



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

METÁSTASIS ENCEFÁLICAS DE NEOPLASIAS SÓLIDAS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO Y DESENLACES
CLÍNICOS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
GRADO DE ESPECIALISTA

EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
VÍCTOR ANTONIO DOMÍNGUEZ PORRAS

DIRECTORA DE TESIS
DRA. CHRISTIAN HAYDEÉ FLORES
BALCÁZAR



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

Cd. Mx. 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

TITULO DE TESIS:
"METÁSTASIS ENCEFÁLICAS DE NEOPLASIAS SÓLIDAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO Y DESENLACES CLÍNICOS"



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. José Alberto Ávila Funes
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Alfonso Gullias Herrero
Profesor titular del curso de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. Christian Haydeé Flores Balcázar
Tutora de tesis
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Víctor Antonio Domínguez Porras
Residente de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Para mis padres y mi hermano, que sin su ejemplo la ruta sería más oscura

Para David, por su paciencia y apoyo

*Para la doctora Christian Haydeé Flores Balcázar,
por su dedicación y atención con quien quiera que se cruza con ella*

*Para los pacientes que nos siguen enseñando aún cuando ya no están
que cuando no estemos, seremos lo que hicimos*

SÍNTESIS

Antecedentes

Las metástasis encefálicas son el tipo más común de neoplasia intracraneal. El número total supera a los tumores primarios del encéfalo en una proporción de 10:1 y se presentan en aproximadamente el 25% de los pacientes con cáncer. Sin embargo, no abundan los datos de estos pacientes en países de ingresos bajos y medios donde los tratamientos y sus desenlaces también son poco conocidos.

Metodología

Estudio retrospectivo de institución único con el objetivo de analizar retrospectivamente el perfil demográfico y clínico de pacientes con metástasis encefálicas.

Se analizaron retrospectivamente 118 pacientes incluidos con metástasis encefálicas desde enero de 2010 hasta febrero de 2023. Los datos de estos pacientes se ingresaron en un formulario de registro de casos estandarizado. Estos incluyeron historia; examen clínico y otras investigaciones que incluyó tomografía computarizada o resonancia magnética de cráneo.

Se realizó un análisis estadístico de los datos recopilados utilizando el software Rstudio versión 2023.12.1.

Resultados y perspectivas

Las metástasis encefálicas no tuvieron predominancia entre mujeres y hombres, con una mediana de edad al diagnóstico de 59.5 años, similar a la reportada en otros estudios. El carcinoma de pulmón fue el primario más común que dio lugar a metástasis en el encéfalo, seguido del de mama. Las metástasis múltiples fueron más comunes que el grupo único. Las lesiones supratentoriales fueron más comunes que las infratentoriales. Sin embargo, en nuestro estudio se encontró una mayor frecuencia de metástasis infratentoriales, en su mayoría cerebelares. La estrategia terapéutica más comúnmente usada fue radioterapia holocraneal, con menos de 5% de los pacientes tratados con radiocirugía.

Conclusiones:

El presente estudio destaca que los cánceres primarios de moderada frecuencia son distintos a los reportados en otras series. Estos cánceres incluyen cáncer de células renales, tumores de células germinales en hombres y diferenciados de tiroides. La radiocirugía, actualmente la primera línea de tratamiento, es poco incluida en el tratamiento multimodal en nuestra población y no es posible analizar si existen diferencias en la supervivencia global asociados con su uso.

Tabla de contenido

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO | 6 |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 11 |
| 3. JUSTIFICACIÓN | 12 |
| 4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..... | 12 |
| 5. OBJETIVOS..... | 12 |
| 6. HIPÓTESIS..... | 13 |
| 7. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 13 |
| 8. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES | 15 |
| 9. ASPECTOS ÈTICOS | 15 |
| 10. RESULTADOS | 16 |
| 11. DISCUSIÓN | 26 |
| 12. CONCLUSIONES | 27 |
| 13. BIBLIOGRAFÍA | 28 |

1. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO

1.1 Introducción

Históricamente las neoplasias secundarias del encéfalo o metástasis encefálicas por tumores sólidos han sido consideradas como una entidad de mal pronóstico. Incluso, hasta años recientes han sido objeto de inercia terapéutica y causa de exclusión en ensayos clínicos.¹

El tratamiento y manejo de los pacientes con metástasis encefálicas es complejo y causa de controversia al involucrar estrategias variadas que involucran neurocirugía, radio-oncología, oncología médica y cuidados paliativos. Naturalmente, tales decisiones deberían consensuarse en paneles multidisciplinarios que permitan maximizar los beneficios de las nuevas terapias que se han hecho disponibles en las últimas dos décadas.¹⁻³ Sin embargo, el acceso a las terapias no es equitativo y depende de muchas variables como el estado socioeconómico, lugar de residencia y tipo de cáncer en sistemas de salud variados e inequitativos en todo el mundo.

1.2 Epidemiología

Las metástasis encefálicas (MEs) afectan el parénquima de los hemisferios cerebrales y con mucha menor frecuencia el cerebelo y el tronco encefálico. Son más comunes que los cánceres primarios del encéfalo y por definición excluyen las metástasis al cráneo y calota que son parte de la enfermedad metastásica ósea. Su prevalencia parece superar al menos en una proporción 10 a 1 a los tumores primarios del sistema nervioso central.⁴ Sin embargo, la estadística de las metástasis encefálicas es destacablemente imperfecta, generalmente sesgada por el reporte retrospectivo y generalmente de casos únicamente sintomáticos. Quizá la mejor descripción estadística de las MEs sea la experiencia Sueca entre 1987 y 2006 publicada en 2009 que reunió datos de un sistema de salud universal que reporta todas las hospitalizaciones en un Registro Nacional de Pacientes (*National Patient Registry*).⁵ Parte de lo que destacable del registro es que contenga todos los casos de MEs que fueron hospitalizados durante esos años y encontraron que la incidencia de hospitalización se había duplicado en Suecia de 7 a 14 por 100, 000 habitantes entre 1987 y 2006.⁵

En el caso de Estados Unidos de América, el reporte más reciente y detallado proviene del sistema de registro de casos de cánceres en Detroit, Michigan (*Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System – MDCSS*) que recolectó información sobre tumores primarios y sus metástasis para más de 16 mil pacientes diagnosticados con cáncer entre 1973 y 2001 en los condados de Wayne, Oakland (donde se ubica Detroit) y Macomb. Con estos datos, se encontró que la incidencia porcentual total de MEs fue de 9.6% para todos los tumores primarios combinados.⁶ La estadística sin duda es subóptima y ampliamente variable. Parte del problema es que los datos están sesgados para población adulta y que incluyen casos no confirmados por patología. Estudios basados en población en las últimas cuatro décadas estiman una tasa de incidencia de al menos 10 por cada 100,000 habitantes, al menos en Estados Unidos de América.⁷

Cuando los estudios son basados en población hospitalizada, los sesgos de inclusión y edad son más pronunciados, con incidencia porcentual estimada más variable que está entre el rango de 3% hasta 50%.⁸⁻¹² Otro punto para resaltar es que con la menor frecuencia de autopsias por motivos no legales ni forenses, los reportes de autopsia en general serán cada vez menos frecuentes.¹³ En la serie de autopsias que probablemente sea la más famosa para tumores intracraneales, se reportaba que aproximadamente una cuarta parte de 2,400 pacientes con cáncer tenían metástasis

intracraneales, 15% intraparenquimatosas (que representarían de forma más precisa metástasis encefálicas), 8% leptomenígeas y 20% dures. ¹⁴ Otra causa del problema de la estadística es que, incluso en países con sistemas de registro más robustos que el nuestro en México, no es obligatorio reportar MEs. En Estados Unidos de América, a diferencia de los tumores primarios del encéfalo, los registros locales y federales como *the Central Brain Tumor Registry of the United States* no obligan a reportar los casos de metástasis encefálicas. ⁴ Se avanzó en 2016, año en que el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (*the Surveillance Epidemiology and End Results - SEER*) publicó información en relación con la presencia de MEs. El problema no se resuelve, pues únicamente lo reporta si ocurrió simultáneamente al diagnóstico de enfermedad extracraneal y no al momento de la recurrencia del cáncer primario. ¹⁵ Este sistema de reporte es muy imperfecto, debido a que la mayoría de los casos de ME suceden después del diagnóstico oncológico inicial, así que hay muchos casos no capturados en SEER, pues antes de 2004 no se capturaba el sitio de metástasis en esta base de datos y solo a partir de 2010 se comenzaron a registrar las metástasis a hueso, encéfalo y pulmones, pero solo como compuestos y estos casos no han sido examinados. ¹⁶

Recientemente, en 2021, se publicaron guías de práctica clínica en Estados Unidos de América entre la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés) en asociación con la Sociedad de Neuro-Oncología (SNO, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Americana de Radio-Oncología (ASTRO, por sus siglas en inglés) y en Europa entre la Asociación Europea de Neuro-Oncología (EANO, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés). ^{17,18} Además, en 2022 ASTRO publicaría sus propias recomendaciones como guía de práctica clínica por separado. ¹⁹ En Estados Unidos de América se estiman aproximadamente 200,000 nuevos casos cada año de metástasis encefálicas que afectan 8-10% de los pacientes con cáncer de órganos sólidos y en Europa se estima que aproximadamente 25% de los pacientes con cáncer metastásico de órganos sólidos serán afectados con MEs. ²⁰

Lo que es común en todos los estudios epidemiológicos en adultos con MEs es que el riesgo es distinto entre los tumores primarios, siendo mayor para cáncer de pulmón, seguido por cáncer de mama, con una incidencia pico a los 60 años que refleja el riesgo aumentado proporcional con la edad. ²¹ En la mayoría de los sitios con reportes epidemiológicos que tienen un predominio de población blanca, la tercera neoplasia primaria que causa MEs es el melanoma, seguida del cáncer de células renales. Probablemente la incidencia de melanoma sea diferente en otras poblaciones con prevalencia de fototipos distinta a la de países con población de mayoría caucásica y exposición a radiación ultravioleta distinta.

1.3 Características de las Metástasis Encefálicas en Adultos

Como podría intuirse, el pronóstico de los pacientes con metástasis encefálicas depende de su número y tamaño. Esto a su vez está relacionado con la evidencia existente para usar diferentes tratamientos multimodales que han demostrado beneficios en supervivencia y calidad de vida. La aplicabilidad de estas estrategias depende del tamaño individual y agregado de las lesiones y la factibilidad para ser resecadas por cirugía o tratadas por radiocirugía estereotáctica. La mayoría de estos ensayos clínicos han sido realizados en países de ingreso altos, sin considerar recomendaciones graduadas para países de ingresos bajos y medios con bajo acceso y disponibilidad de equipos de radiocirugía. El número total de MEs varía por la histología y el subtipo molecular del cáncer primario.

