

Gálvez Kremer, Aixa
Recare Maspero, Delfina

Neuroblastoma en paciente adolescente: reporte de un caso

Departamento de Pediatría. Servicio de Clínica Pediátrica
Carrera de Especialización en Clínica Pediátrica

Reporte de caso 2023

Cita sugerida: Gálvez Kremer AM, Recare Maspero D. Neuroblastoma en paciente adolescente: reporte de un caso. [reporte de caso] [internet]. [Buenos Aires]: IUHIBA; 2023 [citado AAAA MM DD] 7 p. Disponible en: <https://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/libros/20230926113128/report-de-caso-galvez-kremer-recare-maspero-2023.pdf>

Este documento integra la colección Libros, capítulos de libro y documentos varios de Trovare Repositorio del Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



Neuroblastoma en paciente adolescente: reporte de un caso.

Autores: Gálvez Kremer, Aixa; Recare Maspero, Delfina.

Tutor: Alonso, Guillermo; Geli, Guadalupe.

Fecha: 10 de agosto del 2023

Residencia de Clínica Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Resumen:

El neuroblastoma es uno de los tumores sólidos malignos extracraneales más frecuentes en niños. Su presentación en adolescentes y adultos es infrecuente (<10%), con un pronóstico que no está del todo claro, debido a la ausencia de factores genéticos clásicos en población pediátrica; sin embargo, se relacionan con un curso más agresivo, lo que lleva a mayores tasas de mortalidad. Las opciones terapéuticas son múltiples, la mayoría de los autores proponen estrategias combinadas, con el uso de inmunoterapia como mantenimiento, con resultados, hasta el momento, prometedores. De todas maneras, la evidencia sobre los resultados a largo plazo son limitados hasta el momento.

Se presenta una adolescente de 14 años de edad, sin antecedentes previos, con diagnóstico de neuroblastoma de alto riesgo, metástasis ósea a nivel ilíaco derecho; catecolaminas séricas y urinarias negativas, N-MYC positivo. Realizó quimioterapia, resección quirúrgica, trasplante autólogo de células hematopoyéticas, radioterapia torácica, actualmente realizando esquema de mantenimiento con dinutuximab.

El proceso diagnóstico en la población adolescente se relaciona con un curso más indolente, presentándose normalmente con enfermedad diseminada. Además, según la literatura disponible, es frecuente que parámetros diagnósticos clásicos estén ausentes en esta población. Por ello, ante la sospecha clínica, se podrían considerar otras alteraciones genéticas (ALK, ATRX, NRAS y TERT). El tratamiento se relaciona directamente con el estadio y la progresión tumoral, siendo la edad, la extensión tumoral y la amplificación del oncogen N-MYC los mayores factores pronósticos.

En pacientes estadificados de alto riesgo, la terapia multimodal es la más utilizada. La inmunoterapia con anticuerpos anti-GD2, demostró mayor sobrevida en comparación con la terapia estándar

- *Palabras clave:* Neuroblastoma. Adolescentes. Pronóstico. Tratamiento. Inmunoterapia. Dinutuximab.

Introducción:

El neuroblastoma es un tumor embriogénico originado en el sistema nervioso simpático, y es uno de los tumores sólidos malignos extracraneales más frecuentes en niños, con una media de presentación en pacientes de 2 años (1, 6), y una historia natural

que va desde un curso benigno, hasta una enfermedad terminal, representando hasta el 15% de las muertes por cáncer (2, 3). El 90% de los casos son diagnosticados en menores de 10 años (1, 4, 5), con un promedio anual en menores de 15 años, entre los años 2000 y 2019, de 78 casos en Argentina según el Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA) (10). Para poder determinar el riesgo, se tienen en cuenta diferentes factores: la edad al diagnóstico, el estadio del tumor, las características patológicas, las alteraciones genéticas, la anatomía patológica, y los factores de amplificación detectados.

Si bien no existen datos sobre la incidencia de neuroblastoma en la población adolescente, se sabe que cursa con una evolución más agresiva de la enfermedad con altas tasas de mortalidad. En los reportes que existen en la literatura médica se exponen diferentes metodologías terapéuticas, incluyendo combinación de quimioterapia, radioterapia, resección quirúrgica, trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas y/o inmunoterapia, alcanzando un promedio de supervivencia global a los 5 años de un 41%.

El interés en este paciente radica en su edad de presentación, ya que la evidencia sobre factores pronósticos y opciones terapéuticas que aseguren una adecuada supervivencia en poblaciones mayores a los 10 años es relativamente escasa en comparación con edades menores. Por ello, compartimos el manejo multidisciplinario llevado a cabo en este caso, desde el proceso diagnóstico, hasta los estadios terapéuticos actuales.

