

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



## **TESIS DOCTORAL**

Supervivientes oligometastásicos: dependencia sociosanitaria pos-traditerapia-craneal intensiva

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Morena Sallabanda Hajro

DIRECTORES

María Isabel García Berrocal  
Felipe Ángel Calvo Manuel

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

Supervivientes oligometastásicos: dependencia sociosanitaria post-radioterapia craneal intensiva

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Morena Sallabanda Hajro

DIRECTOR

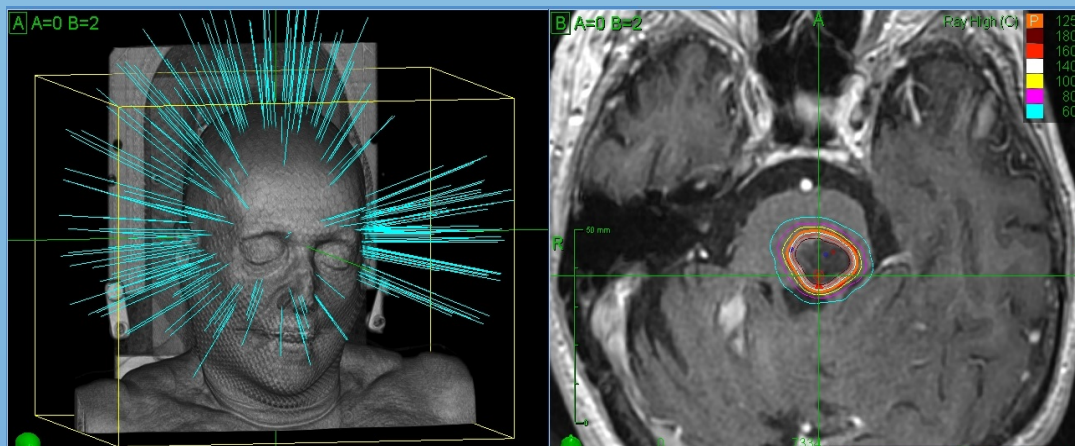
María Isabel García Berrocal

Felipe Ángel Calvo Manuel



FACULTAD DE MEDICINA

# SUPERVIVIENTES OLIGOMETASTÁSICOS: DEPENDENCIA SOCIOSANITARIA POST- RADIOTERAPIA CRANEAL INTENSIVA



**MORENA SALLABANDA HAJRO**

**Directores:**

**María Isabel García Berrocal**

**Felipe Ángel Calvo Manuel**

A mi marido Gabriel y a mis padres Mimoza y Kita,  
por estar siempre a mi lado.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Mabel García Berrocal, por su apoyo incondicional durante estos años y por contagiarme la pasión por la neuro-oncología.

A Felipe Calvo, por enseñarme esta maravillosa especialidad y animarme a hacer trabajos de investigación desde que era alumna de medicina.

A Jesús Romero, por sus consejos, su colaboración continua y por ayudarme con la estadística.

A David Martínez, por darme la oportunidad de hacer la tesis en su departamento y estar siempre pendiente de que todo vaya bien.

A María Díez, por orientarme y colaborar con la valoración neuropsicológica de los pacientes.

A todos mis maestros y compañeros del servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Puerta de Hierro, por enseñarme y ayudarme durante mis años de residencia.

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>8</b>
1. Incidencia de las metástasis cerebrales.....	8
2. Patogénesis de las metástasis cerebrales.....	10
3. Clínica de las metástasis cerebrales.....	13
4. Diagnóstico de las metástasis cerebrales.....	14
5. Pronóstico de los pacientes con metástasis cerebrales.....	16
6. Concepto de oligometástasis.....	21
7. Tratamiento de las metástasis cerebrales.....	24
7.1. Radioterapia Holocraneal (RTHC).....	24
7.2. Cirugía.....	30
7.3. Radiocirugía (RC) o radioterapia estereotáxica hipofraccionada (RTEHF).....	33
7.4. Radiocirugía adaptativa.....	43
7.5. Radioterapia adyuvante en lecho quirúrgico.....	43
7.6. Tratamiento de rescate de metástasis cerebrales.....	44
7.7. Terapias dirigidas.....	46
<b>HIPÓTESIS DEL TRABAJO.....</b>	<b>49</b>
<b>OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>50</b>
<b>PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>51</b>
1. Estudio clínico.....	51
1.1. Inclusión de pacientes y recogida de datos.....	51
1.2. Características de los pacientes.....	54
1.3. Características del tratamiento.....	55
1.4. Seguimiento clínico.....	63
1.5. Cuestionarios de calidad de vida y neurocognitivos.....	65
1.5.1. EORTC QLQ-C30.....	65
1.5.2. EORTC QLQ-BN20.....	70
1.5.3. TAVEC. Test de aprendizaje verbal España-Complutense.....	72
1.6. La dependencia y su valoración.....	81
2. Estudio dosimétrico de la dosis de irradiación sobre el hipocampo.....	83

3. Estudio estadístico.....	84
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>86</b>
1. Análisis descriptivo.....	86
2. Análisis de supervivencia.....	89
3. Patrones de recaída.....	95
4. Toxicidad y causa de fallecimiento.....	96
5. Factores pronósticos asociados a la supervivencia.....	97
6. Resultados de los cuestionarios de calidad de vida y neurocognitivo.....	102
6.1. Resultados de los cuestionarios QLQ-C30 y BN20.....	103
6.2. Resultados del cuestionario TAVEC.....	106
7. Clasificación de dependencia.....	110
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>111</b>
1. Análisis de supervivencia.....	111
1.1. Factores pronósticos asociados a SG y SLP.....	111
1.2. Impacto de la RC frente a la RTEHF en relación a la SG y SLP.....	119
1.3. Impacto de la RTHC en relación a la SG y SLP.....	121
1.4. Impacto de la cirugía en relación a la SG y SLP.....	121
1.5. Causa de fallecimiento.....	122
2. Control local.....	124
3. Toxicidad.....	125
4. Cuestionarios de calidad de vida QLQ-C30 y BN20.....	127
5. Cuestionario neurocognitivo TAVEC.....	135
6. Valoración de dependencia.....	139
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>140</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>142</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>144</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>146</b>

## INTRODUCCIÓN

### 1. Incidencia de las metástasis cerebrales

Las metástasis cerebrales (MC) son los tumores intracraneales más comunes en adultos, suponiendo más de la mitad de los tumores cerebrales. En pacientes oncológicos, la incidencia de metástasis en el cerebro varía en trono a un 10-40% en adultos, con 400.000 nuevos diagnósticos al año en EEUU<sup>1,2</sup>.

La incidencia de las MC está en aumento debido a la mejoría en su detección con Resonancia Magnética (RM) y al mejor control oncológico tumoral, que ha supuesto un aumento de la supervivencia global de estos pacientes<sup>3</sup>.

En adultos, los tumores primarios que más se asocian con la aparición de MC son de origen pulmonar, mama, renal, colorrectal y melanoma. Por el contrario, los tumores de próstata, esófago, cabeza y cuello y cutáneos no melanoma, tienen una probabilidad muy baja de metastatizar en el cerebro. La prevalencia según las series de las que disponemos es:

- Pulmón 10-30%
- Melanoma 15-20%
- Mama 5-15%
- Células renales 7-10 %
- Colorrectal 2-3%

En series de autopsias, la incidencia descrita de MC es muy variable, pero generalmente es mucho mayor que las diagnosticadas "ante mortem". Este hecho fue ilustrado en una revisión que encontró que el 64% de los pacientes fallecidos

por cáncer de pulmón y el 21% de pacientes fallecidos por cáncer de mama presentaban MC<sup>7</sup>.

En pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón la creciente observación de MC parece tener relación con una mejoría de las pruebas diagnósticas<sup>8</sup>. En mujeres con cáncer de mama la incidencia de MC es particularmente alta si además presentan metástasis pulmonares y tienen tumores con alto índice proliferativo, receptores hormonales negativos y con sobreexpresión de receptor de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2 +)<sup>9-16</sup>.

## 2. Patogénesis de las metástasis cerebrales

Estudios clínicos sugieren que las metástasis cerebrales de múltiples tumores primarios tienen tendencia a aparecer en fases más tardías de la enfermedad, en la mayoría de los casos. Este hallazgo plantea que las células que originan la enfermedad metastásica cerebral no provienen únicamente del tumor primario, sino que también de otras metástasis linfáticas o viscerales. Se postula que, las metástasis de tumores sólidos migran en primer lugar a los ganglios linfáticos regionales, donde las células tumorales proliferan y diseminan a otros órganos o tejidos<sup>17</sup>. Una elaborada cadena de pasos, denominada la “cascada metastásica” debe completarse para que suceda la diseminación tumoral. La secuencia incluye: separación, intravasación, transporte, angiogénesis, extravasación y colonización<sup>18</sup>. En la figura 1 se describe esta secuencia.

Para que las células tumorales puedan abandonar el tumor primario, deben adquirir un fenotipo que les permita separarse, circular e invadir. La mayoría de los carcinomas están compuestos de células epiteliales, que tienen polaridad, uniformidad y adherencia, lo cual implica poca capacidad de movilización e invasión a otros tejidos. Sin embargo, las células tumorales podrían ser capaces de transformarse en mesenquimales, con escasa polaridad, cohesión y uniformidad, facilitándoles la migración a otros tejidos<sup>18</sup>.

Las células tumorales circulantes que alcanzan la vascularización cerebral se concentran, inicialmente, en los vasos sanguíneos existentes, produciendo una dilatación de estos vasos. A continuación, se produce una remodelación vascular o angiogénesis que consiste en la división de las células endoteliales de los vasos dilatados, gracias a la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)<sup>17</sup>.

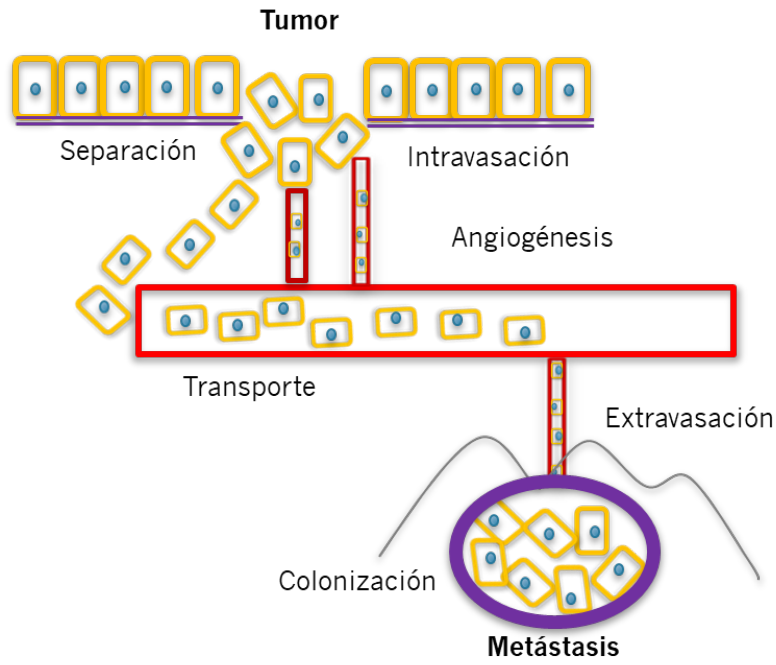
La microvascularización del parénquima cerebral está alineada mediante un endotelio continuo con enlaces estrechos y escasa pinocitosis. Esta estructura se denomina barrera hemato-encefálica (BHE) y limita la entrada de macromoléculas circulantes. La BHE y la ausencia de sistema linfático son las responsables de proteger al cerebro de la entrada de múltiples agentes tóxicos y la invasión de microorganismos. Esta barrera, sin embargo, no previene la entrada de células metastásicas, las cuales pueden afectar su integridad rompiendo los enlaces y dañando el endotelio, pero sí otorga a los tumores cerebrales una resistencia a la mayoría de quimioterápicos<sup>17</sup>.

