



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CURSO DE ESPECIALIDAD EN RADIOONCOLOGÍA**

**REIRRADIACIÓN CRANEAL (RADIOTERAPIA HOLOCRAEAL,
RADIACIÓN FOCALIZADA Y RADIOCIRUGÍA
ESTEREOTÁCTICA) PARA EL CONTROL DE METÁSTASIS
CEREBRALES RECURRENTES POR TUMORES SÓLIDOS:
EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

TESIS

Que para obtener el título de
Especialista en Radiooncología

P R E S E N T A

Dr. Salvador Gutiérrez Torres

Médico Residente del Quinto Año de la Especialidad en
Radiooncología, Instituto Nacional de Cancerología

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Federico Maldonado Magos

CO - ASESORES

Dr. Óscar Gerardo Arrieta Rodríguez
Dra. Jenny Georgina Turcott Chaparro



CIUDAD DE MÉXICO, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A mis padres... Miriam y Armando, a mis hermanos... Moty y Chato:
Gracias por ser la mayor muestra de apoyo e inspiración permanente para alcanzar mis
sueños.

Dr. Maldonado, Dr. Arrieta, Dra. Turcott:
Gracias por su apoyo incansable para este proyecto.

A todos mis maestros en este camino:
Gracias por enseñarme algo más que sólo Radiooncología.

TEJA:
Gracias por hacerme creer en mí y en cuanto puedo lograr.

#MIQT:
Gracias por estar... SIEMPRE.

A todos los pacientes:
Llevo muchos de sus nombres en mi memoria. Gracias por también ser mis maestros.

Amigos y Compañeros INCAN:
¡Qué gusto coincidir en esta travesía!

A Dios:
Que sin su infinita bondad y amor no habría puesto en mi camino a todas estas personas
especiales que me han ayudado a ser quien soy y lograr todo cuanto me he propuesto...
Aún hay mucho por hacer y aprender...

RESUMEN:

Título: Reirradiación craneal (radioterapia holocraneal, radiación focalizada y radiocirugía estereotáctica) para el control de metástasis cerebrales recurrentes por tumores sólidos: experiencia de 5 años en el Instituto Nacional de Cancerología.

Introducción: Dados los diversos avances en el manejo de neoplasias malignas, la supervivencia global de los pacientes es más larga, lo que conlleva a mayores tasas de recurrencia de la enfermedad a sistema nervioso central. La mayoría de los estudios comparando modalidades terapéuticas para el manejo de metástasis cerebrales se enfocan en pacientes recién diagnosticados; sin embargo, no existe un consenso sobre qué decisión debe tomarse en el contexto de metástasis previamente tratadas, ni el beneficio que pueden brindar las distintas opciones de tratamiento. El objetivo de este trabajo es determinar el beneficio clínico y las variables que determinan la supervivencia en pacientes llevados a reirradiación craneal para el control de metástasis cerebrales.

Metodología: De forma retrospectiva se analizaron los datos contenidos en los expedientes electrónicos de pacientes del Instituto Nacional de Cancerología llevados a reirradiación craneal, tratados en un periodo comprendido entre 2015 y 2019. Se recolectaron los valores para cada una de las variables, para establecer la relación que tenían con la supervivencia global y supervivencia libre de progresión intracraneal.

Resultados: La media de edad al diagnóstico de metástasis cerebrales de los pacientes incluidos fue de 51.4 años (desviación estándar [DE] \pm 12.9 años), predominantemente del sexo femenino (75.4%). Las neoplasias representativas fueron cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de mama (43.9% cada uno). La mediana de supervivencia global luego de la reirradiación fue de 14.6 meses (IC 95% 8.2 – 20.9). En el análisis univariado se encontró un mayor beneficio en términos de supervivencia global, entre los pacientes con edad \leq 50 años, con tamaños de lesión \leq 20 mm, tiempo entre tratamientos con radiación \geq 12 meses y ausencia de síntomas neurológicos posterior a la reirradiación. Luego del análisis

multivariado, únicamente el tamaño de la lesión previo a la reirradiación (HR 2.8, IC 95% 1.1 – 7.1, $p= 0.023$) y la presencia de síntomas por metástasis posterior a la reirradiación (HR 2.5, IC 95% 1.1 – 5.9, $p= 0.030$) fueron factores independientes asociados a supervivencia global. Con las variables especificadas se diseñaron modelos de riesgo para determinar la supervivencia en estos pacientes.

Conclusiones: Este es el primer estudio realizado en población mexicana que analiza pacientes llevados a reirradiación craneal con diversas técnicas y que establece el beneficio en términos de supervivencia global, para casos seleccionados.

Ante el panorama de metástasis cerebrales recurrentes, se debe de individualizar el contexto de cada uno de los pacientes para definir en quienes se debe de optar por la reirradiación como modalidad terapéutica para el control de la enfermedad en sistema nervioso central.

INTRODUCCIÓN:

La incidencia exacta de metástasis cerebrales se desconoce, desarrollándose en alrededor del 30% de los pacientes con tumores sólidos, siendo más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón, mama y melanoma, englobando el 67-80% de los casos ¹.

Los diversos avances en el manejo con terapia sistémica mejoran la supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica, lo que conlleva a mayores tasas de recurrencia ya que los pacientes viven más tiempo con su enfermedad.

En la mayoría de los estudios que comparan diferentes modalidades para el tratamiento de metástasis cerebrales se han enfocado en pacientes recién diagnosticados; sin embargo, para aquellos que cuentan con una supervivencia lo suficientemente larga para experimentar recurrencia y/o progresión de metástasis cerebrales previamente tratadas, no existe consenso ante el amplio espectro de opciones terapéuticas que incluyen radiocirugía estereotáctica (SRS), radioterapia holocraneal o focalizada conformal, cirugía, terapia sistémica, o mejor soporte médico ⁷.

La decisión de un tratamiento en el contexto de metástasis cerebrales recurrentes o progresivas se fundamenta en diferentes factores, incluyendo el número y tamaño de las lesiones, extensión de la enfermedad extracraneal, estado funcional y expectativa de vida del paciente ².

A pesar de que la reirradiación craneal ya ha sido valorada en otros estudios como opción para estos pacientes ^{3, 5, 6, 8, 11}, no se encuentran bien definidas las variables que predicen la respuesta al tratamiento y con ello establecer el beneficio de repetir un ciclo de radiación craneal para el control de metástasis cerebrales recurrentes.

El objetivo primario de este estudio es determinar la respuesta clínica, así como características clínicas y patológicas que influyen en la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de recurrencia y/o progresión de metástasis cerebrales, tratados con reirradiación a cráneo, en el Instituto Nacional de Cancerología, en un periodo comprendido entre 2015 y 2019.

METODOLOGÍA:

Diseño del estudio:

El diseño del presente estudio fue una cohorte retrospectiva, aprobado por el Comité de ética e Investigación del Instituto Nacional de Cancerología de México registrado con el No. 2020/0025.

Población y muestra:

De forma retrospectiva se realizó revisión del expediente electrónico de pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, mayores de 18 años, con diagnóstico de tumores sólidos, corroborado por histopatología en el INCAN, que durante el curso de su enfermedad hayan sido diagnosticados con metástasis cerebrales, y fueron llevados a radioterapia como tratamiento de la enfermedad en sistema nervioso central y que posteriormente, por recurrencia / progresión de la enfermedad a nivel intracraneal hayan requerido de un segundo curso de radioterapia para el control de las metástasis, en un periodo comprendido entre 2015 y 2019.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron pacientes con metástasis en huesos del cráneo, enfermedad no medible en sistema nervioso central, que no contaran con reporte de estudios de imagen (Tomografía o Resonancia Magnética), y aquellos que no acudieron a las consultas de seguimiento al servicio de radioterapia, luego de recibir el tratamiento; también fueron eliminados todos aquellos expedientes con información incompleta o confusa.

Procedimientos:

Con el uso de los expedientes se obtuvieron: edad, sexo, localización e histología del primario, presencia de mutación (primarios pulmonares), inmunohistoquímica (primarios de mama), evaluación del estado funcional por Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y Karnofsky (KPS), escalas de pronóstico Graded Prognostic Assessment (GPA) y Recursive Partitioning Analysis (RPA), estado del

primario a la reirradiación y presencia de metástasis extracraneales; presencia de síntomas por metástasis (asintomáticos, cefalea, vértigo, déficit sensitivo, motor, visual o del habla, convulsiones), tamaño y número de las lesiones, tratamiento, dosis y fraccionamiento recibido, así como resolución de síntomas y respuesta por imagen, medidos al Tiempo 0 = Evaluación basal, Tiempo 1 = Primera Radiación a Cráneo y Tiempo 2 = Reirradiación, según correspondiera.

