

Tractament del neuroblastoma residual amb Interleukina-2 després de radioquimioteràpia intensiva i autotrasplantament de medul·la òssia

Montse Montraveta, Irma Guimaraes, German Javier, Manuel Juan¹

Servei de Pediatria; ¹ Servei de Immunologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

RESUM

Introducció. El neuroblastoma és uns dels tumors més freqüents i característics de l'edat pediàtrica. En el moment del diagnòstic el 60% dels pacients presenten malaltia disseminada (estadi IV), amb un pronòstic poc esperançador. En alguns d'aquests casos, el tractament estàndard i la quimioteràpia intensiva amb rescat de progenitors hemopoètics no és eficaç, i s'observa la persistència de signes de malaltia residual. La immunoteràpia amb altes dosis d'Interleukina-2 pot oferir en aquests pacients una alternativa.

Observació clínica. Presentem dues pacients de tres anys diagnosticades de neuroblastoma residual en les quals es va iniciar immunoteràpia amb IL-2, ja que no havien respost al tractament convencional.

Comentari. La teràpia amb altes dosis d'IL-2 s'està mostrant com un tractament alternatiu eficaç en el neuroblastoma residual, tot i que la poca experiència en el seu ús en pacients pediàtrics no permet assegurar els bons resultats a llarg termini.

Paraules claus: Neuroblastoma. Interleukina-2. Pediatria.

TRATAMIENTO DEL NEUROBLASTOMA RESIDUAL DESPUÉS DE LA RADIOQUIMIOTERAPIA INTENSIVA I AUTOTRASPLANTE CON INTERLEUKINA-2

Introducción. El neuroblastoma es uno de los tumores más frecuentes y característicos de la edad pediátrica. Cuando son diagnosticados, el 60% de los pacientes presentan diseminación de la enfermedad (estadio IV), con un pronóstico desfavorable. En algunos de estos pacientes, el tratamiento estándar y la quimioterapia intensiva con rescate de progenitores hematopoyéticos no es eficaz, observándose signos de enfermedad residual. La inmunoterapia con altas dosis de interleukina-2 puede ser una alternativa terapéutica.

Treball presentat com a comunicació oral en la VII Reunió Anual de la Societat Catalana de Pediatria (Sitges, 1999).

Correspondència:

Dra. Montraveta
Servei de Pediatria. Hospital Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona

Treball rebut: 28-08-00. Treball acceptat: 14-12-00

Montraveta M, Guimaraes I, Javier G, Juan M.
Tractament del neuroblastoma residual després de la radioquimioteràpia intensiva i autotrasplantament de medul·la òssia amb interleukina-2.
Pediatri Catalana 2001; 61: 46-49.

Observación clínica. Presentamos 2 pacientes de tres años, que no habían respondido al tratamiento convencional, iniciándose tratamiento con IL-2.

Comentario. La administración de altas dosis de IL-2, se está mostrando como una alternativa eficaz en el tratamiento del neuroblastoma residual, aunque la poca experiencia en pediatría no permite evaluar los resultados a largo plazo.

Palabras clave: Neuroblastoma. Interleukina-2. Pediatria.

TREATMENT OF RESIDUAL NEUROBLASTOMA WITH INTERLEUKINA-2 AFTER INTENSIVE CHEMORADIOTHERAPY AND AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANT

Introduction. Neuroblastoma is one of the most common tumors in children. Sixty percent of the patients have metastatic disease at the time of diagnosis (stage IV), and their prognosis is typically very poor. For a significant proportion of patients, standard therapies, including intensive chemotherapy and autologous stem cell rescue are not effective, and residual disease is common. For this group of patients, immunotherapy with high doses of interleukin-2 (IL-2) may offer some advantage.

Case report. We present two 3-year-old patients with residual neuroblastoma after intensive chemotherapy and autologous stem cell rescue. Both patients were treated with repeated courses of high-doses of IL-2 (1.8×10^7 IU/m²/d as a 24-hour infusion, for five consecutive days), for 12 months. Both patients had complete responses to the treatment with IL-2.

Comments. Treatment with high-doses of IL-2 is an effective alternative in the treatment of residual neuroblastoma, although further prospective studies are needed.

Key words: Neuroblastoma. Interleukin-2. Pediatrics.

Introducció

El neuroblastoma és una de les neoplàsies malignes més freqüents i característiques de l'edat pediàtrica, i l'edat mitjana d'aparició és als 2 anys. En el moment del diagnòstic el 60% dels pacients presenten malaltia disseminada (estadi IV)^{1,2}, amb afectació principalment a nivell d'os, pulmó, fetge, moll d'os i pell.