Una vez alcanzada la vascularización cerebral, las células tumorales interactúan con el microambiente cerebral. Esta interacción no es sencilla, ya que únicamente un 0,01% de las células tumorales circulantes llegan a formar metástasis. Múltiples proteínas, moléculas de adhesión, genes específicos, factores de crecimiento y células estromales, facilitan el asentamiento de las células tumorales en la superficie cerebral. Existe una hipótesis que postula que las células tumorales secretan factores, que atraen progenitores hematopoyéticos para preparar el microambiente cerebral y facilitar el depósito tumoral. Este es el denominado mecanismo “seed and soil” (semilla y suelo)<sup>18,19</sup>.

Las MC, habitualmente, se desarrollan como lesiones esféricas, circunscritas, de límites bien diferenciados en el parénquima cerebral sano y se asocian, casi siempre, a edema vasogénico peritumoral. Se localizan con mayor frecuencia en la unión de materia gris y materia blanca en relación con disminución del calibre vascular, con atrapamiento de las células tumorales. El 80% asientan sobre los hemisferios cerebrales, el 15% sobre el cerebelo y el 5% sobre el tronco cerebral<sup>14</sup>.

<sup>18</sup>.

**Figura 1:** Mecanismo de diseminación metastásica cerebral.



### 3. Clínica de las metástasis cerebrales

Las manifestaciones clínicas son muy variables y deben de ser sospechadas en pacientes oncológicos con clínica neurológica o cambios en la conducta. En la mayoría de los pacientes los síntomas son causados por el efecto de masa provocado por la expansión tumoral y el edema peritumoral asociado, aunque también el sangrado intratumoral, la hidrocefalia obstructiva o los émbolos tumorales pueden causar síntomas <sup>20</sup>.

- La cefalea es el síntoma más frecuente y puede ocurrir en 40-50% de los pacientes con metástasis cerebrales. La frecuencia es mayor en metástasis múltiples o localizadas en fosa posterior y puede estar asociada a náuseas y vómitos<sup>21</sup>.
- La focalidad neurológica se presenta en 20-40% de los casos, siendo la hemiparesia el síntoma más común, aunque la clínica depende de la localización de las lesiones.
- Las alteraciones cognitivas como problemas de memoria, irritabilidad o cambios en la personalidad son evidentes en el 30-35% de los pacientes<sup>18</sup>.
- Menos frecuentes son las crisis comiciales, que son prácticamente exclusivas de lesiones supratentoriales y se objetivan en 10-20% de los casos<sup>22-24</sup>.
- Entre 5-10% de los pacientes pueden presentarse clínicamente como un accidente cerebrovascular en relación con hemorragias intralesionales, hipercoagulabilidad, invasión o compresión arterial o por producción de émbolos tumorales. Las metástasis de melanomas, coriocarcinomas, tumores tiroideos o renales tienen particular predisposición para el sangrado<sup>25-26</sup>.

#### 4. Diagnóstico de las metástasis cerebrales

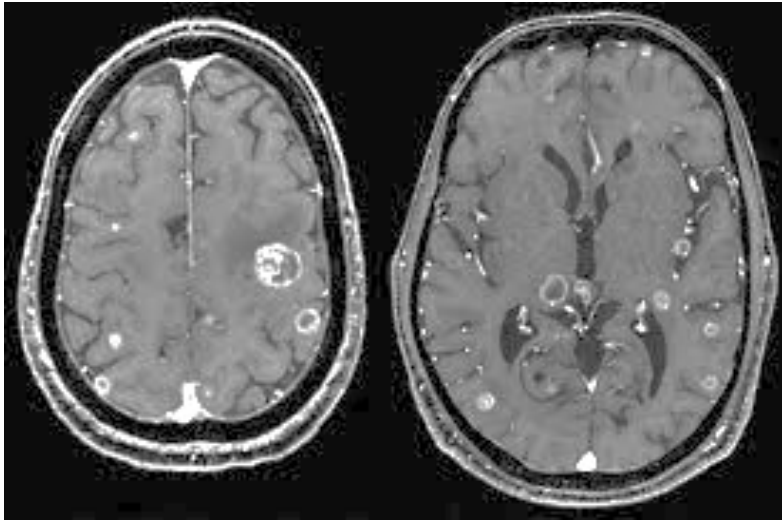
El diagnóstico diferencial de las MC debe incluir tumores primarios cerebrales, procesos infecciosos, leucoencefalopatía multifocal progresiva, desmielinización, síndromes paraneoplásicos, infarto, sangrado o radionecrosis. Para ello los estudios de imagen aportan una información valiosa y suficiente para el diagnóstico de MC en el contexto del paciente con enfermedad tumoral conocida. En otros casos, el diagnóstico definitivo se obtiene por biopsia de la lesión.

La RM cerebral con gadolinio es el estudio principal y claramente superior a la Tomografía Computerizada. Típicamente, las MC en RM son lesiones redondeadas, bien circunscritas. Se caracterizan por ser lesiones sólidas, quísticas o con centro necrótico. Se muestran como hipointensas, isointensas o hiperintensas en secuencias T1 y T2. Prácticamente todas las lesiones, excepto las quísticas con paredes muy finas, captan contraste. Las lesiones que superan 0,5 -1 cm, suelen estar rodeadas de edema vasogénico en secuencias T2 o FLAIR ("Fluid Attenuated Inversion Recovery"). Los artefactos de susceptibilidad pueden estar presentes en secuencias eco de gradiente y susceptibilidad magnética, indicando la existencia de restos sanguíneos o calcificaciones. En algunas ocasiones, administrar doble dosis de contraste, nos puede ayudar a visualizar mejor las lesiones más pequeñas<sup>27-29</sup>.

Las características radiológicas que pueden ayudar a diferenciar las metástasis cerebrales de otras lesiones son:

- La presencia de lesiones múltiples.
- La localización en la unión de sustancia blanca y sustancia gris.
- Márgenes circunscritos.
- Extenso edema vasogénico.

*Figura 2: Metástasis cerebrales en RMN cerebral (T1 con gadolinio).*



Las nuevas secuencias de RM como espectroscopia, que proporciona información sobre el metabolismo tisular o perfusión, u otras técnicas de imagen como Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y Tomografía Computerizada con Emisión de Fotón Único (SPECT) pueden resultar útiles, principalmente para diferenciar tumor o radionecrosis<sup>30-32</sup>.

Aproximadamente el 80% de los pacientes que desarrollan MC lo hacen después del diagnóstico del tumor primario. En el resto de los pacientes, las MC se hacen evidentes a la vez o antes del diagnóstico del tumor primario. En estos casos, la biopsia con posterior análisis histopatológico e inmunohistoquímico puede ayudar a la identificación del primario. El cáncer de pulmón es el primario más frecuentemente (60%) asociado a una presentación sincrónica de MC y enfermedad sistémica, por lo que es especialmente importante realizar en estos pacientes, aún en ausencia de síntomas, un estudio cerebral de rutina. Esta forma de presentación también es frecuente en el melanoma y el carcinoma colorrectal (25-30%)<sup>33-35</sup>.

## 5. Pronóstico de los pacientes con metástasis cerebrales

Aunque la mediana de supervivencia en los pacientes con MC estimada en las series más antiguas es de 4-6 meses, hay una importante variabilidad en el pronóstico por subgrupos, registrándose en algunas circunstancias supervivencias muy superiores a un año<sup>36,37</sup>.

El abordaje de los pacientes con metástasis cerebrales ha mejorado progresivamente, en relación con los avances en las técnicas de imagen y tratamiento y el mejor conocimiento de los factores pronósticos. La selección de pacientes para cada tipo de tratamiento debe ser meticulosa, planteando un tratamiento individualizado y adaptado en intensidad. Se han desarrollado una serie de escalas pronósticas que, basándose en determinados parámetros objetivos, permiten evaluar cada caso y pueden ser una herramienta muy útil para realizar tratamientos "a medida".

La primera determinación que es necesario realizar en todo paciente oncológico es la identificación de factores clínicos predictivos de supervivencia, valorando su estado funcional y los síntomas que los pacientes presentan en el momento inicial. Existen varias escalas desarrolladas para cuantificar el estado funcional de los pacientes oncológicos.

Una de las escalas más usadas es la del "Karnofsky Performance Status" (KPS), que abarca un rango de valores entre 100 % (estado funcional normal) y 0 % (fallecimiento). Numerosos estudios han descrito una asociación entre la supervivencia de pacientes oncológicos y el KPS. La magnitud de dicha asociación se describe de forma diferente en función del método estadístico empleado en dichos estudios, pero un KPS inferior al 50 % sugiere una

expectativa de vida inferior a 8 semanas para pacientes incluidos en programas de cuidados paliativos. En la tabla 1 se encuentra reflejada dicha clasificación<sup>38-42</sup>.

**Tabla 1:** Escala KPS

Valor	Nivel de capacidad funcional
100%	Normal, no refiere síntomas, sin evidencia de enfermedad.
90%	Capaz de llevar a cabo actividad normal, pero con mínimos signos o síntomas de enfermedad.
80%	Capaz de realizar actividad normal con esfuerzo, con algunos signos o síntomas de enfermedad.
70%	No es capaz de realizar sus actividades con normalidad, aunque puede hacerse cargo de sus necesidades básicas.
60%	Requiere ocasionalmente asistencia para sus necesidades básicas.
50%	Requiere frecuentemente asistencia y cuidados médicos.
40%	Incapaz de hacerse cargo de sus necesidades básicas, requiere asistencia y cuidados especiales.
30%	Incapacidad severa, está indicada la hospitalización, aunque el fallecimiento no es inminente.
20%	Muy grave, necesita hospitalización y cuidados de soporte.
10%	Fallecimiento inminente.
0%	Fallecido.

