



Samufarh

Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria

NEUROBLASTOMA DE ALTO RIESGO EN PACIENTE PEDIATRICA



Autor: ANDRÉS GARCÍA MÁRQUEZ

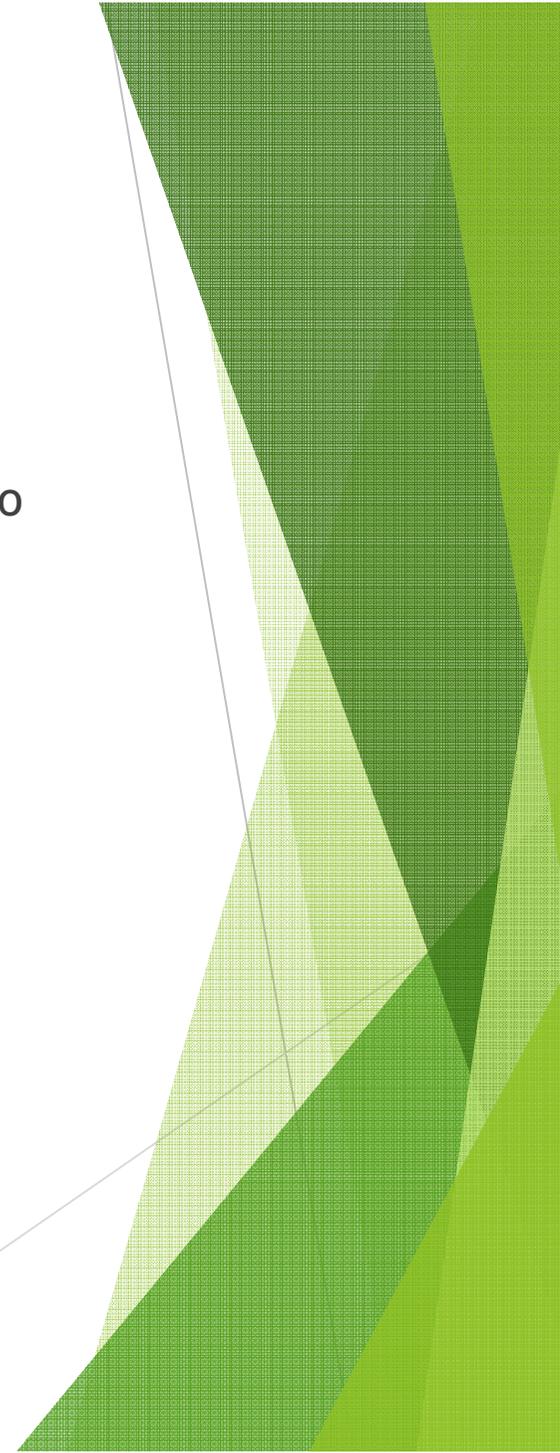
Revisor: MARIA HENAR GARCÍA LAGUNAR

Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena

6 de junio de 2017

ANTECEDENTES

- ▶ Paciente de 7 años que acude al Servicio de Oncología Pediátrica remitido desde Reumatología por sospecha de Neuroblastoma
- ▶ Artralgia de miembros inferiores, superiores y espalda de 2 meses de evolución que incluso impedían la deambulaci3n
- ▶ Familiares sin antecedentes relevantes para el caso



PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

- ▶ Medidas antropométricas: 30 kg, 134 cm Superficie corporal 1,03 m²
- ▶ Ecografía abdominal: tumor suprarrenal izquierdo (12,2 x 7,98 x 9,74 cm) sin metástasis hepáticas ni infiltración vascular
- ▶ Gammagrafía con Tc99m: hipercaptación del trazador en 4 vértebras dorsales y una lumbar.
- ▶ Hemograma, bioquímica y radiografía de tórax sin hallazgos significativos al diagnóstico (valores normales entre paréntesis)¹:
 - ▶ * Hb 11,8 g/dL (11,5 - 14,5 g/dL)
 - ▶ * Hematíes $4,2 \times 10^6/\text{mCL}$ ($4 - 5,2 \times 10^6/\text{mCL}$)
 - ▶ * Leucocitos $6,31 \times 10^9/\text{L}$ ($4,5 - 13,5 \times 10^9/\text{L}$)
 - ▶ * Neutrófilos $3,58 \times 10^9/\text{L}$ ($1,5-8 \times 10^9/\text{L}$)
 - ▶ * Linfocitos $2,04 \times 10^9/\text{L}$ ($1,5 - 6.8 \times 10^9/\text{L}$)
 - ▶ * Plaquetas $301 \times 10^9/\text{L}$ ($150-450 \times 10^9/\text{L}$)

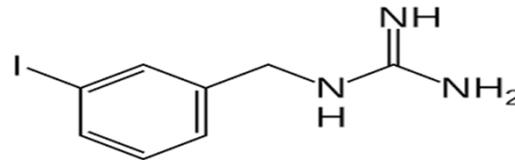


PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

- ▶ **Hormonas tiroideas día +30:** T₃L 3.6 pg/ml (2.7-5.2), T₄L 1.97 ng/dL (1.1-1.7); TSH 2.74 mUI/ml (0.28-4.3)
- ▶ **Inmunología día +30:** CD3+ 54% (335/μl), CD4+ 4% (26/μl), CD+8 49% (304/μl), cociente CD4/CD8 0.09, CD19+ 0% (2/μl), CD16+/56+ 36% (220/μl), IgG 584 mg/dL, IgA 47 mg/dL, IgM 12 mg/dL.
- ▶ **Determinación de enolasa específica neuronal > 370 ng/mL** en dos determinaciones consecutivas.
- ▶ **Catecolaminas en orina:**
 - ▶ Dopamina **12771 mcg/g Creat** (valores normales entre 20-720)
 - ▶ Acido Vanilmandélico **100 mg/grcreat** (valores normales entre 4-15)
 - ▶ Acido Homovanílico **132,7 mg/g Creat** (valores normales entre 2-16)

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA EN RELACIÓN CON LA FARMACOTERAPIA

- ▶ **Resonancia Magnética Nuclear:** gran masa suprarrenal izquierda con extensión medial hacia región prevertebral. Metástasis óseas en vértebras dorso-lumbares.
- ▶ **Gammagrafía con Meta Iodo Bencil Guanidina (MIBG):** hipercaptación en zona suprarrenal izquierda y en vértebras



- ▶ **Biopsia médula ósea:** infiltración medular por neuroblastos.
- ▶ **Biopsia masa abdominal:** células de Schwann multiformes, compatible con ganglioneuroblastoma.
- ▶ **Interconsultas a dermatología, oftalmología, otorrinolaringología, neumología, neurología y cardiología.**

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

- ▶ Neuroblastoma de alto riesgo
- ▶ Apendicitis aguda resuelta mediante cirugía
- ▶ Nefrectomía izquierda
- ▶ Megaterapia y acondicionamiento con busulfán y melfalán
- ▶ Inmunoterapia con anticuerpo anti GD-2 e interleukina 2 (IL-2)
- ▶ Toxicidad grave por IL-2
- ▶ Colelitiasis
- ▶ Hipoacusia iatrogénica

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- ▶ **Quimioterapia de inducción:**
 - ▶ 3 ciclos CAV (1,2,4)
 - ▶ Ciclosfosfamida 70 mg/kg/día, perf.IV, 2 dosis
 - ▶ Doxorubicina 25 mg/m²/día, en infusión IV de 24 h, 3 dosis
 - ▶ Vincristina 0,022 mg/kg/día, en infusión IV de 24 h, 3 dosis
 - ▶ 2 ciclos P/E (3 y 5)
 - ▶ Cisplatino 50 mg/m²/día, perf. IV, 4 dosis
 - ▶ Etopósido 200 mg/m²/día, perf. IV, 3 dosis
- ▶ Filgrastim 150 mcg subcutáneo durante 7 días tras quimioterapia
- ▶ Magnesio 53 mg, comprimidos vo tras cisplatino
- ▶ Cotrimoxazol suspensión 8/40 mg/mL, sábados y domingos

