

# Osteosarcoma y metástasis cerebral

M.<sup>ª</sup>E. Mateos González<sup>a</sup>, E. López-Laso<sup>b</sup>, C. Garrido Colino<sup>a</sup>, M.<sup>ª</sup>J. Torres Valdivieso<sup>a</sup>, J. López Pérez<sup>a</sup> y R. Simón de las Heras<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Hematología-Oncología Pediátrica y <sup>b</sup>Unidad de Neurología Infantil. Departamento de Pediatría. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 462-465)

La introducción del tratamiento multimodal ha supuesto una prolongación de la supervivencia, tanto de los pacientes con osteosarcoma globalmente como del subgrupo con tumores más agresivos, lo cual se ha asociado a un cambio en los patrones de metástasis. Tradicionalmente, las metástasis cerebrales constituían una rareza, aunque en los últimos años se ha observado un incremento en su incidencia.

Se describen dos niñas con osteosarcoma osteoblástico de fémur cuya respuesta a la quimioterapia preoperatoria había sido escasa. Ambas presentaron metástasis cerebrales a la vez o tras el desarrollo de metástasis pulmonares. Clínicamente se manifestaron con síntomas de hipertensión intracraneal en una paciente; con una crisis parcial compleja en el otro caso.

Consideramos que los pacientes con metástasis al diagnóstico, los que recidiven durante el primer año del diagnóstico y aquellos con una respuesta histológica escasa a la quimioterapia prequirúrgica deben ser examinados de forma periódica clínica y radiológicamente para descartar afectación cerebral.

## Palabras clave:

*Osteosarcoma. Osteosarcoma osteoblástico. Osteosarcoma metastásico. Metástasis cerebrales. Oncología pediátrica.*

## OSTEOSARCOMA AND BRAIN METASTASIS

### Introduction

Since the advent of multimodal therapy, survival among patients with osteosarcoma in general and among those with aggressive tumors has improved. Consequently, the pattern of relapse is also changing. Brain metastasis is considered to be a rare event in osteosarcoma, although recent reports suggest that the incidence of this complication may be increasing.

### Case report

We report two girls with osteoblastic osteosarcoma of the femur with poor response to preoperative chemother-

apy. Both patients developed brain metastasis concurrent with or after the development of lung metastasis. Clinical manifestations of brain metastasis were symptoms of intracranial hypertension in one patient, and a complex partial seizure in the other.

### Discussion

We advocate periodic neurologic examination and neuroradiologic screening for the early detection of brain involvement in patients whose disease recurs within 1 year of diagnosis, in those with metastasis at diagnosis and in those with a poor histologic response to preoperative chemotherapy.

### Key words:

*Osteosarcoma. Osteoblastic osteosarcoma. Metastatic osteosarcoma. Brain metastasis. Pediatric oncology.*

## INTRODUCCIÓN

La historia natural del osteosarcoma metastásico se ha modificado tras la introducción de la poliquimioterapia en los protocolos terapéuticos<sup>1-3</sup>.

El desarrollo de metástasis cerebrales clásicamente constituía un hecho excepcional, no superando su incidencia el 3%<sup>4,5</sup>. Sin embargo, en la actualidad hasta el 13% de los pacientes diagnosticados de osteosarcoma desarrollan metástasis en esta localización<sup>1,6</sup>.

El incremento de la incidencia de metástasis cerebrales observado puede atribuirse, además de al aumento de la supervivencia por la introducción de la quimioterapia<sup>1,6,7</sup>, a la limitada efectividad de estos fármacos en el sistema nervioso central (SNC) debido a la barrera hematoencefálica y a la mayor sensibilidad de las técnicas de imagen actuales para detectar lesiones que antes no podían detectarse<sup>8</sup>.

Las metástasis cerebrales generalmente se desarrollan a la vez o tras las metástasis pulmonares, y se consideran un acontecimiento preterminal<sup>9,10</sup>.

