

**CLINICA
UNIVERSITARĂ
KÖLN**

Clinica pentru
copii și tineret

Oncologie pediatrică
și Hematologie

Centrul de oncologie integrată
Köln Bonn

Director: Prof. univ. dr. med. J. Dötsch

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

Familia Dogaru
Schanzenstr. 78
40549 Düsseldorf

Oncologie pediatrică și hematologie
Șef secție: Prof. univ. dr. F. Berthold

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

Secretariat: dna. M. Stein

Telefon: (0221) 478-4380

Telefax: (0221) 478-4689

e-Mail: frank.berthold@uk-koeln.de

www.uk-koeln.de/kliniken/kinder/onkologie

Dogaru, Petru Adrian, născut în 06.12.2012
Gleueier Str. 203, 50935 Köln

Köln, 19 noiembrie 2013/ST

Stimate coleg,

vă raportăm despre pacientul menționat mai sus, care se află în continuare sub supravegherea noastră și la care, acum, din păcate am constatat o progresie a bolii sub terapie.

Diagnostic:

Neuroblastom stadiu 4 (C71.4, C79.5, C77.1),

Tumori primare: strat renal drept,

Metastaze: ganglioni limfatici toracici și măduva osoasă,
amplificare a MYCN, eliminare a cromozomului 1p36,

Progresia bolii (C71.4, C79.5)

Progresie locoregională și degradare continuă a măduvei osoase

14.05.13

12.11.13

Diagnostic asociate importante:

Anemie tumorală,

febră în timpul aplaziei,

coli în urină tip E. producători de ESBL,

coli în scaun tip E. producători de ESBL

Mucozități orale și necesitatea unei nutriții parenterale

21.05.13

08.06.13, 15.09.13, 23.10.13

09.06.13

22.08.13

19.08.13

Terapie:

Tratamentul inițial studiu analog NB2004 - braț standard HR

Biopsie a tumorii și plasarea unui cateter Broviac,

ciclu N5,

ciclu N6,

ciclu N5,

suprimare a celulelor stem (9.51 mil.CD34+celule/kg)

ciclu N6,

ciclu N5,

Rezecția tumorii, macroscopic complet

ciclu N6,

23.05.13

29.05.13

19.06.13

15.07.13

01.08.13

07.08.13

03.09.13

27.09.13

08.10.13

Terapie de salvare
ciclu N8,

13.11.13

Profilaxia PCP cu cotrimoxazol,
profilaxie fungică cu fluconazol

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) • Dipl.-Kfm. Günter Zwißing (Kaufmännischer Direktor)
Prof. Dr. D. h. c. Thomas Krieg (Dekan) • Vera Lux (Pflegedirektorin) • Prof. Dr. Peter 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: 223/5911/1092 • Ust-IdNr.: DE 215 420 431 • IK: 260 530 283



Transfuzii dacă este necesar,
Tratament parenteral cu antibiotice conform indicațiilor
Ocazional nutriție parenterală parțială și totală
G-CSF după fiecare ciclu de chemoterapie

Anamneză:

În ceea ce privește istoricul detaliat, facem referire la rapoartele anterioare, cel mai recent de la centrul nostru din 04.09.13. În acest moment, a fost planificată rezecția tumorii. În vederea operației și a tratamentului necesar postoperator Petru s-a aflat din 26.09.13 până în 04.10.13 în Spitalul de copii din strada Amsterdamer. Ne referim la raportul detaliat din 04.10.13 și facem prin prezenta un raport asupra desfășurării ulterioare.

Rezultatele clinice:

Lungime 74 cm (P25), greutate 8,200 g (P10), RR 93/56 mmHg

Turgescență echilibrată. Culoarea pielii palidă, Cor discret. Plămâni ventilați simetric și complet liberi. Abdomen ușor proeminent, umflat, multiple rezistențe la alunecare palpabile, cele mai multe de materie fecală. Masă tumorală recunoscută dreapta paramediană, palpabilă subhepatic, nu este delimitată în mod fiabil. Organele genitale de sex masculin infantile. Noduli limfatici fără aspect patologic. Stare neurologică corespunzătoare vârstei. Dispoziție veselă, foarte dispus să comunice.

Laborator:

La momentul dictării leucocite 4.440/μl, Hb 7,3 g/dl, trombocite 254.000/μl.