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- ▶ Ingreso hospitalario no programado post 2º ciclo:
 - ▶ Piperacilina/tazobactam 2 g IV c/6h
 - ▶ Anfotericina B liposomal 75 mg IV c/24h
 - ▶ Amikacina 500 mg IV c/24h
 - ▶ Teicoplanina 250 mg IV c/24h, tras carga previa c/12h
 - ▶ Alta: amoxicilina/clavulanico suspensión (7 días) y megestrol solución c/8h
- ▶ Recogida de progenitores hematopoyéticos
 - ▶ Lenograstim 105 mcg c/12h, vía subcutánea, 7 días.
- ▶ **Quimioterapia de intensificación: 2 ciclos TVD**
 - ▶ Topotecan 1,55 mg/día , perfusión IV, 3 dosis
 - ▶ Vincristina 1 mg/día, perfusión IV 24 h, 2 dosis
 - ▶ Doxorubicina 22,5 mg/m²/día, perfusión IV 24h, 2 dosis
- ▶ Filgrastim 150 mcg subcutáneos, durante 7 días, tras administración TVD

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

▶ Acondicionamiento BUMEL pediátrico ²:

- ▶ Busulfán 0,95 mg/kg/6h, perfusión 3 h, desde día -7 a -3
- ▶ Melfalán 140 mg/m², perfusión 1 h, día -1

▶ Infusión de progenitores hematopoyéticos recolectados, premedicados con dexclorfeniramina, paracetamol e hidrocortisona.

▶ Terapia de soporte:

- ▶ Hidratación 3 L/m² + 10 mEq/L KCl + 40 mEq/L HCO₃
- ▶ Alopurinol 5 mg/kg/día
- ▶ Omeprazol 0,5 mg/kg/día
- ▶ Clonazepam 0,01 mg/kg/8h
- ▶ Ondansetron 0,45 mg/kg/día
- ▶ Dexametasona 0,04 mg/kg/día
- ▶ Lorazepam 0,05 mg/kg/día
- ▶ Ursodesoxicólico suspensión 5 mg/kg/8h (desde -7 a +30)
- ▶ Enoxaparina 0,5 mg/kg/día
- ▶ Cotrimoxazol 2,5 mg/kg/12h hasta -2
- ▶ Meropenem 20 mg/kg/8h desde -1
- ▶ Fluconazol 4 mg/kg/día
- ▶ Aciclovir 250 mg/m²/12h
- ▶ Filgrastim 5 mcg/kg/día subcutáneo, desde +5

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

▶ Alta post trasplante:

- ▶ Omeprazol 20 mg/día
- ▶ Dexametasona 0,5 mg en retirada progresiva
- ▶ Ursodesoxicólico 150 mg/8h comprimidos
- ▶ Aciclovir solución 400 mg/12h
- ▶ Fluconazol suspensión 120 mg/día
- ▶ Magnesio 3 comprimidos/día

▶ Otras

- ▶ Ciproheptadina solución 2 mg/8h
- ▶ Megestrol solución 40 mg/mL
- ▶ Dexclorfeniramina solución 0,5 mg/mL
- ▶ Amitriptilina 10 mg/día
- ▶ Clobetasol 0,5 mg/g crema

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- ▶ **Terapia diferenciadora** con 6 ciclos de isotretinoína 80 mg/12h oral, durante 14 días consecutivos
- ▶ **Inmunoterapia** con 5 ciclos de IL-2, tres millones de unidades/m²/día, vía subcutánea, durante 10 días
 - ▶ 5 primeras dosis consecutivas
 - ▶ 5 restantes con un intervalo de 48 h entre una dosis y la siguiente
- ▶ Inmunoterapia con 5 ciclos de anticuerpo anti GD-2, 10 mg/m²/día, durante 10 días consecutivos en infusión IV de 24 h
- ▶ Gabapentina 300 mg en pauta ascendente desde 3 días antes de la infusión de anticuerpo hasta fin de ciclo
- ▶ Cefotaxima y teicoplanina durante el ingreso en el 1º ciclo de anticuerpo por síndrome febril