Caso clínico:

Se presenta una paciente adolescente, de 14 años de edad, sin antecedentes previos, que consultó en ciudad de origen por presentar una masa cervical izquierda, de consistencia duro-elástica, adherida a planos profundos, no dolorosa, con tomografía computada compatible con una tumoración de proyección torácica, por lo que fue derivada a nuestra institución para continuidad diagnóstica y terapéutica.

Como estudio inicial, se solicitó una resonancia nuclear magnética cervico-torácica con contraste que demostró una lesión de aspecto neoformativo originado en mediastino posterior y región paravertebral izquierda de 54 x 68 mm, con extensión a hueso supraclavicular y base cervical homolateral (imagen 1). Con estos hallazgos, se realizó dosaje de catecolaminas, las cuales fueron negativas. La anatomía patológica fue compatible con neuroblastoma poco diferenciado y biología molecular con amplificación de N-MYC.

Continuando con el proceso de estadificación, se solicitó una tomografía computada con emisión de positrones (PET-TC) que demostró metástasis en hueso ilíaco derecho (imagen 2), confirmado por anatomía patológica, sin compromiso de medular en punción aspiración de la misma. Con estos hallazgos, se estadificó como neuroblastoma de alto riesgo.

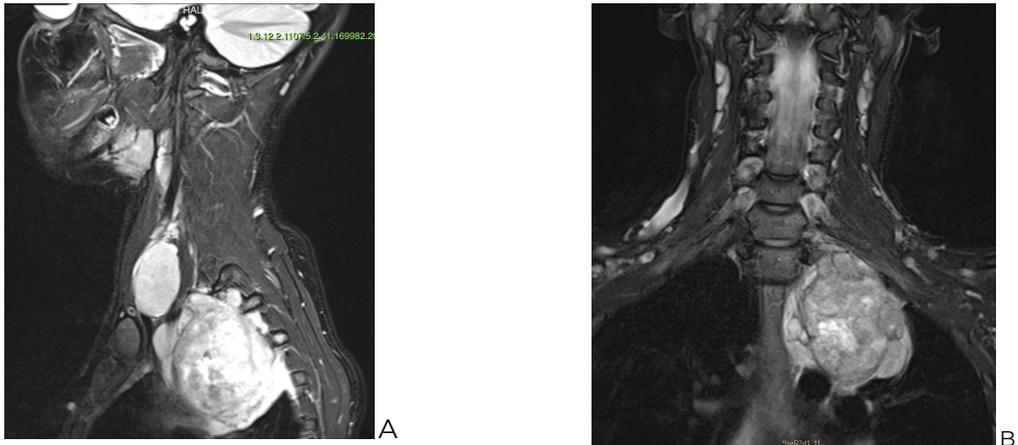


Imagen 1. A: resonancia nuclear magnética, con corte parasagital, donde se evidencia masa a nivel superior del mediastino posterior izquierdo, con proyección loculada hacia hueco supraclavicular homolateral. B: corte coronal, donde se observa infiltración mediastínica.

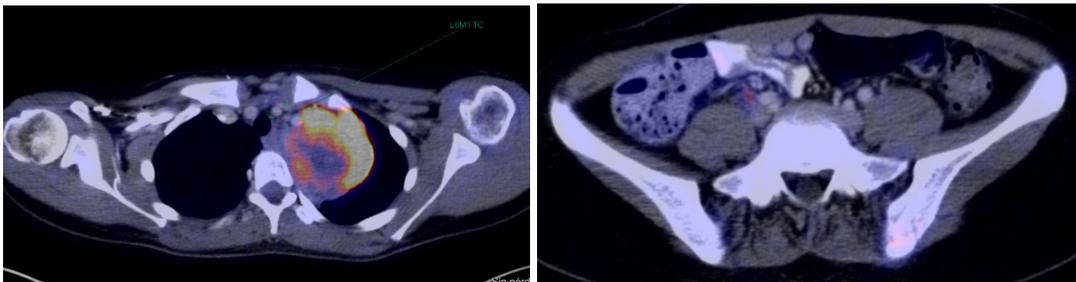


Imagen 2. A la izquierda se visualiza masa mediastinal hipercaptante compatible con lesión primaria de nuestra paciente. A la derecha se evidencia foco de captación a nivel posterior del hueso ilíaco derecho, compatible con posible metástasis.

Posteriormente, inició tratamiento quimioterápico según esquema SAHOP-GALOP 2014 de alto riesgo, consistente en cinco ciclos alternados con ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina y cisplatino/etopósido, con colecta autóloga de células madres hematopoyéticas luego de finalizado el tercer ciclo. En contexto de buena respuesta luego de dicho esquema, con PET-TC y RNM de control que demostraron reducción tumoral respecto a los estudios previos; se discutió en ateneo multidisciplinario, decidiendo programar su resección quirúrgica, que se realizó sin complicaciones mayores. La pieza resecada se envió a anatomía patológica, resultando compatible con neuroblastoma con compromiso muscular, intercostal y ganglionar.