Lo que es claro, es que el escenario más común sea encontrar una ME única, representando hasta 72.2% de los casos al combinar todas las histologías.²² Sin embargo, probablemente una estimación más precisa sea que menos de 50% de los casos con MEs tengan solamente una lesión en el encéfalo y el escenario de ME solitaria, es decir, el hecho de tener solo una lesión metastásica en todo el cuerpo y que ella sea encefálica, sea aún más raro.^{18,23}

Para los casos con MEs múltiples, los cánceres primarios que les dan origen son pulmón y melanoma con mayor frecuencia. La prevalencia de MEs asintomáticas es desconocida pues no hay un claro beneficio de tamizar a los pacientes con cánceres de órgano sólido en lo general. A pesar de esto, existen recomendaciones de tamizar pacientes sin síntomas que tengan alto riesgo de MEs para los casos por cáncer de pulmón en general, especialmente en histologías no escamosas (excepto por etapa clínica (EC) I de cáncer de pulmón de células no pequeñas), en melanoma EC IV y podría justificarse también en cáncer de mama HER-2 positivo y en triple negativo.^{18,15,24} Las recomendaciones de la red estadounidense *NCCN (National Comprehensive Cancer Network)* también incluyen en este rubro algunos tumores testiculares con características específicas (β -gonadotropina coriónica > 5000 UI/l posterior a orquiectomía, metástasis viscerales no pulmonares o enfermedad metastásica pulmonar extensa) y a los sarcomas alveolares de partes blandas, angiosarcomas y sarcoma cardíaco de cavidades izquierdas.²⁵ Los datos más actuales señalan que 75% de las MEs afectan a los hemisferios cerebrales y, si bien son menos frecuentes, las metástasis infratentoriales se distribuyen entre 21% en el cerebelo y 3% en el tronco encefálico.²³ Lo previo, presuntamente por la distribución de proporcional de la perfusión arterial en dichas áreas.²⁶

1.4 Presentación Clínica

La presentación clínica de los pacientes con MEs es variable, puesto que depende de la ubicación de estas, además de los efectos de masa ejercidos sobre áreas circundantes y, a veces, distantes. A esto hay que sumar que la presentación sincrónica de síntomas por metástasis leptomeníneas, también llamada carcinomatosis leptomenínea, no es infrecuente y que algunas MEs tienen un mayor riesgo de hemorragia, particularmente las de melanoma, carcinoma de células renales y coriocarcinomas con presentación clínica (hiper)aguda similar a los eventos vasculares o apoplejías (*stroke-like*). Los datos de la frecuencia de síntomas y signos neurológicos focales y generalizados provienen generalmente de cohortes de cánceres primarios específicos.

Las fuentes no primarias más citadas, como el libro *Abeloff's Clinical Oncology*, refieren que los síntomas más comunes son: "fatiga, cefalea (entre 24 y 53%), debilidad focal (16-40%), alteraciones del estado mental (24-31%), ataxia de la marcha (9-21%), crisis epilépticas (15-18%) y dificultad del habla (12%)".²⁶ En una revisión relativamente reciente se reunía información que estimaba que entre 20 y 40% los pacientes con MEs (síntomáticas) se presentaban con síntomas neurológicos focales pero esto podría extenderse hasta 75% de los casos.²⁷⁻³³ Sin duda, la afectación de nervios craneales o múltiples déficits neurológicos debe hacer sospechar en metástasis leptomeníneas y obliga a complementar la evaluación diagnóstica de la enfermedad metastásica con punción lumbar, citometría de flujo e imagen de neuroeje. La distribución de lesiones por orden de frecuencia afecta a lóbulos frontales (19-21%), parietales (13-19%), cerebelo (10-15%), temporales (5-10%) y occipitales (5-6%), seguidos del tronco encefálico (1-5%). Comúnmente (29%), en sitios de entre márgenes de perfusión arterial.⁷

1.5 Diagnóstico

La recomendación actual es que con sintomatología neurológica o con sospecha por riesgo de MEs, se realice una evaluación con Imagen por Resonancia Magnética (IRM) de cráneo simple y con contraste, con un equipo de al menos 1.5 Teslas. El protocolo debe incluir al menos secuencias T1 previas al contraste y posterior a su administración, T2, FLAIR (*T2-fluid-attenuated inversion recovery*) y DWI (*diffusion-weighted imaging*).^{18,34} Aunque no existen características por imagen que distingan con absoluta certeza entre MEs y otras patologías, los hallazgos en IRM característicos incluyen realce sólido o anular, edema perifocal y una ubicación en la unión entre sustancia blanca y gris, además de zonas vasculares entre márgenes de perfusión arterial.¹⁸ La espectroscopia por resonancia magnética añadida a secuencias DWI y perfusión pueden añadir información a través de metabolitos específicos del tumor y características por imagen como difusión sin restricción en el contenido quístico y baja perfusión. No siempre se necesitará o se tendrá acceso a biopsia de las lesiones, pero se aconseja considerar la toma de biopsia de lesiones que no puedan distinguirse de tumores primarios del encéfalo, abscesos y lesiones inflamatorias, particularmente para lesiones quísticas. La tomografía computarizada (TC) de cráneo es mucho menos sensible para MEs y solo debería ser aceptable en casos con contraindicaciones para realizar IRM.

1.6 Tratamiento

Clásicamente las MEs se asociaban con enfermedad metastásica extensa extracraneal y por ende con pronóstico malo a corto plazo, además de que eran excluidos de la mayoría de los ensayos clínicos. En las últimas décadas ese paradigma cambió pues es muy claro que el pronóstico de esta enfermedad metastásica intracraneal es heterogéneo y los pacientes con enfermedad metastásica sistémica extracraneal pueden superar medianas de supervivencia global mayores a 12 meses y no es infrecuente que excedan los 3 años. En 2020 se publicaron los datos de supervivencia en una colaboración entre Estados Unidos de América y Canadá en la forma de una escala de evaluación pronóstica graduada específica por diagnóstico (*Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment, DS-GPA* por sus siglas en inglés) para seis grupos de cánceres de pulmón de células no pequeñas (adenocarcinoma y no-adenocarcinoma), mama, melanoma, gastrointestinal y renal. Algunos de ellos, cáncer de mama, adenocarcinoma de pulmón y melanoma, incluían subtipos moleculares o con mutaciones accionables para los que existen agentes oncológicos altamente efectivos. Lo que era común a todos ellos es que las variables asociadas con supervivencia son el estado funcional, la edad, la presencia de metástasis extracraneales y el número de MEs. Entre ellos las medianas de supervivencia se reportaron entre 2 y 79 meses, con la mediana de supervivencia global más prolongada (46 meses) para el adenocarcinoma de pulmón con puntajes DS-GPA de 3.5-4.0.³⁵

Con los cambios de paradigma para enfermedad metastásica, las estrategias terapéuticas han cambiado, se han hecho más complejas y multimodales, por lo que el paradigma clásico de que la radioterapia holocraneal (*Whole-Brain Radiotherapy - WBRT*, por sus siglas en inglés) era el estándar de oro para todos, ha cambiado. Lo que es un hecho, es que la radioterapia holocraneal es la terapia que se le podrá brindar a la mayoría de los pacientes, especialmente en entornos en donde la disponibilidad de radiocirugía estereotáctica (*Stereotactic Radiosurgery – SRS*, por sus siglas en inglés) es baja o nula. Los pilares de tratamiento son la resección quirúrgica, la radiocirugía estereotáctica y la radioterapia holocraneal, generalmente seguidas de quimioterapia sistémica porque el escenario más frecuente es que exista también enfermedad metastásica extracraneal. Sumando a tal complejidad, debe destacarse

que no abundan los ensayos que hayan comparado de forma aleatorizada y controlada más de 3 combinaciones de terapias como estrategias multimodales.

Radioterapia Holocraneal

Desde el ensayo clásico de 1990 que demostró prolongar la supervivencia en pacientes con una metástasis encefálica al añadir radioterapia (RT) holocraneal adyuvante a la cirugía, esta modalidad de radioterapia se ha relegado recientemente para pacientes inelegibles para cirugía o radiocirugía estereotáctica generalmente con múltiples MEs.³⁶ Existe un consenso en que sus beneficios principalmente son por su efecto sobre el control de la enfermedad intracraneal y que la dosis de 30 Gy (Grays) divididos en 10 fracciones tiene el menor perfil de efectos adversos.^{37,38} Uno de sus inconvenientes es que ese control de la enfermedad causa disfunción neurocognitiva que podría disminuirse con protección del hipocampo (*hippocampal avoidance* - HA-WBRT por sus siglas en inglés) como fue recientemente demostrado en el ensayo *RTOG 0933* y con la administración de memantina (un antagonista del receptor para NMDA) a esta modalidad de RT holocraneal.³⁹⁻⁴¹

Radiocirugía Estereotáctica

La radiocirugía estereotáctica (SRS) logra entregar dosis relativamente altas de radiación a uno o unos pocos blancos definidos de forma precisa. Ello se logra con múltiples haces de radiación no paralelos que convergen en una lesión y la dosis terapéutica completa está limitada al área donde los haces convergen, que idealmente debe ser ≤ 3 cm o incluso ≤ 2 cm.⁴²⁻⁴³ Desde la década de 1990 se ha descrito su uso como terapia primaria en un régimen multimodal, como adyuvante, neoadyuvante y de salvamento (en la recurrencia en encéfalo). Los ensayos multicéntricos han comparado radiocirugía contra radiocirugía seguida de RT holocraneal en tres ensayos, o radiocirugía versus cirugía seguida de RT holocraneal u observación en otros dos estudios, con mayor número de casos y evidencia en el escenario de tres lesiones o menos.⁴⁴⁻⁴⁸ Ninguno de ellos ha demostrado un beneficio en supervivencia al agregar RT holocraneal al compararse contra radiocirugía. Lo que ha demostrado la adición de RT holocraneal es una diferencia estadísticamente significativa en el control de la enfermedad intracraneal con la combinación de estas dos modalidades de radioterapia. Probablemente una combinación prometedora sea la radiocirugía prequirúrgica para disminuir la tasa de enfermedad leptomeníngea y de necrosis por radiación sintomática frente a la radiocirugía postquirúrgica.^{49,50}

A pesar de la escasa evidencia, en las últimas guías de práctica clínica la radiocirugía estereotáctica ha sido recomendada para paciente con buen estado funcional (0-2) y hasta 4 MEs con un grado de recomendación "fuerte" y con 'alto' nivel de evidencia por los estadounidenses, pero con un nivel de evidencia 'bajo' por la guía europea^{51,19,52,18}. Incluso, existe el estudio clínico prospectivo japonés JLGK0901 que incluyó pacientes con un máximo de 10 MEs, que sugiere que la radiocirugía es no inferior en cuanto supervivencia global al comparar pacientes con cinco a diez MEs frente a los pacientes con dos a cuatro MEs.⁵³

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las metástasis encefálicas por cánceres de órganos sólidos son frecuentes y lo serán cada vez más al aumentar la supervivencia de los pacientes con el surgimiento de agentes quimioterapéuticos convencionales, terapias blanco e inmunoterapias añadidas a cirugía, radioterapia convencional (con aceleradores lineales) o modalidades como braquiterapia y radioterapia estereotáctica incluso en los países con ingresos bajos y medios con baja disponibilidad de radiocirugía. El caso de las metástasis al encéfalo es especial porque, a pesar de ser infrecuente, ha sido un subtipo de enfermedad metastásica que causaba hasta hace poco tiempo ser excluido de ensayos clínicos que han modificado los estándares de tratamiento y el pronóstico de los pacientes con cánceres de órganos sólidos más comunes.

A pesar de esto, una alta proporción de los cánceres más comunes tienen un riesgo aumentado de metástasis encefálicas y de recurrir después de haber recibido tratamientos de nueva generación. Sumando a la dimensión del problema, no abunda la evidencia de alta calidad sobre la cual sostener recomendaciones de administrar tratamientos sistémicos de nueva generación en el escenario de metástasis intracraneales. En los últimos 20 años la supervivencia global de los pacientes con MEs ha aumentado al combinar terapias multimodales con radioterapia y con terapias sistémicas ajustados por subtipos moleculares en los ensayos clínicos, pero en la vida real no hay muchos datos de que esto haya sucedido al mismo ritmo.

Recientemente se ha incluido a la radiocirugía estereotáctica en el escenario de hasta tres o cuatro lesiones metastásicas en las guías de práctica clínica de Estados Unidos de América y de Europa como la modalidad de tratamiento más eficaz para controlar la enfermedad metastásica intracraneal. Entre sus ventajas está el hecho que puede acortar el tiempo al inicio de terapias sistémicas dirigidas, altamente eficaces y con eventos adversos graves menos frecuentes. El hecho de agregar a las recomendaciones de distintas sociedades médicas la inclusión de radiocirugía estereotáctica como parte de la estrategia multimodal ha hecho que los pacientes que son tratados en países de ingresos bajos y medios no tengan acceso en su mayoría a lo que se considera la primera línea de tratamiento para metástasis encefálicas.