Definición de variables:

Edad: tiempo transcurrido de vida desde el nacimiento hasta diagnóstico de metástasis cerebrales.

Sexo: características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer.

Primario y Tipo Histológico: reporte histopatológico en el expediente clínico del paciente de acuerdo a la clasificación de Organización Mundial de la Salud.

Mutación (Primarios pulmonares): alteraciones genéticas que determinan el subtipo molecular del tumor primario.

Inmunohistoquímica (Primarios de mama): combinación de factores (receptores hormonales y para HER2), que se determinan por histopatología, para los tumores de mama.

Ki67: Factor de proliferación celular reportado en la histopatología del tumor primario.

SBR: (Scarf Bloom Richardson) medición del grado histológico en tumores de mama.

ECOG: (Eastern Cooperative Oncology Group) Escala del desempeño funcional de pacientes con cáncer.

KPS: (Escala de Karnofsky) Forma típica de medir la capacidad de realizar actividades cotidianas en pacientes con cáncer.

GPA: (Graded Prognostic Assessment) Índice pronóstico en pacientes con metástasis cerebrales.

RPA: (Recursive Partitioning Analysis) Índice pronóstico en pacientes con metástasis cerebrales.

Estado del primario: control de la enfermedad en el sitio del tumor primario.
Atributos: primario controlado, primario no controlado.

Metástasis Extracraneales: presencia de enfermedad metastásica en sitios distintos a sistema nervioso central. Atributos: presente o ausente.

Presencia de Síntomas por Metástasis: manifestación clínica de la enfermedad metastásica en sistema nervioso central. Atributos: asintomático, presentes.

Número de metástasis: número de lesiones reportadas por estudio de imagen a nivel craneal.

Tamaño de la lesión mayor: diámetro mayor de una lesión, reportado por estudio de imagen a nivel craneal.

Localización de lesiones: sitio de enfermedad a nivel craneal reportado por estudio de imagen. Atributos: supratentorial, infratentorial, ambas.

Tratamiento recibido: técnica de radioterapia usada para el control de metástasis cerebrales a nivel craneal. Atributos: holocráneo, radiocirugía estereotáctica (SRS), radiación focalizada.

Dosis recibida: dosis administrada por tratamiento, medida por unidad de dosis absorbida, Gray (Gy).

Número de Fracciones: número de sesiones de administradas en cada tratamiento con radiación.

Resolución de síntomas: manifestaciones clínicas neurológicas de la enfermedad metastásica en sistema nervioso central, luego del tratamiento con radiación.
Atributos: sin síntomas, resolución completa, resolución parcial.

Respuesta por imagen: efecto posterior al tratamiento con radiación, evidenciado por imagen, evaluado por criterios de RECIST. Atributos: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, progresión de la enfermedad.

Análisis estadístico:

Con fines descriptivos, las variables se categorizaron y se presentaron como proporciones. Las comparaciones entre la primera y segunda radiación se analizaron con Chi cuadrada o Prueba Exacta de Fisher. Para el análisis pareado se utilizó la prueba de Mc Nemar. La supervivencia libre de progresión para la primera y segunda radiación se tomó en cuenta a partir de recibir radioterapia a cráneo hasta el momento de presentarse progresión evidenciada por estudio de imagen. La supervivencia global se definió como el tiempo entre el inicio de la reirradiación a cráneo a la fecha de muerte o último seguimiento. Las variables significativas ($p < 0.05$) fueron incluidas en el análisis multivariado. La supervivencia global y la supervivencia libre de progresión se evaluaron con el método de Kaplan – Meier y log Rank, así como riesgos proporcionales de Cox. El análisis estadístico se realizó por medio de la herramienta IBM SPSS Statistics 23.

RESULTADOS:

Se identificaron 738 pacientes adultos (mayores de 18 años) con evidencia de metástasis cerebrales que recibieron su primer ciclo de radiación a cráneo entre 2015 – 2019.

Luego, se encontraron 57 pacientes a quienes se brindó un segundo curso de radioterapia por progresión de la enfermedad o nuevas metástasis en sistema nervioso central.

Características demográficas:

La media de edad de la población fue de 51.4 años (desviación estándar [DE] \pm 12.9 años), predominantemente del sexo femenino (75.4%), las neoplasias representativas fueron cáncer de pulmón de células no pequeñas, y mama (25 pacientes cada uno, 43.9%); los 7 pacientes restantes contaban con diagnóstico de Melanoma (2), Cáncer de Ovario seroso papilar (2), tumor germinal no seminomatoso (1), carcinosarcoma uterino (1), sarcoma alveolar (1). En el caso de los primarios de pulmón, todos fueron de histología adenocarcinoma, 58.3% contaban con mutación de EGFR (n=14), y 16.7% con mutación de ALK (n= 4) mientras que el 25% (n= 6) no contaban con ninguna mutación. De los primarios de mama, en su mayoría eran de histología ductal invasivo (n= 23), los 2 restantes lobulillar invasivo. 6 pacientes fueron Luminal A (24%), 7 pacientes Luminal B (28%), 6 con HER2+ (24%) y 6 triple negativo (24%); con un Ki67 mayor al 30% en 60% de los casos y SBR mayor a 7 en 21.1%.

Características al primer tratamiento con radioterapia y a la reirradiación:

Al momento del primer tratamiento con radioterapia a cráneo 42 pacientes (73.7%) contaban con un buen estado funcional (ECOG 0 – 1), y 15 (26.3%), con ECOG 2-3; a la reirradiación 31 pacientes (54.4%) mantuvieron un ECOG 0 – 1, mientras que 26 (45.6%) tenían ECOG de 2-3, siendo este cambio en un análisis pareado estadísticamente significativo ($p = 0.013$).

No existieron diferencias significativas entre el primer y segundo tratamiento con radiación a cráneo, en términos de KPS, GPA, RPA, control del primario ni en presencia de metástasis extracraneales.

Al momento del primer tratamiento con radioterapia 18 pacientes se encontraban asintomáticos, mientras que para el segundo ciclo de radioterapia a cráneo 14 se encontraban asintomáticos.

Los síntomas más frecuentemente manifestados por los pacientes previo al primer y segundo tratamiento, fueron cefalea (47.4 y 45.6%), vértigo (26.3 y 29.8%), y déficit motor (17.5 y 28.1%), respectivamente; se encontraron también en menor frecuencia, náusea, déficit visual, convulsiones, déficit sensitivo y en el habla.

En cuanto al número de metástasis el 73.6% de los pacientes se presentó con lesiones múltiples previo a la primera radiación y a la reirradiación. El tamaño de la lesión mayor al primer tratamiento fue de 20.7 mm \pm 11.0 mm y al segundo de 18.7 \pm 10.1. Al momento del primer tratamiento la localización más frecuente de las lesiones fue supratentorial en un 56.1%. A la reirradiación 42.1% de los pacientes presentaban lesiones supratentoriales, 15.8% infratentoriales, 42.1% ambas localizaciones.

Existió una diferencia estadísticamente significativa entre las técnicas de tratamiento, ya que durante el primer ciclo con radioterapia a cráneo, 50 pacientes (87.6%) fueron tratados con holocráneo, 5 (8.8%) con radiocirugía estereotáctica, y 2 (3.6%) con radiación focalizada; mientras que para el segundo ciclo, hubo una disminución del número de pacientes tratados con radioterapia holocraneal (n= 32, 56.2%), y un aumento en aquellos tratados con radioterapia conformal focalizada a la lesión (n= 20, 35.1%), p = 0.001.

De la misma forma, existió una diferencia significativa en cuanto a la dosis y fraccionamiento decidido para el primer y segundo tratamiento. Con una dosis media de 30 Gy para el primer tratamiento y 20 Gy para el segundo (p= 0.001). Para el número de fracciones, esquemas más largos predominaron durante el primer ciclo

con radioterapia y esquemas más hipofraccionados predominaron en la reirradiación ($p= 0.001$).

Entre los 57 pacientes que fueron llevado a reirradiación por progresión o aparición de nuevas metástasis,

De los 57 pacientes hubo 7 pacientes que, durante el transcurso de su enfermedad, fueron sometidos a una segunda reirradiación, en su mayoría ($n= 5$) tratados con radiación focalizada conformal, uno con técnica holocraneal y otro con radiocirugía estereotáctica, con dosis media de 23 Gy. Por progresión de la enfermedad a sistema nervioso central, 2 pacientes recibieron un cuarto curso de radioterapia a cráneo, uno de ellos tratado con holocráneo y otro con radiación focal, a dosis media de 25 Gy.