A continuación se describen 2 niñas con osteosarcoma metastásico pulmonar que presentaron metástasis en el

**Correspondencia:** Dra. M.<sup>ª</sup>E. Mateos González.  
C.S. Abrantes. Avda. de Abrantes, 55-57. 28025 Madrid.  
Correo electrónico: med020053@saludalia.com

Recibido en septiembre de 2001.

Aceptado para su publicación en enero de 2002.

SNC y se repasa la casuística de la Unidad de Hematología-Oncología Pediátrica del Hospital 12 de Octubre de Madrid.

## OBSERVACIONES CLÍNICAS

### Caso 1

Niña de 12 años diagnosticada de sarcoma osteogénico de la metáfisis distal del fémur izquierdo con estudio de extensión negativo. Recibió tratamiento quimioterápico prequirúrgico según el protocolo T-10 modificado del Children's Cancer Group (CCG) que incluyó metotrexato en altas dosis, vincristina, bleomicina, ciclofosfamida y dactinomicina, seguido de resección tumoral amplia y completó la quimioterapia posquirúrgica con cisplatino, adriamicina, bleomicina, ciclofosfamida y dactinomicina. El estudio anatomopatológico de la pieza resecada demostró osteosarcoma osteoblástico con necrosis tumoral del 65% y bordes de resección libres de enfermedad. A los 4 años del diagnóstico, se evidenció en un control radiológico un nódulo en el lóbulo inferior del pulmón izquierdo, sospechoso de metástasis, por lo que precisó una lobectomía. El estudio anatomopatológico confirmó metástasis de sarcoma osteogénico muy indiferenciado. Se descartó recurrencia local del tumor. Se le administraron 4 ciclos de quimioterapia (carboplatino, ifosfamida y etopósido), con buena respuesta. Un año después, ingresó por cefalea frontal, vómitos y somnolencia de 48 h de evolución. La exploración neurológica objetivó papiledema bilateral y reflejo cutáneo plantar extensor izquierdo. La tomografía computarizada (TC) craneal mostró una voluminosa lesión expansiva frontobasal derecha con áreas de sangrado en su interior, compatible con metástasis cerebral (fig. 1). Se realizó extirpación macroscópicamente completa de la masa, confirmándose mediante estudio histopatológico la metástasis de osteosarcoma. Se estableció tratamiento paliativo, con difenilhidantoína y dexametasona, consensuado con los padres. A las 3 semanas, ingresó nuevamente por dolor y distensión abdominal. Una ecografía abdominal objetivó una masa pélvica dependiente del ovario izquierdo y ascitis compatible con metástasis, que se confirmó en el estudio anatomopatológico tras extirparse la masa y el ovario izquierdo. Los padres decidieron continuar únicamente con tratamiento paliativo. La niña falleció 6 meses después.

### Caso 2

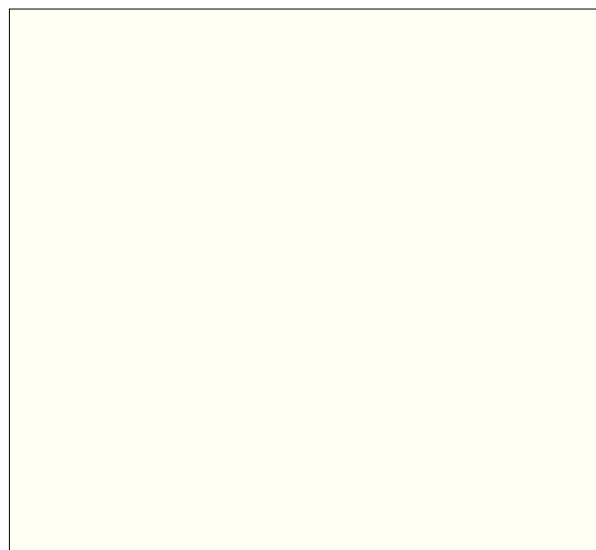
Niña de 6 años diagnosticada de osteosarcoma osteoblástico que abarcaba la diáfisis y la metáfisis del fémur izquierdo. En el estudio de extensión, se evidenciaron mediante TC torácica numerosas lesiones nodulares en ambos campos pulmonares, compatibles con metástasis. Tras completar el tratamiento quimioterápico prequirúrgico siguiendo el protocolo de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEOP-95), que incluye ifosfamida,

