

## METÁSTASIS INTRACRANEALES EN LA INFANCIA

Javier González Ramos<sup>1</sup>, Fidel Sosa<sup>1</sup>, Facundo Rodríguez<sup>1</sup>, Daniel Alderete<sup>2</sup>,  
Fabiana Lubieniecky<sup>3</sup>, Graciela Zuccaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurocirugía. <sup>2</sup>Servicio de Oncología. <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.

### SUMMARY

**Objective.** To describe and analyze a series of pediatric patients who underwent surgery for intracranial metastasis at our department, specially considering the paucity of publications in the literature on the topic in this age group.

**Material and Method.** The study is a retrospective review of the clinical charts of patients with intracranial metastasis seen between 1988 and 2006. Inclusion and exclusion criteria were established for the different cases.

**Results.** In this period, 1740 CNS tumors were operated on, of which 12 cases were intracranial metastasis (0.7%). Mean age of the children was 11 years. Six patients were male and 6 female. Location of the primary tumor was: suprarenal in 4 cases, in the bone in 2, and in the bladder, kidney, testicle, hypopharynx, facial bone, and thigh in 1 case each. Four patients had multiple metastasis: 10 located in the cerebral hemispheres, 2 in the skull bone, and 2 at the epidural level. All patients presented with symptoms due to the brain metastases. Total resection was achieved in 9 cases, subtotal resection in 1, and partial resection in 2. Mortality rate was 50%, with a mean follow-up of 23 months.

**Conclusion.** The incidence rate of brain metastasis in children is much lower than the published incidence rates in adults. The location of the primary tumor and histology found were also different. We consider surgery, when possible, a good therapeutic option within the multimodal treatment of metastases.

**Key words:** intracranial metastasis, pediatrics, surgery, treatments.

### INTRODUCCIÓN

Las metástasis intracraneales (MTS) continúan siendo un gran desafío en oncología, pero recientes avances en cirugía, radiocirugía, radioterapia y quimioterapia han ampliado el número de opciones terapéuticas, aumentando de esta manera la supervivencia y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

La mayoría de las metástasis cerebrales se desarrollan desde diseminación hematógena, y la proliferación de células cancerígenas envuelve mecanismos de neovascularización, aunque también puede haber implantación por extensión local. La distribución de las lesiones cerebrales metastásicas, generalmente refleja el flujo cerebral, ubicándose la mayoría de éstas en la región posterior a la cisura de Silvio, región comprendida entre los lóbulos temporal, parietal y occipital (debido a la diseminación embólica hacia ramas terminales de la arteria cerebral media), ubicándose generalmente en la zona de transición entre la sustancia gris y la sustancia blanca. Asimismo, la distribución de las MTS es de aproximadamente 80% en el cerebro, 15% en el cerebelo y 5% en el tronco cerebral<sup>1,2</sup>.

En la serie de autopsias más grande, Posner y Chernik, examinaron a 2.375 pacientes de cáncer y encontraron que las MTS intracraneales ocurrían en un 24% aproximadamente de pacientes con cáncer sistémico. Otros trabajos sugieren que dicho porcentaje asciende hasta un 45%<sup>2</sup>. Pueden encontrarse MTS intracraneales únicas o múltiples, siendo MTS solitaria cuando no se encuentra ninguna otra lesión neoplásica fuera del sistema nervioso central (SNC). Las MTS intracraneales generan algún tipo de síntomas en la mayoría de los casos, pero a veces pueden ser asintomáticas y descubiertas en el control del paciente con enfermedad neoplásica, 10% de los pacientes son diagnosticados mediante

resonancia magnética o tomografía computada sin ningún signo neurológico, en contrapartida 15% de pacientes sin historia oncológica, presentó como síntoma inicial alteraciones debidas a MTS cerebrales<sup>2</sup>.

El objetivo de nuestro trabajo es comunicar nuestra experiencia sobre MTS intracraneales en pediatría. Se describen 12 casos, los cuales fueron tratados quirúrgicamente como parte del tratamiento integral del paciente.

### MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes portadores de MTS intracraneales.

Se establecieron criterios de inclusión y exclusión para los diferentes casos. Como criterios de inclusión: todos los pacientes que fueron operados con confirmación histológica. Como criterios de exclusión se enumeran: la diseminación por líquido cefalorraquídeo (LCR), y la extensión por contigüidad o continuidad de las lesiones.

Se analizaron las variables correspondientes a edad de presentación en la cirugía, sexo, localización del tumor primario, tratamiento oncológico previo a la cirugía de la MTS, localización de las MTS intracraneales, multiplicidad, afectación de otros órganos, síntomas producto de las MTS, grado de resección de las MTS, histología de las MTS, tratamiento de radioterapia (RXT) y/o quimioterapia (QMT) postcirugía de MTS, evolución de los pacientes y mortalidad. Se consignaron los datos de cada paciente en una ficha de registro y se valoraron luego en una base de datos.

### RESULTADOS

Entre los años 1988 y 2006, se han operados 1.740 tumores del SNC en nuestro servicio, de los cuales se analizaron 12 casos de MTS intracraneales, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión previamente enumerados. De ello se desprende que el porcentaje de MTS intracraneales encontradas en nuestra serie

es del 0,7%.

El promedio de edad al momento de la cirugía de MTS intracraniales fue de 11 años (134 meses), con un rango de edad comprendido entre 3 y 19 años. Seis pacientes fueron masculinos y 6 femeninos. La localización del tumor primario fue: suprarrenal en 4 casos (Fig. 1), hueso 2 casos –tibia y clavícula–, vejiga 1 caso, riñón 1 caso, muslo 1 caso, hipofaringe 1 caso, macizo facial 1 caso, y testículo 1 caso. Sólo 10 pacientes realizaron tratamiento oncológico previo a la cirugía de las MTS intracraniales (7 pacientes sólo recibieron QMT, mientras que 3 recibieron QMT más RXT).

Sólo 4 pacientes se presentaron con multiplicidad de MTS intracraniales, mientras que los 8 restantes con una sola lesión metastásica. Con respecto a la localización de las MTS intracraniales, 10 se ubicaron en hemisferios cerebrales, 2 a nivel de hueso de calota craneana y 2 a nivel epidural. De las citadas MTS hemisféricas, 3 lesiones se encontraron a nivel frontal, 7 a nivel parietal, 4 occipitales y 1 temporal. Diez pacientes presentaban, al momento de la cirugía de las MTS intracraniales, afectación de otros órganos y/o tejidos tales como: pulmón en 6 casos, riñón en 2, calota en 2, hígado en 1, columna en 1, fémur en 1, y lengua en 1 caso. Todos los pacientes presentaron algún signo o síntoma debido a las MTS intracraniales: 7 pacientes presentaron síntomas de hipertensión endocraneal (HTEC), tales como cefalea, vómitos y deterioro del sensorio, 2 pacientes presentaron convulsiones,

en otros 2 se objetivaba a la palpación tumoración reblandecida a nivel de la calota y en un paciente se describió déficit motor como síntoma relacionado a su MTS intracraniales. La resección de las MTS cerebrales fue total en 9 casos, subtotal en 1 caso y parcial en 2.

Sólo 5 pacientes realizaron tratamiento oncológico posterior a la cirugía de las MTS: 2 pacientes recibieron solamente RXT, uno sólo QMT y los dos pacientes restantes QMT más RXT. La histología de estas MTS cerebrales arrojó que en 3 casos se trató de neuroblastoma, 2 casos de osteosarcoma, 1 caso de feocromocitoma, 1 caso de carcinoma renal, 1 caso de nefroblastoma o tumor de Wilm's, 1 caso de rabdomiosarcoma, 1 caso de ameloblastoma (Fig. 2), 1 caso de paraganglioma (Fig. 3) y 1 caso de tumor germinal maligno de testículo. El porcentaje de mortalidad encontrada en esta serie fue del 50%, es decir 6 pacientes, 5 fallecidos por progresión sistémica de su enfermedad de base y 1 por HTEC y enclavamiento. El promedio del seguimiento de los pacientes fue de 23 meses.