El pronòstic en aquests casos és poc esperançador, ja que sovint es continuen observant signes de persistència de malaltia residual després d'haver esgotat totes les possibilitats que ofereix el tractament

estàndard. La IL-2 (factor de creixement de les cèl·lules T) és una glicoproteïna estructuralment molt similar a la resta de citoquines. És produïda fonamentalment pels limfòcits CD4 i també CD8 però en menor quantitat. La seva acció es realitza sobre els limfòcits T activats³ (que són els que expressen el receptor de la IL-2 (IL-2r) en la seva membrana i sobre les cèl·lules NK. La unió de la IL-2 amb el receptor estimula la proliferació d'aquests limfòcits i també la seva acció lítica sobre les cèl·lules que presenten un antigen aliè en la seva superfície en aquest cas, les cèl·lules del neuroblastoma. L'IL-2r està constituït per tres cadenes (alfa, beta i gamma) i és la cadena alfa la que dona al receptor una major afinitat per a la IL-2. El receptor complet (és a dir, amb les tres cadenes) només es troba a la superfície de la membrana dels CD4+ activats, mentre que en la resta de cèl·lules T, incloses les NK, només s'expressa amb les cadenes beta i gamma. Aquest fet indica que per activar i estimular la proliferació de les NK són necessàries dosis més altes d'IL-2, i no ho són en canvi, per a les CD4+. Un cop es dona aquesta activació, les CD4+ reconeixen els pèptids de les cèl·lules del neuroblastoma^{4,5} presentat en la seva superfície mitjançant el complex HLA-1 de la membrana cel·lular, provocant-ne la lisi. Les NK només reconeixen les cèl·lules que no presenten aquesta mol·lècula; per tant, les més indiferenciades, produint també la seva destrucció. En els darrers anys han sorgit diversos estudis que demostren una bona resposta de les cèl·lules del neuroblastoma residual a la immunoteràpia⁶, per la qual cosa i davant la impossibilitat d'usar altres citostàtics, vam iniciar tractament amb altes dosis d'Interleukina-2 en dues pacients del nostre servei de pediatria que es trobaven en aquesta situació.

Observacions clíniques

Cas 1

Nena de 3 anys que acudeix al nostre servei d'urgències perquè presenta distensió abdominal important i tenesme rectal de 3 dies d'evolució. A l'exploració destaca la presència d'una massa dura i no mòbil en centre-abdomen que s'estén cap a pelvis. En la TAC abdominal s'observa una gran tumoració que ocupa tota la pelvis i retroperitoneu de límits imprecisos i irregulars. Punció de medul·la òssia: infiltració de cèl·lules blàstiques. La gammagrafia amb MIBG I₁₂₃ (metil-iode-bencil-guanidina) mostra captació a nivell abdominal, raquis i fèmur. En els estudis bioquímics realitzats es comprova una excreció patològica de catecolamines en orina (àc. homovalínic [AHV]/creatinina: 110 i àc. vanilmandèlic [AVM]/creatinina: 77), i també un augment de l'enolasa neuronal específica (ENE) i de la ferritina. Davant del diagnòstic de neuroblastoma estadi IV, s'inicia tractament quimioteràpic segons protocol (Protocol·li

NB-92. Associazione Italiana Ematologia-Oncologia Pediàtrica) sense obtenir resposta, la qual cosa obliga a realitzar un tractament més agressiu (Vindesina + Ifosfamida + Cisplatí + Adriamicina), i s'aconsegueix una disminució important de la grandària tumoral permetent la seva exèresi quirúrgica. Posteriorment es continua amb cicles de quimioteràpia intensiva més radioteràpia local amb normalització de les catecolamines urinàries. A l'any del diagnòstic es practica autotransplantament de medul·la òssia (ATMO) previ condicionament quimioteràpic amb Carboplatí + VP 16 + Melfalan i radioteràpia corporal total (a dosis de 3,3 Gy en dies). Pocs mesos després la pacient refereix abdominàlgia, i es palpa a l'exploració una massa dura a FID adherida a coxal. L'excreció d'AVM i AHV en orina esdevé altre cop patològica. En una nova gammagrafia amb MIBG apareix captació a nivell paravertebral dret i fèmur esquerre. Aleshores es procedeix a una segona exèresi mitjançant cirurgia radiodirigida amb administració prèvia de MIBG I₁₂₃⁷.