adriamicina, metotrexato y cisplatino, se procedió a la desarticulación del miembro afectado; y 10 días después, a la resección de los segmentos pulmonares derechos infiltrados. El estudio anatomopatológico de la pieza desarticulada confirmó un osteosarcoma osteoblástico que infiltraba la cortical y las partes blandas, con necrosis del 20% y metástasis salteadas (*skip lesions*). El estudio anatomopatológico de los segmentos pulmonares resecados confirmó metástasis de osteosarcoma. A los 15 días de la desarticulación, la paciente presentó crisis parciales simples motoras del muñón y, al día siguiente, una crisis parcial compleja. La exploración neurológica fue normal. Se realizó una TC craneal que objetivó una lesión frontal de 4 cm y otra parasagital frontal de 2 cm con intensa captación de contraste y edema perilesional, ambas en el hemisferio derecho, compatibles con metástasis cerebrales (figs. 2A y B y 3). De acuerdo con los padres, se instauró tratamiento paliativo con difenilhidantoína y dexametasona, y la niña falleció 1 mes después.

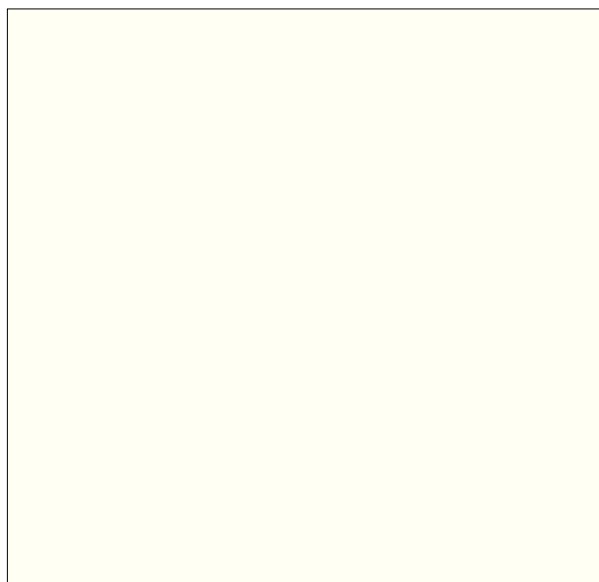
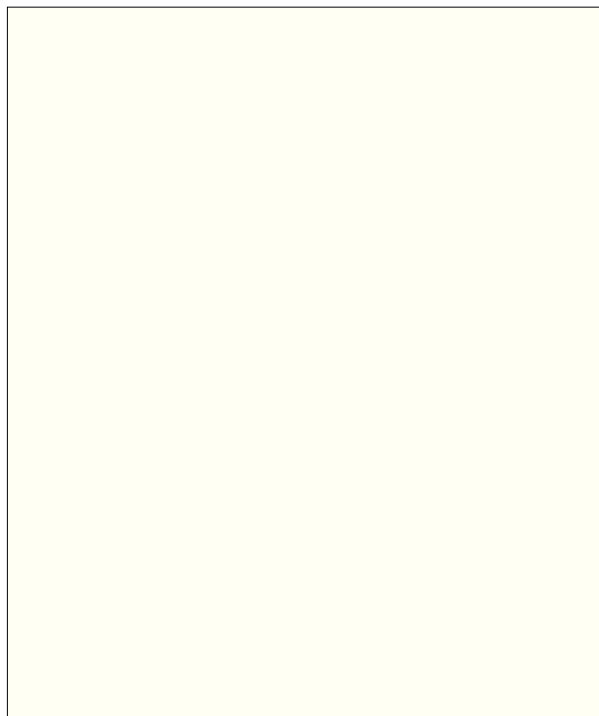
## DISCUSIÓN

El osteosarcoma es el tumor óseo primitivo más frecuente en la infancia y adolescencia. Constituye la sexta neoplasia más frecuente en niños, y la tercera en adolescentes y adultos jóvenes<sup>11</sup>.