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

▶ Medidas no farmacológicas:

- ▶ Apendicentomía
- ▶ Trasfusiones de hematíes y plaquetas frecuentes
- ▶ Resección masa tumoral primaria
- ▶ Nefrectomía izquierda
- ▶ Radioterapia localizada
- ▶ Alimentación selectiva e hidratación
- ▶ Protección solar
- ▶ Monitorización de parámetros bioquímicos durante el tratamiento con isotretinoína
- ▶ Notificación de reacciones adversas a medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

- ▶ Apendicitis tras primer ciclo CAV
- ▶ Neutropenia febril tras 2º ciclo y fiebre y diarrea tras 5º
- ▶ Recolección de progenitores hematopoyéticos con lenograstim y posterior aféresis
- ▶ Durante seguimiento protocolizado, aparece enfermedad microscópica que requiere dos ciclos extras de TVD
- ▶ Evaluación post-quimioterapia de rescate
 - ▶ Ecocardio, función tubular, enolasemia, catecolaminas en orina: normales
 - ▶ Resonancia magnética y gammagrafía con MIBG: reducción del tamaño del tumor primario y eliminación de las metástasis óseas
 - ▶ Aspirado medular y biopsia informan de ausencia de infiltraciones

EVOLUCIÓN CLÍNICA

- ▶ **Cirugía:** resección del tumor primario y del riñón izquierdo tras imposibilidad de separar la arteria renal de la masa tumoral. Postoperatorio en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, sin incidencias.
- ▶ **Preparación autotransplante:**
 - ▶ Terapia de acondicionamiento con protocolo BuMel pediátrico
 - ▶ Infusión de progenitores recolectados previamente mediante aféresis
 - ▶ Profilaxis antivírica, antifúngica y antibacteriana durante el prendimiento
- ▶ Requirió frecuentes transfusiones de plaquetas y hematíes
- ▶ Hérpes zóster en glúteos, se añaden aciclovir y amitriptilina por neuralgia post-herpética. Picor continuo, pautan clobetasol para aplicación local.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

- ▶ **Radioterapia** localizada durante 14 días consecutivos (1,5 Gy diarios)
- ▶ Estudio post-radioterapia: enolasa, ecocardio, catecolaminas en orina, radiografía de tórax, espirometría, pruebas función tiroidea, inmunología y aspirado medular SIN ALTERACIONES
 - ▶ Ecografía abdominal: colelitiasis
 - ▶ Audiometría informa de hipoacusia bilateral
- ▶ **Inicio de terapia diferenciadora con isotretinoína** entre los días +90 y +120
 - ▶ Monitorización de triglicéridos, bilirrubina, aminotransferasas, calcemia, creatinina, hematuria y proteinuria

EVOLUCIÓN CLÍNICA

- ▶ Inicio de **inmunoterapia con IL-2** de manera ambulatoria e ingreso posterior para administración de anticuerpo
- ▶ Tras la primera infusión de anticuerpo, aparece un **síndrome de fuga capilar asociado a edema agudo de pulmón** que requirió ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, perfusión de dopamina y ventilación mecánica no invasiva.
- ▶ Reanudan infusión de IL-2 y anticuerpo a mitad de dosis tras recuperación y completan 1º ciclo.
- ▶ Durante el 2º ciclo, se repite el síndrome de fuga capilar y se suspende la administración de IL-2

EVOLUCIÓN CLÍNICA

- ▶ Se administran los últimos 3 ciclos de inmunoterapia con anticuerpo a dosis plena sin incidencias destacables. Efectos adversos acontecidos esperables: dolor neuropático, síndrome febril, emesis leve e hiporexia.
- ▶ Tras finalizar tratamiento, se realizan pruebas de seguimiento que informaron de ausencia de enfermedad localizada y a distancia
- ▶ Recuperación de niveles adecuados de plaquetas previo a último ciclo con isotretinoína
- ▶ Iniciada revacunación y en última ecografía abdominal hay presencia de litiasis biliar y audiometría informa de hipoacusia bilateral.