Sin embargo, la radiocirugía estereotáctica no ha sido estudiada en ensayos clínicos aleatorizados y controlados con brazos de comparación que incluyan las múltiples combinaciones de tratamientos que existen para estos pacientes pues esos estudios deberían incluir al menos cinco brazos de intervención. Sin duda uno de los problemas es que el registro estadístico de las metástasis encefálicas es subóptimo, en parte por no ser obligatorio reportarlas hasta hace poco en los países que tienen datos sólidos sobre su población con cáncer. La magnitud del rezago en el registro de datos es mucho mayor en los países de ingresos bajos y medios que en su mayoría no tienen registros de cáncer robustos.

3. JUSTIFICACIÓN

Por la proyección del aumento de casos de metástasis encefálicas como consecuencia de supervivencia más prolongada en los pacientes con cáncer este trabajo se planteó hacer la primera descripción en México de la presentación, el tratamiento y los desenlaces clínicos de los pacientes con metástasis encefálicas por cánceres sólidos en la Ciudad de México que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición entre enero de 2010 y febrero de 2023. Durante este periodo el hospital adquirió equipo para tratar de forma intrainstitucional dichos pacientes con radioterapia holocraneal pero continuaba sin tener equipo para radiocirugía estereotáctica. Sin embargo, era posible articular combinaciones de tratamiento multimodal que incluyeran radiocirugía entre instituciones.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el perfil epidemiológico y clínico de los pacientes con metástasis encefálicas tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán?

5. OBJETIVOS

General

Describir las características de presentación, el tratamiento y los desenlaces clínicos de los pacientes con metástasis encefálicas por cánceres de órganos sólidos en la Ciudad de México que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición entre enero de 2010 y febrero de 2023.

Específicos

1. Comparar la supervivencia global entre modalidades de tratamiento locales (radioterapia holocraneal; resección quirúrgica y radioterapia holocraneal; resección quirúrgica; radiocirugía estereotáctica).
2. Describir si existen diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global entre el número de metástasis encefálicas.
3. Describir si existe diferencia estadísticamente significativa en supervivencia global entre la presentación sintomática de metástasis encefálicas o la identificación asintomática de metástasis encefálicas
4. Describir si la supervivencia global de los pacientes que son tratados por metástasis encefálicas al momento del diagnóstico del cáncer de órgano sólido primario es distinta a la de los pacientes que son tratados al recurrir en el encéfalo.
5. Describir si el hecho de recibir tratamiento sistémico (quimioterapia o terapia blanco o inmunoterapia, sin ser excluyentes entre sí) se asocia con diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global

6. HIPÓTESIS

Hipótesis alterna: Las características epidemiológicas y desenlaces oncológicos de los pacientes con metástasis cerebrales es distinta a la reportada en la literatura médica existente.

Hipótesis nula: Las características epidemiológicas y desenlaces oncológicos de los pacientes con metástasis cerebrales no es distinta a la reportada en la literatura médica existente.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y Tamaño de la Muestra

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con seguimiento y tratamiento por cánceres de órganos sólidos y metástasis encefálicas en el periodo entre enero de 2010 y febrero de 2023 identificados en los expedientes físicos y electrónicos con los diagnósticos de "metástasis cerebrales" o "metástasis encefálicas" o "metástasis en sistema nervioso central".

Se analizaron las variables clínicas de estos pacientes desde el diagnóstico de la o las metástasis encefálicas y su tratamiento hasta el evento de fallecimiento o pérdida de seguimiento. Entre tales eventos, se registraron edades, fechas de diagnóstico del cáncer primario, grupo de cáncer primario, reporte histopatológico y características moleculares relevantes para su tratamiento, fecha de diagnóstico de metástasis encefálicas, método radiológico para el diagnóstico, topografía de su localización y número de metástasis encefálicas, características de su presentación clínica, tiempo con síntomas neurológicos previo al diagnóstico de metástasis encefálicas, etapa clínica al diagnóstico del cáncer primario, presencia de metástasis extracraneales al diagnóstico de metástasis encefálicas, tratamientos primarios para metástasis encefálicas sistémicos y locales.

Criterios de Inclusión

1. Pacientes con registro en el INCMNSZ.
2. Edad \geq 18 años.
3. Diagnóstico confirmado de metástasis encefálicas.
4. Con seguimiento mínimo de 6 meses.

Criterios de Exclusión

Se excluyeron pacientes con neoplasias primarias del sistema nervioso central y quienes no hubieran completado evaluación ni iniciado tratamiento dirigido para metástasis encefálicas. También se excluyeron los pacientes que hubieran sido diagnosticados en el Instituto, pero no hubieran tenido seguimiento clínico en este hospital (INCMNSZ).

Criterios de Eliminación

Se eliminaron a los pacientes en los que al llevarse a cabo la revisión del expediente electrónico se encontró ausencia de alguno de los datos clínicos o demográficos.

Descripción de Procedimientos

Se revisó el contenido del expediente electrónico en el sistema SOTECI y se recopilaron los antecedentes, datos clínicos y de tratamiento, así como fechas de diagnóstico, primer y último seguimiento, inicio y fin de tratamiento.

Recursos Disponibles para la Realización del Proyecto

Físicos: Servicio de Radioterapia y Física Médica. Equipo de cómputo con instalación del programa Rstudio, versión 2023.12.1. mediante el cual se realizó el análisis de los datos recolectados.

Económicos: La realización de este estudio no requirió de financiamiento interno o externo.

Factibilidad: La recolección de datos fue factible y de fácil obtención. El equipo de investigadores contó con equipos de cómputo con los requerimientos necesarios de software para realizar análisis estadístico.

Análisis Estadístico

Para el análisis descriptivo las variables continuas se analizaron como medias aritméticas, medianas y desviación estándar de acuerdo con su distribución determinada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se presentaron como número de sujetos y porcentaje.

Las comparaciones entre grupos se realizaron utilizando t de Student o U de Mann-Whitney, con base en la normalidad de los datos determinada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov o con la prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher en variables cualitativas nominales y ordinales. El valor de $p < 0.05$ a dos colas se consideró estadísticamente significativo. Las variables significativas y marginalmente significativas ($p = 0.1$) se incluyeron en análisis riesgo proporcionales de Cox.

La medición del tiempo para cada evento (control local, supervivencia global y libre de progresión) se calcularon por método de Kaplan-Meier iniciando a partir de la fecha del diagnóstico y hasta la fecha del evento definido. Los datos de los pacientes que no han alcanzaron el criterio de evaluación para el momento de la última cita de seguimiento se trataron como observaciones censuradas. Las comparaciones entre grupos se hicieron con log-rank test o test de Breslow.

Las características relacionadas con los pacientes, la enfermedad o de tratamiento (factores de pronóstico y predictivos) se evaluaron como factores confusores para el desenlace por medio de análisis univariado y multivariado (Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox).

Supervivencia Global: Definida a partir del diagnóstico de Metástasis Encefálicas hasta la muerte por cualquier causa. Los pacientes que no hubieran muerto al momento de la última visita de seguimiento registrada se censuraron. Se colectaron los datos con respecto a la supervivencia de todos los sujetos, incluyendo aquellos que no recibieron el tratamiento por alguna razón pero que hubieran sido elegibles para este y que no hayan retirado su consentimiento para coleccionar los datos. Si no se reportaba la muerte de algún sujeto, las fechas que representaron el último contacto con el sujeto de estudio serán utilizados para determinar la última fecha en la que se supo que el sujeto estaba vivo.

8. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

-Variables independientes:

Edad al diagnóstico de tumor primario
Diagnóstico histopatológico de neoplasia primaria
Etapa clínica al diagnóstico de neoplasia primaria
Estado (respuesta al tratamiento) de la neoplasia primaria previo al diagnóstico de metástasis en parénquima encefálico
Presentación sintomática (Dicotómica)
Síntomas o signos de presentación por metástasis en parénquima encefálico
Edad al diagnóstico de metástasis en parénquima encefálico
Tiempo de retraso al diagnóstico de metástasis en parénquima encefálico
Número y ubicación de lesiones metastásicas en parénquima encefálico
Tratamiento de radioterapia brindado
Tratamiento quirúrgico brindado
Tratamiento oncológico sistémico brindado

-Variables dependientes:

Supervivencia global posterior al diagnóstico de metástasis en parénquima encefálico
Causa de muerte o fecha de último contacto / seguimiento
Progresión/Recaída posterior al tratamiento primario para metástasis en parénquima encefálico

9. ASPECTOS ÉTICOS

Al tratarse de una revisión retrospectiva, la realización de este estudio no contraviene con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial con verificativo en 1964 que establece los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. De acuerdo con la Ley General de Salud de nuestro país y con fundamento en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, título segundo, capítulo 1°, Artículo 17, Fracción II, se considera como una investigación de riesgo menor a mínimo, ya que únicamente se revisarán datos del expediente clínico, sin poner en riesgo la salud de los pacientes, por lo que con ello se solicita omisión del uso de consentimiento informado.

El presente estudio fue aprobado por el comité de investigación institucional con código HEM-4969-24-24-1.

10. RESULTADOS

Se incluyeron 118 pacientes con metástasis encefálicas por cánceres de órganos sólidos en el periodo de enero de 2010 a febrero de 2023 diagnosticados en este periodo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. Se analizaron a los pacientes que hubieran recibido atención, en la forma de seguimiento clínico o alguna terapia local o sistémica, como parte del esquema multimodal de tratamiento de metástasis encefálicas. No se incluyeron las características de recaídas o progresión de enfermedad metastásica intracraneal o tratamientos de segunda línea y subsecuentes posteriores al primer tratamiento de la o las metástasis encefálicas. Del total de pacientes, 61 mujeres (51.7%) y 57 hombres (48.3%), la mediana de edad al diagnóstico de MEs fue de 58.5 años. Los órganos con cáncer primario más comunes fueron (Figura 1), por orden de frecuencia, pulmón y mama con 25 casos (21% cada uno), cáncer renal con 17 casos (14%), tumores de células germinales en hombres (gonadales y extragonadales) con 12 casos (10%), cáncer diferenciado tiroides con 6 casos (5%) y cáncer del tracto gastrointestinal con 6 casos (5%). Entre los tumores con frecuencia menor al 5% se encontraron por orden de frecuencia: carcinoma de primario desconocido con 5 casos (4%), seguido de melanoma, próstata, con 4 casos cada uno y ovario, hepatobiliares y sarcomas con 3 casos cada uno (en total 14 casos, agregándose en 15%), y hubo 2 casos (2%) de carcinoma urotelial como cáncer primario. El cáncer de cérvix uterino y el cáncer de cabeza y cuello fueron los más raros con un solo caso cada uno (1%). No se realizó biopsia ni se identificó sitio primario de otro único caso (1%) tratándose operativamente como un carcinoma de primario oculto.

