

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 Аахен Бонн Кёльн Дюссельдорф

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-therapien/kinderonkologie-undhaematologie/>

Г-ну

Захару Владимировичу Мозгову

Прож. в наст.вр. по адресу: Шаллштр. 39-41

50937 Кёльн

Мозгов, Захар Владимирович, дата рожд. 13.04.2015

Прож. в наст.вр. по адресу: Шаллштр.39-41 50937 Кёльн

Кёльн, 7 февраля 2022/ST

Уважаемые коллеги,

Сообщаем о вышеназванном пациенте, у которого в настоящий момент произошло прогрессирование основного заболевания на фоне иммунотерапии.

Диагноз:

Нейробластома 4 стадии	23.11.18
Первичная опухоль: правый надпочечник, Метастазы: легкие, костный мозг (под вопросом) MYCN-ген не амплифицирован, ALK дикого типа.	
Метастазирование	23.07.19
Мультифокально остеомиеллярно, обнаружено на МЙГБ.сцинтиграфии	
Метастазирование	13.01.22
Мультифокально остеомиеллярно, обнаружено на МЙГБ.сцинтиграфии	
Важные сопутствующие диагнозы:	
Гипотиреоз, Инфекционное поражение кровотока кардиобактерией Cardiobacterium hominis	17.01.22

Лечение

Первичное лечение осуществлено в России, в соответствии с разработками Общества педиатрической онкологии и гематологии

Биопсия опухоли	23.11.18
Цикл № 5,	08.12.18
Цикл № 6,	28.12.19
Цикл № 5.	25.01.19
Цикл № 6,	19.02.19
Сбор стволовых клеток,	02.04.19
Цикл № 5,	15.04.19
Удаление опухоли, нефрэктомия справа	29.05.19
Цикл № 6	18.06.19

Лечение прогрессирования болезни в России:

Цикл иммунотерапии,	29.07.19
Цикл иммунотерапии,	29.08.19
Цикл иммунотерапии,	27.09.19
Цикл иммунотерапии,	18.11.19

Керпенерштрассе 62 50937 Кёльн

Телефон: +49 221 478-0 Факс: +49 221 478-4095 www.uk-koeln.de

Университетская клиника г. Кёльна (ППК)

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

Дамиан Грютнер (заместитель председателя и финансовый директор)

Профессор доктор Гереон Р. Финк (декан)* Вера-Люкс (директор по организации ухода за пациентами)*

Профессор доктор Пир Эйсель (заместитель финансового директора)

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

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

ИНН: 223/5911/1092* Номер плательщика НДС DE 215 420 431* IK 260 530 283

Цикл иммунотерапии,	16.12.19
Цикл иммунотерапии,	10.01.20
Цикл иммунотерапии,	18.02.20
Цикл иммунотерапии,	16.03.20
Цикл иммунотерапии,	14.04.20
Цикл иммунотерапии,	03.05.20
Цикл иммунотерапии,	23.05.20
Цикл иммунотерапии,	19.06.20
Цикл иммунотерапии,	20.07.20
МЙГБ-терапия 8,4 гигаБк	14.08.20
Высокая доза треосульфан/мелфалан,	24.08.20
Трансплантация собственных стволовых клеток	
0,34 млн/кг CD34+,	31.08.20
Метрономная химиотерапия (перерыв май-июнь 2021),	09.10.20

Иммунотерапия, проводимая в Кёльне

Имплантация катетера Бровиака,	05.11.21
Динутуксимаб бета-ЛТИ (Dinutuximab beta-LTI), 10 дней	08.11.21
Динутуксимаб бета-ЛТИ (Dinutuximab beta-LTI), 10 дней	10.12.21
Динутуксимаб бета-ЛТИ (Dinutuximab beta-LTI), 10 дней	19.01.22

2. Противорецидивное лечение по индивидуальной схеме, проводимое в Кёльне.

N5-динутуксимаб бета,	запланировано на 15.02.22
N6-динутуксимаб бета,	запланировано
N5-динутуксимаб бета,	запланировано

Н6-динутуксимаб бета,	запланировано
Н5-динутуксимаб бета,	запланировано
Н6-динутуксимаб бета,	запланировано
МИГБ-терапия,	в случае наличия МИГБ-положительной остаточной опухоли
Трансплантация гаплоидентичных стволовых клеток матери,	запланировано
Радиотерапия места первичной опухоли и максимум 3-х метастазов	запланировано
Динутуксимаб бета-СТИ (STI)	запланировано
Динутуксимаб бета-СТИ,	запланировано
Динутуксимаб бета-СТИ,	запланировано
Динутуксимаб бета-СТИ + ИЛ2 (IL2)	запланировано
Динутуксимаб бета-СТИ + ИЛ2	запланировано
Динутуксимаб бета-СТИ + ИЛ2	запланировано