Respuesta Clínica:

De los 39 y 42 pacientes que previo al tratamiento con radioterapia (primera radiación y reirradiación respectivamente) presentaban síntomas en relación a metástasis, todos contaron con resolución de los síntomas parcial o completa. En la cita subsecuente en el departamento de radioterapia 1 mes luego del término del primer tratamiento, 31 (54.4%) presentaban resolución completa y 8 (14%) resolución parcial de los síntomas. A la reirradiación 24 (42.1%) tuvieron resolución completa de los síntomas neurológicos, y 18 (31.6%) respuesta parcial.

Se evaluó la existencia de probables factores relacionados con la respuesta clínica después de la reirradiación, categorizando entre resolución de síntomas completa y parcial. Únicamente la variable de edad mostró diferencia significativa ya que la mayoría de los pacientes ($n=18$) ≤ 50 años alcanzaron resolución completa de los síntomas, mientras que la mayoría de los pacientes por encima de 50 años lograron solo una resolución parcial, $p= 0.002$. Ni el estado funcional (ECOG, KPS), GPA, RPA, estado del primario, metástasis extracraneales, presencia de mutación (primarios de pulmón), inmunohistoquímica, Ki67 y SBR (primarios de mama), número y localización de metástasis, tratamiento, fraccionamiento o dosis de

radiación recibida fueron determinantes para la respuesta clínica luego de la reirradiación.

Respuesta por Imagen:

En cuanto a la respuesta por imagen (medida por resonancia magnética, realizada al menos 2 meses luego de concluido el tratamiento con radiación a cráneo), a la primera radiación se encontró respuesta completa en 4 de los casos (7%), parcial en 25 (43.9%), estable en 20 (35.1%) y progresión de la enfermedad en 8 pacientes (14%). En la evaluación de la respuesta después de la reirradiación a cráneo, ninguno de los pacientes alcanzó respuesta completa, se identificó enfermedad estable en la mayoría de los pacientes (n= 26, 45.6%), respuesta parcial en 14 (24.6%) y progresión de la enfermedad en 8 (14%); existió una tendencia a la significancia estadística (p= 0.052), con mayores tasas de respuesta completa y parcial en el primer tratamiento. En el caso de 9 pacientes no fue posible realizar estudio de imagen luego de la reirradiación por pérdida de seguimiento o defunción antes de realizarse evaluación de la respuesta.

Se realizó una comparación entre los pacientes con cáncer de pulmón, cáncer de mama y otros primarios para analizar la respuesta por imagen luego de la primera y segunda radiación a cráneo. Luego del primer tratamiento, se encontró mayor número de pacientes con respuesta completa y parcial 4 y 14 (16 y 56%, respectivamente) en los primarios de mama, mientras que en los primarios de pulmón ningún paciente alcanzó respuesta completa, 9 con respuesta parcial (36%), 13 con enfermedad estable (52%), con una p= 0.049. Así mismo, al medir respuesta global (respuesta completa + respuesta parcial), existió una mejoría entre las pacientes con cáncer de mama, con una p= 0.018. Se efectuó este mismo análisis para evaluar la respuesta luego del segundo tratamiento con radiación a cráneo, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con cáncer de pulmón, cáncer de mama u otros primarios. En ánimos de valorar si la respuesta por imagen a la primera radiación podría predecir la respuesta por imagen a la reirradiación se realizó un análisis pareado, sin significancia estadística (p= 0.477) para respuesta global (respuesta completa + respuesta parcial), y p= 0.212 para

control de la enfermedad (respuesta completa + respuesta parcial + enfermedad estable). [Tabla 1]

RESPUESTA POR IMAGEN	TODOS	CÁNCER DE PULMÓN	CÁNCER DE MAMA	OTROS	p
PRIMERA RADIACIÓN	n= 57	n= 25	n= 25	n= 7	
Completa	4 (7)	0 (0)	4 (16)	0 (0)	0.049
Parcial	25 (43.9)	9 (36)	14 (56)	2 (28.6)	
Enfermedad Estable	20 (35.1)	13 (52)	4 (16)	3 (42.9)	
Progresión	8 (14)	3 (12)	3 (12)	2 (28.6)	
Respuesta Global (Respuesta Completa + Parcial)	29 (50.9)	9 (36)	18 (72)	2 (28.6)	0.018
Control de la Enfermedad (Respuesta Completa + Parcial + Enfermedad Estable)	49 (86)	22 (88)	22 (88)	5 (71.4)	0.497
SEGUNDA RADIACIÓN	n= 48	n= 18	n= 24	n= 6	
Completa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.454
Parcial	14 (29.2)	7 (38.8)	6 (25)	1 (16.7)	
Enfermedad Estable	26 (54.2)	10 (55.6)	13 (54.2)	3 (50)	
Progresión	8 (16.7)	1 (5.6)	5 (20.8)	2 (33.3)	
Respuesta Global (Respuesta Completa + Parcial)	14 (29.2)	7 (38.9)	6 (25)	1 (16.7)	0.477
p*		0.999	0.007	0.999	
Control de la Enfermedad (Respuesta Completa + Parcial + Enfermedad Estable)	40 (83.3)	17 (94.4)	19 (79.2)	4 (66.7)	0.212
p*		0.999	0.625	0.999	

* "p"pareada primera y segunda RT

TABLA 1: Respuesta por imagen al primer tratamiento con radioterapia a cráneo y a la reirradiación.

No se encontraron factores adicionales entre las variables analizadas que predijeran la respuesta por imagen luego de la reirradiación a cráneo.

Recurrencia intracraneal:

La mediana de tiempo entre la primera y segunda radiación fue de 12 meses. La recurrencia de metástasis cerebrales luego de la reirradiación a los 12 meses fue del 29%, a los 24 meses del 48% y esta continúa hasta los 60 meses [Figura 1].

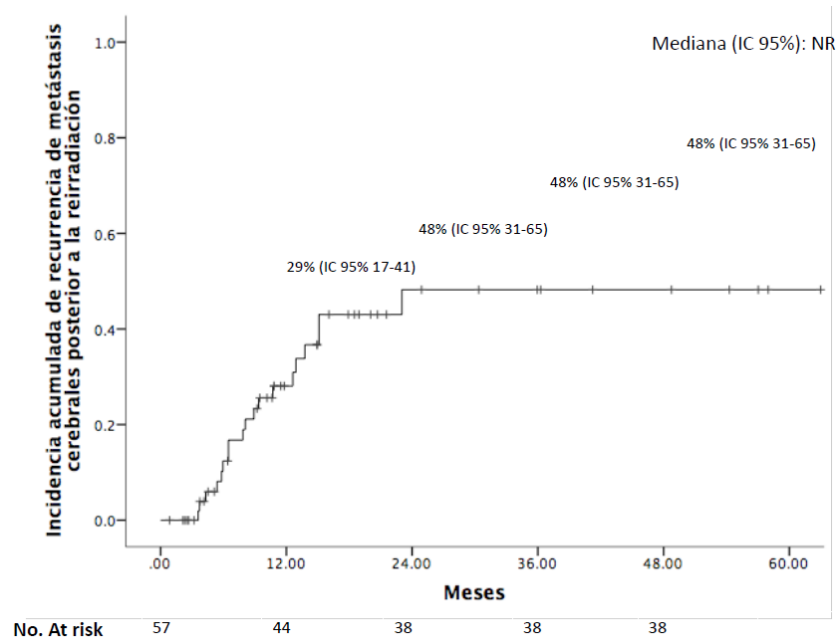


Figura 1: Incidencia acumulada de recurrencia de metástasis cerebrales posterior a la reirradiación

Luego de un primer y segundo tratamiento con radioterapia no se encontró que la edad, ECOG, KPS, GPA, RPA, control del primario, metástasis extracraneales, histología del primario, mutación (primarios de pulmón), presencia o ausencia de síntomas por metástasis, número o tamaño de la lesión mayor en milímetros, fueran factores relacionados a recurrencia de la enfermedad a nivel intracraneal, sólo se registró un mayor tiempo de recurrencia en aquellos con lesiones supratentoriales luego de reirradiación (15.1, IC 95% 12.9 – 17.2, $p= 0.010$).

Para las pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales, la presencia o ausencia de receptores de estrógenos y/o progesterona y expresión de HER2, ni el

SBR, tuvieron relación con recurrencia luego del primer y segundo tratamiento; pero, en las pacientes con tumores con Ki67 mayor al 30% se encontró menor tiempo de recurrencia intracraneal (8.3, IC 95% 7.6 – 10.8) luego de la primera radioterapia, que en aquellas con primarios con un Ki67 menor (12.5, IC 6.6 – 18.4, $p = 0.017$).

