

# ¿Tiene un lugar la radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del neuroblastoma?

A. del Cañizo, A. Parente, A. Laín, M. Fanjul, J. Cerdá, M.C. Estellés, A. Cantalejo, F. Calvo, E. Cela, J. Vázquez  
Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Materno-Infantil «Gregorio Marañón». Madrid

## Resumen

**Objetivo:** Demostrar la utilidad de la radioterapia intraoperatoria (RIO) en el tratamiento de los niños con neuroblastoma en estadios avanzados.

**Casos clínicos:** Presentamos 7 casos de pacientes con neuroblastoma en estadios III (n= 1) y IV (n= 6), con amplificación *N-myc* en 6 de ellos, tratados desde 1997 hasta 2004. Dos de los pacientes presentaron tumores irreseccables, con restos tumorales macroscópicos tras la intervención.

**Resultados:** La supervivencia en nuestra serie de pacientes ha sido del 71,4%. No hemos registrado ninguna complicación asociada a la RIO. El tiempo medio de seguimiento es de 44 meses (margen: 7 meses-7 años). En el tratamiento del neuroblastoma de grados III-IV se ha observado una mejora de la supervivencia cuando se controla la enfermedad local primaria.

**Conclusión:** La RIO facilita este control, con la concentración de la radioterapia directamente sobre el lecho tumoral y respetando los campos de irradiación colaterales.

## Abstract

**Title:** Is intraoperative radiotherapy of value in the treatment of neuroblastoma?

**Objective:** To report our experience with intraoperative radiotherapy (IORT) in the treatment of advanced-stage neuroblastoma in children.

**Cases report:** Seven pediatric patients with a diagnosis of advanced-stage neuroblastoma (stages III and IV) treated with IORT between 1997 and 2004 were reviewed retrospectively. All of them received chemotherapy after biopsy of the tumour mass (HR-NBL ESIOP protocol), with good response. All seven underwent surgical resection of the tumour, with a single IORT dose of 5 to 15 grays.

**Results:** The initial biopsy showed *N-myc* amplification in all the patients. Chemotherapy was delivered prior to surgical resection. Gross total resection was performed in five patients. In the other two patients, surgery involved only a debulking procedure. Five patients (71.4%) were alive and continued to be disease-free after 44 months of follow-up, with no IORT-associated complications. The two patients with unresectable disease had a fatal outcome.

**Conclusion:** Total surgical excision is one of the best prognostic factors in advanced-stage neuroblastoma disease. Intraoperative radiotherapy is a safe procedure that appears to enhance local control with improved survival.

## Palabras clave

Neuroblastoma, radioterapia intraoperatoria

## Keywords

Neuroblastoma, intraoperative radiotherapy

## Introducción

La estrategia en el tratamiento del neuroblastoma en estadios avanzados ha evolucionado en los últimos años. La combinación de los nuevos protocolos quimioterápicos, asociados con la cirugía, el trasplante de médula ósea y la radioterapia, han incrementado la supervivencia<sup>1</sup>.

La radioterapia intraoperatoria (RIO) consiste en administrar una alta dosis de radiación en el lecho tumoral durante el acto quirúrgico. Esto permite irradiar los restos neoplásicos

no resecaados en la cirugía, minimizando los efectos secundarios en los órganos adyacentes<sup>2</sup>. Su efectividad ha sido contrastada en el tratamiento de otros tumores, y algunos estudios abogan por su utilización en el tratamiento del neuroblastoma avanzado<sup>3,4</sup>, ya que favorece el control local de la enfermedad. Sin embargo, hay pocas series que incluyan el suficiente número de pacientes como para aceptar esta afirmación de forma categórica.

El objetivo de este trabajo es presentar nuestra experiencia en el uso de RIO para el tratamiento de los pacientes pediátri-

cos diagnosticados de neuroblastoma en estadios III y IV, según la clasificación internacional del neuroblastoma (INSS).

## Material y métodos

Hemos realizado un estudio retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de neuroblastoma avanzado en nuestro centro en los últimos 7 años, y hemos obtenido un total de 7 pacientes.

La confirmación del diagnóstico se obtuvo mediante biopsia quirúrgica, tras la cual se inició el tratamiento quimioterápico siguiendo los protocolos según el año del diagnóstico: N II 92 (antes de 1999), N AR 99 (desde 1999 hasta 2001) o HR NBL 1 (después de 2001). Una vez conseguida la remisión parcial del tumor, los pacientes fueron sometidos a intervención quirúrgica con el objetivo de erradicar el tumor y aplicar una sesión de RIO sobre el lecho tumoral. La dosis media utilizada fue de 791cGy, con un rango que oscilaba entre 500 y 1.500 cGy.

Tres de los pacientes recibieron radioterapia postoperatoria.

Finalmente, 5 de los pacientes fueron sometidos a trasplante de médula ósea, mientras que los otros 2 recibieron quimioterapia de mantenimiento.

## Resultados

La edad media al diagnóstico fue de 12,5 meses, con un rango que oscilaba entre 4 días y 22 meses. El sexo predominante fue el femenino (6/1).

Cinco de los pacientes presentaban síntomas generales en el momento del diagnóstico (parálisis de los miembros inferiores en un caso, y fiebre y anorexia en el resto), mientras que los otros 2 se diagnosticaron al hallar de forma casual una masa abdominal.

Todos los neuroblastomas tuvieron localización retroperitoneal. El lugar más frecuente fue la suprarrenal derecha (n= 4), seguida de la región paravertebral (n= 2) y la suprarrenal izquierda (n= 1). En uno de los pacientes, el tumor penetraba en la pelvis, y en otro en el canal medular.