Профилактика котримоксазолом пневмоцистной пневмонии Йировеца,
 Парентеральная антибактериальная терапия по потребности,
 Трансфузии по потребности,
 Обезболивание габапентином, метамизолом и опиатами по потребности,
 Заместительная терапия L-тироксином, в наст. время 75 – 0 – 0 мкг,

Анамнез:

Подробный анамнез описан в письме от 23.11.21. Иммунотерапия проводится по плану. В течение последних недель Захар жалуется на боли в спине, в остальном чувствует себя хорошо. При оценке стадии заболевания после проведения двух циклов констатируется прогрессирование основного заболевания. В данном письме описывается положение в настоящий момент.

Клинический осмотр:

Рост 122 см (P39,-0,27z), вес 23,4 кг (P47,-0,07z), индекс веса к поверхности тела 15,7 кг/м³ (P52,+0,06z), кровяное давление 95/67 мм рт.ст. Тургор тканей равномерный. Сердце без особенностей. Легкие вентилируются равномерно, свободны. Живот мягкий, без напряжения, печень и селезенка не увеличены. Состояние периферических лимфоузлов - без особенностей. Кожные покровы и видимые слизистые без раздражений. Неврологический статус без особенностей, дефицитов мозговых нервов нет, периферических парезов нет, нарушения координации нет.

Лабораторно:

На 31.01.22 уровень лейкоцитов - 5.940x10⁹/л, нейтрофилов -2.030x10⁹/л, гемоглобина - 13,0 г/дл, тромбоцитов - 231.000x10⁹/л.

Медицинское заключение от 04.06.2020, Захар Владимирович Мозгов, род. 13.04.2015

Страница 2

На 31.01.22 сбалансированный уровень электролитов, показатели мочевыделения без особенностей, мочевины 54 мг/л. Сохраняется слегка повышенное значение трансаминаз АСТ 65 ед./л, АЛТ - 133 ед./л. Билирубин в норме, ЛДГ в норме. С-реактивный белок – отрицательный.

На 18.01.22 свертываемость в норме.

На 18.01.22 в анализах, отражающих работу почек - выделение и реабсорбция электролитов без особенностей. Минимальная протеинурия - 0,30 г/г креатинина. Немного повышенное выделение альфа-1-микроглобулинов – 152 мг/г креатинина. Клиренс креатинина по Шварцу – 105 мл/мин х 1,73 м². Клиренс цистатина С немного понижен – 56 мл/мин х 1,73 м².

На 20.12.21 ТТГ (TSH) 2,02 мЕ/л, fT4 - 15,4 нг/л, на 12.01.22 на фоне неизменной заместительной терапии ТТГ (TSH) 0,06 мЕ/л, fT4 - 25,4 нг/л

Онкомаркеры:

От 18.01.22 - нейрон-специфическая энолаза (NSE) в пределах нормы – 14,5 мкг/л.

На 20.01.22 - выделение с мочей катехоламинов без особенностей. ГВК (HVS) – 8,9 ммоль/моль креатинина (<11,4), ВМК (VMS) – 2,9 ммоль/моль креатинина (<6,4).

Вирусологические анализы:

Регулярное взятие мазков из носа/зева для проведения ПЦР-теста на наличие коронавируса SARS-CoV2-RNA. Результаты отрицательные. Последний анализ от 31.01.22.

Санитарный контроль:

На 17.01.22 присутствие *Cardiobacterium hominis* в красном патрубке катетера. В анализах от 20.01.22, 21.01.22, 22.01.22, 23.01.22, 24.01.22, 25.01.22 и от 26.01.22 кровь стерильна.

В серии мазков, последний от 18.01.22, метициллин-устойчивый золотистый стафилококк (MRSA) не обнаружен.

В анализе кала от 18.01.22 сохраняется присутствие *E.coli*, резистентная к трем классам антибиотиков и *Klebsiella pneumoniae*, резистентная к трем классам антибиотиков.

Костный мозг:

Костный мозг от 31.01.22:

Цитологически репрезентативный костный мозг, полученный из четырех пункционных точек, клеток нейробластомы не обнаружено. Иммуноцитологически на фоне редуцированной клеточности костного мозга с ЭДТА обнаружено 2 маркированные отдельные клетки в объединенном препарате костного мозга.