DISCUSIÓN

- ▶ Neuroblastoma tumor extracraneal más frecuente en la infancia (8-10% tumores pediátricos)³
- ▶ Aparición en abdomen y mediastino, metastatiza en hígado, médula ósea, hueso y piel⁴
- ▶ Diagnóstico:
 - ▶ Biopsia masa abdominal + biopsia médula ósea si infiltración
 - ▶ Ecografía + resonancia magnética + gammagrafía con MIBG + cuantificación de catecolaminas en orina
- ▶ Tratamiento: según el grupo de riesgo ^(5,6,7,8)
 - ▶ Cirugía
 - ▶ Quimioterapia (vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, platinos)
 - ▶ Megaterapia con trasplante autólogo
 - ▶ Radioterapia
 - ▶ Tratamiento de la enfermedad residual mínima:
 - ▶ Terapia diferenciadora con isotretinoína
 - ▶ Inmunoterapia con IL-2 y anticuerpo anti GD-2 específico

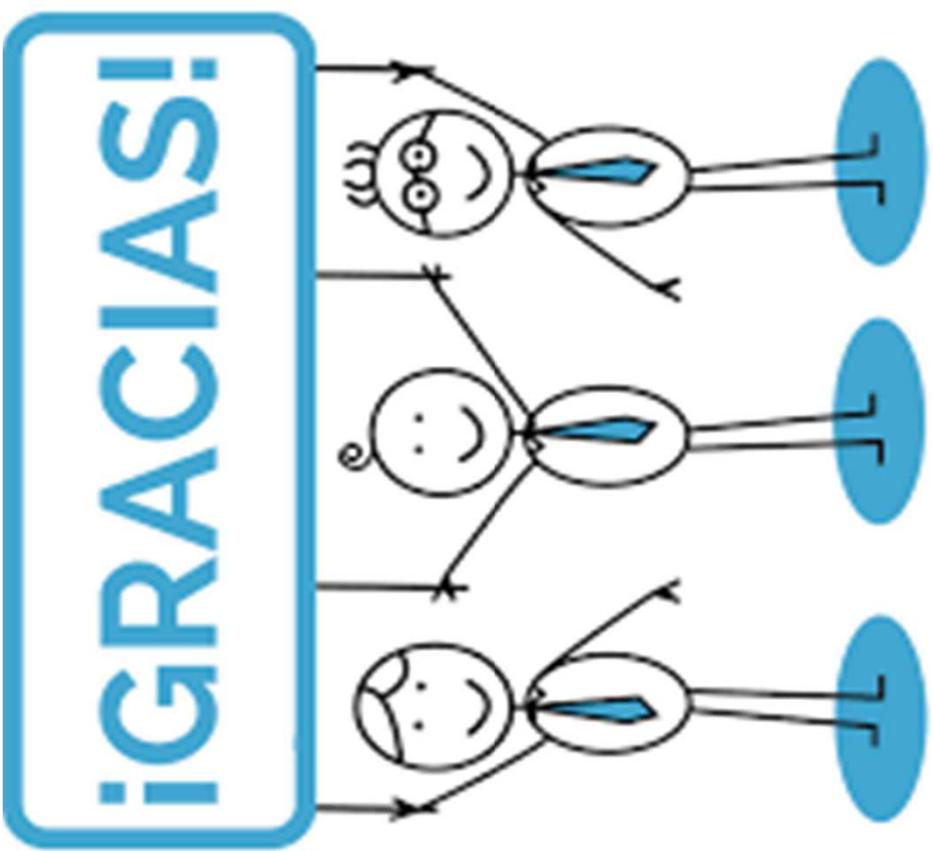
DISCUSIÓN

- ▶ Siguiendo el protocolo del ensayo HRNBL1.7, se programa el seguimiento y las pruebas diagnósticas a realizar ⁹
- ▶ Enolasa específica neuronal: marcador tumoral de tumores neuroendocrinos, aunque no exclusivo. Valores inferiores a 30 ng/mL
- ▶ Catecolaminas en orina: aumento de la producción de estas sustancias por neuroblastos
- ▶ Inmunoterapia: eliminar la enfermedad mínima residual mediante potenciación del sistema inmune por reconocimiento de antígenos específicos
- ▶ Síndrome de fuga capilar: complicación asociada a tratamiento con IL-2 ¹⁰

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- ▶ Monitorización de niveles plasmáticos de teicoplanina y amikacina
- ▶ Adquisición y dispensación de lenograstim y explicación adecuada sobre la forma de administración
- ▶ Recomendación de la prescripción de nutrición parenteral tras trasplante y de vitamina E concomitante con isotretinoína
- ▶ Detección y comunicación de interacción significativa entre busulfán y paracetamol
- ▶ Preparación de anfotericina B liposomal, melfalán, IL-2 y anticuerpo anti GD-2 en cabina de flujo laminar y normas de administración
- ▶ Recepción y conservación de las muestras de ensayo clínico