Electroliti serici echilibrați. Parametri de retenție și valori hepatice discrete. Bilirubină normală. Creștere a LDH la 491 U/l. CRP 28,4 mg/l.

În analiza funcției renale natriureză moderată, în rest excreție și reabsorbție electrolică discretă. Scădere fracționată a absorbției de glucoză cu 99.84%. Proteinurie semnificativă cu 1,5 g/g creatinină. Precipitare normală de alfa-1-microglobulină. Eliberare de creatinină conform Schwartz cu 151 ml/min. x 1,73 m² normală.

Markeri tumorali:

Precipitare de catecolamină din urină pe parcurs normală tot timpul, cel mai recent cu HVA de 0,37 ori și VMA de 0,20 ori față de limita superioară normală.

NSE inițial crescut sub terapie, apoi normalizare la valoarea cea mai mică de 14,7 μg/l în 10.08.13, actualmente o creștere din nou la 78,1 μg/l în 11.11.13.

Igienă:

Cultura sângelui sterilă la 09.06.13, 08.07.13, 22.08.13, 16.09.13, 10.10.13, 23.10.13 și 11.11.13.

Antigen Aspergillus în ser negativ în 10.06.13, 09.07.13, 22.08.13, 16.09.13, 10.10.13 și 23.10.13.

În detectarea culturii scaunului coli E. formatori de ESBL în 19.08.13 și 21.08.13.

În urină în 09.06.13 detectare de klebsiella pneumoniae 10³ CFU/ml, tulpină producătoare de ESBL cât și 10³ CFU/ml enterococcus faecalis. La 20.08.13 detectare de 10⁶ CFU/ml de coli E., tulpină producătoare de ESBL și 10⁵ CFU/ml enterobacteriaceae. La 09.07.13 detectare de 10⁴ CFU/ml enterococcus faecalis.

Mădುವă osoasă:

Extras de mădುವă osoasă din 12.11.13:

Detectare citologică de cuiburi de celule neuroblastom cu citoplasmă bazofilă profundă cu hematoză adecvată. Detectarea imunocistologică de aproximativ 1-10% GD2 de celule unice neuroectodermale pozitive și cuiburi cumulate de celule din mădುವă osoasă, în contrast cu rezultatul examinării preliminare, celulele arată un semn GD2 bun. Astfel, recidiva de mădುವă osoasă de neuroblastom cunoscut.

Patologie:

Evaluare histologică a resecțiilor de tumoare din 27.09.13 (patologie Köln):

În preparatele aortocaval retroperitoneale cu 0,47 g cât și în glanda suprarenală dreapta cu resecție parțială a ficatului cu 8,66 g din fiecare dintre reziduuri ale neuroblastomului pre-diagnosticat, și aici puțin diferențiat,



sărac în stroma, în funcție de clasificarea INPC, clasificare Hughes nivel 3, MKI intermediar, grad de regresie 3 și grad de diferențiere 4. Stânga la hiatus 0,09 g liber de tumoră, ganglioni limfatici modificați, ușor fibroși și necaracteristici reactivi.

Resecție tumorală din 27.09.13 (evaluarea de referință de către prof. Leuschner, Kiel):

Se face referire la părți suplimentare ale unui neuroblastom cunoscut, aici sub forma unui neuroblastom slab diferențiat, sărac în stroma, cu MKI punctual mare, conform clasificării INPC. După Hughes este vorba despre un neuroblastom grad 3. Conform protocolului de neuroblastom există o regresie de gradul 3 și un grad 4 de diferențiere.

Analiza genetică moleculară de comprese pentru tumoră din 27.09.13:

Dovezi de amplificare de MYCN (de 10-20 ori) în celulele examinate. Cromozom 2 a fost prezent predominant disomic.

Constatări radiologice:

Ecografie abdominală din 08.10.13:

După rezecția unei neuroblastom în zona glandei suprarenale dreapta se constată prezența unei formațiuni neomogenă, hiperecogene care se extinde între marginea inferioară hepatică și polul superior al rinichiului drept. Cel mai probabil o modificare postoperatorie; respectiv corespunde unui hematom. Este recomandat control ulterior. Cantitate mică de lichid liber.