Заключения диагностических исследований:

МЙБГ-сцинтиграфия от 13.01.2022:

Для сравнения в наличии большое количество предыдущих снимков, последние-МЙБГ-сцинтиграфия от 09.10.2021. Появление новых МЙБГ-позитивных, SIOPEP-активных очагов поражения в черепе, в средне-затылочной области (SIOPEP 1), и множественные очаги поражения в позвоночном столбе (SIOPEP 4). Сохраняющийся очаг поражения в скуловой кости (SIOPEP 1) и в начальном участке 3 ребра справа (SIOPEP1). На сегодня оценка по шкале SIOPEP: 7 (предыдущее обследование: 3). Ранее описанный очаг поражения в левой бедренной кости на планарном снимке четко не выявляется. Наряду с SIOPEP-активными очагами поражения определяются и другие, накапливающие МЙБГ ареалы на ОФЭКТ/КТ, например, в левой вертлужной впадине и в левой бедренной кости. Сохраняющееся накопление МЙБГ в месте операции, вероятнее всего соответствует активности кишечника (дифференциальный диагноз с остаточной опухолью).

МРТ черепа от 14.01.2022:

Ни супра- ни инфратенториально никаких барьерных или диффузионных нарушений. На изображениях, взвешенных по магнитной восприимчивости, подозрительного на наличие кровяного подтека сигнала не выявлено. Подозрительных FLAIR-гиперинтенсивных альтераций сигнала не выявлено. *Savum septi pellucidi et vergae*. Внутренние и наружные ликворные пространства, как супра- так и инфратенториально без особенностей. Острых, декомпенсированных нарушений циркуляции ликвора не выявлено. Орбиты симметричные, без особенностей. Носовые пазухи и мастоидальные ячейки воздушны. Левый поперечный синус уже правого. Повышенное

количество, не увеличенных шейных лимфоузлов с обеих сторон. Заключение: На фоне заболевания нейробластомой признаков церебрального/краниального метастазирования не выявлено.

Медицинское заключение от 04.06.2020, Захар Владимирович Мозгов, род. 13.04.2015

Страница 3

MPT брюшной полости от 17.01.2022:

Состояние после адреналэктомии и нефрэктомии справа, первая манифестация нейробластомы. Печень: паренхима гомогенна, без подозрительного накопления контрастного вещества. E2 альтерация сигнала, либо нарушение диффузии. Желчный пузырь и желчевыводящие пути: слабо заполненный желчный пузырь, имеет атипичное расположение под VI сегментом. Интра- и экстрапеченочного холестаза нет. Селезенка: крупная, межполюсное расстояние 9,5 см (201/23), паренхима гомогенна. Поджелудочная железа: паренхима гомогенна, головка поджелудочной железы смещена вправо кзади. Тонкий проток поджелудочной железы. Надпочечники: слева без особенностей. Почки: гомогенная паренхима левой почки. Тонкая ЧЛС, мочеточник без признаков застоя мочи. Желудочно-кишечный тракт: без особенностей. Костная система: ювенильный скелетный статус. Нормализация сигнала костного мозга по сравнению с предыдущим негомогенным сигналом костного мозга преимущественно в сагиттальной T2-TSE от 17.11.2018. Сохраненная артикуляция тазобедренных суставов. Артефакты на изображениях, взвешенных по магнитной восприимчивости в последовательности градиента эхо-сигнала, в области правой *Muskulus psoas major*. Послеоперационный дифференциальный диагноз. Частично охваченные области полости грудной клетки: физиологичное состояние тимуса, STIR гиперинтенсивный. Сердце и легкие без особенностей. Заключение: После адреналэктомии и нефрэктомии справа нет признаков наличия остаточной опухоли или рецидива диагностированной ранее нейробластомы, сохраняются незначительные неспецифические послеоперационные изменения. Как и на предыдущих обследованиях определяются смещение головки поджелудочной железы вправо кзади и атипичное расположение желчного пузыря под VI сегментом печени, что скорее всего произошло после операции.