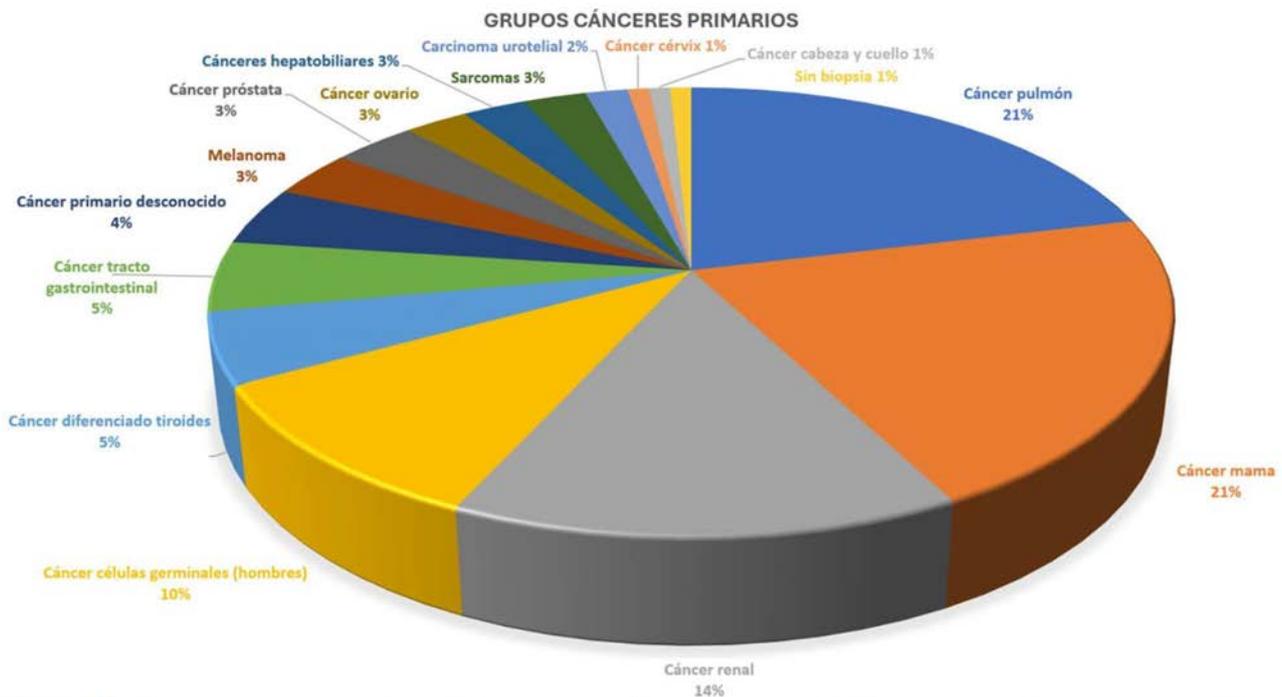


Figura 1. Frecuencias relativas de cánceres de órganos sólidos con metástasis encefálicas

Al dividir los casos en subtipos histomoleculares que tienen actualmente un tratamiento específico o pronóstico diferenciado en las guías de práctica clínica vigentes se obtuvieron 31 subtipos distintos. Los más comunes fueron el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma de células renales con 17 casos, representando 14% cada uno, seguidos del cáncer de mama triple negativo con 9 casos (7.5%), del cáncer de mama HER2+ puro con 7 casos y del cáncer de células germinales no seminomatoso sin componente de coriocarcinoma con 7 casos (6% cada uno). Entre los casos que representaron menos del 5% de la población se encontraron: carcinoma de primario desconocido, cáncer de mama ER+/HER2+ y cáncer células germinales no seminomatoso con coriocarcinoma con 5 casos cada uno de ellos (4%). El resto de los subtipos histomoleculares representaban 39% de la población con metástasis encefálicas analizada, con 4 casos o menos cada uno, y ellos se distribuyeron como se muestra en la **Figura 2**.

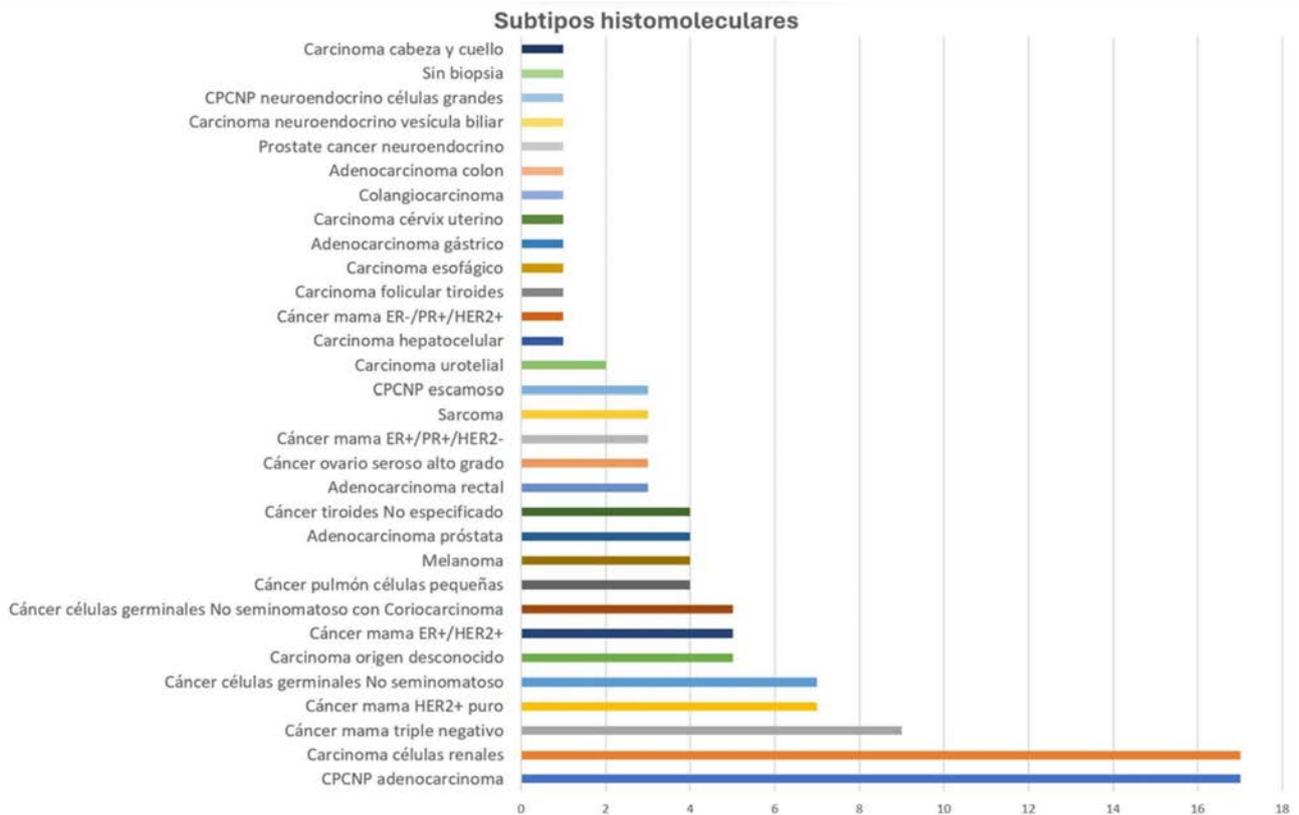


Figura 2. Frecuencias de subtipos histomoleculares

CPCNP: Cáncer de pulmón células no pequeñas. RP: Receptores progesterona.

RE: Receptores estrógenos. HER2: Receptor de factor de crecimiento epidérmico tipo 2.

CPCP: Cáncer de pulmón células pequeñas.

Las características de la población al diagnóstico de MEs incluida se resumen en la **Tabla 1**. La mayoría ellas son similares a las publicadas en cohortes de la vida real con una mediana de edad cercana a los 60 años, sin predominio de sexo, con menos de 50% de los casos con una sola lesión metastásica encefálica. En nuestra cohorte los cánceres primarios tuvieron como particularidades 2 características: la alta frecuencia de metástasis infratentoriales (40%), y más casos proporcionales por cáncer de células renales, tumores de células germinales no seminomatosos testiculares y extragonadales y de cáncer diferenciado de tiroides que en otros reportes.

| Característica | Total (%) |
|---|------------------|
| Número de pacientes | 118 (100%) |
| Edad al diagnóstico ME | |
| Mediana | 58.5 años |
| Sexo | |
| Mujeres | 61 (51.7%) |
| Hombres | 57 (48.3%) |
| Sitios de cáncer primario | |
| Cáncer pulmón | 25 (21%) |
| Cáncer mama | 25 (21%) |
| Cáncer renal | 17 (14%) |
| Cáncer células germinales (hombres) | 12 (10%) |
| Cáncer diferenciado tiroides | 6 (5%) |
| Cáncer gastrointestinal | 6 (5%) |
| Otros | 27 (23%) |
| Número de MEs | |
| 1 | 44 (37.3%) |
| 2-3 | 30 (25.4%) |
| ≥4 | 44 (37.3%) |
| Ubicación de MEs | |
| Supratentorial (es) | 71 (60%) |
| Supratentorial e Infratentorial | 38 (32.4%) |
| Infratentorial(es) | 9 (7.6%) |
| Síntomas neurológicos | |
| Presentes | 99 (84%) |
| Ausentes | 19 (16%) |
| Presencia de metástasis extracraneales | |
| Presentes | 102 (86.4%) |
| Ausentes | 16 (13.6%) |
| Diagnóstico de ME al diagnóstico del cáncer primario | |
| Sí | 49 (41.5%) |
| No | 69 (58.5%) |

Tabla 1. Características de los pacientes al diagnóstico de metástasis encefálicas.

En total 99 de los 118 pacientes incluidos se identificaron por la presencia de síntomas. La presentación sintomática por MEs se codificó en ocho rubros: cefalea, signos y síntomas de focalidad neurológica, encefalopatía, crisis epilépticas de nuevo inicio, evolución hiperaguda similar a evento vascular, hipertensión intracraneal sintomática, debilidad no focal y cambios conductuales. Estos síntomas y signos no eran excluyentes entre sí y su distribución de frecuencias se muestra en la **tabla 2**.

| Síntomas y signos por MEs | Población = 99 pacientes (%)* |
|--|-------------------------------|
| Cefalea | 55 (55.5%) |
| Signos y síntomas de focalidad neurológica | 52 (52.5%) |
| Encefalopatía | 37 (37.3%) |
| Crisis epilépticas | 23 (23.2%) |
| Evolución hiperaguda similar a evento vascular | 14 (14.15%) |
| Hipertensión intracraneal sintomática | 14 (14.1%) |
| Debilidad no focal | 6 (6%) |
| Cambios conductuales | 5 (5%) |

Tabla 2. Características sintomáticas por metástasis encefálicas.

*El total suma más del 100% la presencia de más de un signo o síntoma por paciente.

El reporte de las dimensiones de las lesiones de metástasis encefálicas individual y combinado también fue infrecuente. En cuanto con las modalidades de tratamiento primario se dividieron en cinco combinaciones que han sido estudiados en estudios prospectivos: (1) radioterapia holocraneal, (2) cirugía seguida de radioterapia holocraneal, (3) cirugía, (4) inclusión de radiocirugía en la estrategia terapéutica y (5) tratamiento de soporte (en todos los casos por estado funcional o decisión del paciente). Se incluyó como una variable distinta el tratamiento sistémico en la forma de quimioterapia convencional, terapia blanco o inmunoterapia según aplicara para el cáncer específico. En total se administró tratamiento sistémico a 56 pacientes (47%) y se analizó por separado su efecto sobre la supervivencia global.

La mayoría de los pacientes fueron tratados con radioterapia holocraneal como única estrategia y en algunos casos, aunque no se especificó el estado funcional al inicio de la radioterapia, fue usado únicamente como estrategia para control de síntomas (paliativo). Las características del tratamiento brindado a los pacientes estudiados se resumen en la **Tabla 3**. Una minoría (4%) fue tratada con radiocirugía estereotáctica.

| | |
|---|------------|
| Tratamiento | 118 (%) |
| Estrategia multimodal | |
| Radioterapia (RT) holocraneal | 78 (66.2%) |
| Cirugía + RT holocraneal | 11 (9.3%) |
| Cirugía | 9 (7.6%) |
| Radiocirugía integrada a otra estrategia terapéutica local (RT o cirugía) | 5 (4.2%) |
| Paliativo/Control síntomas | 15 (12.7%) |
| Tratamiento sistémico posterior a tratamiento MEs | |
| Sí | 56 (47.4%) |
| No | 62 (52.6%) |

Tabla 2. Estrategias del tratamiento primario multimodales y frecuencia de administración de tratamiento sistémico para cáncer metastásico

Se registraron 50 fallecimientos durante el seguimiento y entre las causas de muerte se encontró que la mayoría (21, 42%) ocurrió por muerte encefálica, seguida de muerte por infección asociada con inmunosupresión o toxicidad asociada con el tratamiento de cáncer (13, 26%), por cáncer en 11 casos (22%), tres casos no asociados con cáncer (6%) y dos desconocidos (4%). Entre los nueve pacientes que solo fueron tratados con cirugía por MEs, seis fallecieron por muerte encefálica asociada con complicaciones postoperatorias y todos ellos en un periodo menor de 90 días. Esto contrasta con los cinco pacientes que han sido tratados con radiocirugía de forma extra-institucional pues solo uno de ellos ha fallecido y su supervivencia global fue de 14.9 meses, el resto de ellos sobrevive con un rango de supervivencia global entre 11.6 meses y 50.8 meses.