La técnica de tratamiento que recibieron los pacientes en su mayoría a la primera radiación y reirradiación fue holocraneal; sin embargo, la radiación focalizada conformal registró mayor mediana de supervivencia libre de recurrencia intracraneal en el primer ($p < 0.001$) y segundo tratamiento ($p = 0.0825$). Ni la dosis o el fraccionamiento recibido en la primera y segunda radiación fueron factores significativos asociados con recurrencia de la enfermedad, tampoco lo fue la resolución de síntomas.

La respuesta por imagen de la mayoría de los pacientes se concentró en respuesta parcial y enfermedad estable, registrando en ellas mayor mediana de supervivencia sin recurrencia / progresión, en comparación con progresión de la enfermedad, tanto en la primera ($p = 0.038$) y segunda radiación ($p = 0.200$) [Tabla 2]

Variables	Primera radiación a Cráneo			Reirradiación a Cráneo			
	Metástasis Cerebral	Mediana (IC 95%)	p	Recurrencia	Mediana (IC 95%)	p	
Recurrencia Global		11.8 (8.2 – 15.5)		57 (19)	NR		
Edad							
	≤50	29	14.4 (6.3 – 22.5)	0.119	29 (13)	13.7 (7.8 – 19.6)	0.095
	>50	28	9.8 (6.3 – 13.2)		28 (6)	NR	
ECOG							
	0-1	42	12.5 (9.1 – 15.9)	0.306	31 (11)	NR	0.999
	2-3	15	8.2 (5.5 – 10.9)		26 (8)	23.03 (NR)	
KPS							
	< 80	10	7.5 (6.8 – 8.3)	0.179	15 (3)	NR	0.214
	≥80	47	12.5 (9.1 – 15.9)		42 (16)	NR	
GPA							
	≤2	24	12.5 (9.8 – 15.2)	0.307	23 (6)	NR	0.351
	>2	33	9.3 (4.3 – 4.4)		29 (19)	NR	
RPA							
	I	12	9.2 (5.9 – 12.4)	0.236	11 (4)	13.7 (NR)	0.247
	II&III	45	12.6 (7.0 – 18.2)		46 (15)	NR	
Control del primario							
	Controlado	22	9.2 (7.7 – 10.7)	0.132	26 (8)	NR	0.647
	No Controlado	35	15.6 (10.3 – 20.9)		31 (11)	NR	
Metástasis Extracraneales							
	No	21	9.2 (7.7 – 10.7)	0.645	21 (9)	13.7 (NR)	0.168
	Si	36	13.0 (10.2 – 15.7)		36 (10)	NR	
Tumor Primario							
	Pulmón	25	15.8 (8.4 – 23.3)	0.554	25 (9)	NR	0.767
	Mama	25	10.4 (6.6 – 14.2)		25 (8)	NR	
	Otros	7	8.5 (5.7 – 11.2)		7 (2)	15.1 (NR)	
Mutación (pulmón)							

	Ninguna	7	7.8 (7.1 – 8.6)	0.382	7 (7)	NR	0.126
	EGFR	14	17.5 (15.6 – 19.4)		14 (7)	NR	
	ALK	4	7.3 (0 – 21.5)		4 (1)	NR	
Inmunohistoquímica (mama)							
	Luminal A	6	12.5 (6.9 – 18.1)	0.222	6	NR	0.922
	Luminal B	7	10.4 (7.3 – 13.5)		7	13.7 (12.0 – 15.5)	
	HER2+	6	7.8 (6.3 – 9.3)		6	NR	
	Triple negativo	6	9.5 (0 – 20.4)		6	23.0 (0 – 55.4)	
Ki67 (Mama)							
	≤30	10	12.5 (6.6 – 18.4)	0.017	10 (4)	NR	0.554
	>30	15	8.3 (7.6 – 10.8)		15 (5)	NR	
SBR (Mama)							
	≤7	10	10.4 (5.0 – 15.8)	0.370	10 (4)	NR	0.803
	>7	12	9.5 (0.7 – 18.3)		12 (5)	NR	
Presencia de síntomas							
	Asintomático	18	13.0 (6.2 – 19.7)	0.341	14 (4)	NR	0.795
	Sí	39	9.8 (6.6 – 13.0)		43 (15)	NR	
Síntomas por metástasis							
	Cefalea	27	9.8 (4.4 – 15.1)	0.528	26 (2)	15.1 (4.9 – 25.3)	0.147
	Vértigo	15	8.5 (6.0 – 10.9)	0.964	17 (6)	NR	0.702
	Déficit Sensitivo	3	8.5 (6.7 – 10.3)	0.470	4 (2)	23.0 (0.6 – 45.4)	0.962
	Déficit motor	10	7.5 (5.8 – 9.3)	0.067	16 (4)	NR	0.349
	Náusea	11	12.9 (5.9 – 20.0)	0.710	6 (3)	8.0 (NR)	0.397
	Convulsiones	2	6.1 (NR)	0.109	5 (0)	NR	0.109
	Déficit Visual	5	9.5 (5.0 – 14.0)	0.463	3 (1)	NR	0.987
	Déficit en Habla	1	3.5 (NR)	0.000	4 (1)	NR	0.308
# Metástasis al dx							
	≤3	33	11.8 (8.0 – 15.7)	0.330	31 (11)	23.0 (4.5 – 41.5)	0.611
	>3	24	9.8 (0 – 19.8)		26 (8)	NR	
Tamaño de la lesión mayor (mm)							
	≤20	28	12.6 (8.5 – 16.7)	0.551	34 (12)	23.0 (NR)	0.716
	>20	29	9.8 (7.6 – 11.9)		23 (7)	(NR)	
Localización de lesiones							
	Supratentorial	32	12.9 (5.2 – 20.6)	0.700	9 (6)	15.1 (12.9 – 17.2)	0.010
	Infratentorial	6	10.4 (0 – 21.2)		24 (10)	9.3 (0.9 – 17.8)	
	Ambas	19	9.8 (6.3 – 13.3)		24 (3)	NR	
Tratamiento recibido							
	Holocráneo	49	11.8 (8.0 – 15.7)	0.000	32 (10)	NR	0.825
	SRS (Radiocirugía)	5	8.5 (8.4 – 8.6)		5 (2)	9.3 (NR)	
	Radiación Focalizada	2	14.0 (NR)		20 (7)	23.0 (NR)	
	Hipocampos	1	2-6 (NR)		0 (0)	N/A	
Dosis (Gy)							
	< 30	9	8-5 (8.4 – 8.6)	0.684	49 (16)	NR	0.908
	≥30	48	11.8 (8.3 – 15.4)		8 (3)	NR	
# Fracciones							
	1	5	8.5 (8.4 – 8.3)	0.607	9 (3)	NR	0.704
	5	3	31.8 (0 – 70.9)		22 (9)	23.0 (NR)	
	10	47	11.8 (8.1 – 15.6)		26 (7)	NR	
	>10	2	6.1 (NR)		0 (0)	N/A	
Resolución de síntomas							
	Sin Síntomas al Dx	18	13.0 (6.2 – 19.7)	0.110	15 (5)	12.9 (NR)	0.096
	Sí	31	10.4 (5.3 – 15.5)		24 (10)	13.7 (7.1 – 20.3)	
	Parcial	6	7.5 (NR)		18 (4)	NR	
	No	2	8.5 (0.3 – 16.7)		0 (0)	N/A	
Respuesta por imagen							
	Completa	4	8.3 (0 – 17.3)	0.038	0 (0)	N/A	0.200
	Parcial	25	11.8 (7.7 – 16.0)		14 (5)	NR	
	Estable	20	12.6 (9.2 – 16.0)		26 (9)	23.0 (13.0 – 33.0)	
	Progresión	8	6.7 (2.0 – 11.3)		8 (5)	5.8 (2.8 – 8.8)	

Tabla 2: Factores asociados a recurrencia luego de la primera radiación a cráneo y a la reirradiación.

Supervivencia global luego de Reirradiación:

La mediana de supervivencia al primer diagnóstico de metástasis cerebrales fue de 37.6 meses (IC 95% 26.1 – 49.1) y luego de la reirradiación de 14.6 meses (IC 95% 8.2 – 20.9).

En el análisis univariado, la edad > 50 años (HR 2.1, IC 95% 1.0 – 4.7, p= 0.048), la presencia de síntomas posterior a la reirradiación (HR 3.5, IC 95% 1.6 – 7.5, p= 0.001), tamaño de lesión >20 mm previo a la reirradiación (HR 2.6, IC 95% 21.1 – 6.3, p= 0.026), fueron factores asociados a menor supervivencia, mientras que un intervalo entre primera y segunda radiación a cráneo \geq 12 meses (HR 0.3, IC 95% 0.1 – 0.8, p= 0.012) fue asociado a mayor supervivencia global.