Cronológicamente, la primera clasificación específica para pacientes con metástasis cerebrales utilizada ampliamente fue la de RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) "Recursive Partitioning analysis" o RPA<sup>36,43</sup>, que valoraba la evolución de 1200 pacientes incluidos en 3 ensayos clínicos de la RTOG con

diferentes esquemas de radioterapia holocraneal (RTHC). Agrupa 3 clases diferentes en función de la edad, KPS y situación de la enfermedad local o sistémica. La clase 1 incluye los pacientes de mejor pronóstico (< 65 años, KPS  $\geq$  70%, primario controlado, ausencia de metástasis extracraneales) con mediana de supervivencia de 7,1 meses. Los pacientes pertenecientes a la clase 3 (KPS < 70%) son los de peor pronóstico con una supervivencia mediana de 2,3 meses. En la clase 2 se sitúan los pacientes no incluidos en las clases 1 y 2 con una supervivencia mediana de 4,2 meses. Una de las mayores limitaciones en la RPA es que no incluye el número de metástasis cerebrales y no tiene en cuenta el subtipo histológico del tumor primario. Además, la clase 3 admite un grupo muy heterogéneo de pacientes. Se han propuesto diversas modificaciones posteriores para solventar estas carencias. En la tabla 2 se especifica dicha clasificación.

*Tabla 2: RPA*

<b>Clase 1</b>	KPS $\geq$ 70% < 65 años Primario controlado Ausencia de metástasis extracraneales	<b>Mediana de supervivencia de 7,1 meses</b>
<b>Clase 2</b>	KPS $\geq$ 70% > 65 años Primario no controlado Presencia de metástasis extracraneales	<b>Mediana de supervivencia de 4, 2 meses</b>
<b>Clase 3</b>	KPS < 70%	<b>Mediana de supervivencia de 2,3 meses</b>

Sperduto et al.<sup>42</sup> proponen en 2008 una nueva escala “Graded Prognostic Assessment” (GPA) que incluía 1960 pacientes (los valorados en RPA y 2 ensayos clínicos más de la RTOG). Asigna 3 valores diferentes a 4 variables: edad, KPS, número de metástasis cerebrales y existencia o no de otras metástasis sistémicas). La mediana de supervivencia del grupo más favorable era de 11 meses.

El tipo de tumor primario puede tener una conducta diferente, tanto en el comportamiento de las metástasis cerebrales, como en el patrón de diseminación sistémica y la respuesta al tratamiento. Con la colaboración de 11 instituciones Sperduto et al.<sup>37</sup> realizan un análisis retrospectivo de 4259 pacientes valorando los factores pronósticos en función del tumor primario, llegando a alcanzar en el grupo de mejor pronóstico una mediana de supervivencia de 25,3 meses.

Posteriormente, se han publicado varias modificaciones por histologías y estudios moleculares (receptor de factor de crecimiento epidérmico humano o HER2 + en pacientes con carcinoma de mama, mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico o EGFR así como traslocaciones en el gen de la quinasa del linfoma anaplásico o ALK en pacientes con adenocarcinoma de pulmón y sobreexpresión del protooncogen BRAF en pacientes con melanoma) con medianas de supervivencia que superan los 45 meses en los subgrupos más favorables. La clasificación actualizada se puede ver reflejada en la tabla 3<sup>43-50</sup>.

**Tabla 3: GPA**

### GPA CARCINOMA DE MAMA

Subtipo				Edad (años)		KPS (%)		N.º MC		Enfermedad extracraneal	
HER	Luminal	Luminal	Triple	≥60	<60	70-80	90-100	>1	1	Sí	No
2+	A	B	-								
1,5	0,5	1,5	0	0	0,5	0,5	1	0	0,5	0	0,5

Subgrupo más favorable (GPA 4): mediana supervivencia **36,3 meses**

Subgrupo más desfavorable (GPA 0): mediana supervivencia **6 meses**

### GPA CARCINOMA DE PULMÓN

Histología		Edad (años)			KPS (%)			N.º MC		Enfermedad extracraneal	
Adenocarcinoma	Resto	≥70	<70	≤70	80	90 - 100	>4	1-4	Sí	No	
EGFR/ALK +											
1	0	0	0,5	0	0,5	1	0	0,5	0	1	

Subgrupo más favorable (GPA 4): mediana supervivencia **46,8 meses**

Subgrupo más desfavorable (GPA 0): mediana supervivencia **5,3 meses**

### GPA MELANOMA

Mutación BRAF		Edad (años)			KPS (%)			N.º MC		Enfermedad extracraneal	
Ausente	Presente	≥70	<70	≤70	80	90 - 100	>4	2-4	1	Sí	No
0	0,5	0	0,5	0	0,5	1	0	0,5	1	0	1

Subgrupo más favorable (GPA 4): mediana supervivencia **34,1 meses**

Subgrupo más desfavorable (GPA 0): mediana supervivencia **4,9 meses**

### GPA CARCINOMA RENAL

N.º MC		KPS (%)			Hemoglobina (g/Dl)			Enfermedad extracraneal	
≥ 5	1-4	<80	80	90 - 100	≤11,1	11,2 – 12,5	≥12,6	Sí	No
0	0,5	0	1	2	0	0,5	1	0	0,5

Subgrupo más favorable (GPA 4): mediana supervivencia **35 meses**

Subgrupo más desfavorable (GPA 0): mediana supervivencia **4 meses**

### GPA CARCINOMA GASTROINTESTINAL

Edad (años)		KPS (%)			N.º MC		Enfermedad extracraneal		
≥ 60	<60	<80	80	90 - 100	>3	2 - 3	1	Sí	No
0	0,5	0	1	2	0	0,5	1	0	0,5

Subgrupo más favorable (GPA 4): mediana supervivencia **17 meses**

Subgrupo más desfavorable (GPA 0): mediana supervivencia **3,4 meses**

## 6. Concepto de oligometástasis

El estado de oligometástasis se define como una enfermedad oncológica metastásica limitada, para la que la terapia ablativa local, entendida como técnica no quirúrgica capaz de destruir "in situ" el tumor, podría ser curativa. La primera vez que se habló del concepto de oligometástasis<sup>52</sup> o enfermedad oncológica oligometastásica, como una clasificación intermedia entre enfermedad oncológica localizada y enfermedad oncológica metastásica, fue en 1995. En los pacientes con enfermedad metastásica limitada, el valor de integrar tratamientos locales dentro del manejo terapéutico se ha estudiado en diferentes ensayos aleatorizados fase II. Tres de estos estudios han descrito una mejoría en la supervivencia libre de progresión<sup>53</sup> o supervivencia global<sup>54,55</sup> para aquellos pacientes que recibieron tratamiento local de las metástasis. Muchos otros estudios evaluaron el papel de las terapias locales ablativas en estos pacientes, con resultados favorables, en diferentes tumores primarios.

El avance a la hora de entender y descifrar la enfermedad oligometastásica ha sido escaso en relación con la biología tumoral, definida como capacidad de reconocer biomarcadores en los pacientes que tienen una tendencia a metastatizar de forma limitada. La relación de perfiles de micro-RNA con la diseminación oncológica sistémica ha arrojado datos que carecen de validación externa. La ausencia de estos biomarcadores ha otorgado relevancia al papel de la imagen radiológica como método diagnóstico más relevante para identificar la enfermedad oligometastásica. Los rápidos avances en pruebas de imagen como RM y PET, nos permiten detectar lesiones lo suficientemente pequeñas como para diferenciar entre pacientes oligometastásicos y plurimetastásicos.

A pesar de la incertidumbre que existe en relación con el significado exacto de enfermedad limitada, el diseño de ensayos y la práctica clínica restringen la definición de enfermedad oligometastásica a un máximo de 3 a 5 lesiones, en cualquier órgano o estructura anatómica, entre los cuales se incluye el cerebro.

Un grupo de expertos internacionales en el diagnóstico y tratamiento de oligometástasis de la EORTC y la Sociedad Europea de Oncología Radioterápica (ESTRO) iniciaron un consenso<sup>52</sup>, denominado proyecto "OligoCare", para la caracterización y clasificación de la enfermedad oligometastásica. El objetivo de este proyecto es la identificación de factores que deben ser valorados en todos los pacientes que vayan a recibir tratamiento local de su enfermedad metastásica, dentro y fuera de los ensayos clínicos. Una revisión sistemática de ensayos clínicos prospectivos sobre manejo de oligometástasis concluyó con la inclusión de 26 trabajos.

Las características que este consenso considera necesario evaluar son:

- Descripción de la enfermedad oncológica:
  - Características del tumor primario (localización, histología, estadificación).
  - Historial de la progresión de la enfermedad (intervalo libre de enfermedad).
  - Tratamiento del tumor primario.
  - Tratamiento sistémico previo al diagnóstico de oligometástasis.
  - Técnicas diagnósticas empleadas (localizaciones anatómicas estudiadas, grado de invasión).
  - Órganos involucrados.

- Características cuantitativas:
  - Número de lesiones metastásicas.
  - Número de órganos afectados.
  - Número de lesiones por órgano.
  - Volumen máximo de una metástasis individual.
  
- Descripción de la historia natural de la enfermedad oncológica:
  - Existencia de enfermedad plurimetastásica previa.
  - Existencia de enfermedad oligometastásica previa.
  - Intervalo de tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y de las oligometástasis.
  - Tratamiento sistémico activo en el momento del diagnóstico de oligometástasis.
  - Técnicas diagnósticas empleadas (localizaciones anatómicas estudiadas, grado de invasión).
  - Presencia de progresión de alguna de las oligometástasis.
  
- Características de las metástasis:
  - Oligometástasis de nuevo diagnóstico.
  - Posibilidad de tratamiento local de las oligometástasis.

Este sistema permite una evaluación dinámica del estado de la enfermedad oncológica, que puede variar con el tiempo y en función de los tratamientos locales y sistémicos realizados, sirviendo de guía para la óptima selección del abordaje terapéutico, a nivel craneal y extracraneal.

## **7. Tratamiento de las metástasis cerebrales**

Lo primero a tener en cuenta en pacientes con MC es realizar un manejo sintomático adecuado, similar al que se emplea en cualquier tumor cerebral. Es fundamental el control del edema peritumoral y del aumento de la presión intracraneal con glucocorticoides, así como el tratamiento de las crisis convulsivas y de los fenómenos tromboembólicos<sup>56-58</sup>.

Los objetivos para plantear la estrategia terapéutica más adecuada son aumentar la supervivencia, potenciar la calidad de vida y la independencia funcional y minimizar los efectos secundarios a corto y largo plazo.

Las diferentes herramientas de las que disponemos en el tratamiento de los pacientes con MC son la cirugía, la radioterapia (irradiación holocraneal, radiocirugía o radioterapia estereotáxica fraccionada) y los tratamientos sistémicos. A continuación se describe la evidencia científica, las indicaciones clínicas y la combinación de los diferentes tratamientos en pacientes con MC.

### **7.1. Radioterapia holocraneal (RTHC)**

La ruta de diseminación en el sistema nervioso central (SNC), como se describe anteriormente, es habitualmente hematológica, por este motivo se asume que, aunque macroscópicamente sólo se visualicen un número limitado de lesiones, existe riesgo de afectación microscópica no cuantificable. En pacientes con múltiples metástasis cerebrales, la radioterapia holocraneal (RTHC) se puede considerar el tratamiento de elección, abarcando la enfermedad macro y microscópica.

La RTHC consiste en la irradiación de todo el volumen cerebral. Las primeras publicaciones sobre RTHC datan del año 1954 y 1961<sup>59,60</sup>. En dichos estudios se objetivó por primera vez un beneficio clínico y de supervivencia en los pacientes con MC.