Al estudiar la supervivencia global entre los cinco grupos de tratamiento (Figura 3) las diferencias fueron estadísticamente significativas. Esto no es sorprendente porque la supervivencia global tiene como una variable determinante el estado funcional al presentar metástasis encefálica(s) y decidir el tratamiento. Si la o el paciente no tenía reserva funcional suficiente para ser tratado con intención de controlar la enfermedad intracraneal se le brindaba tratamiento de soporte y de forma esperada su supervivencia es reducida.

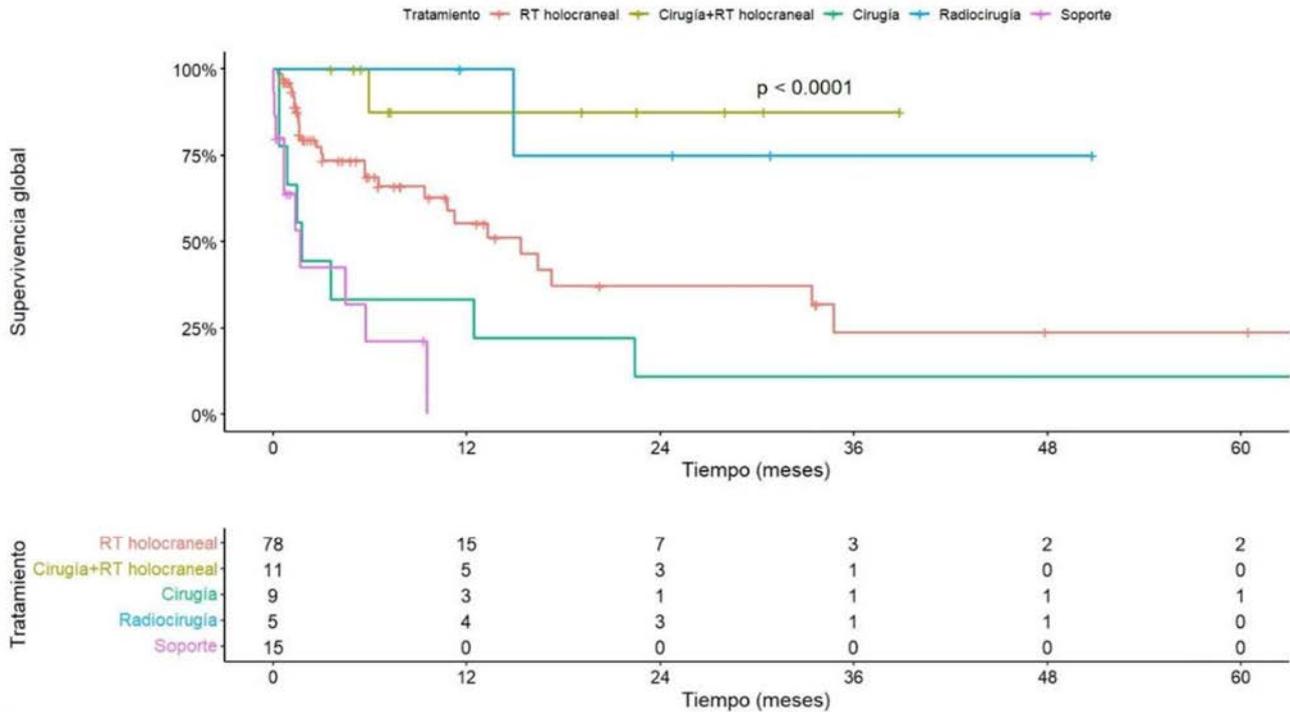


Figura 3. Supervivencia global desde el diagnóstico de metástasis encefálicas.

Al analizar los pacientes que tuvieron estado funcional para ser tratados con intención de controlar enfermedad metastásica encefálica o prolongar la supervivencia global, excluyendo los pacientes que solo recibieron cuidados de soporte, las diferencias fueron estadísticamente significativas también (Figura 4). Con la adición de radiocirugía a la estrategia de tratamiento multimodal sobrevivían tres de cinco pacientes a 24 meses del diagnóstico y solo había fallecido uno de ellos. En lo subsecuente del análisis estadístico el análisis se hizo entre los 103 pacientes con estado funcional para recibir tratamiento multimodal.

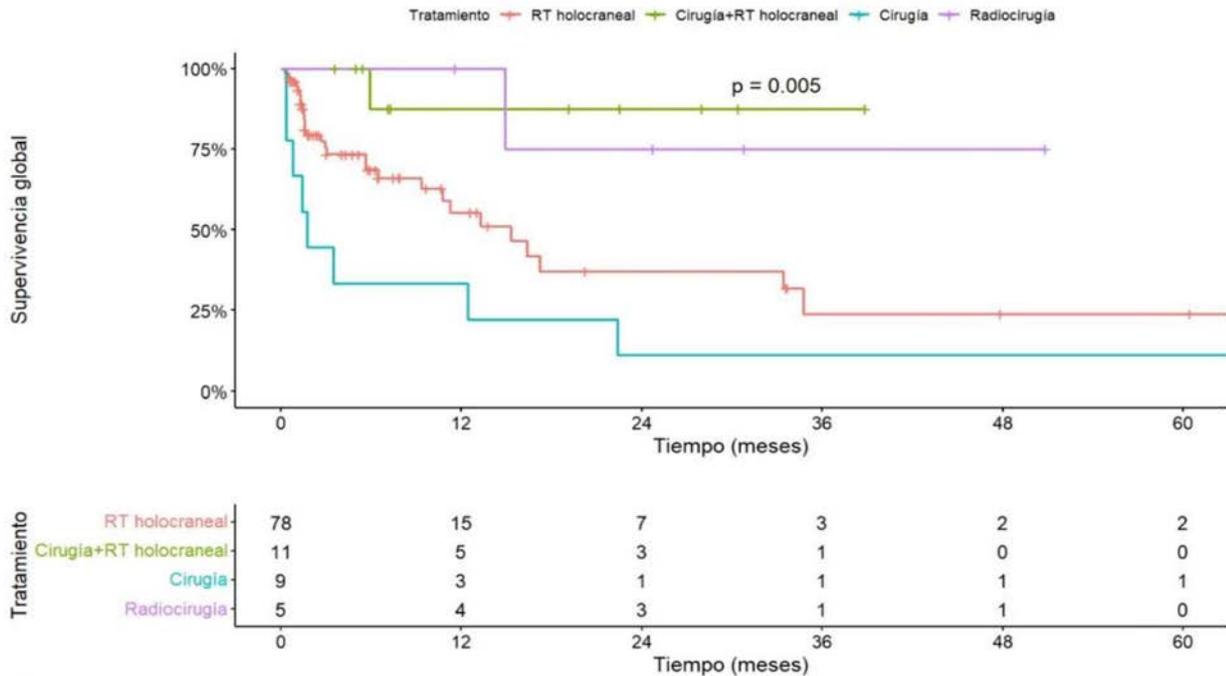


Figura 4. Supervivencia global desde el diagnóstico de metástasis encefálicas entre pacientes que fueron tratados con estrategia multimodal

Al agregar en un solo grupo de cirugía los pacientes que recibieron radioterapia holocraneal postquirúrgica y los que no, porque probablemente no lo hicieron por complicaciones asociadas con la cirugía, las diferencias en supervivencia no fueron estadísticamente significativas (**Figura 5**).

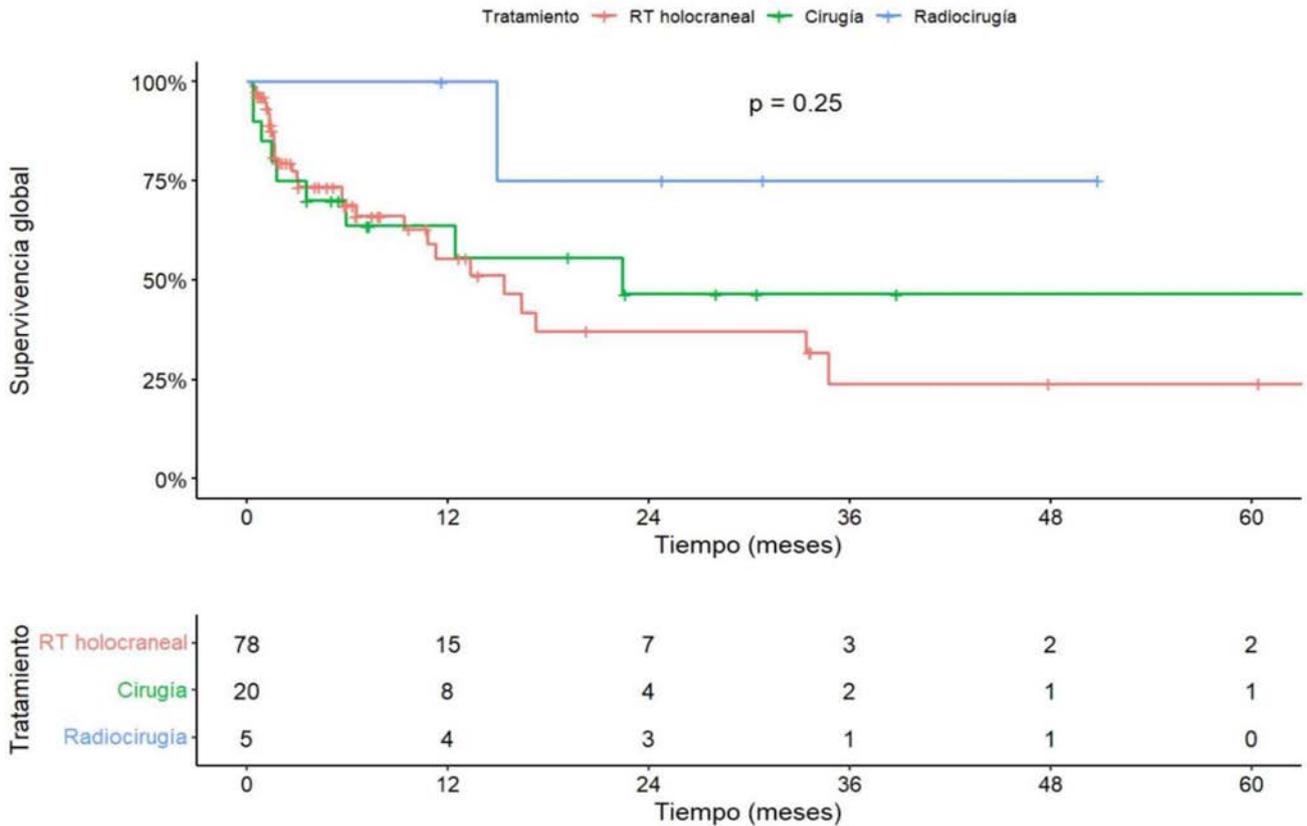


Figura 5. Supervivencia global entre grupos de tratamiento asignados a radioterapia holocraneal inicial, cirugía inicial o que hubieran incluido radiocirugía

Las medianas de supervivencia global en esta división de tratamiento multimodal fueron de 15.3 meses para los que recibieron radioterapia holocraneal únicamente, 22.4 meses para los que fueron tratados con cirugía y no se ha alcanzado la mediana de supervivencia global en los pacientes que incluyeron radiocirugía en la estrategia terapéutica.

