

## УНИВЕРСИТЕТСКАЯ КЛИНИКА КЁЛЬНА

### Клиника и поликлиника детской и юношеской медицины

Педиатрическая онкология и гематология

#### Директор: проф. университета доктор Й. Дёч

Университетская клиника/ Клиника и поликлиника детской и юношеской медицины/ 50924 Кёльн

СЮ Центр интегрированной онкологии Кёльн Бонн

#### DKG Сертифицированный центр детской онкологии

Педиатрическая онкология и гематология

Руководитель: проф. доктор Т.Симон

Керпенер штр. 62

- здание № 26 –

50924 Кёльн (Линденталь)

#### Секретариат: г-жа М. Кремер

Телефон: (0221) 478-30667

Факс: (0221) 478-30668

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

Господину

Степану Потапову

Нитцшештр. 6

50931 Кёльн

**Потапов Степан, дата рожд. 11.04.2018**

**Нитцшештр. 6, 50931 Кёльн**

Кёльн, 24 августа 2021/ST

Уважаемые коллеги,

Сообщаем о вышеназванном пациенте, который закончил курс иммунотерапии, проведенной в нашей клинике.

#### Диагнозы:

Нейробластома 4 стадии,

07.06.18

Первичная опухоль: левый надпочечник.

Метастазы: лимфоузлы, костный мозг, плевра, левая бедренная кость.

Амплификация гена NMYC, делеция 1p.

#### Важные сопутствующие диагнозы:

Костная деструкция в проксимальной части левой бедренной кости,

Klebsiella pneumoniae, продуцент БЛРС, грам-отрицательная палочка,

резистентная к четырем классам антибиотиков, в кале,

Enterokokkus faecium, энтерококк, резистентный к ванкомицину, в кале

Преходящая затуманенность сознания на фоне лечения опиатами и

динутуксимабом,

22.12.20

Синдром утечки капилляров (повышенной проницаемости)на

Фоне иммунотерапии

03.03.21

Ожог левого предплечья 2 степени, тыльной стороны стопы 1 степени

21.05.21

Спаечная непроходимость кишечника с заворотом кишок

17.06.21

Аллергическая реакция на пиперациллин/тазобактам

17.06.21

**Лечение:**

Лечение в соответствии с рекомендациями Общества Педиатрической Онкологии и Гематологии

Биопсия опухоли,	06.04.20
Цикл №5,	14.04.20
Цикл №6,	05.05.20
Цикл №5,	27.05.20
Аферез стволовых клеток 7 млн/кг CD34+,	17.06.20
Цикл №6,	22.06.20
Цикл №5,	17.07.20
Субтотальная, 90%, резекция опухоли,	10.08.20
Цикл №6,	19.08.20
Высокодозисная химиотерапия,	осуществляется
Трансплантация аутогенных стволовых клеток 12,9 млн/кг	30.09.20
Иммунотерапия динутуксимабом бета LTI, 5 циклов,	
1-ый цикл динутуксимаб-бета-LTI,	21.12.20
2-ой цикл динутуксимаб-бета-LTI,	26.01.21
3-ий цикл динутуксимаб-бета-LTI,	02.03.21
4-ый цикл динутуксимаб-бета-LTI,	07.04.21
5-ый цикл динутуксимаб-бета-LTI,	12.05.21
Лапаротомия по поводу спаечной непроходимости и заворота кишок	17.06.21
Протонная терапия области первичной опухоли 21/36 Грэй в Западногерманском центре протонной терапии университетской клиники Эссена	13.07.21 – 10.08.21
Дифторметилорнитин (DFMO) с этопозидом в рамках разработки BCC015	запланировано

Керпенерштрассе 62 50937 Кёльн

Телефон: +49 221 478-0 Факс: +49 221 478-4095 [www.uk-koeln.de](http://www.uk-koeln.de)

Университетская клиника г. Кёльна (ППК)

Представитель: Профессор доктор Эдгар Шёмиг (председатель и директор медицинской части)

Дамиан Грюттнер (заместитель председателя и финансовый директор)

Профессор доктор Гереон Р. Финк (декан)\* Марина Филипович (директор по организации ухода за пациентами)\*

Профессор доктор Пир Эйсель (заместитель директора медицинской части)

Банк фюр Зоциальвиртшафт Кёльн\* BLZ 370 205 00\* счет 815 0000

IBAN: DE04 3702 0500 0008 1500 00\* BIC: BFSWDE33XXX

ИНН: 223/5920/1366\* Номер плательщика НДС DE 215 420 431\* IK 260 530 283

Профилактика пневмоцистной пневмонии Йировеца котримоксазолом,  
Трансфузии по необходимости,  
Парентеральное введение анальгетиков - метамизола и опиатов - по необходимости,  
Антибактериальная терапия по необходимости.  
Парентеральное питание по необходимости.