Diferentes estudios han demostrado una mejoría de los síntomas en el 70-90% de los pacientes tras RTHC, aumentando la supervivencia de 1 mes sin tratamiento a 3-7 meses. La administración de 30 Gy en 10 fracciones es el esquema más comúnmente utilizado, aunque no existe evidencia, a pesar de los múltiples estudios realizados, sobre la dosis y el fraccionamiento óptimos. Se pueden emplear otros esquemas como 20 Gy en 5 fracciones, 37,5 Gy en 15 fracciones, 40 Gy en 20 fracciones o 45 - 50 Gy en 25 fracciones<sup>36,61-64</sup>. Sin embargo, existe una evidencia creciente de que la RTHC no es lo suficientemente efectiva en el tratamiento de las MC como abordaje exclusivo, produciendo respuesta en un 27-33% de pacientes con metástasis de carcinomas de pulmón no célula pequeña<sup>65</sup> y un control local del 38% sobre MC de subtipos histológicos diferentes<sup>66</sup>. Estudios aleatorizados demostraron, además, aparición de nuevas lesiones en un 41,5% a los 12 meses<sup>67</sup>.

Aunque, en general la RTHC es un tratamiento relativamente bien tolerado, puede causar un número de efectos adversos, a corto y largo plazo. Algunas características de los pacientes, de las metástasis y del tratamiento que se han relacionado con la aparición de efectos adversos han sido la edad (> 60 años o < 12 años como mayor probabilidad de riesgo), el tamaño de las metástasis, el edema asociado al tumor, la dosis por fracción y acumulativa empleada, el uso concomitante o secuencial de quimioterapia, terapias dirigidas o inmunoterapia, o bien la existencia de factores genéticos individuales<sup>68-71</sup>.

La astenia es una de las toxicidades agudas más comunes asociada a la RTHC, y tiene lugar en los primeros días/semanas del tratamiento. Otros efectos agudos son la alopecia y la dermatitis inducidos por la radiación, náuseas, vómitos y pérdida de apetito. Generalmente son autolimitados y se resuelven espontáneamente o con tratamiento médico sintomático<sup>68,72</sup>.

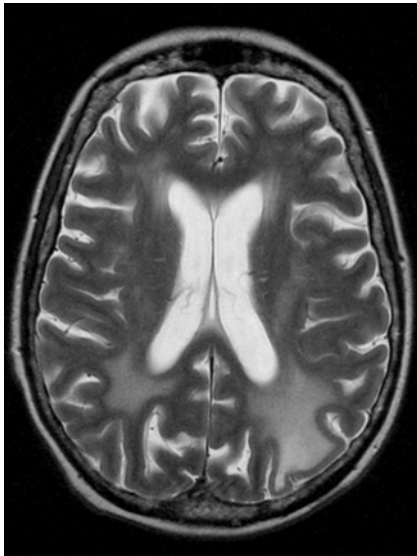
Los efectos adversos experimentados en las primeras semanas/meses tras el tratamiento se denominan subagudos. Durante este periodo de tiempo, los pacientes pueden experimentar astenia continua, somnolencia, déficits neurocognitivos tales como pérdida de memoria a corto plazo o enlentecimiento en el aprendizaje<sup>68,73</sup>.

La toxicidad tardía es definida por la RTOG como cualquier toxicidad que ocurre tras 90 días del comienzo del tratamiento. Los efectos adversos tardíos de la RTHC de hoy en día, debido a un proceso de desmielinización, se caracterizan porque suelen ser irreversibles y pueden tener consecuencias clínicas muy discapacitantes. Los déficits neurocognitivos son hallazgos comunes e incluyen un deterioro cognitivo progresivo con cambios en la personalidad y alteración de la memoria y el aprendizaje. Menos frecuentes son la demencia, ataxia, temblores, cefalea, crisis convulsivas o incontinencia urinaria. Otros efectos secundarios que pueden estar asociados a la irradiación son las cataratas, pérdida de audición, endocrinopatías por toxicidad en el eje hipotálamo-hipofisario y aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares<sup>68,74-77</sup>.

Estos efectos adversos se correlacionan con alteraciones en pruebas de imagen como el TC o la RM cerebral, donde se pueden apreciar cambios difusos en sustancia blanca periventricular o leucoencefalopatía. La RM cerebral es la mejor prueba para detectar estos cambios, que aparecen como áreas focales de hiperseñal en astas frontales y occipitales y bandas confluentes hiperintensas

desde los ventrículos hasta la unión corticomedular. Otros hallazgos como atrofia cerebral, asimetría y dilatación ventricular también son frecuentes<sup>78</sup>.

*Figura 3: Leucoencefalopatía tras RTHC.*



La degeneración neurocognitiva inducida por la radioterapia sigue un patrón bifásico bien documentado, comenzando con un empeoramiento pasajero de las funciones alrededor de 4 meses tras el tratamiento, seguido por una mejoría en dichas funciones y una transición irreversible a la disfunción entre meses y años después del tratamiento. Sólo recientemente el deterioro neurocognitivo tardío se ha incorporado como motivo de estudio en los ensayos clínicos que involucran RTHC. Un amplio metaanálisis de Tallet et al. analizó los resultados neurocognitivos de 7 ensayos diferentes que empleaban RTHC y encontró un empeoramiento en dichas funciones del 31-57% a 3 meses y del 48-89% a 1 año<sup>68,73,79-81</sup>.

Li et al. se propusieron dilucidar la verdadera incidencia de los cambios neurocognitivos producidos en los pacientes que habían recibido RTHC. Todos los pacientes que estudiaron habían recibido una dosis de 30 Gy en 10 fracciones

y fueron sometidos a una serie de cuestionarios de variables neurocognitivas mensuales durante 6 meses y trimestrales a partir de los 6 meses y hasta su fallecimiento. Los cuestionarios empleados analizaban memoria, lenguaje y funciones ejecutivas. Además, en los pacientes con un máximo de 6 MC, realizaron RM de control de forma periódica para valorar la respuesta al tratamiento. Se consideraba buena respuesta al tratamiento cuando había una reducción >45% del volumen de las lesiones y lo contrario, cuando la reducción era <45%. Los resultados revelaron que la disminución del volumen tumoral se asoció con preservación de las funciones neurocognitivas, principalmente de las funciones ejecutivas y de la coordinación motora fina. Sin embargo, los cambios en los volúmenes tumorales tenían una débil asociación con la preservación de la memoria a corto y largo plazo, la cual era la más susceptible a los efectos adversos de la RTHC<sup>82</sup>.

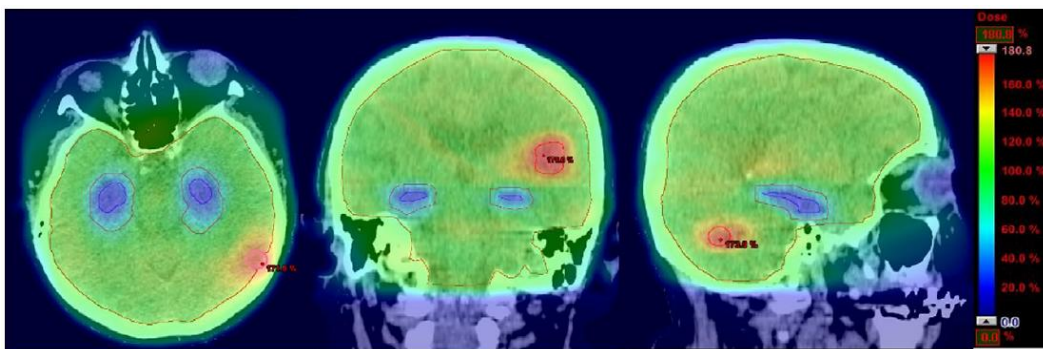
Además de mejorar la eficacia de la RTHC, disminuir los efectos neurocognitivos a largo plazo que produce se ha convertido en otro foco activo de investigación en el momento actual. Asociado a la mejoría de la tecnología en el campo de la Oncología Radioterápica, se está analizando la repercusión que podría suponer evitar y/o minimizar la dosis en áreas cerebrales muy sensibles a la radiación y responsables de alteraciones en la memoria y otros déficits cognitivos, como el hipocampo.

La presencia de MC en la región peri-hipocampal es rara. Según el estudio de Ghia et al., la presencia de metástasis en el hipocampo y a una distancia de 5 mm a su alrededor es del 3,3% y más del 86% de las lesiones se encuentran a más de 15 mm del hipocampo. Por todo ello, evitar dicha localización con las técnicas actuales de irradiación es factible sin modificar la ganancia terapéutica<sup>83</sup>.

En relación con esta observación, la RTOG completó dos ensayos (RTOG 0933 y RTOG 0614) evaluando el papel de la RTHC con exclusión de hipocampo y el uso de RTHC asociado a memantina, respectivamente.

RTOG 0933 es un estudio fase II que incluye 113 pacientes tratados con RTHC y exclusión del hipocampo. Tiene como objetivo primario estudiar el deterioro de los resultados obtenidos en el “Hopkins Verbal Learning Test-Revised Delayed Recall” (HVTL-DR), que es un test de memoria a largo plazo validado al inglés, tras haber transcurrido 4 meses del tratamiento. En este estudio, la RTHC se administró en 10 sesiones, con una dosis total de 30 Gy. Los criterios de exclusión del hipocampo obligaban a no superar una dosis media de 9 Gy y una dosis máxima de 16 Gy, en esta localización. El empeoramiento obtenido en los cuestionarios con respecto al estudio basal (realizado antes de la RTHC) era del 7% según la puntuación HVLT-DR, que fue significativamente inferior al 30% obtenido en la cohorte histórica de pacientes tratados con RTHC sin exclusión del hipocampo, con los cuales se les comparó<sup>84</sup>.

*Figura 4: RTHC con exclusión del hipocampo.*



RTOG 0614 es un estudio fase III controlado con placebo que aleatoriza pacientes tratados con RTHC (37,5 Gy en 15 fracciones) con o sin administración de memantina 24 semanas. La memantina es un neuroprotector que actúa como

agonista del receptor de NMDA, demostrando ser efectivo en el enlentecimiento o prevención de aparición de toxicidad neurológica. El objetivo primario de este estudio era valorar el efecto de la memantina en la memoria a largo plazo (24 semanas), el cual resultó no significativo ( $p = 0.059$ ). No obstante, el empleo de la memantina resultó mejorar los resultados en otras funciones como el reconocimiento a largo plazo, las funciones ejecutivas y la velocidad del procesamiento de la información<sup>85</sup>.

Estos resultados han motivado el diseño del ensayo que ha publicado resultados recientemente, NRG-CC001, evaluando el papel de la RTHC con o sin exclusión del hipocampo en pacientes que reciben memantina. El estudio concluyó que el riesgo de deterioro cognitivo es más bajo en el subgrupo de pacientes tratados con RTHC y exclusión del hipocampo, que además recibieron memantina ( $p = 0,02$ )<sup>86</sup>.

La RTHC sigue siendo un tratamiento de primera línea en MC múltiples, pero el diagnóstico precoz de un número limitado de lesiones en pacientes de pronóstico más favorable, ha generado un auge en la tendencia a tratamientos locales más radicales como la cirugía y la radiocirugía (RC) o la radioterapia estereotáxica hipofraccionada (RTEHF), con una doble finalidad: evitar y/o reducir los efectos adversos derivados de la irradiación cerebral y por tanto, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia de los mismos.