Al analizar la asociación entre el número de lesiones metastásicas se encontró también una diferencia estadísticamente significativa en supervivencia global (Figura 6). Esto, aunque es intuitivo y seguramente habrá sido determinante para decidir el tratamiento multimodal brindado, no debería ser motivo de exclusión para ser tratado con radiocirugía como lo han demostrado recientes estudios que han incluido hasta 10 lesiones metastásicas.⁵³ En los estudios con radiocirugía la variable de las MEs más importante para decidir el tratamiento con radiocirugía es el volumen agregado de las lesiones. Lamentablemente el reporte de las dimensiones en el sistema de expedientes de pacientes fue escaso.

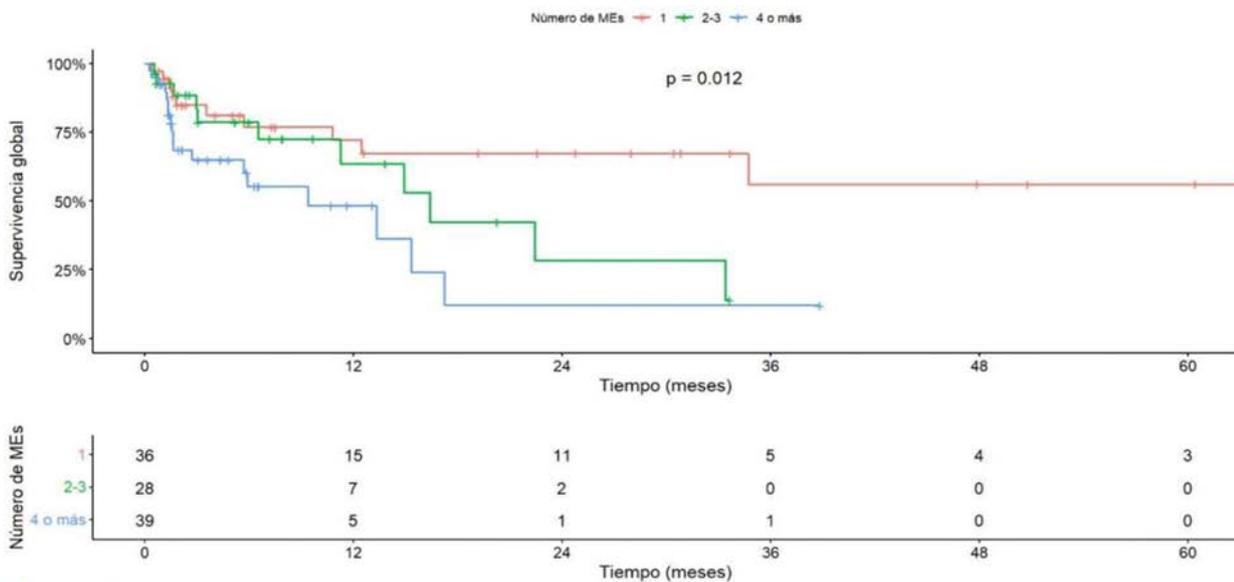


Figura 6. Supervivencia global desde el diagnóstico de metástasis encefálicas dividido por número de metástasis encefálicas en pacientes tratados con estrategia multimodal

Cuando se comparó la supervivencia entre pacientes con y sin síntomas por metástasis encefálicas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (**Figura 7**).

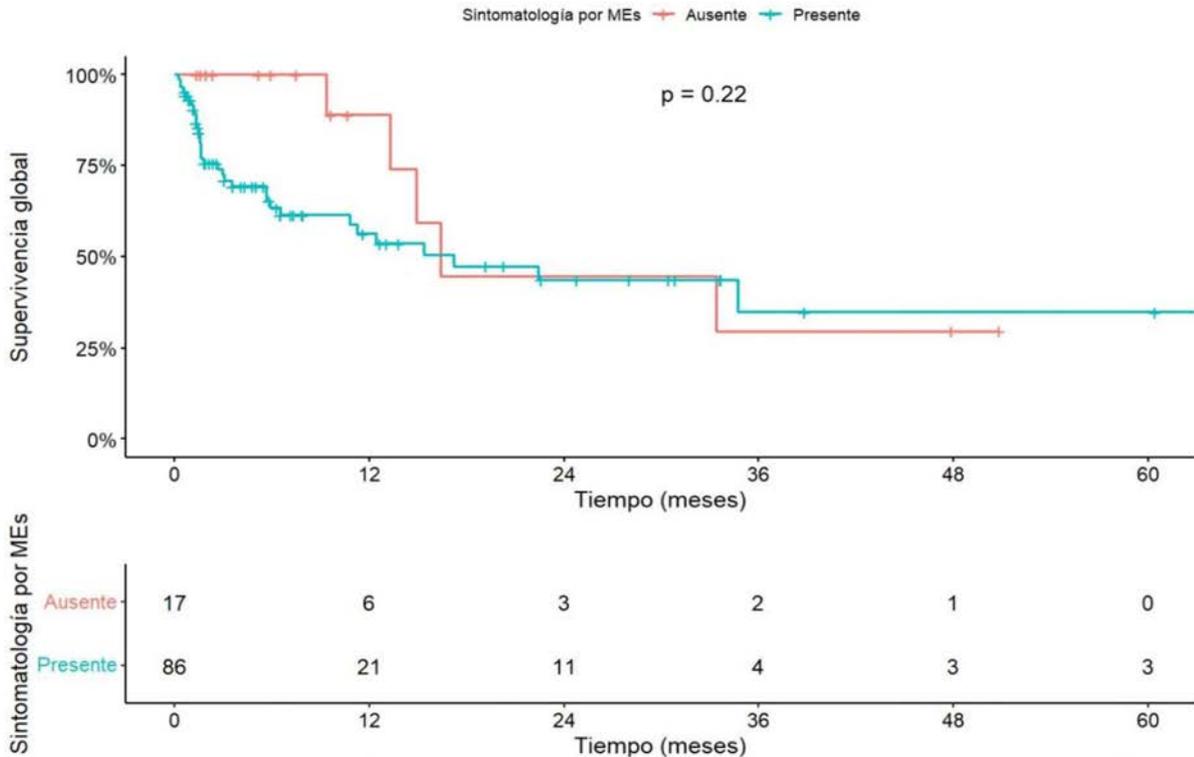


Figura 7. Supervivencia global entre pacientes con síntomas por metástasis encefálicas y asintomáticos que fueron tratados con estrategia multimodal

El momento del diagnóstico de metástasis encefálicas no se asoció con diferencias en la supervivencia global, fuera una recurrencia o progresión del cáncer de órgano sólido o al diagnóstico del primario (**Figura 8**).

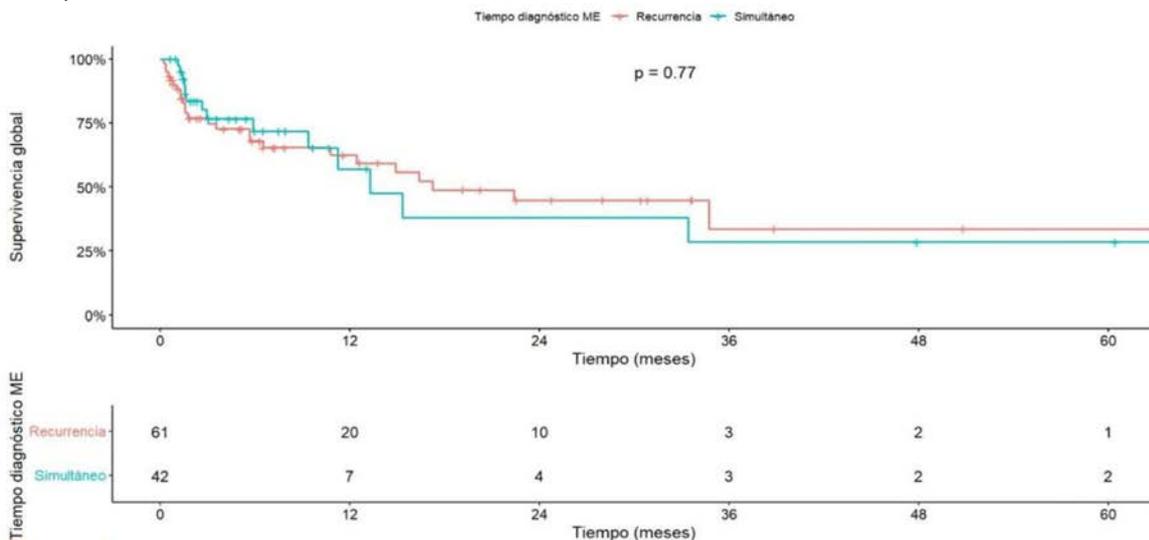


Figura 8. Supervivencia global dividida por el momento de la identificación de metástasis encefálicas

El hecho de haber recibido cualquier tratamiento sistémico posterior al tratamiento local en la forma de radioterapia, radiocirugía, cirugía o cualquier combinación de ellas sí se asoció con diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global (Figura 9).

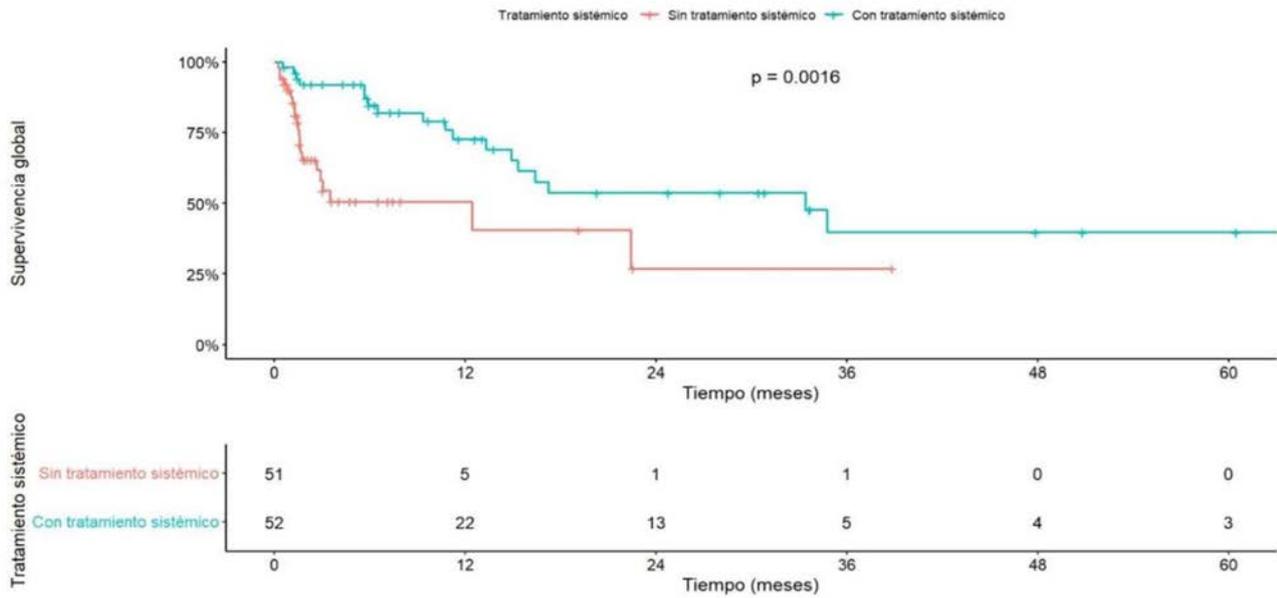


Figura 9. Supervivencia global en pacientes con metástasis encefálicas que recibieron tratamiento sistémico y quienes no

11. DISCUSIÓN

La población de pacientes con MEs es heterogénea y su pronóstico se hará más variado con la inclusión de terapias de nueva generación en distintos subgrupos histológicos y moleculares. El mejor estudio para estimar la supervivencia global actual en los pacientes con MEs se publicó en 2020 y construyó la escala DS-GPA. Ella incluye el órgano sólido del cáncer primario, los subtipos histológicos y la presencia de mutaciones accionables, el estado funcional, la edad, el estado de la enfermedad metastásica extracraneal y el número de MEs.³⁵ En nuestra población, el número de lesiones metastásicas encefálicas y el recibir tratamiento sistémico posterior al tratamiento local de las MEs también se asoció con diferencias en supervivencia global. Uno de los obstáculos en los países de ingresos bajos y medios es que los equipos de radiocirugía son relativamente escasos y, de forma intuitiva, carecer de ellos reduce la supervivencia global en los pacientes con MEs pero nuestro estudio no tiene el poder estadístico para determinar eso. Menos del 10% de nuestra cohorte incluyó radiocirugía en su tratamiento y difícilmente eso se explique por no contar con los criterios de inclusión de los ensayos clínicos contemporáneos sino por un problema de acceso a esta terapia. Recientemente esta terapia ha sido incluida como terapia de primera línea en las guías de práctica clínica para el control local de MEs y puede explicar que la supervivencia global en nuestra población sea menor que en la mayoría de los ensayos clínicos y cohortes retrospectivas publicadas.