**Анамнез:**

Детальный анамнез описан нами в письме от 15.01.21. В данном письме мы сообщаем о дальнейшем ходе лечения и о состоянии пациента в данный момент.

**Клинический осмотр:**

Рост 94 см (P12, -1,20z), вес 15,5 кг (P57), индекс массы тела 17,5 кг/м<sup>2</sup> (P89). Кровяное давление 84/66 мм рт. ст. Тургор тканей равномерный, сердце без особенностей, легкие вентилируются

равномерно, полностью свободны. Живот мягкий, без защитного напряжения, при пальпации безболезненный. Гепатоспленомегалии нет. Послеоперационный рубец без воспалительных реакций. Рубец от ожога на левом предплечье. Неврологический статус без особенностей.

#### **Лабораторные данные:**

В ходе лечения количество лейкоцитов менялось. Последнее измерение проводилось 23.08.21 лейкоциты 3.680/мкл, нейтрофилы 2.020/мкл, гемоглобин 11,8 г/дл, MCV (эритроцитарный индекс) 86 фл, тромбоциты 213.000/мкл.

Последнее измерение уровня электролитов проводилось 12.07.21 - баланс электролитов в сыворотке не нарушен. Немного повышен, в пределах нормы, уровень мочевины – 45 мг/дл. Печеночные показатели в норме. Билирубин в норме. ЛДГ в норме. С-реактивный белок отрицательный.

#### **Опухолевые маркеры:**

NSE (нейроспецифическая энзолаза) в норме. На 28.05.21 - 21,5 мкг/л.

Выведение с мочой катехоламинов в норме. На 02.06.21: HVS (ГБК) - 7,6 ммоль/моль креатинина (<21,3), VMS (ВМК) – 4,0 ммоль/моль креатинина (<9,6).

#### **Вирусология:**

SARS-CoV2-RNA-PCR мазки из носа и зева, проводимые регулярно, – отрицательно, последний от 16.06.21.

#### **Гигиена:**

Культура крови стерильна от 22.12.21, 29.01.21 и от 16.05.21

Антиген к аспергиллусу в сыворотке отрицательный, от 01.02.21.

На 02.03.21 в моче рост *Klebsiella pneumoniae*, и *E. coli* –  $10^3$  КОЕ/мл, на 16.04.21 рост *Klebsiella pneumoniae*,  $10^2$  КОЕ/мл.

На 01.12.20 в кале большое количество *Klebsiella pneumoniae*, резистентной к четырем классам антибиотиков, и *Enterokokkus faecium*, энтерококк, резистентный к ванкомицину. На 01.04.21 дрожжевых и плесневых грибов не обнаружено. Паразитов в кале нет. На 16.04 мультирезистентных возбудителей в кале не обнаружено.

В серии мазков на MRSA (метициллин-резистентный золотистый стафилококк) стафилококк не обнаружен, последний 14.06.21

#### **Костный мозг:**

##### Костный мозг от 07.06.21:

В трех из четырех пункционных пробах обнаружены нормальные клетки костного мозга. В четвертой пробе несколько снижено количество клеток костного мозга. Цитологических и иммуноцитологических признаков наличия клеток нейроblastомы нет. Значительно выраженные реактивные и диспластические изменения.

**Визуализационные исследования:**

Рентген тазобедренного сустава, 2 уровня, слева, от 05.02.2021:

Не изменившаяся по сравнению с предыдущим снимком деструкция шейки бедра, образовавшаяся в результате метастатического остеолиза. Сохраняющийся наклон эпифиза головки бедренной кости, а также краниальное смещение тела левой бедренной кости. Нет признаков усиления костной деструкции, нет вторичных переломов или дислокаций. Заключение: Образовавшаяся в результате уже известного метастатического остеолиза шейки бедренной кости деструкция шейки бедра не изменилась, также имеет место краниальное смещение тела левой бедренной кости. Признаков консолидации или усиления деструкции нет, вторичных переломов или дислокаций нет.