Al realizar el análisis multivariado, únicamente el tamaño de la lesión previo a la reirradiación (HR 2.8, IC 95% 1.1 – 7.1, p= 0.023) y la presencia de síntomas por metástasis posterior a la reirradiación (HR 2.5, IC 95% 1.1 – 5.9, p= 0.030) fueron factores independientes asociados a supervivencia global. [Tabla 3]

Variables	N (Muertes)	Mediana (IC 95%)	p	Univariado HR (IC 95%)	p	Multivariado HR (IC 95%)	p
Supervivencia	57 (27)	14.6 (8.2 – 20.9)					
Edad							
\leq 50	29 (11)	16.6 (13.7 – 19.5)	0.043	2.1 (1.0 – 4.7)	0.048		
>50	28 (16)	8.5 (1.8 – 15.2)					
ECOG							
0-1	31 (13)	16.3 (11.9 – 20.8)	0.475				
2-3	26 (14)	10.3 (1.4 – 19.2)					
KPS							
< 80	15 (10)	8.5 (3.6 – 13.4)	0.186				
\geq 80	42 (17)	16.3 (13.3 – 19.3)					
GPA							
\leq 2	23 (13)	8.5 (4.2 – 12.8)	0.301				
>2	29 (13)	16.6 (11.4 – 21.7)					
RPA							
I	11 (3)	16.3 (NR)	0.178				
II&III	46 (24)	13.1 (5.2 – 20.9)					
Estado del Primario							
Controlado	26 (11)	26 (11)	0.857				
No Controlado	31 (16)	31 (16)					
Presencia de Metástasis Extracraneales							
No	21 (8)	16.3 (5.6 – 27.0)	0.173				
Sí	36 (19)	14.6 (5.0 – 24.1)					
Presencia de Mutación (pulmón)							
Ninguna	7 (4)	5.1 (2.3 – 7.9)	0.288				
EGFR	14 (8)	17.3 (16.1 – 18.6)					
ALK	4 (2)	8.8 (0.3 – 17.2)					
Inmunohistoquímica (mama)							
Luminal A	6 (2)	14.6 (5.5 – 23.7)	0.387				
Luminal B	7 (5)	7.0 (4.7 – 9.3)					
HER2+	6 (4)	10.3 (2.8 – 17.8)					
Triple negativo	6 (4)	16.6 (0 – 35.4)					

Ki67 (Mama)							
	≤30	10 (5)	14.6 (6.2 – 23.0)	0.391			
	>30	15 (10)	10.3 (6.3 – 14.3)				
SBR (Mama)							
	≤7	10 (6)	13.1 (0 – 27.7)	0.461			
	>7	12 (7)	14.6 (4.5 – 24.7)				
Síntomas							
	Ausentes	39 (12)	16.7 (15.2 – 18.2)	0.001	3.5 (1.6 – 7.5)	0.001	2.5 (1.1 – 5.9) 0.030
	Presentes	18 (15)	6.1 (3.5 – 8.7)				
# Metástasis al Dx							
	≤3	31 (14)	16.3 (13.4 – 19.2)	0.587			
	>3	26 (13)	10.3 (7.0 – 13.5)				
Tamaño de la lesión mayor (mm)							
	≤20	34 (19)	16.7 (13.3 – 20.1)	0.021	2.6 (1.1 – 6.3)	0.026	2.8 (1.1 – 7.1) 0.023
	>20	23 (12)	7.0 (4.1 – 9.9)				
Localización de lesiones							
	Infratentorial	24 (11)	16.3 (12.0 – 20.6)	0.307			
	Supratentorial	9 (5)	25.5 (2.6 – 48.4)				
	Ambas	24 (11)	13.1 (5.6 – 20.5)				
Tratamiento RT							
	Holocráneo	29 (16)	NR	0.092			
	SRS (Radiocirugía)	5 (0)	NR				
	Radiación focalizada	20 (11)	NR				
	Hipocampos	3 (0)	NR				
Dosis recibida (Gy)							
	<30	49 (24)	14.6 (4.5 – 24.6)	0.366			
	≥30	8 (3)	17.3 (10.8 – 23.9)				
# Fracciones							
	1	9 (2)	NR	0.033	1.2 (0.7 -2.08)	0.349	
	5	22 (15)	8.5 (5.6 – 11.3)				
	10	26 (10)	17.3 (6.4 – 28.2)				
Tiempo entre RT							
	<12 meses	25(17)	7.0 (4.7 – 9.3)	0.009	0.3 (0.1 – 0.8)	0.012	0.46 (0.1 – 1.1) 0.087
	≥ 12 meses	32 (10)	16.7 (15.3 – 18.1)				

Tabla 3: Factores asociados a supervivencia global luego de la reirradiación.

Con las variables que fueron estadísticamente significativas, se plantearon 3 escalas pronosticas para estimar la supervivencia de los pacientes con recurrencia / progresión de metástasis cerebrales.

En la primera propuesta se asignó un punto por cada una de las siguientes variables:

Variable	Valor	Puntos
Edad	>50 años	1
Tamaño de la lesión	>20mm	1
Tiempo a la reirradiación	<12 meses	1
Presencia de síntomas neurológicos por metástasis	Presente	1

La mediana de supervivencia global de los pacientes con puntuación de 0 o 1 fue de 17.3 meses (IC 95% 15.6 – 19.1), 2 – 3 puntos de 7.06 meses (IC 95% 4.9 – 9.1) y con 4 puntos fue de 5.1 meses (IC 95% 0.1 – 10.1), $p = <0.001$, con HR 3.4, (IC 95% 1.8 – 6.1, $p = <0.001$). [Figura 2].

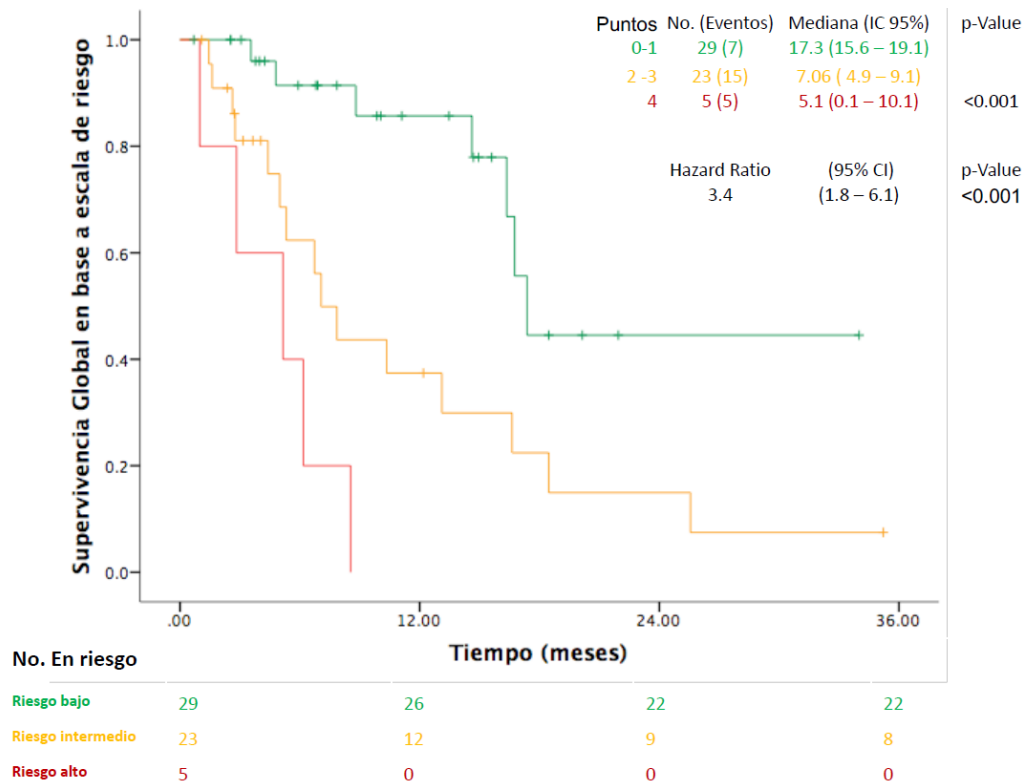


Figura 2: Supervivencia global de acuerdo a puntos asignados (primera propuesta).

