

# Utilisation de la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) radio-iodée dans le traitement des neuroblastomes : modalités et indications

## *Radio iodized metaiodobenzylguanidine (MIBG) in the treatment of neuroblastoma: modalities and indications*

Article reçu le 17 mars 2010,  
accepté le 14 avril 2011  
Tirés à part. : A.-S.  
Défachelles

A.-S. Défachelles, O. Cougnenc, P. Carpentier  
Centre Oscar-Lambret, 3, rue, Combemale, 59020 Lille Cedex, France  
<as-defachelles@o-lambret.fr>

Pour citer cet article : Défachelles, Cougnenc, Carpentier. Utilisation de la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) radio-iodée dans le traitement des neuroblastomes : modalités et indications. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 559-569.  
doi : 10.1684/bdc.2011.1353.

**Résumé.** Le neuroblastome est la tumeur pédiatrique solide extracranienne la plus fréquente. Les patients de haut risque sont les enfants de plus de 12-18 mois porteurs d'une maladie métastatique ainsi que les patients dont la tumeur présente une amplification du gène *NMyc*. L'intensification des traitements a permis une augmentation du taux de réponse tumorale et de la survie à court terme de ces patients mais la survie globale à long terme est inférieure à 40 % d'où la nécessité de développer de nouvelles approches thérapeutiques. Le neuroblastome dérive du système nerveux sympathique et exprime le transporteur de la norépinéphrine. Ce transporteur favorise la fixation intracellulaire active d'un analogue de la norépinéphrine, la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG), chez environ 90 % des patients permettant ainsi d'utiliser la MIBG  $I^{131}$  comme agent de radiothérapie métabolique. Cet article passe en revue les expériences cliniques de radiothérapie métabolique par la MIBG dans les neuroblastomes. Les modalités d'administration, la toxicité, la réponse et la survie sont discutées. Des études récentes ont étudié l'administration de MIBG  $I^{131}$  dans le cadre de conditionnement ainsi que son association à des chimiothérapies possédant des propriétés radiosensibilisantes ou à des agents biologiques. La plupart de ces études montrent un taux de réponse de 30 à 40 % chez les patients porteurs d'un neuroblastome réfractaire ou en rechute. Du fait de ces taux de réponse élevés et de la faible toxicité non hématologique, la MIBG  $I^{131}$  semble un agent intéressant qui pourrait être

**Abstract.** Neuroblastoma is the most common pediatric extracranial solid cancer. Patients with metastatic disease at initial diagnosis who are greater than 18 months of age and patients with *MycN* amplified locoregional tumors are treated with intensive multimodal therapy. While this intensive approach has been shown to improve outcome, patients with high-risk disease frequently relapse and fewer than 50% of these patients will be long-term survivors necessitating new approaches for therapy. Derived from the sympathetic nervous system, this tumor typically expresses the norepinephrine transporter. This transporter mediates active intracellular uptake of metaiodobenzylguanidine (MIBG) an analogue of norepinephrine in approximately 90% of patients allowing the use of radiolabeled (metaiodobenzylguanidine) MIBG, for targeted radiotherapy. This article will review the clinical experience of using MIBG as targeted radiotherapy in neuroblastoma. The administration guidelines, toxicity, response and survival are discussed. Recent studies have evaluated combinations of  $^{131}I$ -MIBG with myeloablative regimens such as chemotherapy agents with radiation sensitizing properties, or with biologic agents. Most of them report a response rate of 30-40% with  $^{131}I$ -MIBG in patients with relapsed or refractory neuroblastoma. Due to this high response rates and low non-hematologic toxicity,  $^{131}I$ -MIBG seems to

utilisé dans la prise en charge initiale des patients porteurs d'un neuroblastome à haut risque. ▲

**Mots clés:** neuroblastome, MIBG, MIBG I<sup>131</sup>, pédiatrie, radiothérapie métabolique

Le neuroblastome, tumeur solide extracrânienne la plus fréquente chez l'enfant, est une tumeur embryonnaire dérivée du tissu nerveux sympathique exprimant le transporteur de la norépinéphrine (NET). Une augmentation des métabolites des catécholamines urinaires incluant l'acide homovanillylique, l'acide vanilly mandélique et ou la dopamine est ainsi retrouvée au diagnostic chez plus de 90 % des enfants porteurs d'un neuroblastome.