МРТ брюшной полости от 19.02.2021:

В печени очагов поражения, подозрительных на малигнизацию нет. Снижение сигнала, ассоциированное с кровотоком. Печеночные артерии, печеночные вены, воротная вена: без особенностей. Желчные пути/желчный пузырь: без особенностей. Лимфоузлы: подозрительных л/у нет. Не удается определить точные границы ранее описанной треугольной гиперинтенсивной структуры, расположенной слева парааилакально. Селезенка: без особенностей, межполюсное расстояние 6,5 см. Снижение сигнала, ассоциированное с кровотоком. Асцита нет. Поджелудочная железа: без особенностей. Почки/мочеточники: Состояние после резекции нейробластомы левого надпочечника и послеоперационные изменения в области операции, а также рубцовые изменения левой почки. Правая почка без особенностей. Кишечник: при грубой оценке – в порядке. Кости: Такие же, как в прошлом исследовании альтерации сигнала, накопление контрастного вещества в шейке левого бедра/тазобедренном суставе по тем же границам; остальные имеющиеся изменения в вертлужной впадине сохраняются. Участки грудной клетки, попавшие на снимки, без особенностей. Заключение: Значительных изменений по сравнению с прошлым исследованием от 01.12.20 нет. После резекции нейробластомы, располагавшейся в ложе левого надпочечника, наблюдаются послеоперационные изменения в месте операции, а также остаточные рубцовые изменения левой почки. Такие же, как в прошлом исследовании альтерации сигнала в области шейки левого бедра, связанные с остаточными изменениями в результате некроза костных метастазов на фоне терапии.

Рентген тазобедренного сустава, 2 уровня, слева, от 23.03.2021:

Имеются данные предыдущих исследований, последнее от 05.02.2021, а также МРТ от 19.02.2021. По сравнению с ними, отмечается усиление консолидации, особенно в средней части. Речь идет о деструкции шейки левого бедра в результате метастатического остеолиза на фоне нейробластомы. Позиционные отношения сохраняются, что видно и на второй проекции. Мягкие ткани без особенностей, насколько об этом можно судить.

МРТ брюшной полости от 02.06.2021:

В печени очагов поражения, подозрительных на малигнизацию нет. Снижение сигнала, вероятнее всего ассоциированное с кровотоком. Печеночные артерии, печеночные вены, воротная вена: без особенностей. Желчные пути/желчный пузырь: без особенностей. Лимфоузлы: единичные акцентированные лимфоузлы в правой подвздошной области (1201/43), как и на прошлом исследовании. Подозрительных л/у нет. Селезенка: без особенностей, межполюсное расстояние 6,9 см. Снижение сигнала, ассоциированное с кровотоком. Асцита нет. Поджелудочная железа: без особенностей. Почки/мочеточники: Состояние после резекции нейробластомы левого надпочечника и послеоперационные изменения в области операции, а также рубцовые изменения левой почки. Правая почка без особенностей. Кишечник: при грубой оценке – в

порядке. Кости: такие же, как в прошлом исследовании альтерации сигнала, накопление контрастного вещества в деструктурированной шейке левого бедра по тем же границам. Легкие: Базальные участки, попавшие на снимки, без особенностей. Заключение: По сравнению с 02/2021 значительных изменений нет. Сохраняется послеоперационное рубцовое изменение левой почки и изменение после резекции нейробластомы в области ложа левого надпочечника. Сохраняющиеся альтерации сигнала в области деструктурированной шейки левого бедра.

УЗИ брюшной полости от 15.06.2021:

Мочевой пузырь хорошо наполнен, стенки гладкие. В малом тазу нет свободной жидкости. Правильно расположенная правая почка с хорошей кортико-медуллярной дифференциацией и без признаков нарушения пассажа мочи. Объем – 65 мл. Левая почка закрыта петлей кишечника, и поэтому плохо видна. Селезенка не увеличена. Плевральных выпотов нет. Желудок заполнен жидкостью, растянут. Паренхима печени гомогенна, очагов поражения нет, рисунок полей вокруг ворот печени усилен. Желчный пузырь не раздражен, камней нет. Поджелудочная железа плохо видна, т.к. перекрыта петлями кишечника. Растянутая петля двенадцатиперстной кишки, вентро-дорзальный диаметр 2,6 см. Далее изменение ширины просвета, скорее всего по ходу двенадцатиперстной кишки, плотно прилегающей другим участкам кишечника как слева, так и справа в средней части брюшной полости. Заключение: Растянутый желудок, а также подозрение на растяжение двенадцатиперстной кишки, заполненной жидкостью. Вероятное изменение ширины просвета двенадцатиперстной кишки, подозрение на нарушение проходимости. Так как остальные участки кишечника в средней части брюшной полости без особенностей, то нет подозрений на глубокую непроходимость тонкого кишечника. Левая почка в момент исследования не видна. Остальное без особенностей.