En la siguiente propuesta se fijó el coeficiente de regresión correspondiente a cada una de las variables:

Variable	Valor	Coefficiente de regresión
Edad	>50 años	0.382
Tamaño de la lesión	>20mm	1.072
Tiempo a la reirradiación	<12 meses	0.728
Presencia de síntomas neurológicos por metástasis	Presente	0.804

Con dichos valores numéricos se registró la mediana de supervivencia global de acuerdo a una escala de riesgo con dos categorías: bajo riesgo [rango de 0 – 1.08 puntos, 17.3 meses (IC 95% 15.6 – 19.1)], y alto riesgo [rango de 1.09 – 2.986, 6.7 meses (IC 95% 4.2 – 9.2), $p = <0.001$], HR (IC 95%): 4.3 (1.8 – 10.4), $p = 0.001$. [Figura 3].

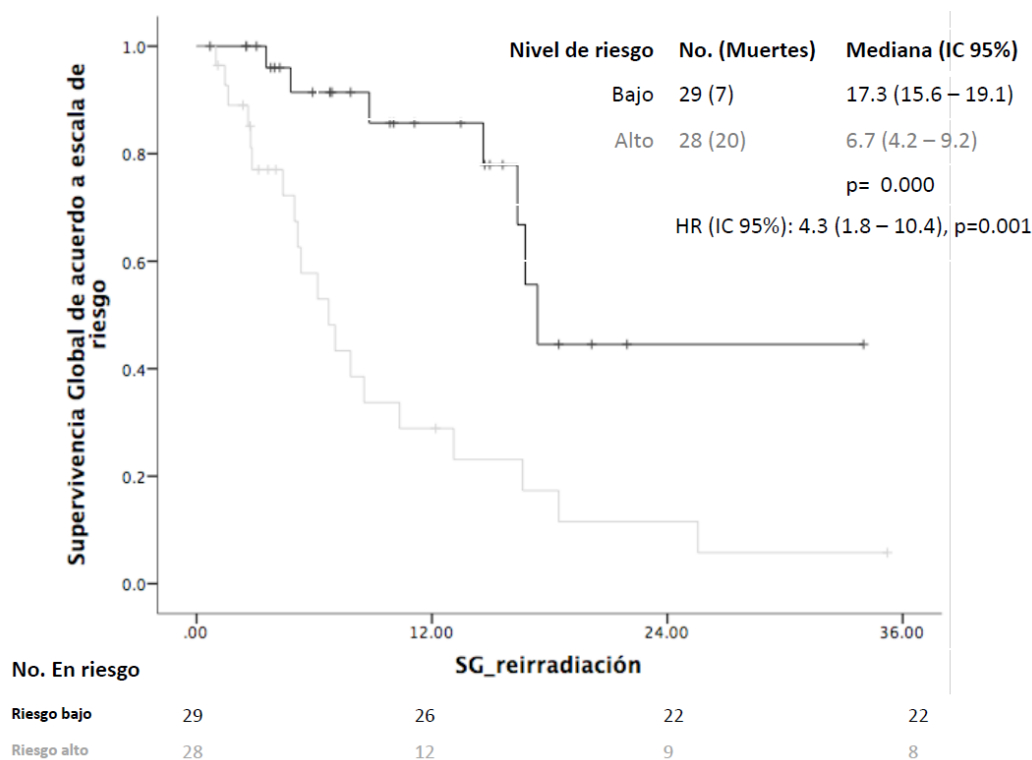


Figura 3: Supervivencia global de acuerdo a riesgo asignado por coeficiente de regresión (segunda propuesta).

La última opción se calculó considerando únicamente las variables que permanecieron estadísticamente significativas luego del análisis multivariado: metástasis cerebral >20 mm y presencia de síntomas luego de la reirradiación. Con ello se postularon 3 categorías de riesgo. Los pacientes con 0 puntos tuvieron una mediana de supervivencia de 17.38 meses, quienes contaban con 1 punto (cualquiera de las variables de riesgo), alcanzaron una supervivencia de 16.36 meses (IC 95% 5.3 – 27.3); siendo la mayor diferencia entre aquellos que tenían los

2 factores de riesgo, con una mediana de supervivencia de 5.32 meses (IC 95% 2.1 – 8.4), con una $p = <0.001$, HR 3.4 (IC 95% 1.8 – 6.1, $p = <0.001$). [Figura 4].

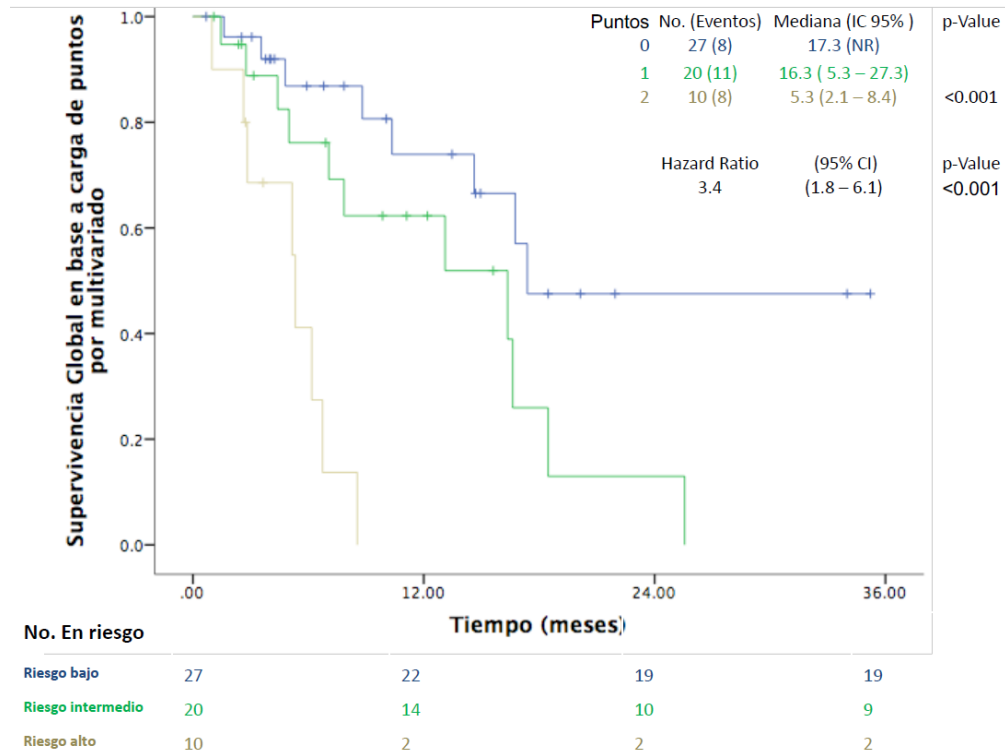


Figura 4: Supervivencia global de acuerdo a factores de riesgo por coeficiente de análisis multivariado (tercera propuesta).

Toxicidad y Déficit Neurocognitivo asociado a Reirradiación:

Se revisaron los reportes de resonancia magnética posterior a los tratamientos de reirradiación craneal. Únicamente en 2 de los casos se notificó la evidencia de radionecrosis. 1 de ellos había recibido en el primer tratamiento radiación con técnica holocraneal a dosis de 30 Gy, posteriormente 1 tratamiento con radiocirugía estereotáctica con 18 Gy dosis única y un tercero, con radiación focalizada conformal y dosis de 30 Gy. El otro caso de radionecrosis recibió en el primer

tratamiento 30 Gy a holocráneo y 20 Gy durante la reirradiación con técnica conformal, focalizado a metástasis.

De los 57 pacientes estudiados, al momento de recabar los datos para este estudio, 21 se encontraban en tratamiento activo / seguimiento, por parte de los servicios de oncología médica y radiooncología. A 10 de ellos durante la consulta de radiooncología se les realizó una prueba para medir el déficit neurocognitivo posterior a la reirradiación.

El instrumento utilizado fue el Montreal Cognitive Assessment "MOCA" (Evaluación Cognitiva Montreal, Versión 7.3, validado en población mexicana), que valora la función visoespacial/ejecutiva (5 puntos), denominación (3 puntos), memoria/recuerdo diferido (5 puntos), atención (6 puntos), lenguaje (3 puntos), abstracción (2 puntos) y orientación (6 puntos), para una suma total de 30 puntos. Se considera que una prueba con desempeño normal si el paciente obtiene un puntaje ≥ 26 puntos.

Entre los 10 pacientes valorados, 4 tuvieron un desempeño normal en la prueba de función neurocognitiva con puntajes de 28 (n=1) y 26 (n=3). De los 6 pacientes restantes 2 obtuvieron un puntaje de 25, uno de 24, uno de 23, otro de 14 y otro de 12.

En promedio los puntajes para la función visoespacial fue de 3.9 (de 5 en total), denominación 3 (de 3 en total), memoria/recuerdo diferido 2.6 (de 5 en total), atención 4.1 (de 6 en total), lenguaje 1.4 (de 3 en total), abstracción 1.8 (de 2 en total) y orientación 5.6 (de 6 en total).