Luego, se llevó a cabo el trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas, previo acondicionamiento con carboplatino, etopósido y melfalán; iniciando posteriormente con radioterapia torácica luego de 30 días, recibiendo dosis total de 3.600

cGy. Por buena tolerancia a las medidas instauradas, se decidió el inicio de inmunoterapia de mantenimiento con dinutuximab beta en el día +90 post consolidación (intervalo esperado de 80 a 120 días), consistentes en cinco infusiones continuas de 10 días, continuando con ácido retinóico vía oral por 14 días, y 21 días de descanso. Actualmente, la paciente se encuentra realizando segundo ciclo de inmunoterapia, sin complicaciones.

Discusión:

El neuroblastoma en adolescentes (entre 14 y 18 años) y adultos (mayores de 18 años), representa menos del 10% de los casos totales, con un curso que, si bien parece ser más agresivo que en pacientes pediátricos según los reportes, no está lo suficientemente determinado por falta de evidencia sobre su historia natural y características clínicas propias (1). Según la revisión publicada en el 2007 por el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) de los Estados Unidos, la cual incluyó casos de neuroblastoma y ganglioneuroblastoma diagnosticados entre 1973 y 2002, la tasa de supervivencia general a los cinco años fue del 85% para lactantes, alcanzando solo el 36% en los adultos (1, 5).

El curso clínico se relaciona directamente con la localización del tumor y de la presencia de enfermedad metastásica, generando, por ejemplo, dolor abdominal, estreñimiento, masa palpable al examen físico, escoliosis, disnea de causa compresiva, entre otros. Sin embargo, sobre todo en población adulta, el curso se caracteriza por ser más indolente, presentándose con enfermedad diseminada al momento del diagnóstico. Los sitios más frecuentes de metástasis incluyen ganglios linfáticos regionales, médula ósea e hígado (4, 6).

El diagnóstico del neuroblastoma se realiza con la confirmación histológica mediante biopsia del tumor primario, perfil químico (detección sérica y urinaria de ácido vanililmandélico y homovanílico), y estudios de imágenes compatibles (6).

En general, aproximadamente el 46% de los neuroblastomas en adolescentes se originan en la glándula suprarrenal, el 18% en la ubicación abdominal extraadrenal, el 14% en la parte posterior del mediastino, como en nuestra paciente; y el 22% restante en distintas localizaciones como por ejemplo cuello, pelvis, tórax, etcétera (6). Ésto resulta muy similar a la localización descrita en los pacientes pediátricos (1).

Existen series de casos que postulan que raramente los pacientes adultos expresan factores de amplificación típicos como el N-MYC, y excreción urinaria de catecolaminas, alcanzando valores máximos de 57% versus el 95% en población pediátrica (1, 5). Así, en una revisión realizada en el Hospital de Shangai (1) se recabaron 142 pacientes adolescentes y adultos con diagnóstico de neuroblastoma, observando que, factores pronósticos clásicos, como el factor de amplificación N-MYC, sólo fue detectado en un 16% (n=32), al igual que las deleciones cromosómicas, como la 1q, solo fue positiva en el 25%

(n=16). También, Castel V., et al (4) publicaron una serie de 23 casos mayores de 10 años de edad, en un período de 15 años, registrados en la Sociedad Española de Oncología Pediátrica, con N-MYC positivo solo en 4 de ellos.

Es así, que, frecuentemente, el diagnóstico se dirige hacia las principales patologías diferenciales: tumores parasimpáticos y adrenales (1). Por ello, ante la sospecha clínica, se reportan otras alteraciones genéticas que podrían ser de utilidad para guiar el proceso diagnóstico, como ser ALK, ATRX, NRAS, TERT, entre otros (2).

Al igual que en otras patologías oncológicas, el tratamiento se relaciona directamente con el estadio y la progresión tumoral al momento del diagnóstico. La clasificación internacional de neuroblastoma (INPC) expone a la edad, extensión tumoral y la amplificación del oncogen N-MYC como los mayores factores pronósticos; agregando la categoría de histología desfavorable cuando existe desarrollo de estroma schwanniano, grado de citodiferenciación y elevado índice mitótico (2). En cuanto a la edad al momento del diagnóstico se sabe que existe una menor sobrevida en aquellos pacientes diagnosticados luego de los 18 meses de vida (4).