## **7.2. Cirugía**

La primera serie de estudios que mostró un beneficio en la supervivencia de pacientes intervenidos quirúrgicamente fue publicada en 1990 por Patchell et al. Se trata de un estudio aleatorizado en pacientes con MC única comparando la efectividad de la exéresis frente a la biopsia más RTHC en cuanto a control local

de la enfermedad y supervivencia. Se observó una mayor supervivencia global, menor tasa de muertes en relación a la enfermedad cerebral, menor tasa de recidiva local y mayor tiempo de independencia funcional en pacientes con resección quirúrgica asociada a la RTHC<sup>87</sup>.

Las recomendaciones actuales de la cirugía abierta<sup>88-96</sup> en el tratamiento de las metástasis indican que deben ser intervenidas todas aquellas lesiones metastásicas únicas que sean quirúrgicamente accesibles en pacientes con un control adecuado de su enfermedad extracraneal y con una situación funcional basal adecuada. En casos donde las metástasis produzcan síntomas por efecto de masa, la cirugía suele resolver rápidamente dichos síntomas. Las metástasis en la fosa posterior tienen un riesgo mayor de deterioro clínico muy brusco, secundario a compresión de estructuras del tronco del encéfalo o al desarrollo de hidrocefalia obstructiva. Estos pacientes deben ser intervenidos quirúrgicamente con mayor celeridad que en otras localizaciones.

La gran mayoría de estudios excluyen de sus cohortes las metástasis de tumores radiosensibles, como por ejemplo el carcinoma pulmonar de células pequeñas o los tumores germinales, considerando la radioterapia el tratamiento de elección en estas histologías. En los casos de ausencia de diagnóstico anatomopatológico, sin tumor primario conocido, la cirugía se utiliza como método de orientación diagnóstica y tiene un valor añadido.

El caso de las MC múltiples es más controvertido. Existe evidencia de que los pacientes con resección completa de todas las metástasis tienen un pronóstico similar al de los pacientes con una metástasis única resecada. Sin embargo, la morbilidad adicional de múltiples craneotomías debe tomarse en consideración al ofrecer este tipo de tratamiento.

Después de la resección quirúrgica tumoral el riesgo de recurrencia local descrito en la literatura varía de 10% a 46%. Algunos de los factores que influyen como determinantes del riesgo de recaída son el tamaño de la lesión, la presencia de residuo tumoral en el margen de resección o la técnica quirúrgica empleada.

Diferentes estudios sugieren que la resección en bloque ofrece ventajas con respecto a la resección por fragmentos, como la reducción del riesgo de diseminación leptomenígea. Sin embargo, la resección en bloque no es siempre la técnica elegida por los neurocirujanos, sobre todo en lesiones situadas en áreas cerebrales elocuentes, por la probabilidad de aumentar el riesgo de déficits neurológicos postquirúrgicos, aunque dicha probabilidad no está claramente documentada en la literatura<sup>97</sup>.

Debido a este alto riesgo de recurrencia local, se recomienda tras cirugía de MC, tratamiento con radioterapia (RTHC, radiocirugía o radioterapia estereotáxica fraccionada) sobre el lecho quirúrgico. En los siguientes apartados se abordará con detalle esta evidencia<sup>98</sup>.

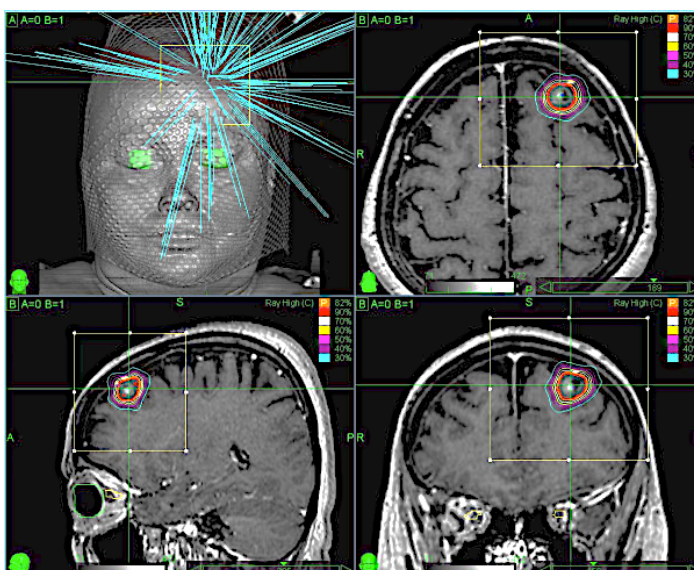
Los posibles efectos secundarios asociados a la cirugía cerebral se clasifican en neurológicos (déficits motores o sensitivos, afasia o disfasia, déficits de campo visual), locales (crisis comiciales, hematomas, hidrocefalia, neumoencéfalo, infección de la herida quirúrgica, fístulas de líquido cefalorraquídeo o meningitis) y sistémicos (trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, sepsis por infecciones respiratorias o urinarias entre otros). La frecuencia y gravedad de aparición de estos efectos, que pueden derivan en fallecimiento del paciente, está relacionada a múltiples factores como son la experiencia del cirujano, la localización y características de las lesiones (tamaño e histología), la extensión de la resección, la edad, el estado funcional y

neuroológico previos a la cirugía, la accesibilidad a sistemas de neuro-navegación, el tiempo de hospitalización o las comorbilidades del paciente<sup>99</sup>.

### 7.3. Radiocirugía (RC) o radioterapia estereotáxica hipofraccionada (RTEHF)

La RC o RTEHF son modalidades de tratamiento que utilizan múltiples haces finos de radiación dirigidos con gran precisión mediante múltiples incidencias de campos fijos y/o arcos convergentes y conformados. Se consigue irradiar con dosis elevadas y alto gradiente de depósito en un área o estructura anatómica específica, produciendo un efecto ablativo o de destrucción del blanco o blancos y evitando la administración de dosis tóxicas a los tejidos adyacentes. Se denomina RC la técnica que administra dosis altas en una única fracción o RTEHF cuando el tratamiento se administra en varias fracciones.

*Figura 5: Planificación de un tratamiento de RC, en el que se puede observar la incidencia de múltiples haces de irradiación que se concentran con alta precisión en la lesión a tratar, protegiendo el tejido sano.*



La RC fue definida por Lars Leksell en los años 50. La técnica nació como aplicación en neurocirugía funcional, pero inmediatamente se descubrió la capacidad de destruir tejidos tumorales. Era un nuevo instrumento para emular la cirugía mediante radiación<sup>100</sup>.

Durante más de 65 años la localización precisa de lesiones intracraneales para su tratamiento con RC se ha realizado utilizando una guía o marco estereotáctico, previamente fijado al cráneo del paciente, que proporciona unas determinadas coordenadas en su interior, que corresponden con la posición de la lesión o lesiones a tratar y asegura la inmovilización estricta del paciente durante el tratamiento. En los últimos años, se han desarrollado sistemas no invasivos de inmovilización mediante máscaras termoplásticas adaptadas a la anatomía del paciente, que, unidas a sistemas de corrección del posicionamiento en tiempo real, suponen una ventaja añadida de comodidad para el paciente y mayor flexibilidad en esquemas de varias fracciones (RTEHF)<sup>101</sup>.

Estudios radiobiológicos afirman que, además del daño directo producido en el ADN de las células tumorales (como sucede en todas las modalidades de irradiación), existen otros mecanismos asociados a las dosis altas por fracción, como daño endotelial, colapso vascular y otros aspectos menos documentados como la estimulación antitumoral del sistema inmune<sup>102,103</sup>.

La RC y la RTEHF se han consolidado como una opción muy ventajosa para el tratamiento de pacientes con MC, debido a su eficacia, posibilidad de tratar lesiones múltiples y bajo riesgo de efectos secundarios (si se siguen los criterios adecuados de indicación y realización del procedimiento). Estudios comparando RC exclusiva con cirugía y RTHC adyuvante muestran resultados equivalentes en términos de supervivencia y control local. Aunque no existen estudios que comparen de forma directa RC y RTHC, hay datos que nos indican una mejor

supervivencia y mayor intervalo libre de enfermedad en los pacientes tratados con RC en comparación con RTHC exclusiva<sup>104</sup>.

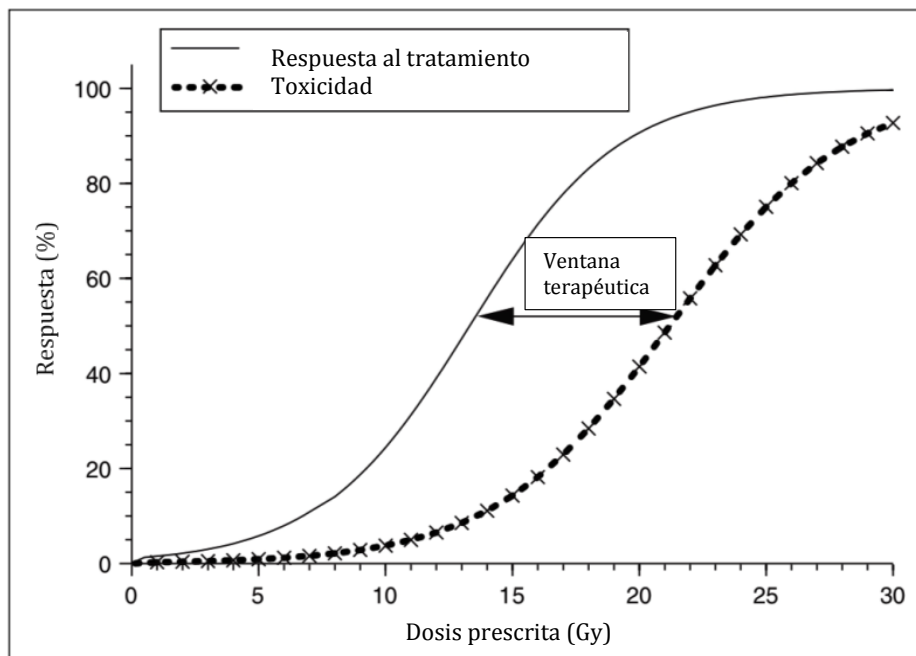
El pronóstico de los pacientes con una metástasis única es más favorable que el de los pacientes con metástasis múltiples<sup>105</sup>. Los pacientes con metástasis<sup>106,107</sup> múltiples tienen un pronóstico adverso en comparación con los pacientes que tienen un número de lesiones limitadas, sin una correlación predictiva directa en la supervivencia<sup>108</sup>. La literatura frecuentemente aporta datos equívocos sobre el impacto clínico del número de MC. Previamente, se consideraban como límite un máximo de 3 lesiones para recibir tratamiento con RC. Este límite estaba basado en 3 estudios clínicos prospectivos aleatorizados. Estos estudios, sin embargo, definían el número de lesiones como criterio de inclusión, excluyendo a los pacientes con mayor número de lesiones. Dicha carencia de información se interpretaba como evidencia negativa<sup>109-111</sup>.