Clásicamente la distribución de las recidivas ha sido la siguiente: el 95% de las recaídas del osteosarcoma se localizaban en el pulmón, entre el 15 y el 30% en otros huesos, en menor proporción en el corazón y vísceras abdominales, y rara vez aparecían en el cerebro, con un tiempo medio desde la amputación a la recaída de 6 a 8 meses<sup>4</sup>.

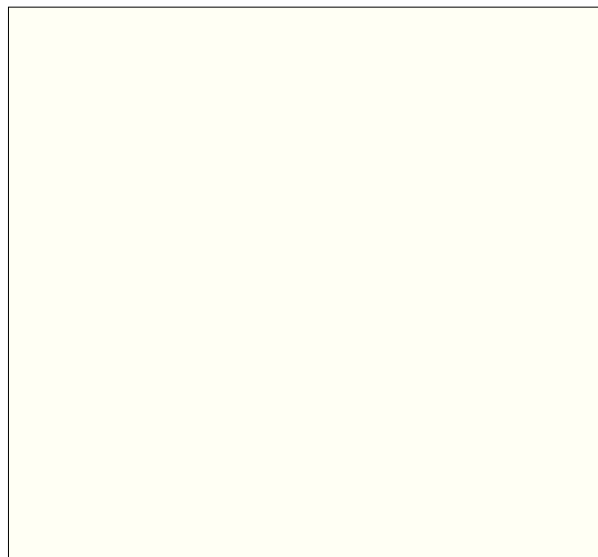


**Figura 1.** Caso clínico 1. Corte axial de imagen de TC con contraste. Se observa lesión expansiva frontal derecha con signos de sangrado, edema perilesional y desplazamiento de la línea media.



**Figura 2.** Caso clínico 2. Imágenes de TC sin contraste (A) y con contraste (B). Cortes axiales. Se observa lesión frontal que capta intensamente contraste, con moderado efecto masa y edema perilesional.

La extirpación quirúrgica radical del tumor ha sido el único tratamiento hasta la primera mitad de la década de 1970<sup>11</sup>. Sin embargo, más del 80% de los pacientes que al diagnóstico no presentaban metástasis desarrollaban recurrencias tumorales, falleciendo de su enfermedad en los 5 años siguientes, lo cual demostraba la existencia de enfermedad metastásica no detectable en el momento del



**Figura 3.** Caso clínico 2. Corte axial de imagen de TC con contraste. Se observa lesión parasagital frontal derecha con moderado efecto masa, edema perilesional y necrosis en su interior.

diagnóstico<sup>5</sup>. En 1974, 2 grupos de investigadores comunicaron que la poliquimioterapia adyuvante tras la intervención quirúrgica se asociaba a una disminución en la incidencia de metástasis pulmonares y a una prolongación del tiempo de supervivencia libre de enfermedad<sup>12,13</sup>. Los buenos resultados llevaron a Rosen et al<sup>2</sup>, a principios de la década de 1980, a asociar además poliquimioterapia preoperatoria para el tratamiento de estos tumores. Los protocolos que incluyen poliquimioterapia preoperatoria y postoperatoria han logrado tasas de supervivencia entre el 50 y el 80% a largo plazo<sup>2,3,14-16</sup>.