DISCUSIÓN:

En este trabajo de investigación hemos estudiado las características clínicas y patológicas asociadas a recurrencia / progresión intracraneal y supervivencia global, en pacientes que experimentan recurrencia y/o progresión de metástasis cerebrales previamente tratadas.

Fueron pocos los factores relacionados a menor tiempo de supervivencia libre de progresión intracraneal. Luego de un primer tratamiento con radioterapia a cráneo, tumores primarios de mama, que contaban con un Ki67 mayor o igual a 30%, tuvieron un peor desenlace. La evidencia respecto al Ki67 respalda este resultado, mostrando que tumores con $Ki67 \geq 30\%$ cuentan con peores desenlaces oncológicos ^{31, 32}, pero en la literatura únicamente se ha reportado un estudio que establece la relación de un Ki67 elevado, como factor de recaída en sistema nervioso central ³³. Se podría profundizar aún más en este resultado, ya que al momento de evaluar este parámetro únicamente se tomó en cuenta el valor del Ki67 reportado en la primera biopsia o en el estudio histopatológico producto de la cirugía. Así mismo, en cuanto al primer tratamiento, se encontró que luego de radioterapia focalizada conformada a la lesión, la mediana de supervivencia libre de progresión intracraneal es mayor, al comparar contra holocráneo o radiocirugía estereotáctica, este resultado difiere con otras publicaciones en las que la técnica holocraneal obtiene mejores resultados al tener la ventaja de tratar la enfermedad microscópica intracraneal que no puede ser tratada con técnicas altamente conformales, y que puede evidenciarse luego de meses posterior a una primera radiación ²⁴. Otro de los factores asociados a mayor supervivencia libre de progresión intracraneal fue la respuesta completa por resonancia magnética, hallazgo que no ha sido estudiado en la literatura revisada.

La localización supratentorial se encontró como único factor asociado a mayor supervivencia libre de progresión intracraneal luego de reirradiación. Congruente con el estudio de Kancharla (2019) ³⁴, donde se evaluó el efecto de la localización de metástasis cerebrales en los desenlaces clínicos, la localización supratentorial se asoció a mejor supervivencia global. En el artículo de Cacho y cols., publicado en 2018, que incluye pacientes del Instituto Nacional de Cancerología ¹⁷, se

encontró mejor supervivencia en pacientes con metástasis de localización occipital, independientemente del tratamiento recibido; sin embargo, no existe evidencia de la localización como predictor de recurrencia.

Para la mayoría de los casos, la decisión de una reirradiación está fundamentada en el beneficio clínico que se puede ofrecer a los pacientes, en términos de paliar los síntomas neurológicos por metástasis cerebrales, con tasas de respuesta con un amplio rango, descritas en la literatura entre 27 y 80% ⁶; sin embargo, a pesar de dichas tasas de respuesta, la mediana de supervivencia en esos estudios no es mayor a 6 meses ^{5, 6, 9, 11}.

A pesar de que, un adecuado estado funcional por escalas de ECOG y Karnofsky, RPA y GPA, se han descrito en otros artículos como predictores de mayor supervivencia global en pacientes con metástasis cerebrales recurrentes o con progresión luego de radioterapia a cráneo, llevados a reirradiación ^{3, 5, 6, 8, 9, 11, 22}, en el presente estudio, ninguna de las variables mencionadas tuvo una significancia estadística. Esto en gran parte puede estar explicado por el diseño de este estudio que, al ser retrospectivo, presenta un sesgo al tener que confiar en la información vertida en los expedientes clínicos, respecto a la evaluación del estado funcional y cálculo de escalas pronósticas para estos casos.

Varios estudios también coinciden en que la ausencia de metástasis extracraneales y el control del primario son factores importantes que determinan la supervivencia global de estos pacientes. La temporalidad de las diversas series retrospectivas consultadas revisan datos desde 1972 - 1975 ^{12, 13, 14}, siendo las más recientes las que incluyen pacientes tratados hasta el 2014 ^{5, 6, 10, 11}, lo que nos lleva a pensar que, con el advenimiento de las mejoras en terapia sistémica, terapias blanco, anti-HER e inmunoterapia, también existe un mejor control del primario y de las metástasis extracraneales, que no determina la supervivencia en el contexto de metástasis cerebrales recurrentes o que experimentan progresión luego de un tratamiento con radioterapia. Adicionalmente con esta misma teoría intentamos explicar la diferencia entre la supervivencia reportada en la mayoría de las series, que no supera los 6 meses, luego de la reirradiación y que en este estudio tuvo una

mediana de 14.6 meses. Ni entre los pacientes de esta investigación, ni de los de otras series se analizó el impacto de la terapia sistémica en el contexto de una reirradiación, por lo cual consideramos importante que en próximos trabajos sea uno de los factores a estudiar, para discernir aún mejor que variables contribuyen a la mayor supervivencia de estos pacientes.

Otros factores descritos son el número de metástasis cerebrales (única vs múltiple)

¹². Dicha variable tampoco mostró significancia estadística en el presente análisis.

En términos de supervivencia global, el análisis univariado mostró ventaja estadísticamente significativa entre aquellos <50 años y en quienes tenían un intervalo entre radiaciones ≥ 12 meses. Adicionalmente en el análisis multivariado permanecieron con significancia estadística, la ausencia de síntomas a la reirradiación, y tamaño de metástasis cerebral ≤ 20 mm.

No encontramos alguna referencia en la literatura que incluya la edad como un factor asociado a supervivencia.

De los 3 estudios que abordan el tiempo entre tratamientos como factor relacionado a supervivencia, en la serie publicada por Sadikov (2007) ⁹, no se encontró diferencia categorizando en <6 meses, 6.1 – 12 meses y >12 meses; sin embargo, hay dos series publicadas en 2013 ⁶, y 2017 ⁵, que establecen como tiempo entre radiaciones, con impacto en supervivencia mayor a 9 meses. Consideramos que este resultado se encuentra en función de que aquellos pacientes que cuentan con periodos entre radiaciones más largos, es porque la enfermedad ha progresado / recurrido en un tiempo mayor, y por ende guarda un comportamiento menos agresivo.

A pesar de que no existen antecedentes en relación al tamaño de lesiones y supervivencia luego del tratamiento, hay referencias en relación al volumen en centímetros cúbicos y número de lesiones a radiar ^{18, 35}. Este es otra de las variables que debe ser incluida en futuros análisis, ya que en conjunto pueden influir con la sintomatología neurológica, y por ello a la supervivencia afectada por muertes de origen neurológico.

Finalmente, más allá del beneficio que brinda el tratamiento con reirradiación craneal en la paliación de síntomas, este estudio comparte con otros análisis

publicados, la resolución y/o ausencia de los mismos al momento de un segundo tratamiento con un beneficio en supervivencia global, tal como lo muestra el estudio de Ozgen (2013) con una supervivencia de 10 meses entre los que mostraron respuesta clínica ⁶, Sadikov (2007) 5 meses luego de la reirradiación ⁹ y Aktan (2015) 4.8 meses luego de la reirradiación, para aquellos con síntomas leves ¹¹. Es importante mencionar que hay complejidad en la valoración de la respuesta clínica, y esto puede representar un área de oportunidad para este estudio y otras publicaciones, ya que está sujeta al juicio del clínico y a la forma en la que se deposite la información en los expedientes clínicos al momento de cada valoración; sin embargo, no podemos dejar de lado la relación existente entre los síntomas neurológicos y la muerte por esta misma causa.

Una de las mayores limitaciones es el diseño del estudio, teniendo en cuenta que la población es heterogénea a causa del sesgo natural que ocurre en la selección de pacientes y el tratamiento recibido. Al ser un tamaño de muestra pequeño, conformado únicamente por los pacientes que recibieron reirradiación craneal, en cualquiera de las técnicas (holocráneo, conformal focalizada o radiocirugía estereotáctica), en un periodo de 5 años, no representa toda la población de pacientes con metástasis cerebrales recurrentes en nuestra institución.

Otra de las áreas de oportunidad del estudio actual y los ya publicados, es la incidencia de efectos adversos, ya que no fueron reportados por grados o en mayor detalle debido a que no se encuentran correctamente registrados o en la mayoría de los casos, no existe un seguimiento de los mismos; sin embargo, podemos decir que ninguno de los pacientes sufrió de neurotoxicidad severa o murió a causa de la reirradiación.

CONCLUSIÓN:

De nuestro conocimiento esta es la única serie con población mexicana que aborda el tema de la reirradiación craneal con diversas técnicas y su beneficio en supervivencia en pacientes seleccionados.