Un estudio prospectivo multiinstitucional japonés publicado en 2014 donde se estudiaron 1194 pacientes demostró que no había diferencias en supervivencia de pacientes con 2-4 metástasis en comparación con 5-10 metástasis<sup>112</sup>. La consecuencia es que los pacientes con metástasis múltiples pueden ser tratados con RC/RTEHF, siendo la dosis total recibida por el cerebro en relación con el volumen total tratado el único factor limitante. Además, el volumen total sí puede considerarse como un factor pronóstico significativo, ya que en tumores menores de 5 cc se asocia una supervivencia superior<sup>113,114</sup>.

Aunque no existe en la actualidad un límite de dosis bien establecido de RC, el control local parece ser mayor cuando se pueden administrar dosis de 18 Gy<sup>43</sup> o superiores en una única fracción. En dosis únicas menores de 16 Gy se han documentado recidivas locales en el rango de 27-38%<sup>115,116</sup>.

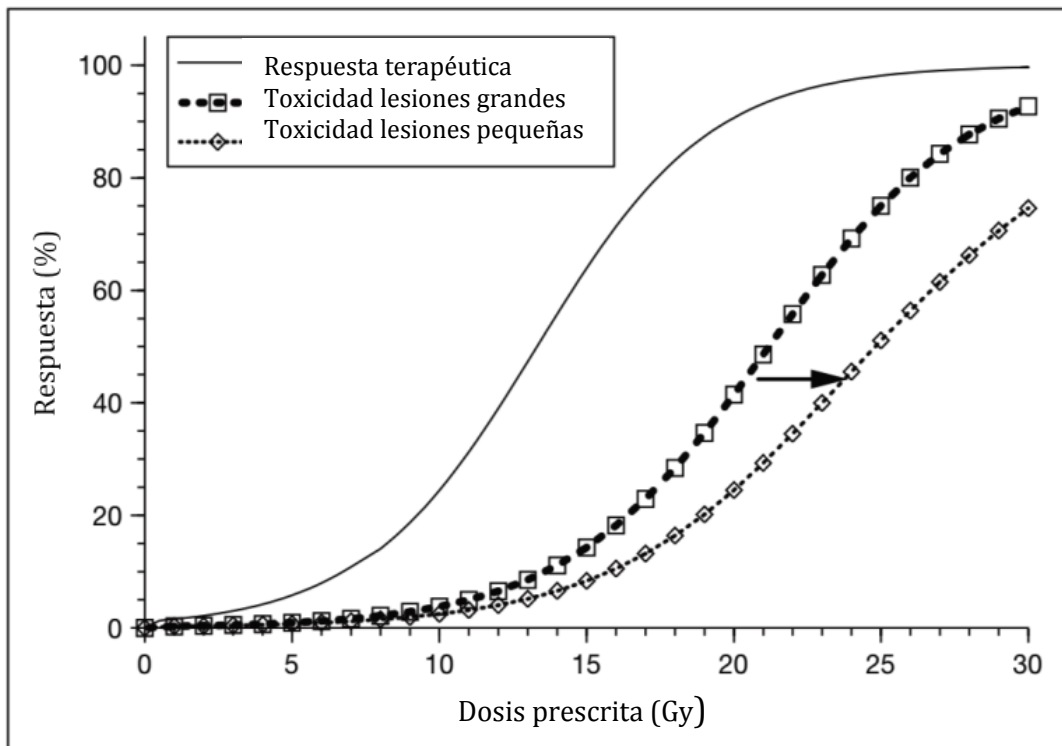
La elección de la dosis de prescripción debe realizarse teniendo en cuenta las características de las lesiones y el riesgo de toxicidad asociada a cada nivel de dosis. Como se muestra en la figura 6, a continuación, las curvas de dosis – respuesta muestran la relación entre la tasa de respuesta y de toxicidad asociadas a distintas dosis. La separación entre las curvas, intervalo de prescripción, es conocida como ventana terapéutica<sup>117</sup>.

**Figura 6:** Curvas de dosis – respuesta en RC intracraneal<sup>117</sup>.



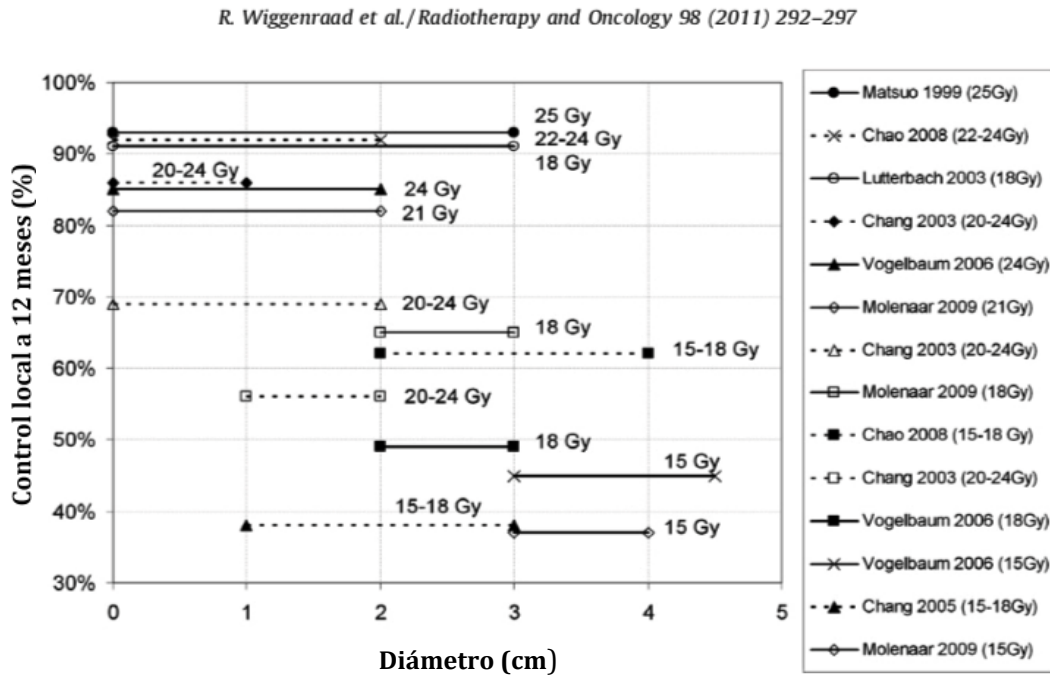
Uno de los conceptos más importantes de la RC, como se mencionaba anteriormente, es que la tolerancia del tejido sano depende del volumen de tejido irradiado, por lo que las variaciones de tolerancia en relación con distintos volúmenes es mucho mayor comparado con el fraccionamiento convencional. Como se muestra en la figura 7, a menor volumen de lesión, más favorable es la curva de dosis – respuesta, aumentando la ventana terapéutica<sup>117</sup>.

Figura 7: Curvas dosis - respuesta en función del volumen de la lesión<sup>117</sup>.



En una revisión sistemática de Wiggendaad et al. sobre la relación dosis - efecto de la radiocirugía en MC, obtenida en 11 estudios que documentaban datos de control local en relación con la dosis administrada y al volumen tumoral, se postula que tasas de control local son superiores al 80% con dosis de al menos 20 Gy y por debajo del 50% con dosis de 15 Gy o inferiores<sup>118</sup>.

**Figura 8:** Representación de la relación entre dosis, tamaño y control local a 12 meses de las metástasis cerebrales tratadas con RC en los estudios seleccionados por Wiggenraad et al. en su revisión sistemática<sup>118</sup>.



En diferentes estudios se ha demostrado que dosis mayores de 12 Gy administrados en dosis única sobre volúmenes mayores de 5-10 cc de tejido cerebral sano pueden aumentar los efectos secundarios como el edema cerebral sintomático, que se va a desarrollar en el 4-7% de los pacientes tratados con RC, con una mediana de latencia de 6-9 meses tras el tratamiento. El impacto clínico de este efecto adverso depende de la elocuencia del tejido cerebral afectado. Dicho efecto suele ser transitorio y es común denominarlo “radionecrosis”. El mecanismo por el cual este efecto sucede está relacionado con la ruptura de la BHE, debido al daño que se produce en el endotelio celular provocando apoptosis. Esta apoptosis estimula un aumento de la producción de radicales libres de oxígeno, citoquinas y sobreexpresión de factores de crecimiento

endotelial vascular. La liberación de mediadores inflamatorios se relaciona con el aumento del edema y la proliferación de células endoteliales disfuncionales, que, en última instancia, retroalimenta la cascada inflamatoria. La radionecrosis es más probable que ocurra si de forma concomitante se está administrando quimioterapia o radiosensibilizantes. En la mayoría de los casos se trata de un proceso autolimitado, que se puede manejar con dosis moderadas de glucocorticoides<sup>119-122</sup>.

En los pacientes en los que no se consigue mejoría clínica con glucocorticoides o cuando hay un empeoramiento clínico derivado de su retirada, se han planteado otros tratamientos como la administración de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular, que normaliza la permeabilidad vascular y puede ser de beneficio terapéutico en pacientes seleccionados, o la resección quirúrgica del tejido necrótico, especialmente cuando hay dudas del diagnóstico de radionecrosis y se sospecha que se pueda tratar de progresión tumoral o cuando la clínica es severa. La cirugía reduce el efecto de masa produciendo una rápida mejoría clínica y permitiendo reducir la dosis de glucocorticoides<sup>123,124</sup>.

Con el objetivo de reducir en la medida de lo posible dichos riesgos, en tumores más grandes (mayores de 3 - 5 cc), se tienden a administrar dosis únicas inferiores a 18 Gy, condicionando en este caso un inferior control local. Otro factor limitante de dosis es la proximidad de las metástasis a órganos de riesgo como el tronco cerebral, la vía óptica, nervios craneales, mesencéfalo o cápsula interna, que son más sensibles a las dosis altas de irradiación y cuyos déficits pueden suponer un deterioro clínico severo<sup>125,126</sup>.