#### DISCUSIÓN

Si bien existen numerosos trabajos reportados en la bibliografía internacional sobre MTS intracraniales en el adulto, los casos publicados en pediatría son escasos y aislados<sup>3</sup>. A pesar de que la verdadera incidencia en pediatría no es aún bien conocida, en

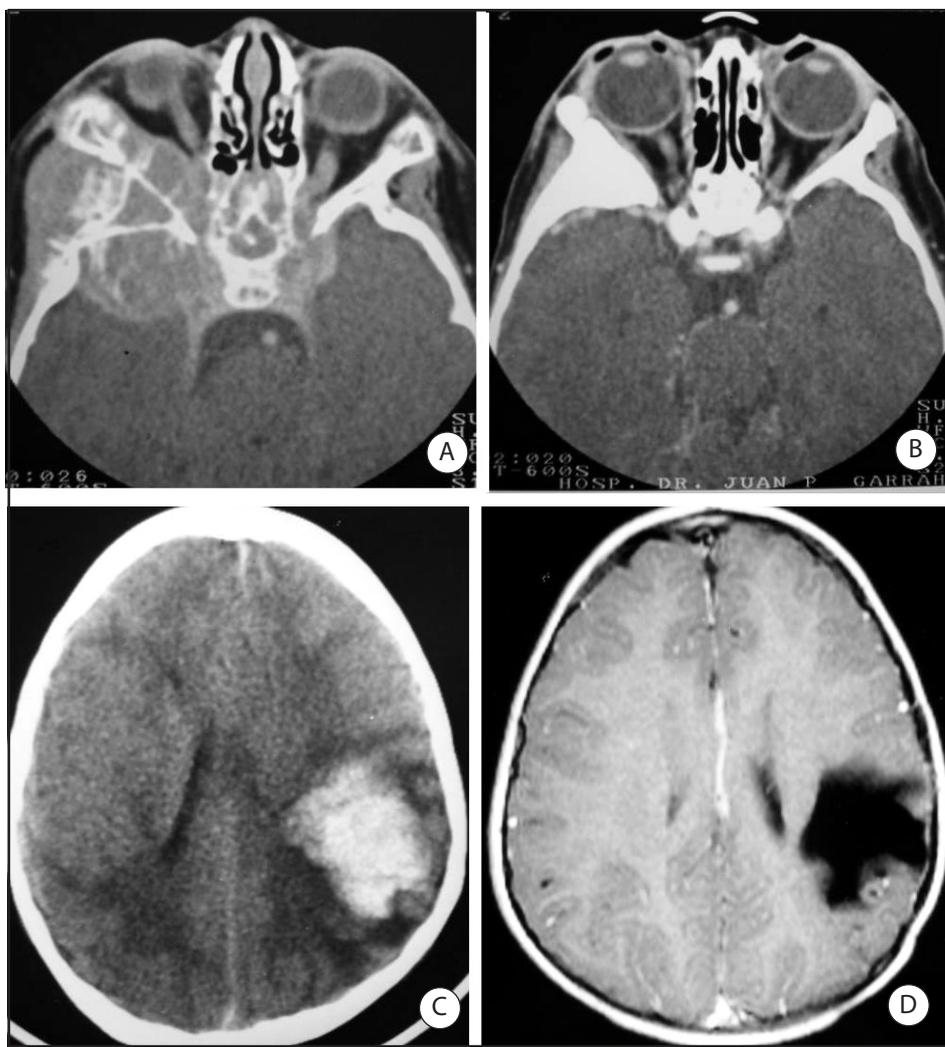


Fig. 1. Caso 1. Paciente con MTS de neuroblastoma suprarrenal. A. TAC al momento del diagnóstico (septiembre '95). B. TAC postratamiento quimioterápico con remisión completa (enero '96). C. TAC: metástasis sangrante (enero '97). D. IRM postquirúrgica (marzo '98).

nuestra serie se resalta el muy bajo porcentaje de incidencia de MTS intracraneales (0,7%) con respecto al porcentaje encontrado en los reportes de adultos (del 25% al 45%)<sup>2</sup>.