Ecografie abdominală din 25.10.13:

Ceva lichid retrovezical liber cât și în fosa iliacă BDS. Cel mai probabil, hematom în dreptul glandei suprarenale dreapta, neschimbat față de rezultatul examinării preliminare.

RMN a abdomenului din 29.10.13:

În starea de după tratamentul chirurgical al unui neuroblastom cu rezecție a masei tumorale în dreptul glandei suprarenale dreapta cât și paraaortic și aortocaval se distinge o structură de acumulare de agent de contrast pe locul glandei suprarenale dreapta. În analiza ulterioară a imaginilor în cadrul conferinței asupra tumorii se constată o leziune nodulară cu recurență suspectă dreapta retrocaval, la nivelul de origine a venei renale. Este necesară o sonografie suplimentară.

Ecografie abdominală din 04.11.13:

Structură în regres a glandei suprarenale dreapta potrivită în evoluție unui hematom postoperator. Leziunea interaortocavală descrisă prin RMN nu se face sesizată acustic în cazul acumulării de gaze intestinale. Nu se identifică limfadenopatie cervicală sau abdominală. Cantități mici de lichid liber retrovezical.

Ecografie abdominală din 08.11.13:

Investigații suplimentare pe elementele nodulare vizibile prin intermediul RMN retrocaval la nivelul de origine a venei renale stânga. Sonografic se regăsește în apropierea originii arterei renale o structură care poate fi definită ovoidală, netedă în contrast cu mediul înconjurător, dorsal față de artera renală cu 17 x 11 mm. Sonomorfologic nu este posibilă o clarificare asupra țesutului tumorii, la aceasta se adaugă o reprezentare neomogenă a țesuturilor moi anterior venei renale stânga, probabil ca rezultat postoperator.

RMN a creierului din 06.12.13:

Investigația este în curs.

FDG-PET/CT din 12.11.13:

Aglomerare de nuclide în următoarele locații: focalizat mic stânga supraclavicular (SUV max. 2,3) și *infracarinar* (SUV max 5,2), cel mai probabil corespunde la cervical stânga. În ambele locații, cu toate acestea, nu se corelează clar CT în doze mici. În mediastinul posterior, retrocardial, deasupra diafragmei, datorat probabil traseului esofagului (SUV max 7,1), în plan între zona hepatică, rinichiul drept și coloana vertebrală (SUV max 7,7) și în consecință pornind ca o ramificație paraaortic/aortocaval ajungând caudal la limita de jos a ficatului drept (SUV max 5,3). Altfel, distribuție de nuclid fiziologic. Cateter central cu localizare a vârfului cateterului deasupra carina în zona vena cavă superioară. Nu sunt leziuni osoase suspecte în sensul unei osteolize mai mari. Nu se distinge efectiv pulmonar suspect, la o posibilitate de evaluare limitată a poziției centrului respirator. Evaluare: acumulări de nuclide circumscrise, suspecte de metastază în ganglionii limfatici supraclaviculari dreapta, *infracarinar* și retroperitoneal respectiv paraaortal/aortocaval.



Acumulările de nuclide în nodul limfatic supraclavicular dreapta poate fi în zona cateterului central din apropiere, de asemenea de genă reactivă. O corelație puternică nu se găsește în alte efective la un TC în doze mici. Acumulările de nuclide în plan între zona hepatică, zona renală dreaptă și coloana vertebrală. Datorită extinderii există probabilitatea unei geneze tumorale, cu o componentă reactivă postoperatorie care trebuie cu siguranță luată în considerare. Acumulările de nuclide cu focal mic sub marginea din dreapta a ficatului, fără nici o corelație morfologică sigură pe baza TC.

Consult:

Până în prezent, ultimul consult cardiologic din 25.10.13:

ECG normal. Ecocardiografie normală cu contractilitate bună, în consecință rezultate normale.

Până în prezent, ultimul consult ORL din 23.10.13:

Rezultate normale.

Consult oftalmologic din 18.10.13:

Rezultate oftalmologice normale corespunzătoare vârstei.

Alte constatări:

Electroencefalograma din 28.10.13:

Se remarcă în urma electroencefalogramei existența unor elemente mai abrupte occipital drept, cu semnificație nedeterminată. Morfologic mai degrabă fără potențial de tip epileptic și deci artefact.