MPT грудной клетки от 18.01.22:

Гиперинтенсивные лимфоузлы на ДВИ по левой латеральной стенке грудной клетки, диаметром примерно 4 мм (601/51), а также в правой подмышечной области (601/57), диаметром примерно 1,1x0,5 см; других патологически увеличенных лимфоузлов в глубоких слоях шеи, подмышечной области, в средостении не выявлено. Плевральный и перикардальный выпоты отсутствуют. В видимой части брюшной полости виден лимфоузел, расположенный слева парааортально на уровне левой почки (601/10), диаметром около 5 мм, неизмененный по сравнению с предыдущим обследованием. Разрастание ткани в переднем верхнем средостении, скорее всего это остатки вилочковой железы. Подозрительных костных деструкций не выявлено. Попавший в снимок катетер Бровиака. Нет четкой MR-морфологической корреляции с МИБГ-позитивными очагами поражения в области крепления 3 ребра справа. Заключение: На ДВИ в подмышечной области и по левой латеральной стенке грудной клетки определяются множественные лимфоузлы, гиперинтенсивные, без патологического увеличения. Однозначных признаков наличия подозрительных на метастазы очагов поражения не выявлено. МИБГ-позитивный очаг поражения в области крепления 3 ребра справа не имеет четкой корреляции с MR-морфологическими данными.

MPT позвоночника от 01.02.2022 (заключение еще в обработке, не выдано):

Для сравнения нет снимков предыдущего обследования. Уменьшенное тело 11 грудного позвонка с T1-гиперинтенсивной линией уплотнения и линейным накоплением контрастного вещества (серия 401.601/ снимок 11). Там же фокальное T2-гиперинтенсивное усиление сигнала (серия 301/снимок 11). В остальном без патологических альтераций сигнала охваченных обследованием структур скелета. Пространства межпозвоночных дисков без особенностей. Соотношение между позвонками не нарушено. Подозрительного накопления контрастного вещества в костном мозге, в

оболочках головного и спинного мозга не обнаружено. Частично охваченное, похожее на пузырь образование, прилежащее к VI сегменту печени, похожее на атипично расположенный желчный пузырь (серия 501/снимок 4). Изображение мягких тканей без особенностей. Незначительное уменьшение размеров 11 грудного позвонка, вероятнее всего связано с лечением основного заболевания (прием кортизона?). В области обследования нет признаков манифестации опухоли.

Обобщение и заключение:

Ход лечения заболевания до 18.11.21 был подробно описан нами в письме от 23.11.21. Сообщаем о дальнейшем ходе лечения. 09.12.21 поступление для продолжения проведения иммунотерапии. На фоне обычной поддерживающей терапии ребенок адекватно переносил лечение. Доза морфина ДТИ для обезболивания постепенно снижалась, 12.12.21 морфин был отменен. 20.12.21 Захар был переведен на амбулаторное лечение и посещение клиники одного дня.

17.01.22 поступление в стационар в связи со случившимся разъединением катетера. Парентеральная антибактериальная терапия пиперациллином/тазобактамом. В крови из катетера был выявлен вышеназванный микроб. После получения данных микробиологии произвели изменение в антибактериальной терапии на меропенем, а также проведена стандартная санация этанолом катетера Бровиака. Температура тела у Захара не поднималась. 19.01.22 продолжена иммунотерапия динутуксимабом бета ЛТИ, так как на тот момент не было завершено определение стадии заболевания, а результаты обследований еще не были обсуждены на онкологическом консилиуме. Циклы иммунотерапии можно начинать и заканчивать в пределах установленных норм. 29.01.22 Захар был выписан из стационара.

Медицинское заключение от 04.06.2020, Захар Владимирович Мозгов, род. 13.04.2015

Страница 4

Обследования для определения стадии заболевания, проведенные после второго цикла иммунотерапии выявили умеренное, но, к сожалению, однозначное прогрессирование болезни. Данные обследований были подробно обсуждены на онкологическом консилиуме и с матерью Захара. Продолжение иммунотерапии по первоначально установленному плану явно недостаточно. Мы предложили радикальное лечение в виде комбинированных иммуно- и химиотерапии. В связи с тем, что прошло много времени с момента проведения индукционной химиотерапии, а начало вселяющих надежду комбинированных химиотерапии и иммунотерапии назначено на ближайшее время, мы решились на проведение комбинации N5/N6 циклов динутуксимаба бета. При условии хорошего ответа мы будем стремиться к проведению консолидирующей гапло-идентичной трансплантации стволовых клеток с последующей повторной иммунотерапией. Такое расширенное лечение, на наш взгляд, после тщательной оценки возможного риска, крайне необходимо. Тем более, что предыдущее лечение давало медленный ответ, не предотвратило прогрессирование болезни и имело, в связи с этим, неблагоприятный прогноз.

О дальнейшем ходе лечения мы будем сообщать.

Если возникнут вопросы, обращайтесь по телефону: +49 221-478-40687. В неотложных случаях во внерабочее время Вы можете позвонить по телефону: +49 221 478 30882.

С уважением,

Подпись

Профессор, доктор Т. Симон

Руководитель отделения детской онкологии и гематологии.