El promedio de edad al momento de la cirugía de MTS intracraneales fue de 11 años (134 meses), con un rango de edad comprendido entre 3 años y 19 años. La localización del tumor primario de esta serie, difiere significativamente de las series publicadas en adultos (pulmón, mama, melanomas)<sup>2</sup>, siendo la glándula suprarrenal el sitio de origen del tumor primario más encontrado, lo que debería su diferencia en que la población pediátrica presenta diferentes tipos de tumores histológicos con respecto a la población adulta.

Dado el rol importante que tiene conocer la histología del tumor primario en el tratamiento inicial de la enfermedad, ya que algunos tipos histológicos son radio o quimiosensibles, sólo 10

de los pacientes de la serie han realizado tratamiento oncológico previo a la aparición de MTS cerebrales.

La multiplicidad de MTS intracraneales encontrada, es levemente inferior a las expresadas por Steven et al, sólo 4 pacientes se presentaron con más de una lesión intracraneal. Si bien el número y la localización de las MTS hacen de guías para la determinación de un tratamiento adecuado, especialmente en la decisión de resección quirúrgica, actualmente no hay acuerdo en un número determinado de MTS para decidir la conducta adecuada<sup>1,2,4,5</sup>. No se han encontrado casos de MTS solitarias a diferencia de los reportes de adultos, en todos los casos se ha sabido el origen del tumor primario. Con respecto a la localización de las MTS a nivel cerebral, encontramos similitud con la bibliografía consultada (71% hemisféricas y de ellas 47% parietal, 20% frontal, 27% occipital y 7% temporal), ya que las MTS se localizan más frecuentemente en la interfase sustancia gris-sustancia blanca, distalmente a las arterias terminales, donde las estreches de la vasculatura a ese nivel y el flujo enlentecido, hacen mas propenso el depósito de microembolias tumorales.

Diez pacientes presentaron compromiso de otros órganos al momento de la cirugía de las MTS cerebrales; esto es de suma importancia y debe valorarse al momento de la toma de una decisión terapéutica como lo expresa Allen et al<sup>2,4</sup>, ya que al tenerse control regional sobre las MTS intracraneales, la supervivencia se vuelve dependiente de la enfermedad sistémica.

Tampoco hemos encontrado diferencias en los porcentajes con respecto a la clínica de presentación de las MTS intracraneales, siendo los síntomas de la HTEC, déficit motor y convulsiones lo más representativo. La presentación de síntomas clínicos es causada por el daño hecho al tejido vital adyacente y es usualmente relacionada con el efecto de masa, directamente proporcional al tamaño y localización de la MTS. El edema pe-

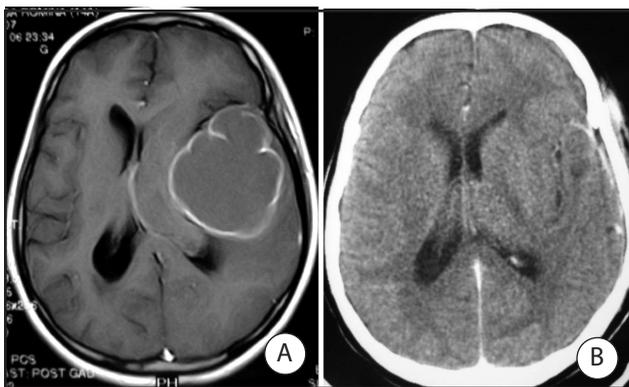


Fig. 2. Caso 2. MTS de ameloblastoma submaxilar. A. IRM: MTS de ameloblastoma. B. TAC postquirúrgica