- ▶ Notificación de reacciones adversas al Centro Regional de Farmacovigilancia.





BIBLIOGRAFIA

- ▶ 1. Valores de referencia hemograma en pediatría. Disponible en http://www.parcdesalutmar.cat/mar/interpretacion%20_hemograma_2013.pdf
- ▶ 2. Esquema de acondicionamiento BUMEL pediátrico. Servicio de Hematología. Unidad de Terapia Celular- TPH. Hospital Virgen de la Arrixaca
- ▶ 3. Fundación Neuroblastoma. Disponible en <https://www.fneuroblastoma.org/que-es-el-neuroblastoma/>
- ▶ 4. Actualización neuroblastoma. Anales de Pediatría Continuada. An Pediatr Contin. 2008;6:276-83 - Vol. 6 Núm.5 DOI: 10.1016/S1696-2818(08)74880-7 . Disponible en http://apps.wl.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=80000449&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=51&ty=151&accion=L&origen=apcontinuada&web=www.apcontinuada.com&lan=es&fichero=v6n5a349pdf001.pdf&nuncioPdf=ERROR_publici_pdf
- ▶ 5. Castel V, Navajas A, García-Miguel P, et al. Stage IV neuroblastoma in children over 1 year of age: results of a cooperative study using high-dose cisplatin-Vm-26 and cyclophosphamide-doxorubicin as initial therapy. Inter J Ped Hematol/Oncol. 1995;2:255-63
- ▶ 6. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. N Engl J Med. 1999;341:1165-73
- ▶ 7. Kohler JA, Imeson J, Ellershaw C, Lie SO. A randomized trial of 13-Cis retinoic acid in children with advanced neuroblastoma after high-dose therapy. Brit J Cancer. 2000;83:1124-7
- ▶ 8. Cheung NKV, Kushner BH, Cheung IY, Kramer K, Canete A, Gerald W, et al. Anti-GD(2) antibody treatment of minimal residual stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age. J Clin Oncol. 1998;16:3053-60
- ▶ 9. Protocolo del ensayo "High risk neuroblastoma study 1.7 of SIOP-EUROPE. Disponible en http://www.gyermekdaganat.hu/wp-content/uploads/NBL_01_HRNBL1-7-Protocol-R4-randomisation-Juni-2014.pdf
- ▶ 10. Ficha técnica de Proleukin® (interleukina2). Disponible en https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/62287/FichaTecnica_62287.html