Con los resultados ya discutidos, establecimos 3 escalas para calcular la supervivencia de estos pacientes con el principal objetivo de sumar a la evidencia ya existente y brindar una herramienta más que apoye las decisiones del equipo multidisciplinario en oncología, al momento de determinar qué casos deben ser llevados a un segundo tratamiento con radiación; dichas propuestas deben tomarse con cautela y realizar una evaluación meticulosa del riesgo – beneficio que encontraremos con esta intervención.

La experiencia de otras series y los resultados de este estudio apoyan el beneficio de reirradiar metástasis cerebrales recurrentes o que presentan progresión, en aquellos pacientes que así lo requieran.

Entre las perspectivas futuras para nuestro centro se encuentran hacer un comparativo entre combinación de modalidades técnicas de tratamiento, volumen irradiado y dosis biológicamente efectiva acumulada, para establecer una relación entre estos factores y la toxicidad. Así mismo, la aplicación de rutina en el departamento de radioterapia de instrumentos de valoración de, que permitan estimar una función basal de estos pacientes, incluso previo a un primer tratamiento con radiación, no sólo al momento de la reirradiación.

Finalmente, por la naturaleza retrospectiva de este análisis, las escalas pronosticas propuestas deben de ser valoradas en un contexto prospectivo, con mayor control de las variables, para determinar quiénes son los mejores candidatos para esta modalidad terapéutica.

REFERENCIAS:

1. Suh JH, Kotecha R, Chao ST, Ahluwalia MS, Sahgal A, Chang EL. Current approaches to the management of brain metastases. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(5):279-299.
2. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):5. Published 2019 Jan 17.
3. Son CH, Jimenez R, Niemierko A, Loeffler JS, Oh KS, Shih HA. Outcomes after whole brain reirradiation in patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(2):e167-e172.
4. Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, Paleologos NA, Ryken TC, Burri SH, Asher AL, Loeffler JS, Robinson PD, Andrews DW, Gaspar LE, Kondziolka D, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Patchell RA, Kalkanis SN. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010 Jan;96(1):85-96.
5. Logie N, Jimenez RB, Pulezas N, Linden K, Ciafone D, Ghosh S, Xu Y, Lefresne S, Wong E, Son CH, Shih HA, Wong WW, Tyldesley S, Dennis K, Chow E, Fairchild AM. Estimating prognosis at the time of repeat whole brain radiation therapy for multiple brain metastases: The reirradiation score. *Adv Radiat Oncol*. 2017 Jun 14;2(3):381-390.
6. Ozgen Z, Atasoy BM, Kefeli AU, Seker A, Dane F, Abacioglu U. The benefit of whole brain reirradiation in patients with multiple brain metastases. *Radiat Oncol*. 2013 Jul 24;8:186.
7. Chidambaram S, Pannullo SC, Schwartz TH, Wernicke AG. Reirradiation of Recurrent Brain Metastases: Where Do We Stand? *World Neurosurg*. 2019 May;125:156-163.
8. Scharp M, Hauswald H, Bischof M, Debus J, Combs SE. Re-irradiation in the treatment of patients with cerebral metastases of solid tumors: retrospective analysis. *Radiat Oncol*. 2014 Jan 3;9:4.

9. Sadikov E, Bezjak A, Yi QL, Wells W, Dawson L, Millar BA, Laperriere N. Value of whole brain re-irradiation for brain metastases--single centre experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007 Sep;19(7):532-8.
10. Aktan M, Koc M, Kanyilmaz G, Tezcan Y. Outcomes of reirradiation in the treatment of patients with multiple brain metastases of solid tumors: a retrospective analysis. *Ann Transl Med*. 2015 Dec;3(21):325.
11. Wong WW, Schild SE, Sawyer TE, Shaw EG. Analysis of outcome in patients reirradiated for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Feb 1;34(3):585-90.
12. Huang Z, Sun B, Shen G, Cha L, Meng X, Wang J, Zhou Z, Wu S. Brain metastasis reirradiation in patients with advanced breast cancer. *J Radiat Res*. 2017 Jan;58(1):142-148.
13. Hazuka MB, Kinzie JJ. Brain metastases: results and effects of re-irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;15(2):433-437.
14. Cooper JS, Steinfeld AD, Lerch IA. Cerebral metastases: value of reirradiation in selected patients. *Radiology*. 1990;174(3 Pt 1):883-885.
15. Nieder C, Langendijk JA, Guckenberger M, Grosu AL. Preserving the legacy of reirradiation: A narrative review of historical publications. *Adv Radiat Oncol*. 2017;2(2):176-182.
16. Nieder C, Yobuta R, Mannsåker B. Second Re-irradiation of Brain Metastases: A Review of Studies Involving Stereotactic Radiosurgery. *Cureus*. 2018;10(12):e3712.
17. Cacho-Díaz B, Spínola-Maróño H, González-Aguilar A, Arrieta O. Factors associated with long-term survival in central nervous system metastases. *J Neurooncol*. 2018;140(1):159-164.
18. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(2):291-298.
19. Arrieta O, Villarreal-Garza C, Zamora J, et al. Long-term survival in patients with non-small cell lung cancer and synchronous brain metastasis treated with

- whole-brain radiotherapy and thoracic chemoradiation. *Radiat Oncol.* 2011;6:166.
20. Loeffler JS, Kooy HM, Wen PY, et al. The treatment of recurrent brain metastases with stereotactic radiosurgery. *J Clin Oncol.* 1990;8(4):576-582.
 21. Rae A, Gorovets D, Rava P, et al. Management approach for recurrent brain metastases following upfront radiosurgery may affect risk of subsequent radiation necrosis. *Adv Radiat Oncol.* 2016;1(4):294-299.
 22. Takeshi Akiba, Etsuo Kunieda, Asuka Kogawa, Tetsuya Komatsu, Yoshifumi Tamai, Yukio Ohizumi, Re-irradiation for Metastatic Brain Tumors with Whole-brain Radiotherapy, *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 2012; 42(4); 264–269.
 23. Jones JA, Lutz ST, Chow E, Johnstone PA. Palliative radiotherapy at the end of life: a critical review. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(5):296-310.
 24. Jereczek-Fossa BA, Kowalczyk A, D'Onofrio A, et al. Three-dimensional conformal or stereotactic reirradiation of recurrent, metastatic or new primary tumors. Analysis of 108 patients. *Strahlenther Onkol.* 2008;184(1):36-40.
 25. Yomo S, Hayashi M. The efficacy and limitations of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment after failed whole brain radiotherapy for brain metastases. *J Neurooncol.* 2013;113(3):459-465.
 26. Arbit E, Wroński M, Burt M, Galicich JH. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 1995;76(5):765-773.
 27. Karam I, Nichol A, Woods R, Tyldesley S. Population-based outcomes after whole brain radiotherapy and re-irradiation in patients with metastatic breast cancer in the trastuzumab era. *Radiat Oncol.* 2011;6:181.
 28. Minniti G, Scaringi C, Lanzetta G, et al. Whole brain reirradiation and concurrent temozolomide in patients with brain metastases. *J Neurooncol.* 2014;118(2):329-334.
 29. Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. Reirradiation of brain metastases with radiosurgery. *Radiother Oncol.* 2012;102(2):192-197.

30. Noël G, Proudhon MA, Valery CA, et al. Radiosurgery for re-irradiation of brain metastasis: results in 54 patients. *Radiother Oncol.* 2001;60(1):61-67.
31. Wang W, Wu J, Zhang P, et al. Prognostic and predictive value of Ki-67 in triple-negative breast cancer. *Oncotarget.* 2016;7(21):31079-31087.
32. Omoto Y, Kurosumi M, Hozumi Y, et al. Immunohistochemical assessment of primary breast tumors and metachronous brain metastases, with particular regard to differences in the expression of biological markers and prognosis. *Exp Ther Med.* 2010;1(4):561-567.
33. Chihara D, Asano N, Ohmachi K, et al. Ki-67 is a strong predictor of central nervous system relapse in patients with mantle cell lymphoma (MCL). *Ann Oncol.* 2015;26(5):966-973.
34. Kancharla P, Ivanov A, Chan S, Ashamalla H, Huang RY, Yanagihara TK. The effect of brain metastasis location on clinical outcomes: A review of the literature. *Neurooncol Adv.* 2019;1(1):vdz017.
35. Rastogi K, Bhaskar S, Gupta S, Jain S, Singh D, Kumar P. Palliation of Brain Metastases: Analysis of Prognostic Factors Affecting Overall Survival. *Indian J Palliat Care.* 2018;24(3):308-312.