Dos de los hallazgos distintivos de nuestro estudio es la frecuencia de cánceres primarios con MEs mayores a 5% y la frecuencia de metástasis encefálicas infratentoriales. Después de los cánceres de pulmón y de mama, en orden de frecuencia los grupos de cáncer primario fueron: renal, cáncer de células germinales testicular y extragonadales en hombres, y cáncer diferenciado de tiroides con la misma frecuencia que cánceres gastrointestinales (5% cada uno). La frecuencia de metástasis infratentoriales, en su mayoría cerebelares, fue muy alta, presente en el 40% de nuestra población, y la mayoría de los casos (80% de ellos) se presentaron en paciente con metástasis encefálicas supratentoriales simultáneas.

Esta alta frecuencia de enfermedad metastásica supratentorial e infratentorial posiblemente explique la dificultad técnica para tratar quirúrgicamente a estos pacientes y la baja frecuencia de cirugía (19.4%). Desafortunadamente el reporte del diámetro máximo de las MEs y el volumen individual y agregado de las mismas impidió calcular cuántos pacientes podrían ser candidatos a radiocirugía y el beneficio potencial perdido de poder tratarlos con ella.

Probablemente la existencia de clínicas de tumores genitourinarios y de tiroides en nuestro hospital explique la alta frecuencia de cáncer renal, testicular, de tiroides e, incluso, de cáncer de próstata que están sobrerrepresentados por el sesgo de referencia. Destaca también lo infrecuente de casos por melanoma a pesar de su tropismo por hacer metástasis encefálicas. Esto probablemente se explique porque en México el melanoma cutáneo solo representa 1.1% de las neoplasias malignas.⁵⁴ Quizá a esto se añada que el subtipo acral lentiginoso sea de menor riesgo para enfermedad metastásica y que la prevalencia de fototipos predominantes en México sea de menor riesgo para MEs.

Se decidió realizar un análisis de supervivencia global excluyendo los pacientes que desde el inicio se asignaron a cuidados paliativos y de soporte, pues su supervivencia se limitó por el estado funcional al diagnóstico de MEs. Aunque en primera instancia la supervivencia fue distinta entre los pacientes que fueron a tratamiento activo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.25$) al analizar como un solo grupo los pacientes que fueron tratados con cirugía de forma inicial, dividiendo la cohorte en tres grupos de tratamiento únicamente. Estas diferencias en la supervivencia global están limitadas por

la falta de poder estadístico para demostrar significancia estadística en supervivencia global y solo debe servir para generar hipótesis sobre el valor de la radiocirugía en nuestros pacientes.

Las diferencias en supervivencia global en nuestra población asociada con el número de metástasis encefálicas y al recibir tratamiento sistémico fueron estadísticamente significativas. Esto último probablemente se deba al efecto de la reciente inclusión de terapias sistémicas de nueva generación en nuestros pacientes, ya que la mitad de nuestros casos se deben a cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células renales, cáncer de mama HER2+ y triple negativo que han incluido inmunoterapia y terapia blanco, en su mayoría inhibidores de receptores tirosina cinasa. Este efecto podría maximizarse al recibirse simultáneamente a la radiocirugía o temporalmente más próximo a ella.⁵⁵

Nuestro estudio tiene variadas limitantes. Naturalmente la característica retrospectiva del estudio y el tamaño de la población son las principales. También el hecho que no exista equipo de radiocirugía en nuestro hospital potencialmente reduce el acceso a esta terapia, aunque es posible articular la cooperación con otros hospitales para ofrecerlo a los pacientes. Sin embargo, el efecto de la radiocirugía frente a otras terapias se ha puesto en duda recientemente en países de ingresos bajos y medios al no haberse comparado en un ensayo clínico de alta calidad, cuestionando el efecto atribuido a la radiocirugía como mejor control de la enfermedad metastásica intracraneal frente a la radioterapia intracraneal o sobre desenlaces clínicos neurocognitivos que no fueron reportados en nuestros pacientes.⁵⁶

En nuestro estudio, 57 pacientes de los 118 incluidos fallecieron o perdieron seguimiento en un periodo menor de 3 meses, probablemente por muerte asociada con cáncer o muerte neurológica. Esto suma evidencia a la publicada en un ensayo clínico entre Reino Unido y Australia, donde se demostró que los pacientes que no son candidatos a cirugía o radiocirugía con 3 MEs con predominio de población con estado funcional Karnofsky ≥ 70 (62% en ambos grupos) no tienen diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global, calidad de vida o necesidad de esteroides al compararse con cuidados de soporte.⁵⁷ Otra de las limitantes es que la pérdida de seguimiento en los pacientes es alta. Probablemente la mayoría de ellos haya fallecido por muerte neurológica, como sucedió en los pacientes en quienes sí se conoce la causa de muerte.

12. CONCLUSIONES

Los recientes avances terapéuticos y mejorías en el pronóstico de algunos cánceres de órganos sólidos deben analizarse considerando también el desafío que implica su implementación equitativa en países y poblaciones de pacientes que no pueden acceder a los tratamientos considerados de primera línea. El caso de las metástasis encefálicas es particular porque era considerado como un subgrupo de enfermedad metastásica homogéneamente agresivo con pronóstico adverso y en los últimos años se acumula evidencia que desafía ese paradigma.

El presente estudio suma información en una población en la que no abunda y obliga a destacar que las brechas de acceso e implementación en el tratamiento del cáncer son grandes en nuestro país. Probablemente esto sea más grave para el acceso a radioterapia y cirugía con estándares oncológicos. La pérdida de seguimiento también debe inquietar, pues probablemente esconda que los pacientes fallecen sin cuidados de soporte ni acompañamiento al final de la vida.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Suh, J. H., Kotecha, R., Chao, S. T., Ahluwalia, M. S., Sahgal, A., & Chang, E. L. (2020). Current approaches to the management of brain metastases. *Nature Reviews Clinical Oncology*, *17*(5), 279–299. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0320-3>
2. Soffiatti, R., Ahluwalia, M., Lin, N., & Rudà, R. (2020). Management of brain metastases according to molecular subtypes. *Nature reviews Neurology*, *16*(10), 557–574. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0391-x>
3. Tsimberidou, A. M., Kahle, M., Vo, H. H., Baysal, M. A., Johnson, A., & Meric-Bernstam, F. (2023). Molecular tumour boards - current and future considerations for precision oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology*, *20*(12), 843–863. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00824-4>
4. Sacks, P., & Rahman, M. (2020). Epidemiology of Brain Metastases. *Neurosurgery Clinics of North America*, *31*(4), 481–488. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2020.06.001>
5. Smedby, K. E., Brandt, L., Bäcklund, M. L., & Blomqvist, P. (2009). Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *British Journal of Cancer*, *101*(11), 1919–1924. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605373>
6. Barnholtz-Sloan, J. S., Sloan, A. E., Davis, F. G., Vigneau, F. D., Lai, P., & Sawaya, R. E. (2004). Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *22*(14), 2865–2872. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.12.149>
7. Fox, B. D., Cheung, V. J., Patel, A. J., Suki, D., & Rao, G. (2011). Epidemiology of metastatic brain tumors. *Neurosurgery Clinics of North America*, *22*(1), 1–v. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.08.007>
8. Takakura, K., Teramoto, A., Nakamura, O., & Manaka, S. (1982). *No to Shinkei*, *34*(5), 465–472.
9. Delattre, J. Y., Krol, G., Thaler, H. T., & Posner, J. B. (1988). Distribution of brain metastases. *Archives of Neurology*, *45*(7), 741–744. <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520310047016>
10. Bartelt, S., & Lutterbach, J. (2003). Brain metastases in patients with cancer of unknown primary. *Journal of Neuro-oncology*, *64*(3), 249–253. <https://doi.org/10.1023/a:1025621819250>
11. Weinberg, J. S., Lang, F. F., & Sawaya, R. (2001). Surgical management of brain metastases. *Current Oncology Reports*, *3*(6), 476–483. <https://doi.org/10.1007/s11912-001-0068-6>
12. Tremont-Lukats, I. W., Bobustuc, G., Lagos, G. K., Lolas, K., Kyritsis, A. P., & Puduvalli, V. K. (2003). Brain metastasis from prostate carcinoma: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*, *98*(2), 363–368. <https://doi.org/10.1002/cncr.11522>
13. Shojania, K. G., & Burton, E. C. (2008). The vanishing nonforensic autopsy. *The New England Journal of Medicine*, *358*(9), 873–875. <https://doi.org/10.1056/NEJMp0707996>
14. Posner, J. B., & Chernik, N. L. (1978). Intracranial metastases from systemic cancer. *Advances in Neurology*, *19*, 579–592.
15. Cagney, D. N., Martin, A. M., Catalano, P. J., Redig, A. J., Lin, N. U., Lee, E. Q., Wen, P. Y., Dunn, I. F., Bi, W. L., Weiss, S. E., Haas-Kogan, D. A., Alexander, B. M., & Aizer, A. A. (2017). Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro-oncology*, *19*(11), 1511–1521. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox077>
16. National Cancer Institute. Division of Cancer Control & Population Data. Division of Cancer Control and Population Sciences (DCCPS). 2023. Measures that are Limited or not Available in the Data. Disponible en: <https://healthcaresdelivery.cancer.gov/seermedicare/considerations/measures.html>
17. Vogelbaum, M. A., Brown, P. D., Messersmith, H., Brastianos, P. K., Burri, S., Cahill, D., Dunn, I. F., Gaspar, L. E., Gatsos, N. T. N., Gondi, V., Jordan, J. T., Lassman, A. B., Maues, J., Mohile, N., Redjal, N., Stevens, G., Sulman, E., van den Bent, M., Wallace, H. J., Weinberg, J. S., ... Schiff, D. (2022). Treatment for

- Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40(5), 492–516. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02314>
18. Le Rhun, E., Guckenberger, M., Smits, M., Dummer, R., Bachelot, T., Sahm, F., Galldiks, N., de Azambuja, E., Berghoff, A. S., Metellus, P., Peters, S., Hong, Y. K., Winkler, F., Schadendorf, D., van den Bent, M., Seoane, J., Stahel, R., Minniti, G., Wesseling, P., Weller, M., ... EANO Executive Board and ESMO Guidelines Committee. (2021). EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 32(11), 1332–1347. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.016>
19. Gondi, V., Bauman, G., Bradfield, L., Burri, S. H., Cabrera, A. R., Cunningham, D. A., Eaton, B. R., Hattangadi-Gluth, J. A., Kim, M. M., Kotecha, R., Kraemer, L., Li, J., Nagpal, S., Rusthoven, C. G., Suh, J. H., Tomé, W. A., Wang, T. J. C., Zimmer, A. S., Ziu, M., & Brown, P. D. (2022). Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Practical Radiation Oncology*, 12(4), 265–282. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2022.02.003>
20. Le Rhun, E., Guckenberger, M., Smits, M., Dummer, R., Bachelot, T., Sahm, F., Galldiks, N., de Azambuja, E., Berghoff, A. S., Metellus, P., Peters, S., Hong, Y. K., Winkler, F., Schadendorf, D., van den Bent, M., Seoane, J., Stahel, R., Minniti, G., Wesseling, P., Weller, M., ... EANO Executive Board and ESMO Guidelines Committee. (2021). EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. Supplementary Material. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 32(11), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.016>
22. Stark, A. M., Stöhring, C., Hedderich, J., Held-Feindt, J., & Mehdorn, H. M. (2011). Surgical treatment for brain metastases: Prognostic factors and survival in 309 patients with regard to patient age. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 18(1), 34–38. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.03.046>
23. Wolpert, F., Lareida, A., Terziev, R., Grossenbacher, B., Neidert, M. C., Roth, P., Poryazova, R., Imbach, L. L., Le Rhun, E., & Weller, M. (2020). Risk factors for the development of epilepsy in patients with brain metastases. *Neuro-oncology*, 22(5), 718–728. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz172>
24. Singh, R., Stoltzfus, K. C., Chen, H., Louie, A. V., Lehrer, E. J., Horn, S. R., Palmer, J. D., Trifiletti, D. M., Brown, P. D., & Zaorsky, N. G. (2020). Epidemiology of synchronous brain metastases. *Neuro-oncology Advances*, 2(1), vdaa041. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdaa041>
25. Lamba, N., Wen, P. Y., & Aizer, A. A. (2021). Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease. *Neuro-oncology*, 23(9), 1447–1456. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab101>
26. Kaidar-Person O, Cools M, Zagar T. Chapter 55. Brain Metastases and Neoplastic Meningitis. En: *Abeloff's Clinical Oncology*. Sixth Edition. Elsevier; 2020. p. 794-808
27. Noh, T., & Walbert, T. (2018). Brain metastasis: clinical manifestations, symptom management, and palliative care. *Handbook of Clinical Neurology*, 149, 75–88. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811161-1.00006-2>
28. Cohen, N., Strauss, G., Lew, R., Silver, D., & Recht, L. (1988). Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly-diagnosed cerebral metastases? A retrospective analysis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 6(10), 1621–1624. <https://doi.org/10.1200/JCO.1988.6.10.1621>
29. Glantz, M. J., Cole, B. F., Forsyth, P. A., Recht, L. D., Wen, P. Y., Chamberlain, M. C., Grossman, S. A., & Cairncross, J. G. (2000). Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 54(10), 1886–1893. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.10.1886>
30. Forsyth, P. A.,

- Weaver, S., Fulton, D., Brasher, P. M., Sutherland, G., Stewart, D., Hagen, N. A., Barnes, P., Cairncross, J. G., & DeAngelis, L. M. (2003). Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 30(2), 106–112. <https://doi.org/10.1017/s0317167100053361>
31. Sampson, J. H., Carter, J. H., Jr, Friedman, A. H., & Seigler, H. F. (1998). Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *Journal of Neurosurgery*, 88(1), 11–20. <https://doi.org/10.3171/jns.1998.88.1.0011>
32. Newton H. B. (1999). Neurologic complications of systemic cancer. *American family physician*, 59(4), 878–886.
33. Klos, K. J., & O'Neill, B. P. (2004). Brain metastases. *The Neurologist*, 10(1), 31–46. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000106922.83090.71>
34. Kaufmann, T. J., Smits, M., Boxerman, J., Huang, R., Barboriak, D. P., Weller, M., Chung, C., Tsien, C., Brown, P. D., Shankar, L., Galanis, E., Gerstner, E., van den Bent, M. J., Burns, T. C., Parney, I. F., Dunn, G., Brastianos, P. K., Lin, N. U., Wen, P. Y., & Ellingson, B. M. (2020). Consensus recommendations for a standardized brain tumor imaging protocol for clinical trials in brain metastases. *Neuro-oncology*, 22(6), 757–772. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa030>
35. Sperduto, P. W., Mesko, S., Li, J., Cagney, D., Aizer, A., Lin, N. U., Nesbit, E., Kruser, T. J., Chan, J., Braunstein, S., Lee, J., Kirkpatrick, J. P., Breen, W., Brown, P. D., Shi, D., Shih, H. A., Soliman, H., Sahgal, A., Shanley, R., Sperduto, W. A., ... Mehta, M. P. (2020). Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(32), 3773–3784. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01255>
36. Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Walsh, J. W., Dempsey, R. J., Maruyama, Y., Kryscio, R. J., Markesbery, W. R., Macdonald, J. S., & Young, B. (1990). A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *The New England Journal of Medicine*, 322(8), 494–500. <https://doi.org/10.1056/NEJM199002223220802>
37. Tsao, M. N., Xu, W., Wong, R. K., Lloyd, N., Laperriere, N., Sahgal, A., Rakovitch, E., & Chow, E. (2018). Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD003869. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003869.pub4>
38. Trifiletti, D. M., Ballman, K. V., Brown, P. D., Anderson, S. K., Carrero, X. W., Cerhan, J. H., Whitton, A. C., Greenspoon, J., Parney, I. F., Laack, N. N., Ashman, J. B., Bahary, J. P., Hadjipanayis, C. G., Urbanic, J. J., Barker, F. G., 2nd, Farace, E., Khuntia, D., Giannini, C., Buckner, J. C., Galanis, E., ... Roberge, D. (2020). Optimizing Whole Brain Radiation Therapy Dose and Fractionation: Results From a Prospective Phase 3 Trial (NCCTG N107C [Alliance]/CEC.3). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 106(2), 255–260. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.024>
39. Gondi, V., Pugh, S. L., Tome, W. A., Caine, C., Corn, B., Kanner, A., Rowley, H., Kundapur, V., DeNittis, A., Greenspoon, J. N., Kanski, A. A., Bauman, G. S., Shah, S., Shi, W., Wendland, M., Kachnic, L., & Mehta, M. P. (2014). Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(34), 3810–3816. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2909>
40. Brown, P. D., Pugh, S., Laack, N. N., Wefel, J. S., Khuntia, D., Meyers, C., Choucair, A., Fox, S., Suh, J. H., Roberge, D., Kavadi, V., Bentzen, S. M., Mehta, M. P., Watkins-Bruner, D., & Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (2013). Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-

- brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro-oncology*, 15(10), 1429–1437. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not114>
41. Brown, P. D., Gondi, V., Pugh, S., Tome, W. A., Wefel, J. S., Armstrong, T. S., Bovi, J. A., Robinson, C., Konski, A., Khuntia, D., Grosshans, D., Benzinger, T. L. S., Bruner, D., Gilbert, M. R., Roberge, D., Kundapur, V., DeVistetty, K., Shah, S., Usuki, K., Anderson, B. M., ... for NRG Oncology (2020). Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(10), 1019–1029. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02767>
42. Leksell L. (1951). The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta chirurgica Scandinavica*, 102(4), 316–319.
43. Suh JH. Stereotactic Radiosurgery for the Management of Brain Metastases. *The New England journal of medicine*, 362(12), 1119–1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMct0806951>
44. Aoyama, H., Shirato, H., Tago, M., Nakagawa, K., Toyoda, T., Hatano, K., Kenjyo, M., Oya, N., Hirota, S., Shioura, H., Kunieda, E., Inomata, T., Hayakawa, K., Katoh, N., & Kobashi, G. (2006). Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*, 295(21), 2483–2491. <https://doi.org/10.1001/jama.295.21.2483>
45. Chang, E. L., Wefel, J. S., Hess, K. R., Allen, P. K., Lang, F. F., Kornguth, D. G., Arbuckle, R. B., Swint, J. M., Shiu, A. S., Maor, M. H., & Meyers, C. A. (2009). Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*, 10(11), 1037–1044. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70263-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70263-3)
46. Brown, P. D., Jaeckle, K., Ballman, K. V., Farace, E., Cerhan, J. H., Anderson, S. K., Carrero, X. W., Barker, F. G., 2nd, Deming, R., Burri, S. H., Ménard, C., Chung, C., Stieber, V. W., Pollock, B. E., Galanis, E., Buckner, J. C., & Asher, A. L. (2016). Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 316(4), 401–409. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.9839>
47. Kocher, M., Soffietti, R., Abacioglu, U., Villà, S., Fauchon, F., Baumert, B. G., Fariselli, L., Tzuk-Shina, T., Kortmann, R. D., Carrie, C., Ben Hassel, M., Kouri, M., Valeinis, E., van den Berge, D., Collette, S., Collette, L., & Mueller, R. P. (2011). Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(2), 134–141. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.1655>
48. Atalar, B., Modlin, L. A., Choi, C. Y., Adler, J. R., Gibbs, I. C., Chang, S. D., Harsh, G. R., 4th, Li, G., Nagpal, S., Hanlon, A., & Soltys, S. G. (2013). Risk of leptomeningeal disease in patients treated with stereotactic radiosurgery targeting the postoperative resection cavity for brain metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 87(4), 713–718. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.07.034>
50. Patel, K. R., Burri, S. H., Asher, A. L., Crocker, I. R., Fraser, R. W., Zhang, C., Chen, Z., Kandula, S., Zhong, J., Press, R. H., Olson, J. J., Oyesiku, N. M., Wait, S. D., Curran, W. J., Shu, H. K., & Prabhu, R. S. (2016). Comparing Preoperative With Postoperative Stereotactic Radiosurgery for Resectable Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Neurosurgery*, 79(2), 279–285. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001096>
51. Vogelbaum, M. A., Brown, P. D., Messersmith, H., Brastianos, P. K., Burri, S., Cahill, D., Dunn, I. F., Gaspar, L. E., Gatson, N. T. N., Gondi, V., Jordan, J. T., Lassman, A. B., Maues, J., Mohile, N., Redjal, N., Stevens, G., Sulman, E., van den Bent, M., Wallace, H. J., Weinberg, J. S., ... Schiff, D. (2022). Treatment for

Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40(5), 492–516. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02314>

52. Schiff, D., Messersmith, H., Brastianos, P. K., Brown, P. D., Burri, S., Dunn, I. F., Gaspar, L. E., Gondi, V., Jordan, J. T., Maues, J., Mohile, N., Redjal, N., Stevens, G. H. J., Sulman, E. P., van den Bent, M., Wallace, H. J., Zadeh, G., & Vogelbaum, M. A. (2022). Radiation Therapy for Brain Metastases: ASCO Guideline Endorsement of ASTRO Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40(20), 2271–2276. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00333>.

53. Yamamoto, M., Serizawa, T., Shuto, T., Akabane, A., Higuchi, Y., Kawagishi, J., Yamanaka, K., Sato, Y., Jokura, H., Yomo, S., Nagano, O., Kenai, H., Moriki, A., Suzuki, S., Kida, Y., Iwai, Y., Hayashi, M., Onishi, H., Gondo, M., Sato, M., ... Tsuchiya, K. (2014). Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *The Lancet. Oncology*, 15(4), 387–395. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70061-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70061-0).

54. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. International Agency for Research on Cancer. 2024. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>

55. Du, W., Sirbu, C., Lucas, B. D., Jr, Jubelirer, S. J., Khalid, A., & Mei, L. (2021). A Retrospective Study of Brain Metastases From Solid Malignancies: The Effect of Immune Checkpoint Inhibitors. *Frontiers in oncology*, 11, 667847. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.667847>.

56. de Vocht, D. E. C. M., Schnog, J. B., Merckies, I. S., & Samson, M. J. (2023). Untoward global effects of current guideline formulation of stereotactic radiotherapy for symptomatic brain metastases by international medical societies. *Lancet regional health. Americas*, 25, 100584. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100584>

57. Mulvenna, P., Nankivell, M., Barton, R., Faivre-Finn, C., Wilson, P., McColl, E., Moore, B., Brisbane, I., Ardron, D., Holt, T., Morgan, S., Lee, C., Waite, K., Bayman, N., Pugh, C., Sydes, B., Stephens, R., Parmar, M. K., & Langley, R. E. (2016). Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet (London, England)*, 388(10055), 2004–2014. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30825-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30825-X)Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C, Wilson P, McColl E, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, noninferiority, randomised trial. *The Lancet*. octubre de 2016;388(10055):2004-14.