Las metástasis más comunes fueron de médula ósea (n= 5), hígado (n= 4), adenopatías abdominales (n= 4) y cutáneas (n= 2).

El MIBG siempre fue positivo en el tumor de origen, y en 4 pacientes también en las metástasis. Por el contrario, la gammagrafía ósea con Tc sólo se realizó en 5 ocasiones y fue positiva en una (captaba la articulación sacroilíaca y la columna lumbar y dorsal). Seis de los pacientes se encontraban en un estadio IV en el momento del diagnóstico, y uno en estadio III, según la clasificación INSS.

Cinco casos presentaban una histología Shimada desfavorable, 6 amplificaban el *N-myc* y 2 tenían delección 1-p (en otros 4 no pudo realizarse o no fue valorable).

La toxicidad secundaria a la quimioterapia fue variable: si bien todos sufrieron toxicidad hematológica e infecciosa de distinto grado, también aparecieron manifestaciones digestivas, renales o cutáneas. En uno de los pacientes fue necesario aplicar un protocolo de rescate para tumores refractarios previamente a la cirugía. En el resto se consiguió una remisión parcial de la enfermedad tras los ciclos iniciales.

En cuanto a la intervención quirúrgica, en 5 de los pacientes se consiguió una resección completa del tumor. En uno de éstos se realizó un segundo tiempo quirúrgico para extirpar la porción intrarraquídea de la masa tumoral. Otro requirió una reintervención por sangrado retroperitoneal. Finalmente, en 2 casos la resección fue incompleta, ya que quedaron restos neoplásicos macroscópicos tras la cirugía.

No hubo complicaciones secundarias a la RIO.

La supervivencia actual es del 71,4%. Tan sólo 2 pacientes han fallecido, ambos por progresión de la enfermedad. La supervivencia de éstos fue de 10 meses, y de 6 años y 5 meses, respectivamente. En uno de ellos el tumor fue irresecable. El otro paciente con restos macroscópicos tras la cirugía acababa de completar el trasplante de médula ósea. Los demás se encuentran libres de enfermedad en la actualidad. Nuestro tiempo medio de seguimiento es de 44 meses, con un rango que oscila entre los 7 y los 84 meses.

## Discusión

La RIO ha demostrado ser útil en el tratamiento de distintos tipos de tumores, tanto en el adulto como en el niño. Esto se debe a que concentra su efecto en el foco tumoral, disminuyendo la afectación del tejido sano circundante, lo que conlleva un menor número de complicaciones secundarias a la radioterapia y un mejor control local de la enfermedad.

Su utilización en el tratamiento del neuroblastoma avanzado ha sido objeto de estudio en los últimos años y, aunque las series publicadas no incluyen un número elevado de pacientes, los resultados obtenidos son esperanzadores, con tasas de supervivencia próximas al 60% a los 5 años<sup>5-7</sup>.

Sin embargo, hay divergencias entre los distintos autores a la hora de establecer su valor cuando la resección tumoral es incompleta: mientras que Tachariou et al. sugieren que sí aumenta la supervivencia en este grupo de pacientes<sup>5</sup>, en la serie de Kuroda et al. la mortalidad es del 100%<sup>6</sup>.

Del análisis de nuestros datos podemos deducir que, al igual que en la mayoría de los estudios publicados, los resultados obtenidos en el global de pacientes tratados son esperanzadores; no sucede lo mismo en el caso de la resección incompleta, en la que persiste una elevada morbimortalidad.

## Conclusiones

La cirugía intensiva asociada a la RIO parece incrementar la supervivencia en el tratamiento del neuroblastoma en estadios

avanzados. Esto se debe a que la RIO permite un mejor control local de la enfermedad, con la concentración de la radiación directamente sobre el lecho original tumoral.

Parece que los resultados obtenidos difieren si la resección tumoral es incompleta, ya que persiste una mortalidad elevada en estos casos.

Estas primeras experiencias apuntan a que la RIO puede desempeñar un papel en el tratamiento de estos tumores, aunque son necesarios estudios más amplios para confirmar esta hipótesis. ■■■

## Bibliografía

1. Kubota M, Yagi M, Kanada S, et al. Long-term follow-up status of patients with neuroblastoma after undergoing either aggressive surgery or chemotherapy: a single institutional study. *J Pediatr Surg.* 2004; 39(9): 1.328-1.332.
2. Schomberg PJ, Gunderson LL, Moir CR, Gilchrist GS, Smithson WA. Intraoperative electron irradiation in the management of pediatric malignancies. *Cancer.* 1997; 79: 2.251-2.256.
3. Calvo FA, Sierrasesumaga I, Martín I, Santos M, Volta J, Berian JM, et al. Intraoperative radiotherapy in the multidisciplinary treatment of pediatric tumors. *Act Oncol.* 28(2): 257-260.
4. Leavey PJ, Odom LF, Poole M, McNeely L, Tyson RW, Haase GM. Intra-operative radiation therapy in pediatric neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol.* 1997; 28: 424-428.
5. Tachariou Z, Sievrtz H, Eble MJ. IORT in neuroblastoma: experience and first results. *J Pediatr Surg.* 2003; 38: 6.
6. Kuroda T, Saeki M, Honna T, Masaki H, Tsunematsu Y. Clinical significance of intensive surgery with intraoperative radiation for advanced neuroblastoma: does it really make sense? *J Pediatr Surg.* 2003; 38: 12.
7. Kaneko M, Ohakawa H, Iwakawa M. Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? *J Pediatr Surg.* 1997; 32: 11.