Los nervios craneales, especialmente los nervios ópticos y el quiasma son más susceptibles al daño por la irradiación que otras estructuras cerebrales. El riesgo

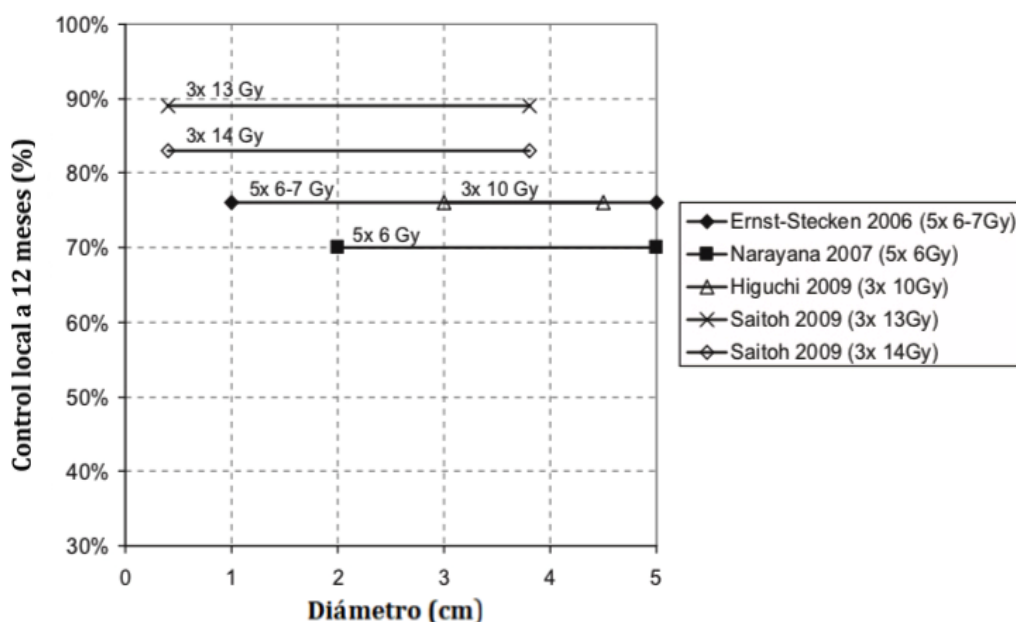
de neuropatía de los nervios craneales depende de la dosis y el volumen irradiados. Se recomienda en vía óptica no superar dosis máximas de 8 Gy con RC. En el resto de los nervios craneales se pueden asumir dosis más altas, ya que las consecuencias de dañarlos son menos severas que producir una ceguera y la tolerancia de nervios sensitivos y motores es algo mayor<sup>127</sup>.

Debido a estas limitaciones, una de las estrategias para no comprometer el control local y reducir la toxicidad de los tejidos sanos consiste en administrar con la misma precisión y gradiente dosimétrico, dosis más bajas en varias fracciones (RTEHF), consiguiendo alcanzar una dosis biológica equivalente con datos similares de control local. En los estudios radiobiológicos se describe que administrar dosis más bajas en varias fracciones favorece la reparación, y, por tanto, la tolerancia del tejido sano. La dosis biológica equivalente o efectiva (DBE) es un concepto publicado por primera vez en 1989 que intenta cuantificar el efecto biológico de cualquier tratamiento con radioterapia, teniendo en cuenta los cambios de dosis por fracción, dosis total, tiempo de tratamiento y radiosensibilidad de los diferentes tejidos sanos y tumorales. De esta manera, podemos calcular la dosis efectiva para inactivar las células tumorales de un determinado tumor aplicándola a diferentes esquemas de tratamiento<sup>128</sup>.

Se han propuesto varios esquemas de fraccionamiento para RTEHF en relación con diferentes volúmenes de tratamiento (2-10 fracciones), sin existir en la actualidad un fraccionamiento estándar. El fraccionamiento óptimo es el que mejora el control local sin aumentar las complicaciones (índice terapéutico). En tumores mayores de 3 cc algunos esquemas con fraccionamientos seguros y con control local aceptable son: 5 fracciones de 6-7 Gy y 6-7 fracciones de 5 Gy por fracción (30-35 Gy de dosis total). Por otro lado, en volúmenes >15 cc parece que existe una mayor ventaja en administrar 4 Gy en 10 fracciones (40 Gy de dosis total)<sup>125,126</sup>.

En el estudio de Wiggenraad et al., también se recogieron datos de control local a 12 meses en función del tamaño de las MC y de la dosis de RTEHF administrada en 4 estudios, con altas tasas de control local. Dichos datos están recogidos en la figura 9<sup>118</sup>.

**Figura 9:** Representación de la relación entre dosis, tamaño y control local a 12 meses de las metástasis cerebrales tratadas con RTEHF en los estudios seleccionados por Wiggenraad et al. en su revisión sistemática<sup>118</sup>.



En base a evidencia de nivel I de un estudio prospectivo aleatorizado, el tratamiento con RC resultó presentar un riesgo significativamente menor de alteración en el aprendizaje, memoria y otros déficits neurocognitivos comparado con los pacientes que han recibido RTHC. En este estudio está documentada una mejoría en el KPS y un descenso en la necesidad de corticoesteroides<sup>129</sup>.

Inicialmente se asumía que la RC/RTEHF se debería combinar con RTHC para prevenir la aparición de nuevas metástasis cerebrales. Sin embargo, hay que señalar que la RTHC no tiene dicho efecto protector. Dos ensayos clínicos prospectivos aleatorizados demostraron que existe un riesgo del 33-41% de aparición de nuevas lesiones a pesar de la RTHC. En otro estudio retrospectivo, 34% de los pacientes tratados con RTHC desarrollaron nuevas MC<sup>67,130,131</sup>. Tras un tratamiento local con RC el riesgo de nuevas lesiones es de 26-52%<sup>132-134</sup>. Aunque es cierto que el riesgo de nuevas MC es ligeramente menor, pero estadísticamente significativo, en pacientes tratados con RTHC, la aparición de nuevas lesiones es potencialmente tratable con RC/RTEHF. Se debe considerar con cautela que la realización de RTHC nuevamente, ya que es un abordaje que podría resultar muy tóxico. Además, existe evidencia de nivel I, donde se demuestra una supervivencia global similar tanto en pacientes tratados como no tratados con RTHC. Aoyama et al. obtienen una mediana de 7,5 meses con RTHC+RC vs 8 meses con RC y la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) obtiene resultados similares, con SG de 10,9 y 10,7 meses respectivamente. En referencia al estudio de Aoyama et al. la muerte por causas neurológicas fue similar, del 22,8% en el tratamiento combinado y 19,3% con RC exclusiva. En ambos estudios, además, no se evidencia incremento de la dependencia funcional. Sin embargo, con respecto al deterioro en las funciones neurocognitivas, aunque no alcanza significación estadística en el ensayo de Aoyama, el deterioro atribuido a toxicidad fue más frecuente en el grupo con RTHC. Otro estudio aleatorizado del MD Anderson se clausuró prematuramente porque la probabilidad de disminución de la función de aprendizaje y memoria fue significativamente más elevada en el grupo con RTHC y RC vs RC<sup>67,129,130</sup>.

#### **7.4. Radiocirugía adaptativa**

Otra estrategia terapéutica propuesta recientemente, para disminuir el riesgo de toxicidad en lesiones que no cumplen características para RC exclusiva, es la RC adaptativa. Esta técnica consiste en administrar, dosis altas de radiación (ente 10 y 15 Gy) en una sesión, dependiendo del volumen inicial de la lesión y repetir dicho tratamiento 15 días o un mes después. La dosis total acumulativa que se plantea alcanzar se encuentra en torno a los 30 Gy. Este tratamiento tiene especial sentido cuando se utilizan sistemas de guía estereotáxica no invasiva y tiene como finalidad aprovechar la reducción del volumen tumoral que se produce en el intervalo de espera, para administrar la segunda dosis de irradiación al volumen tumoral residual, reduciendo la toxicidad al reducir el volumen de tratamiento<sup>135</sup>.

#### **7.5. Radioterapia adyuvante en lecho quirúrgico**

Se ha mencionado que después de la resección quirúrgica tumoral el riesgo de recurrencia local es elevado, por lo que se recomienda la radioterapia adyuvante.

Varios estudios han documentado beneficios al añadir RTHC a la cirugía de metástasis únicas. Un estudio aleatorizado ha demostrado que la resección seguida de RTHC induce un descenso significativo de la recidiva local con respecto a la resección sin RTHC (10 % vs 46%) y disminuye la aparición de nuevas lesiones (18% vs 70%). En los pacientes que recibieron RTHC la muerte por causas neurológicas fue menor (14% vs 44%), pero no existía evidencia suficiente para demostrar diferencias en supervivencia<sup>104,136</sup>.

Otra modalidad de tratamiento posible constituye la combinación de cirugía con RC/RTEHF adyuvante a la cavidad postquirúrgica en lugar de RTHC<sup>137</sup>.

Un estudio retrospectivo de Jagannathan et al., describe el análisis de pacientes con enfermedad metastásica confirmada que recibieron radiocirugía en la cavidad de resección postoperatoria después de la resección total del tumor. La duración media entre la resección y la radiocirugía fue de 15 días y el volumen medio de la cavidad tratada fue de 10,5 cc. La dosis media de prescripción fue de 19 Gy y el control local de la cavidad quirúrgica se logró en el 94%<sup>138</sup>.

Dos estudios prospectivos aleatorizados publicados en 2017 establecen la utilidad de agregar radiocirugía en el postoperatorio.

El NCCTG (N107C / CEC3), ensayo multicéntrico fase III que aleatorizó a pacientes con MC reseçadas seguidas de RC o RTHC. Este estudio reclutó a 194 pacientes en 48 instituciones en los Estados Unidos y Canadá. El tiempo de supervivencia libre de deterioro cognitivo fue mayor en el brazo de RC que en el de RTHC, 3,7 meses versus 3 meses ( $p < 0.0001$ ), sin embargo, no se observaron diferencias de supervivencia<sup>139</sup>.

Mahajan et al. publicó un ensayo de fase III en un solo centro en 2017 que asignó al azar a 132 pacientes, que se sometieron a resección quirúrgica completa, para 1–3 MC comparando observación o radiocirugía postoperatoria. El control local del tumor al año fue de 43% versus 72% en los grupos de observación y radiocirugía, respectivamente ( $p = 0.015$ )<sup>140</sup>.

## **7.6. Tratamiento de rescate de las metástasis cerebrales**

El tratamiento de las MC que recidivan tras un primer tratamiento supone un reto, especialmente en aquellos pacientes que han recibido radioterapia previa. En muchos pacientes el tratamiento de rescate no es posible por la situación de

deterioro clínico, asociada a una progresión sistémica con expectativa de vida limitada. Sin embargo, en pacientes clínicamente estables con enfermedad sistémica controlada a la RC/ RTEHF y la cirugía han demostrado ser opciones terapéuticas razonables, con buenos resultados clínicos y de control local en indicaciones de rescate personalizadas<sup>127</sup>.

La mediana de supervivencia fue superior a 9 meses en un estudio en pacientes que recibieron RC como tratamiento de rescate tras un tratamiento fallido con RTHC<sup>141</sup>.

Otro estudio fase II publicado recientemente sobre la reirradiación de MC con RC, demuestra que una selección apropiada de pacientes con buen KPS basal, lesiones que no superan los 20 mm y dosis media prescrita de 18 Gy, tienen resultados favorables de control local, respuestas duraderas, con mediana de supervivencia global de 14 meses y baja toxicidad<sup>142</sup>.

La cirugía de MC se emplea también como tratamiento de rescate cuando la RTHC, RC, RTEHF o una primera cirugía fallan. El primer paso en estos casos es realizar un diagnóstico certero de recidiva. La recaída tras el primer tratamiento de una MC induce alteraciones radiológicas que se pueden asociar o no con un deterioro neurológico progresivo. Los hallazgos se corresponden con cambios en RM cerebral que incluyen crecimiento de la lesión y/o del edema peritumoral, que puede estar acompañado de hemorragia y efecto de masa resistente al tratamiento con corticoesteroides, comparando con las RM cerebrales previas. En algunas ocasiones es muy complicado distinguir una recidiva de una radionecrosis, que puede estar presente hasta en un 5% de los pacientes tratados con RC y cuyo tratamiento definitivo puede ser también quirúrgico, si el manejo clínico conservador no es efectivo.

