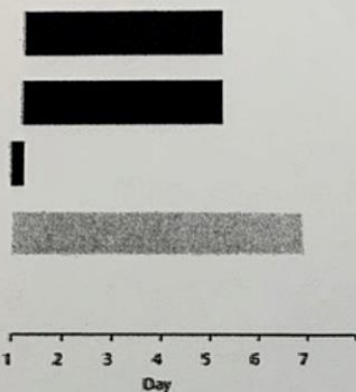


Prof. Dr. T. Simon

Leiter der Kinderonkologie und -hämatologie

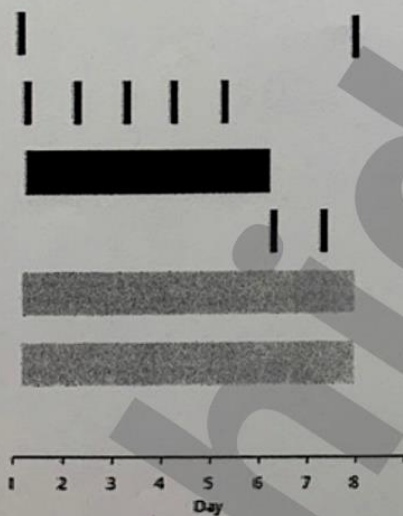


c
Cycle N5



	infants ≤1 year and children <10 kg	children >1 year
Cisplatin	1,3 mg/kgxd iv	40 mg/m ² xd iv day 1-4 continuous infusion 96 hrs
Etoposide	4,2 mg/kgxd iv	100 mg/m ² xd iv day 1-4 continuous infusion 96 hrs
Vindesine	0,1 mg/kgxd iv	3 mg/m ² xd iv maximum 6 mg day 1 infusion 1 hr
Hydration	3000 ml/m ² xd	3000 ml/m ² xd day 1-6
G-CSF	5 µg/kgxd sc.	5 µg/kgxd sc. from day 9 until WBC recovery

d
Cycle N6



	infants ≤1 year and children <10 kg	children >1 year
Vincristine	0,05 mg/kgxd iv	1,5 mg/m ² xd iv maximum 2 mg day 1 and 8 infusion 1 hr
Dacarbazine	6,7 mg/kgxd iv	200 mg/m ² xd iv days 1-5 infusion 1 hr
Ifosfamide	50 mg/kgxd iv	1500 mg/m ² xd iv days 1-5 continuous infusion 115 hrs
Doxorubicin	1 mg/kgxd iv	30 mg/m ² xd iv day 6 and 7 infusion 4 hrs
Hydration	3000 ml/m ² xd	3000 ml/m ² xd day 1-7
MESNA	30 mg/kgxd iv	900 mg/m ² xd iv days 1-7 continuous infusion 120 hrs
G-CSF	5 µg/kgxd sc.	5 µg/kgxd sc. from day 10 until WBC recovery