---

Медицинское заключение от 24.08.2021, Степан Потапов, дата рожд. 11.04.2018

Страница 3

МРТ брюшной полости от 17.06.2021:

Печень: подозрительных на малигнизацию очагов нет. Снижение сигнала, вероятнее всего ассоциированное с кровотоком. Печеночные артерии, печеночные вены, воротная вена: без особенностей. Желчные пути /желчный пузырь: без особенностей. Лимфоузлы: единичные акцентированные лимфоузлы в правой подвздошной области (1201/33), как и на прошлом исследовании. Подозрительных л/у нет. Селезенка: без особенностей, межполюсное расстояние 7,2 см. Снижение сигнала, ассоциированное с кровотоком. Асцит: немного справа по латеральному каналу. Поджелудочная железа: без особенностей. Почки/мочеточники: Состояние после резекции нейробластомы левого надпочечника и послеоперационные изменения в области операции, а также рубцовые изменения левой почки. Правая почка без особенностей. Кишечник: Растянутые желудок и двенадцатиперстная кишка, изменение ширины ее просвета в дистальной части на фоне заметной извитости мезентериальных сосудов и смещение влево каудальной части верхней брыжеечной артерии. Кости: такие же, как в прошлом исследовании альтерации сигнала, накопление контрастного вещества в деструктурированной шейке левого бедра по тем же границам. Легкие: Базальные участки, попавшие на снимки, без особенностей. Заключение: Растяжение желудка и двенадцатиперстной кишки и изменение ширины просвета дистальной части двенадцатиперстной кишки заставляют подозревать нарушение проходимости в верхней части кишечника. Заметная извитость мезентериальных сосудов и смещение влево каудальной части верхней брыжеечной артерии. При проведении дифференциальной диагностики следует подумать о спаечном процессе, как причине нарушения проходимости. Сохраняется послеоперационное рубцовое изменение левой почки и изменения после резекции нейробластомы в области ложа левого надпочечника. Сохраняющиеся альтерации сигнала в области деструктурированной шейки левого бедра.

Сцинтиграфия для определения функции и перфузии почек. 100 MBк 99mTc-MAG3 (меркаптоацетилтриглицин, меченый технецием 99) и введение лазикса. От 28.05.2021:

Фаза перфузии: Задержка перфузии слева. Своевременное поступление нуклидов справа.

Функциональная фаза: Правая почка представлена больше. Слева задержка паренхимального транзита, ассиметричное накопление нуклидов – ниже в левой почке. Справа своевременный паренхимальный транзит. Фаза выведения: Справа своевременное падение активности. Слева: возможность оценки функции выведения ограничена из-за пониженной функции почки. Слабое накопление нуклидов в верхней трети чашечно-лоханочной системы левой почки. Распределение: левая почка 16%, правая почка 84%. Заключение: Снижение функциональной и перфузионной способности левой почки. Возможность оценки функции выведения левой почки ограничена из-за пониженной функциональной способности почки. Хорошая перфузионная, функциональная и экскреторная способность правой почки. Патологическое распределение: понижение в левой почке.

Сцинтиграфия с мета-йодобензилгуанидином (mIGB) от 10.06. от 11.06.21:

Патологических очагов накопления не выявлено. Физиологическое накопление нуклидов в слюнных железах, в щитовидной железе, в печени, в селезенке, в правой почке и мочевыводящих путях. Костных очагов поражения нет. Нарастающее склерозирование в области проксимального фрагмента шейки левой бедренной кости, в месте остеолиза. В этом же месте состояние после вероятного патологического перелома. Заключение: Признаков наличия mIGB-позитивной опухолевой ткани не обнаружено. Сохраняющийся mIGB-негативный остеолиз в шейке левого бедра, усиление склерозирования и образование костной мозоли в проксимальном отделе кости.

#### **Консультации:**

Консультация окулиста от 12.07.21:

Острота зрения на обоих глазах 0,5. Постановка глаз параллельная. Тест Ланга: все объекты локализованы. Угол слияния с обеих сторон 12°. Кавер-тест (открытия-закрытия) ортофория на близком расстоянии. Переменный ведущий глаз. Вертикальная призма в каждом случае фиксируется невооруженным глазом. (?) Окклюзионная защита симметричная, бинокулярный и монокулярный отклик на малые объективы (?). Подвижность глазных яблок не нарушена. Моторика взгляда без особенностей. Конвергенция вызывается. Сужение зрачка вызывается. В связи с возрастом пациента невозможно точно оценить аккомодацию. Зрачки одинакового размера. Реакция на свет без особенностей. Преломляющие среды прозрачны, без воспалительных реакций. Глазное дно без особенностей. Края диска зрительного нерва четкие. Макула без особенностей. Диагноз: Миопия и астигматизм обоих глаз. Заключение: при осмотре никаких особенностей не выявлено. Очки следует носить регулярно. Всегда можно обратиться к нам для последующей консультации.