Rezumat și evaluare:

Tratamentul inițial până în luna august a acestui an este prezentat în detaliu în scrisoarea noastră din 04.09.13. În etapa din urmă a avut loc în 09.09.13 eliberarea de la tratament staționar.

Internarea de urgență din cauza febrei în aplazie în 15.09.13. Tratament cu antibiotice în conformitate cu liniile directoare interne, cu meropenem, la o colonizare cunoscută tip ESBL cât și tratament cu analgezice parenteral cu dipironă. Administrarea de G-CSF pentru stimularea leucopoiezei. În urma scăderii rapide a febrei, Petru a putut fi transferat în 26.09.13 la secția de chirurgie pediatrică din cadrul Spitalului de copii Riehl, în strada Amsterdamer din Köln. Acolo a urmat în 27.09.13, conform planului, rezecția tumorii într-o procedură lipsită de complicații. Ne referim la raportul de Chirurgie Pediatrică din 04.10.13.

În data de 04.10.13 a urmat mutarea la spitalul nostru în stare generală bună. În 08.10.13 s-a putut începe următorul ciclu de chimioterapie. Din păcate, Petru a făcut febră în a 2-a zi de chimioterapie. Culturile de sânge s-au dovedit sterile. În cazul unui semn de inflamare discretă s-ar putea renunța la tratament antibiotic. Eliberarea din spital este programată pentru 15.10.13.

Internare neprogramată din cauza apariției febrei în timpul aplaziei în 23.10.13. Tratamentul cu antibiotice în conformitate cu standardele interne, cu meropenem. Terapie parenterală de durere pe bază de opiacee. Nutriție parenterală. Administrarea de G-CSF pentru a stimula leucopoieza. În urma scăderii treptate a febrei, Petru a putut fi transferat înapoi în tratament nostru ambulatoriu și clinic de zi în 29.10.13. Acolo s-a finalizat diagnosticarea înaintea chimioterapiei planificate cu doze mari, cu transplant de celule stem.

Internare în vederea chimioterapiei cu doze mari, cu transplant de celule stem în 04.11.13. La internare s-au constatat însă o urticarie și o creștere moderată în CRP la 36,3 mg/l, astfel încât pe moment chimioterapia a fost întreruptă. Datorită leziunii suspecte retrocaval în RMN, care a putut fi confirmată în cele din urmă prin ecografia executată în acest scop, datorită unei valori ridicate de NSE și intensificării durerilor abdominale a urmat apoi în 12.11.13 o examinare FDG-PET/TC, care a arătat o masă tumorală activă, mai ales în dreapta abdomenului superior. Măduva osoasă obținută în timpul aceleiași anestezii a arătat o implicare difuză. Așa încât, din păcate, la finalul chimioterapiei de inducție a trebuit să constatăm o recidivă metastatică a neuroblastomului cunoscut, amplificat MYCN.

Situația este extrem de gravă, șansele de recuperare sunt limitate. Totuși familia s-a decis, după o discuție atentă asupra situației, la propunerea noastră, pentru o chimioterapie de salvare pe bază de topotecan cicluri N8, corespunzătoare direcției experimentale a studiului actual de risc ridicat.

Chimioterapia a demarat în 13.11.13 și până în prezent a fost tolerată ușor.

Se va vedea ulterior dacă poate fi obținut un răspuns. Practic, se va dori o abordare de chimioterapie în doze mari, cu transplant de celule stem, la un total de patru cicluri N8. În paralel, se va efectua o analiză genetică moleculară a tumorii existente prin intermediul FISH și WES, în vederea identificării de obiective de terapie relevante.

Vom raporta, bineînțeles, asupra desfășurării ulterioare.
Cu salutări cordiale,

(semnătură indescrifabilă)



Prof. Dr. T. Simon
Medic principal, Oncologie și hematologie pediatrică

Destinatar:
Dr. med. Hikmet Ulus, Neumarkt 36-38, 50667 Köln

Spre știință:
Familia Dogaru, Schanzenstr. 78, 40549 Düsseldorf
Spitalul de copii Amsterdamer Str., Chirurgie pediatrică, Prof. Dr. Dr. Boemers, Amsterdamerstr. 59, 50735 Köln

Scrisoare medicală din 19.11.2013, cu referire la Petru Adrian Dogaru, născ. în 06.12.2012 pagina 5