En pacientes estadificados de alto riesgo, como es en nuestro caso, la terapia multimodal es la más utilizada, incluyendo resección tumoral, quimioterapia neoadyuvante, trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas, y radioterapia (1, 6). Sin embargo, el curso más agresivo de la enfermedad en estos pacientes, hace que los esquemas terapéuticos sigan en revisión permanente, para poder lograr estrategias que aseguren una mayor sobrevida (1).

Con respecto a la inmunoterapia con anticuerpos anti-GD2, se demostró en un ensayo clínico randomizado en fase III, que los pacientes que recibían dicha terapia biológica, presentaron mayor sobrevida en comparación con los que recibían terapia estándar con isotretinoína (8), alcanzando valores del 66% a los 2 años, y del 50% a los 5 años. Así, en el 2015, la *Food Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de dinutuximab (mAb anti-GD2 - ch14.18, Unituxin®), incorporándolo al estándar de la terapia de los pacientes con neuroblastoma de alto riesgo (1, 6, 7), describiendo como efectos adversos más comunes dolor corporal, hipotensión arterial, síndrome de fuga capilar y reacciones de hipersensibilidad. Dicho tratamiento se combina con interleuquina 2 (IL-2), ácido 13-cis-retinóico y estimulantes de colonias macrófágicas (GM-CSF), lo que implica un costo terapéutico total elevado. Es así, que en 2017, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó el uso de dinutuximab beta (mAb anti-GD2, Qarziba®) en conjunto con ácido retinoico, logrando tasas de supervivencia globales a los tres años de hasta el 50% (11, 12). Sin embargo, la evidencia sobre los resultados a largo plazo son limitados hasta el momento (9).

Conclusión:

Si bien la presentación clínica de nuestro paciente fue típica comparando con los casos descritos en la bibliografía, creemos importante su reporte debido a que las características clínicas y de laboratorio clásicas, que permiten el diagnóstico en población pediátrica, no siempre se encuentran en los adolescentes. A nivel terapéutico, consideramos relevante el tratamiento llevado a cabo, ya que implica un manejo interdisciplinario debido a su complejidad y compromiso avanzado al momento del diagnóstico.

Bibliografía:

1. Jin, Q. Y., Du, S. B., & Yuan, X. J. (2022). Exploring the prognosis of neuroblastoma in adolescents and adults: a case series and literature review. *Neoplasma*.
2. McCarthy, L. C., Chastain, K., Flatt, T. G., Taboada, E., Garola, R., HERRIGES, J., ... & Ahmed, A. A. (2019). Neuroblastoma in adolescents and children older than 10 years: unusual clinicopathologic and biologic features. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 41(8), 586-595.
3. Yan, P., Qi, F., Bian, L., Xu, Y., Zhou, J., Hu, J., ... & Tang, W. (2020). Comparison of incidence and outcomes of neuroblastoma in children, adolescents, and adults in the United States: A surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program population study. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 26, e927218-1.
4. Castel, V., Villamón, E., Cañete, A., Navarro, S., Ruiz, A., Melero, C., ... & Noguera, R. (2010). Neuroblastoma in adolescents: genetic and clinical characterisation. *Clinical and Translational Oncology*, 12, 49-54.
5. Esiashvili, N., Goodman, M., Ward, K., Marcus Jr, R. B., & Johnstone, P. A. (2007). Neuroblastoma in adults: incidence and survival analysis based on SEER data. *Pediatric blood & cancer*, 49(1), 41-46.
6. Swift, C. C., Eklund, M. J., Kraveka, J. M., & Alazraki, A. L. (2018). Updates in diagnosis, management, and treatment of neuroblastoma. *Radiographics*, 38(2), 566-580.
7. Voeller, J., & Sondel, P. M. (2019). Advances in anti-GD2 immunotherapy for treatment of high-risk neuroblastoma. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 41(3), 163.
8. Yu, A. L., Gilman, A. L., Ozkaynak, M. F., London, W. B., Kreissman, S. G., Chen, H. X., ... & Sondel, P. M. (2010). Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *New England Journal of Medicine*, 363(14), 1324-1334.
9. Chan, G. C. F., & Chan, C.. (2022). Anti-GD2 Directed Immunotherapy for High-Risk and Metastatic Neuroblastoma. *Biomolecules* 2022, 12, 358.

10. Moreno, F. Chaplin, María. (2021). Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino. 7ma edición. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Buenos Aires. Libros digitales.
11. Instituto Nacional del Cáncer. (2018). Anticuerpos monoclonales anti GD2 en el tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo. Buenos Aires. Argentina.
12. Balaguer, J., García Hidalgo, L., Hladun, R., Márquez Vega, C., & Pérez Alonso, V. (2023). Recent Evidence-Based Clinical Guide for the Use of Dinutuximab Beta in Pediatric Patients with Neuroblastoma. *Targeted Oncology*, 18(1), 77-93.