Cas 2

Nena de 3 anys que acudeix al servei d'urgències perquè presenta massa supraclavicular dreta de 24 hores d'evolució. A l'exploració s'evidencia una massa dura, no mòbil i sense signes inflamatoris. En la TAC toràcica s'aprecia una massa en mediastí posterior amb àrees hemorràgico-necròtiques que desplaça la via aèria endavant i a l'esquerra. Es practica biòpsia mitjançant punció-aspiració que mostra cel·lularitat compatible amb neuroblastoma. En la gammagrafia amb MIBG I₁₂₃ apareix captació de traçador en el tumor primitiu, en calota cranial, raquis lumbar, pelvis i metàfisi d'ossos llarg. En l'estudi de medul·la òssia s'objectiva infiltració del 10% de cèl·lules blàstiques. El quocient AVM/creat i AHV/creat en orina és patològic.

Amb el diagnòstic de neuroblastoma estadi IV s'inicia tractament antitumoral habitual, segons Protocol N-II-92 de tractament del neuroblastoma (poliquimioteràpia + cirurgia de la massa + radioteràpia), i s'aconsegueix la negativització de la captació gammagràfica, però persistint l'excreció patològica de catecolamines, i també l'augment de l'ENE.

Aleshores es procedeix a administració de quimioteràpia intensiva més radioteràpia corporal total i finalment ATMO (seguint la mateixa pauta de condicionament que la pacient anterior). Sis mesos després continua observant-se la persistència d'una petita massa en cúpula pleural dreta en la ressonància magnètica nuclear (RMN) i captació gammagràfica a nivell de cos vertebral D₁₀, i es procedeix posteriorment a la seva irradiació (dosis de 10 fraccions de 1,8 Gy amb accelerador lineal).

En ambdós casos, un cop esgotades totes les possibilitats que oferia la terapèutica convencional, continuaven mostrant la malaltia residual (AVM/creat i AHV/creat en orina >11 i persistència de captació

gammagràfica) per la qual cosa es va decidir iniciar tractament immunoteràpic amb altes dosis d'Interleukina-2 arran dels bons resultats obtinguts per diversos grups de treball.

Després d'obtenir el degut consentiment informat dels pares, es comença el tractament per un període d'un any amb cicles de IL-2 de 5 dies de durada, en perfusió endovenosa contínua de 24 hores, a dosis de 18×10^6 U/m²/dia, amb monitorització dels nivells de limfòcits T CD4+ (activitats i cèl·lules *natural killer* [NK])⁸. Aquestes cèl·lules són les que van determinar la durada de l'interval entre cicle i cicle (en general mantenen nivells elevats durant 6 setmanes).

Discussió

La tolerància al tractament ha estat acceptablement bona, tot i que els efectes secundaris han estat presents de manera constant. Un cop aconseguida la normalització de l'excreció de catecolamines en orina vam disminuir les dosis inicials en ambdós casos, degut a la importància de les reaccions adverses. S'ha vist que la IL-2 estimula la producció d'alliberació endògena de citoquines, les quals provoquen una activació inapropiada de les cèl·lules endotelials i augmenten la seva permeabilitat. Aquest fenomen es coneix com a "capillary leak syndrome"^{9, 10} i es caracteritza per la provocació d'una gran varietat de reaccions sistèmiques: guany ponderal, edema generalitzat, hepatomegàlia, edema pulmonar, azotèmia prerenal i hipotensió, entre altres. En un dels casos l'alliberació massiva de citoquines induïda per la IL-2 provocà una síndrome de xoc sèptic que requerí trasllat a la unitat de cures intensives.

Altres efectes adversos observats són les disràxies sanguínies, rash cutani que s'acompanya d'eritema facial o generalitzat, descamació important i pruija. També s'ha descrit hiperèmia conjuntival i queilitis en un dels casos. La febre elevada sempre ha estat present i apareix dintre de les primeres 24 hores de l'inici de la perfusió.

Els resultats obtinguts a l'any de tractament són força favorables, amb normalització dels valors de catecolamines urinàries (Fig. 1) i disminució significativa de l'ENE.

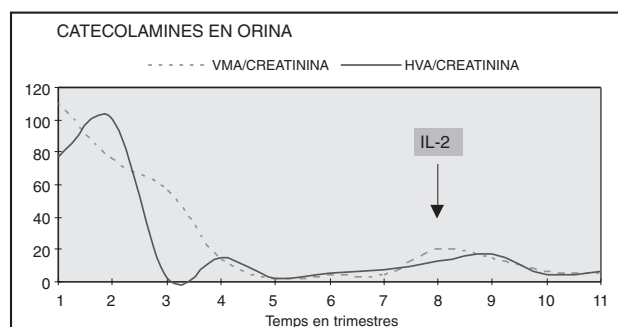


Fig. 1. Evolució dels valors de catecolamines urinàries.

S'ha observat també la negativització de la captació gammagràfica en ambdós casos.