La existencia de metástasis al diagnóstico sigue comportando una tasa de supervivencia muy baja y constituye el factor aislado con valor pronóstico más importante<sup>11</sup>. La supervivencia de los pacientes con metástasis en el momento del diagnóstico, al igual que la de los pacientes que presentan metástasis en el curso de la evolución de la enfermedad, es escasa, siendo a largo plazo inferior al 20%<sup>17</sup>. Otro factor pronóstico importante es la respuesta histológica a la quimioterapia preoperatoria estudiada sobre la pieza quirúrgica del tumor. Los pacientes con más del 90% de necrosis tumoral presentan un excelente pronóstico con una supervivencia a largo plazo cercana al 90%<sup>17</sup>.

Es posible que el impacto favorable de una terapia más efectiva en los tumores biológicamente agresivos haya creado una mayor población en riesgo para desarrollar metástasis cerebrales<sup>1,6,7</sup>. Las metástasis cerebrales se desarrollan con mayor frecuencia entre pacientes cuya primera recurrencia se produjo en el primer año del diagnóstico o que ya tenían metástasis en el momento de establecerse el diagnóstico, frente a aquellos con interva-

los libres de progresión más prolongados. Por lo tanto, los pacientes que presentan recurrencia durante el tratamiento o poco después tienen mayor riesgo de desarrollar esta complicación<sup>10</sup>. La forma de diseminación de las células primitivas es bien por vía hematogena tras pasar por los pulmones o bien por vía venosa paravertebral. La primera hipótesis es la más aceptada<sup>6</sup>.

Los síntomas más frecuentes de presentación de las metástasis cerebrales son el estado de mal epiléptico y el deterioro mental progresivo, aunque en ocasiones el paciente está completamente asintomático<sup>6,10</sup>.

La duración de la remisión tras desarrollar metástasis cerebrales es corta. En la mayoría de los pacientes no supera los 12 meses; no obstante, se han publicado algunos casos en que se han alcanzado supervivencias prolongadas<sup>9,10,15,18</sup>.

Entre 1983 y 2001 se han atendido 26 niños con osteosarcoma en nuestra Unidad. La supervivencia libre de enfermedad tras un período de seguimiento medio de 116 meses es del 42% (11/26). El 93% (14/15) de los niños que han fallecido ha sido como consecuencia directa de la progresión de la enfermedad, con afectación pulmonar en todos ellos. La supervivencia media fue de 2 años en este grupo de pacientes. Sólo una paciente, descrita en el caso clínico 2, presentaba enfermedad metastásica al diagnóstico. En este período de 19 años, las 2 pacientes expuestas, han presentado metástasis cerebrales (7,7%). Ambos casos se han observado en los últimos 4 años, en pacientes que mostraron una respuesta histológica a la quimioterapia preoperatoria pobre y su supervivencia no ha superado los 6 meses tras diagnosticarse la metástasis cerebral.

Consideramos que los pacientes con osteosarcoma que tienen metástasis de cualquier localización en el momento del diagnóstico, que muestren recurrencias antes de 12 meses tras el diagnóstico<sup>10</sup> o cuya respuesta histológica a la quimioterapia preoperatoria sea pobre, lo cual apuntaría a una enfermedad agresiva, deberían ser sometidos a un estrecho seguimiento clínico y neurorradiológico por la posibilidad de que desarrollen metástasis cerebral. Aquellos pacientes en los que se manifiesten síntomas neurológicos también deben ser sometidos a un estudio de neuroimagen.