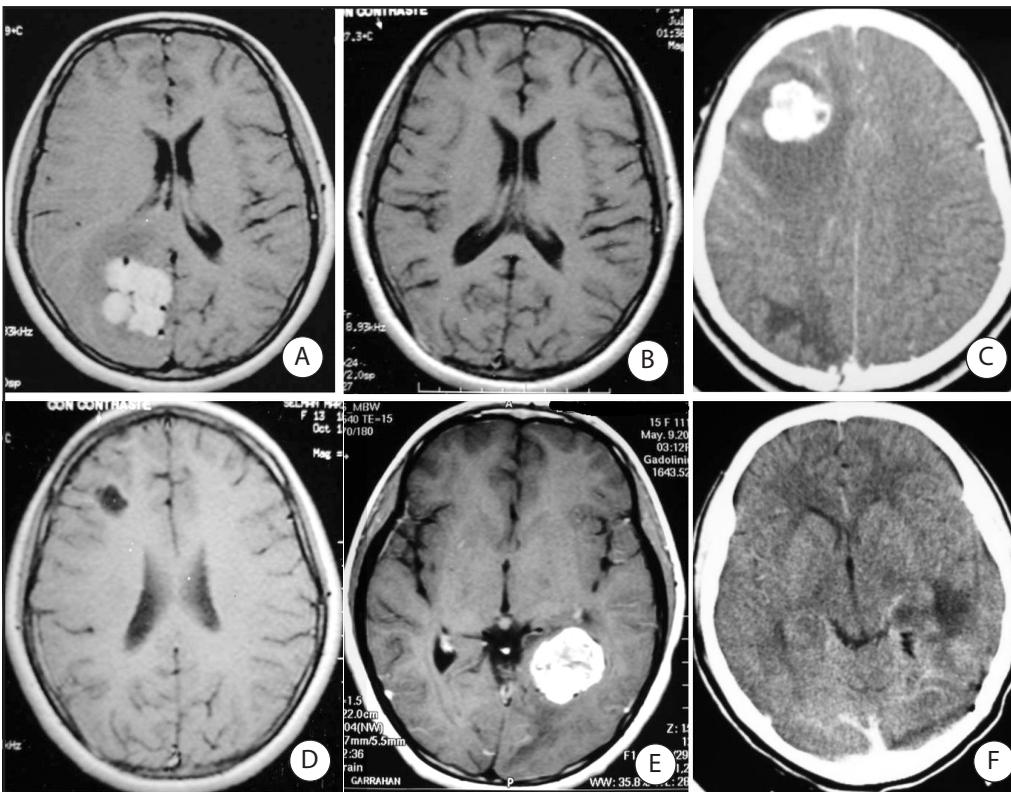


Fig. 3. Caso 3. MTS múltiples de paraganglioma hipofaríngeo. A. IRM con gadolinio: MTS parietooccipital derecha. B. IRM postquirúrgica. C. TAC: MTS frontal derecha. D. IRM postquirúrgica. E. IRM con gadolinio: MTS tempoccipital izquierda. F. TAC postquirúrgica.

ritumoral presente y la hidrocefalia causada por el bloqueo del LCR no son infrecuentes y pueden generar crisis convulsivas.

Se ha decidido realizar cirugía de las MTS intracraneales en todos los casos analizados, lográndose una resección completa de las lesiones en 9 pacientes. Es importante reconocer que no todos los pacientes se beneficiarán de la remoción quirúrgica de las MTS y que un grupo de factores deben ser tenidos en cuenta a la hora de desarrollar un plan terapéutico. El Radiation Oncology Group ha propuesto un sistema de clasificación para la selección de los pacientes adultos para tratamiento quirúrgico, el cual toma en cuenta la escala de Karnofsky, la edad del paciente y el status y extensión de la enfermedad extracraneal<sup>4</sup>. La cirugía sigue siendo un método de elección preferido como se expresa en la literatura consultada, ya que resuelve en un mismo tiempo el diagnóstico y el tratamiento, es decir, confirma el diagnóstico histopatológico y alivia los síntomas rápidamente, al resolver el efecto de masa y el edema cerebral. El objetivo de la cirugía es conseguir la resección total de las lesiones cerebrales, aprovechando que la mayoría de las MTS cerebrales poseen una cápsula, que facilita la separación microquirúrgica del tejido cerebral normal<sup>4,5</sup>.