#### **Обобщение и заключение:**

Ход лечения до 02.01.21 включительно описан в предыдущих письмах, последнее, подробное, от 15.01.21. Сообщаем о дальнейшем ходе лечения.

25.01.21 поступление в клинику для дальнейшего проведения иммунотерапии. Иммунотерапия, проводимая на фоне обезболивающего лечения метамизолом, налбуфином, габапентином и ибупрофеном, при отказе от морфина, переносится адекватно. С 29.01.21 у Степана случился подъем температуры тела, поэтому с 29.01.21 начато парентеральное антибактериальное лечение пиперациллином/тазобактамом. На фоне сохраняющейся лихорадки с 31.01.21 назначен метамизол –ДТИ, затем температура тела нормализовалась, и стало возможным закончить цикл должным образом. 05.02.21 Степана перевели на амбулаторное лечение в клинику одного дня, где были проведены необходимые исследования по определению стадии болезни.

01.03.21 поступление в клинику для дальнейшего проведения иммунотерапии. Иммунотерапия, проводимая на фоне обезболивающего лечения налбуфином, габапентином и ибупрофеном, переносится адекватно. Задержка жидкости купирована фуросемидом. 19.03.21 Степана перевели на амбулаторное лечение в клинику одного дня.

06.04.21 поступление в клинику для дальнейшего проведения иммунотерапии. Иммунотерапия, проводимая на фоне обезболивающего лечения налбуфином, габапентином и ибупрофеном, переносится хорошо. В ходе проведения цикла терапии налбуфин был отменен. 17.04.21 Степана снова перевели на амбулаторное лечение в клинику одного дня.

11.05.21 поступление в клинику для дальнейшего проведения иммунотерапии. Иммунотерапия, проводимая на фоне обезболивающего лечения габапентином и ибупрофеном, при отказе от налбуфина, переносится хорошо. В связи с повреждением катетера Бровиака 16.05.21 начато парентеральное антибактериальное лечение пиперациллином/тазобактамом. 20.05.21 произошел ожог горячим кофе, на левом предплечье ожог 2 степени, на стопе – 1 степени. Общая площадь поражения менее 5 %. В качестве обезболивающего назначен метамизол-ДТИ. Повязки регулярно меняются. 23.05.21 Степана снова перевели на амбулаторное лечение в клинику одного дня. Там производилась регулярная смена повязок. Там же было проведено определение стадии болезни для подготовки к протонной терапии.

15.06.21.поступление в клинику по скорой в связи с ухудшением общего состояния и явно выраженной симптоматикой непроходимости кишечника. Получено клиническое и визуальное подтверждение подозрения на нарушение проходимости кишечника. 17.06.21 произведена срочная лапаротомия, которая показала наличие спаек и частичного заворота кишок. Кишечник не поврежден, резекция не понадобилась. После операции ребенка перевели в наше отделение. В качестве постоперационной профилактики Степан получает пиперациллин/тазобактам, на который у него случилась аллергическая реакция в виде отека век. После чего парентеральная антибактериальная терапия была прекращена. Продолжение парентеральной обезболивающей терапии метамизолом-ДТИ. Дальнейшее постоперационное лечение проходило без осложнений. 21.06.21 Степана снова перевели на амбулаторное лечение в клинику одного дня. В это время проходила подготовка и планирование протонной терапии, которая состоялась в Западногерманском центре протонной терапии Эссена. Начата 13.07.21 и закончена 10.08.21. Подробное описание, которое должен прислать Западногерманский центр протонной терапии Эссена, нами еще не получено. После проведения протонной терапии должно быть осуществлено определение стадии заболевания. Затем Степан снова поступит под наше наблюдение. По желанию родителей ребенок будет осмотрен в Детском госпитале Левин в Шарлотт, США. Там Степан получит заключительное лечение Диформетилорнитином (DFMO) и этопозидом в рамках разработки ВСС015 (NCT 04301843).

Мы будем сообщать о ходе дальнейшего лечения.

По вопросам, касающимся пациента, обращайтесь по телефону: +49 221-478-30867. По неотложным вопросам можете обращаться в нерабочее время по телефону: +49 221 478 30882.

С уважением,

Подпись

Профессор доктор Т. Симон

Руководитель клиники детской онкологии и гематологии

---

Медицинское заключение от 24.08.2021, Степан Потапов, дата рожд. 11.04.2018

Страница 5