Debido a su elevada sensibilidad, disponibilidad y relativo bajo precio, la TC es la modalidad de imagen de elección para la detección precoz de las metástasis cerebrales. La detección precoz permitiría que más pacientes pudieran beneficiarse de una resección completa asociando o no radioterapia posterior que prolongara la supervivencia libre de enfermedad<sup>9,15,16,19</sup>. También se ha demostrado el valor terapéutico de la ifosfamida en casos seleccionados<sup>10,20</sup>. Incluso algunos autores abogan por la radioterapia cerebral profiláctica en presencia de metástasis pulmonares sin lesión cerebral visible o detectable<sup>9,21</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Giuliano AE, Feig S, Eilber FR. Changing metastatic patterns of osteosarcoma. *Cancer* 1984; 54: 2160-2164.
- Rosen G, Caparros B, Huvos AG, Kosloff C, Nirenberg A, Caccavo A et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: Selection of postoperative adjuvant for chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 1982; 49: 1221-1230.
- Goorin AM, Anderssen JW. Experience with multiagent chemotherapy for osteosarcoma: Improved outcome. *Clin Orthop* 1991; 270: 22-28.
- Jeffrey GM, Price CHG, Sissons HA. The metastatic patterns of osteosarcoma. *Br J Cancer* 1975; 32: 87-107.
- Friedman MA, Carter SK. The therapy of osteogenic sarcoma: Current status and thoughts for the future. *J Surg Oncol* 1972; 4: 482-510.
- Baram TZ, Van Tassel P, Jaffe NA. Brain metastases in osteosarcoma: Incidence, clinical and neuroradiological findings and management options. *J Neurooncol* 1988; 6: 47-52.
- Pratt CB, Douglass EC, Etcubanas EL, Goren MP, Green AA, Hayes FA et al. Ifosfamide in pediatric solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24: 24-27.
- Espana P, Chang P, Wiernik PH. Increasing incidence of brain metastases in sarcoma patients. *Cancer* 1980; 45: 377-380.
- Wexler LH, DeLaney TF, Saris S, Horowitz ME. Long-term survival after central nervous system relapse in a patient with osteosarcoma. *Cancer* 1993; 72: 1203-1208.
- Marina NM, Pratt CB, Shema SJ, Brooks T, Rao B, Meyer WH. Brain metastases in osteosarcoma. Report of a long-term survivor and review of the St. Jude Children's Research Hospital Experience. *Cancer* 1993; 71: 3656-3660.
- Link MP, Eilber F. Osteosarcoma. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*, 3ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 889-920.
- Jaffe N, Frei E, Traggis D, Bishop Y. Adjuvant methotrexate and citrovorum-factor treatment of osteogenic sarcoma. *N Engl J Med* 1974; 291: 994-997.
- Cortes EP, Holland JF, Wang JJ, Sinks LF, Blom J, Senn H et al. Amputation and adriamycin in primary osteosarcoma. *N Engl J Med* 1974; 291: 998-1000.
- Meyers PA, Heller G, Healey J, Huvos A, Lane J, Marcove R et al. Chemotherapy for non metastatic osteogenic sarcoma: The Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol* 1992; 19: 5-15.
- Niedeggen A, Weis J, Mertens R, Rother J, Brocheler J. Unusually long survival time after resection and irradiation of a brain metastasis from osteosarcoma. *Neurosurg Rev* 1990; 13: 247-252.
- Deutsch M, Albo V, Wollman MR. Radiotherapy for cerebral metastases in children. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1982; 8: 1441-1446.
- Davis A, Bell R, Goodwin P. Prognostic factors in osteosarcoma: A critical review. *J Clin Oncol* 1994; 12: 423-431.
- Moussa R, Hage P, Chahine G, Mohasseb G, Okais N. Métastase cérébrale révélatrice d'un ostéosarcome. A propos d'un cas. *Neurochirurgie* 1997; 43: 330-333.
- Bindal R, Sawaya R, Leavens M, Taylor S, Guinee V. Sarcoma metastatic to the brain: Results of surgical treatment. *Neuro Surg* 1994; 35: 185-191.
- Geutet JC, Brunat-Mentigny G, Demaille MC. Ifosfamide and etoposide in childhood osteosarcoma. Phase II study of the FSOP. *Eur J Cancer* 1997; 33: 232-237.
- Kramer E, Lewis D, Raney B, Womer R, Packer R. Neurologic complications in children with soft tissue and osseous sarcoma. *Cancer* 1989; 64: 2600-2603.