Cinco pacientes realizaron tratamiento oncológico postcirugía de MTS con RXT, QMT o combinados. A pesar de los grandes adelantos tecnológicos de los últimos años, la RXT sigue siendo un pilar importante en el tratamiento de las MTS intracraneales, con una respuesta al tratamiento entre el 50% y 75%. Si bien el papel de la QMT en adultos no está bien definido, y que usualmente se la usa como terapia de salvataje, ésta puede ser considerada para ser usada en pacientes determinados con diagnóstico temprano de MTS intracraneales<sup>1</sup>. Esto último, no puede ser traspolado a la población pediátrica, ya que en ella existen diferentes y muy distintos tipos histológicos de tumores con diferentes sensibilidades a la RXT y QMT, por tanto la decisión del tratamiento oncológico quedará en relación directa con la histología tumoral. Asimismo la historia del tratamiento del tumor primario debe ser tenida en cuenta porque la respuesta del tumor primario predice la respuesta al tratamiento de las MTS cerebrales<sup>1</sup>.

Hemos observado en nuestra serie una gran variabilidad en los tipos histológicos de las MTS intracraneales, lo cual difiere sustancialmente de las series publicadas en adultos. Asumimos esto como debido a los diferentes tipos histológicos de cáncer que afectan a la edad pediátrica. Como referimos anteriormente, la histología tumoral es importante en la estadificación preoperatoria, ya que las diferentes histologías tienen diferentes sensibilidades a la RXT y QMT<sup>3,4,6</sup>.

A medida que el tratamiento de los pacientes con MTS intracraneales mejora, la progresión sistémica de la enfermedad ha suplantado la progresión neurológica como la primera causa de muerte. La sobrevida de un paciente con MTS intracraneales está directamente relacionada con la posibilidad terapéutica. En nuestra serie la mortalidad alcanzó el 50%, con un seguimiento de 23 meses<sup>1</sup>.

## CONCLUSIÓN

Del análisis de esta serie podemos concluir que el porcentaje de incidencia de MTS cerebrales en pediatría es muy inferior al publicado en adultos. Asimismo, la localización del tumor primario como la histología de las MTS son disímiles respecto a los adultos, debido a que padecen de tipos diferentes de tumores. En el tratamiento de las MTS intracraneales, el neurocirujano debe diseñar un esquema de trabajo que será individualizado

para cada paciente. Consideramos la cirugía como una buena opción terapéutica dentro del abordaje multimodal para las MTS intracraneales, siempre que sea posible. Queda en claro la necesidad de estudios controlados en la población pediátrica, a fin de poder comprender el curso de esta enfermedad y lograr estrategias óptimas para su tratamiento.

## Bibliografía

1. Ewend M, Elbabaa S, Carey LA. Current treatment paradigms for the management of patients with brain metastases. *Neurosurgery* 2005; 57: S4-66-S4-77.
2. Brem S, Panatier JG. An era of rapid advancement: diagnosis and treatment of metastatic brain cancer. *Neurosurgery* 2005; 57: S4-5-S4-9.
3. Sikorski CW, Pytel P, Rubin CM, Yamini B. Intracranial spinal Wilm's tumor metastasis: case report. *Neurosurgery* 2006; 59: 942-3.
4. Sills A. Current treatment approaches to surgery for brain metastases. *Neurosurgery* 2005; 57: S4-24-S4-32.
5. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, Shiu A, Hassenbusch SJ, Ming Shi W, Sawaya R. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg* 1996; 84: 748-54.
6. Dobarro JC, Jalón P, Ajler P, Coll P, Yampolsky C. Metástasis cervical de feocromocitoma. Presentación de un caso. *Rev Argent Neuroc* 2005; 19: 172-4.