Com hem dit abans, la IL-2 activa les cèl·lules CD4+ i les NK, a través de la seva unió i amb l'IL-2, i provoca la seva acció sobre les cèl·lules tumorals. En les nostres pacients hem obtingut un nivell màxim de limfòcits CD4+ actives i de NK dins la primera setmana, i s'ha iniciat el seu descens aproximadament al mes de l'inici de la infusió d'IL-2. (Fig. 2). Aquesta

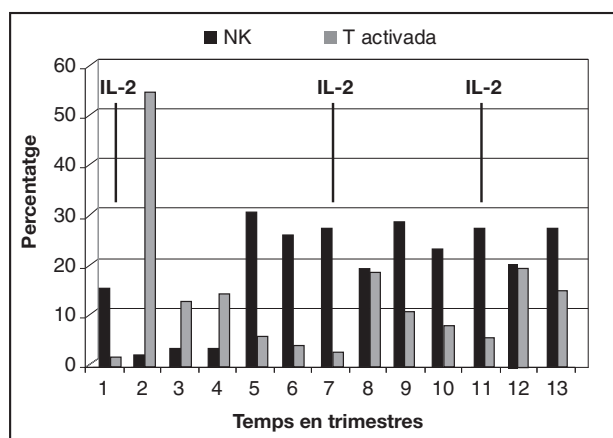


Fig. 2. Evolució dels valors a la sang dels limfòcits NK i CD4 activats en relació a l'administració d'IL-2.

activació cel·lular es correspon amb l'evidència de la disminució del tumor primitiu en ambdós casos.

Així doncs, la immunoteràpia amb IL-2 s'està mostrant com un tractament alternatiu eficaç en el neuroblastoma residual, en aquells casos en què el tractament quimioteràpic estàndard no ha aconseguit la remissió completa de la malaltia. Tot i així els efectes indesitjables de la IL-2 poden ser importants i en alguns casos molt greus, per la qual cosa la dosi a utilitzar s'ha d'individualitzar en cada pacient. Podria ser útil l'estudi molecular de les cèl·lules biopsiades per conèixer la presència o absència del complex HLA-1 en la seva superfície. Això permetria valorar les dosis adequades d'IL-2 a administrar en cada cas. No obstant això, la poca experiència en el seu ús en pacients pediàtrics no pot assegurar el manteniment dels bons resultats a llarg termini.

Bibliografia

- 1 Vincent T, Devita JR, Samuel Hellman, Rossemberg SA. Cancer. Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: J.B. Lippincott-Raven. 1997: 2099-2103.
- 2 Hayes FA, Smith EI: Neuroblastoma. In Pizzo PA. Poplack DG (eds). "Principles and Practice of Pediatric Oncology". Philadelphia: J.B. Lippincott, 1989: 607-622.

- 3 Rossi AR, Pericle F, Rashleig S, Janiec J, Djeu JY. Lysis of Neuroblastoma Cell Lines by Human Natural Killer Cells Activated by Interleukin-2 and Interleukin-12. *Blood*, vol. 83, núm. 5 (march 1), 1994; 1323-1328.
- 4 Foreman NK, Kill DR, Constan-Smith E, Douglas EC, Brenner MK. Mechanisms of selective Killing of Neuroblastoma cells by Natural Killer cells and lymphokine activated killer cells. Potencial for residual disease eradication. *Br J Cancer* 1993; 7: 933-938.
- 5 Pession A, Prete A, Locatelli F, Pierinelli S, Pession AL, Maccario R, Magrini E, De Bernardi B, Paolucci P, Paolucci G. Immunotherapy with low-dose recombinant interleukin-2 after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in neuroblastoma. *Br J Cancer* 1998; 78: 528-533.
- 6 Pardo N, Martí F, Fraga G, Illa J, Badell I, Peiró M, Bertrán E, García J, Rueda F, Cubells J. Highdose Systemic Interleukin-2 Therapy in Stage IV Neuroblastoma for one year after Autologous Bone Marrow Transplantation: Pilot Study. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 534-539.
- 7 Heij HA, Emiel J, Rutger TH, de Kraker J, Vos A. Intraoperative search for neuroblastoma By MIBG and Radioguided Surgery with the Gamma Detector. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 171-174.
- 8 Fehninger TA, Carson WE, Mrózek E, Caligiuri MA. Stem cell factor Enhances Interleukin-2 Mediated Expansion of murine Natural Killer Cells In vivo. *Blood*, 1997; 90: 3647-3653.
- 9 Chien CH, Hsieh KH. Interleukin-2 Immunotherapy in Children. *Pediatrics* 1990; 86: 37-43.
- 10 Pockaj BA, Topalian SJ, Steimberg SM, White DE, Rossemberg SA. Infectious Complications Associated with Interleukin-2 Administration. A retrospective Review of 935 Treatment courses. *J Clin Oncol* 1993; 11: 136-147.