Le neuroblastome est une tumeur particulière du fait de sa grande hétérogénéité clinique, biologique et évolutive. L'âge et le stade au diagnostic sont les deux facteurs cliniques pronostiques essentiels. Les particularités biologiques de la tumeur sont également importantes pour définir les modalités thérapeutiques et classer les patients en bas, intermédiaire, haut et très haut risque. L'amplification du gène *NMyc* est un facteur biologique indépendant de mauvais pronostic. La classification INPC, la ploïdie tumorale tout comme le gain du 17q, la délétion du 1p ou 11q et plus récemment le profil génomique en CGH sont identifiés comme d'autres facteurs de risque biologiques [1,2].

Le système de classification actuel des neuroblastomes s'appuie sur l'évaluation de la tumeur primitive par scanner et/ou IRM, l'évaluation des métastases par le bilan médullaire et la scintigraphie à la méta-iodobenzyl-guanidine (MIBG) I123 pour définir le stade de la maladie au diagnostic. La MIBG est en effet un dérivé de la guanéthidine, analogue du transporteur de la norépinéphrine, initialement produit pour permettre la détection des tumeurs surrenaliennes. Elle se concentre dans les tissus dérivés de la crête neurale via le NET. De ce fait, la MIBG marquée à l'iode est utile au diagnostic et au traitement des neuroblastomes, plus de 90 % d'entre eux fixant la MIBG tant au niveau du site primitif que des métastases osseuses, médullaires, hépatiques ou autres.

Les patients de haut risque sont les enfants de plus de 12-18 mois porteurs d'une maladie métastatique ainsi que les patients dont la tumeur présente une

be an interesting agent for incorporation into the upfront management of newly diagnosed patients with high-risk neuroblastoma. ▲

**Key words:** neuroblastoma, MIBG, <sup>131</sup>I-MIBG, therapy, targeted radiopharmaceutical radiotherapy

amplification du gène *NMyc*. Ces patients reçoivent une chimiothérapie intensive, un conditionnement avec réinjection de cellules souches hématopoïétiques, une chirurgie et une radiothérapie locale. Un traitement de la maladie résiduelle par acide rétinoïque est ensuite institué pour une durée de six mois. Malgré cette intensification thérapeutique, la survie globale à long terme est inférieure à 40 % d'où la nécessité de développer de nouvelles approches thérapeutiques [1].

La MIBG I<sup>131</sup> est une molécule attractive dans la prise en charge des neuroblastomes. Le neuroblastome est en effet une tumeur radiosensible et la MIBG I<sup>131</sup> permet de délivrer une irradiation ciblée avec peu d'effets sur les organes de voisinage. En effet l'iode 131 est un isotope radioactif émetteur de rayonnement bêta c'est-à-dire de particules chargées négativement d'énergie variable (de 0 à 600 KeV.). Ces particules ont un parcours dans les tissus qui ne dépasse pas 2 mm et déposent leur énergie le long de ce parcours. Les lésions entraînées par ces particules se font à plusieurs niveaux [3]. Au niveau tissulaire le radionucléide irradie les cellules qui le contiennent mais également les cellules voisines (effet *cross fire*). La distribution de dose est donc très hétérogène. L'effet bystander défini comme un effet biologique qui touche les cellules voisines des cellules irradiées mais non elles-mêmes irradiées est probable mais son importance n'est pas connue. Au niveau cellulaire, l'effet est très dépendant du débit de dose. On comprend donc que la demi-vie effective de la molécule radioactive est un élément important. On observe une diminution de la capacité des cellules tumorales à se reproduire indéfiniment pouvant aller d'un retard de la division à une mort cellulaire programmée. Plus précisément ces effets sont variables en fonction du niveau des cellules dans le cycle cellulaire. Si, en phase mitotique les effets sont nuls, ils sont maximum en phase G2 et modérés en phase G1 et S. Il en résulte donc une accumulation de cellules en G2/M. On comprend ici l'intérêt d'associer une chimiothérapie à cette irradiation métabolique. L'oxygène

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3979105>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3979105>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)