La cirugía de rescate tras recaída de MC se describe como un procedimiento con beneficios tanto en la supervivencia global como en la calidad de vida en pacientes seleccionados. Los principales factores pronósticos asociados a una mayor supervivencia global tras la cirugía de rescate son: la ausencia de enfermedad sistémica activa, KPS > 70%, RPA clase I y II, supervivencia libre de recaída local de la MC tras el primer tratamiento > 4 meses y edad < 40 años. Sin embargo, MC de tumores primarios como mama o melanoma tienen una peor respuesta a la cirugía según un estudio de Bindal et al.<sup>143,144</sup>.

### **7.7. Terapias dirigidas**

Históricamente, el uso de quimioterapia sistémica para el control de las MC ha estado limitado por la baja penetración de estos fármacos a través de la BHE.

En pacientes con tumores primarios pulmonares no célula pequeña, las nuevas terapias dirigidas han empezado a tener un papel más importante en el manejo de las MC. Las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) así como las traslocaciones en el gen la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), que ocurren en 15-20% de estos pacientes con enfermedad avanzada, representan las dianas terapéuticas más comunes. Zimmerman et al., identificaron respuestas en MC de 74-89% para los inhibidores de tirosin quinasa (TKI) del EGFR<sup>145</sup>. De forma similar, Rusthoven et al., hallaron tasas de respuesta de 36-67% con Alectinib (TKI frente a traslocación de ALK)<sup>146</sup>.

Magnuson et al. publicaron el estudio multiinstitucional más extenso, evaluando la secuencia óptima de TKI de EGFR y radioterapia en pacientes con carcinoma pulmonar no célula pequeña con mutación de EGFR y MC. Los pacientes que no habían recibido previamente TKI y habían desarrollado MC recibieron uno de estos esquemas terapéuticos: RC seguido de TKI de EGFR, RTHC seguido de TKI

de EGFR o TKI de EGFR seguido de RC o RTHC en el momento de la progresión. Los pacientes que recibieron TKI como terapia inicial presentaban lesiones más pequeñas (<1 cm) y con escasa sintomatología. La mediana de SG de los tres subgrupos en orden fue del 46%, 30% y 25% respectivamente ( $p < 0,001$ ). Los tratamientos con RC o RTHC de entrada se asociaron con mayor SG y menor riesgo de progresión intracraneal en comparación con TKI de entrada<sup>147</sup>.

En pacientes con carcinoma de mama, la sobreexpresión de HER2 está presente en aproximadamente el 25-30% y éstos son 2-4 veces más propensos a desarrollar MC. Se han evaluado terapias dirigidas anti-HER2 en pacientes con MC. El ensayo LANDSCAPE abierto, multicéntrico, fase II que estudió la respuesta de MC de cáncer de mama HER2 positivo con lapatinib-capecitabina de primera línea, sin irradiación, demostró respuestas parciales del 66%, con una mediana de supervivencia global de 17 meses y supervivencia libre de progresión de 5,5 meses<sup>148,149</sup>.

El protooncogen BRAF está mutado en aproximadamente el 50% de los melanomas malignos, y se asocia con una mayor tasa de afectación del SNC (24%) en comparación con los melanomas BRAF no mutados. En la actualidad, dos inhibidores de BRAF, vemurafenib y dabrafenib, están aprobados para el tratamiento del melanoma maligno avanzado. Un ensayo abierto de fase II trató a 24 pacientes con MC de melanoma mutado BRAF no resecable previamente tratado con vemurafenib. En esta cohorte, la mediana de supervivencia global fue de 5,3 meses y la supervivencia libre de progresión fue de 3,9 meses. En 19 pacientes con enfermedad intracraneal medible al inicio del estudio, 3 (16%) experimentaron respuesta parcial y 13 (68%) tuvieron enfermedad intracraneal estable<sup>148,150</sup>.

Otro ensayo multicéntrico, abierto, fase II examinó la respuesta de MC de melanoma BRAF mutado a vemurafenib. El estudio incluyó a 90 pacientes con MC no tratada previamente (cohorte 1) y 56 pacientes que habían recibido tratamiento previo (cohorte 2). La tasa de respuesta intracraneal general fue de 18% en la cohorte 1. La mediana de supervivencia global y supervivencia libre de progresión fue de 8,9 y 3,7 meses en la cohorte 1, respectivamente, y 9,6 y 4,0 meses en la cohorte 2, respectivamente<sup>151</sup>.

La interpretación de estos estudios sugiere, en conjunto, una respuesta modesta de la enfermedad intracraneal a vemurafenib en el melanoma mutante BRAF.

La inmunoterapia o inhibidores del "checkpoint", incluidos los anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1 / PD-L1, consiguen tasas de respuestas muy destacables en las manifestaciones intracraneales de melanoma metastásico y NSCLC<sup>148</sup>.

Los prometedores resultados iniciales de estas terapias emergentes apuntan a que el manejo de estos pacientes requerirá una mayor discusión multidisciplinaria que incorpore nuevos enfoques de tratamiento sistémico antes o además de la terapia local.

## HIPÓTESIS DEL TRABAJO

En hospitales expertos y dotados con tecnologías modernas de irradiación, el tratamiento de MC se asocia a supervivientes con seguimiento prolongado en enfermedad oncológica oligometastásica. Existen factores clínicos y características tumorales de los pacientes con MC que definen asociaciones de valor pronóstico con la supervivencia extendida. Identificar el perfil pronóstico permite estimar la predicción evolutiva favorable en pacientes individuales.

En los pacientes oligometastásicos cerebrales con supervivencia extendida, la calidad de vida, capacidad funcional, estado neurocognitivo y dependencia socio-sanitaria es medible y puede estar relacionada con la intensidad terapéutica oncológica integral y del componente radioterápico.

La experiencia contemporánea de un hospital experto en el abordaje interdisciplinar de pacientes con MC es un modelo clínico, que permite investigar factores asociados al pronóstico oncológico y evaluar el estado neurológico evolutivo en relación con los antecedentes bio-dosimétricos de la irradiación craneal.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **1. Primarios**

Analizar a los pacientes con diagnóstico de MC, tratados entre 2009 y 2016 en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda con RC o RTEHF exclusiva o combinada con cirugía y/o RTHC e identificar los factores pronósticos asociados a una supervivencia superior a la mediana de la serie.

### **2. Secundarios**

2.1. En los pacientes largos supervivientes accesibles a seguimiento clínico, registrar control actualizado de la enfermedad oncológica, aplicar cuestionarios neurocognitivos dirigidos a la valoración de funciones hipocampales y de calidad de vida para estudiar los efectos radioinducidos y su impacto en la dependencia sociosanitaria. Además, valorar en estos pacientes la existencia y el grado de dependencia, en base a la legislación española.

2.2. Analizar la toxicidad asociada a radioterapia craneal en función de la dosis administrada en regiones hipocampales, mediante el estudio selectivo dosimétrico de las prescripciones de irradiación y de los tratamientos realizados: evaluar diferencias neurocognitivas en relación a técnicas de irradiación, dosis, volumen y fraccionamiento.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

### **1. Estudio clínico**

#### **1.1. Inclusión de pacientes y recogida de datos**

El estudio retrospectivo longitudinal se ha realizado en 200 pacientes diagnosticados de MC y tratados en el servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda entre enero de 2010 y agosto de 2016.

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron:

- Diagnóstico de MC de primario de cualquier origen que hayan recibido RC o RTEHF de al menos alguna de las lesiones.
- Pueden haber recibido tratamiento previo con cirugía y/o RTHC.
- Edad superior a 18 años.

Para la recogida de los datos se han revisado las historias clínicas de los pacientes, así como toda la documentación dosimétrica disponible, diseñándose una base de datos en la que se incluyeron las siguientes variables clínicas para su análisis:

- Datos demográficos:
  - o Fecha de nacimiento.
  - o Sexo.
- Escalas funcionales y pronósticas:
  - o KPS.
  - o RPA.
  - o GPA.

- Parámetros en relación con el tumor primario:
  - Localización.
  - Histología.
  - Expresión de marcadores, mutaciones (biología molecular tumoral).
  - Estadio al diagnóstico de la enfermedad sistémica (clasificado en tres subgrupos: localmente limitado, localmente avanzado o metastásico).
  - Control de la enfermedad sistémica al diagnóstico de las MC.
  - Presencia o ausencia de metástasis extracraneales al diagnóstico de las MC.
- Parámetros en relación con las MC:
  - Fecha del diagnóstico.
  - Número de lesiones.
  - Volumen total de las lesiones.
- Parámetros en relación con el tratamiento con RC o RTEHF administrado:
  - Dosis total.
  - Número de sesiones.
  - Fechas de inicio y de fin.
  - Unidad de tratamiento:
    - Novalis 6D®.
    - Tomoterapia®.
- Otros tratamientos recibidos:
  - Cirugía al diagnóstico y/o de rescate.
  - RTHC al diagnóstico o de rescate.
  - RC o RTEHF de rescate.
- Control local de las metástasis tratadas:
  - Existencia o no de recidiva.
  - Localización de la recidiva
    - En la localización tratada.

- En otra localización intracraneal.
- En la localización tratada y en otra localización intracraneal.
- Toxicidad secundaria a los tratamientos aplicados.
- Supervivencia global.
- Causa de exitus:
  - Progresión intracraneal.
  - Progresión extracraneal.
  - Progresión múltiple o no especificada.
  - Causa no relacionada con la enfermedad oncológica o desconocida.

De los 200 pacientes incluidos en el estudio habían fallecido 175 pacientes en el momento del análisis. De los 25 pacientes supervivientes, 11 aceptaron participar en un estudio prospectivo transversal, que consistió en la realización de cuestionarios de calidad de vida y funciones neurocognitivas. En estos pacientes se valoró la existencia y el grado de dependencia según establece la ley 39/2006 de la legislación española.

En los informes dosimétricos de los tratamientos con RC o RTEHF que se llevaron a cabo en estos 11 pacientes, se recogió la dosis de irradiación en Gray (Gy) que recibieron en el hipocampo, para relacionar el dato con la toxicidad valorada en los cuestionarios.

Todos los pacientes antes del tratamiento firmaron un consentimiento informado. Los 11 pacientes incluidos en el estudio prospectivo transversal accedieron a la publicación de los resultados de los cuestionarios realizados. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda.

## 1.2. Características de los pacientes

El tratamiento con RC o RTEHF se ofreció a pacientes con un número de 1 a 6 MC. La mayoría de ellos tenían un KPS  $\geq 70\%$  y una esperanza de vida  $> 3$  meses.

La edad mediana de los pacientes en el momento del tratamiento fue de 65 años (rango de 36 a 94 años). 112 pacientes eran hombres y 88 son mujeres.

Por orden de frecuencia la localización de los tumores primarios fue:

- Pulmón (121 pacientes).
- Mama (37 pacientes).
- Colorrectal (13 pacientes).
- Melanoma (9 pacientes).
- Renal (6 pacientes).
- Vejiga (3 pacientes).
- Esófago (2 pacientes).
- Cabeza y cuello (2 pacientes).
- Ovario (2 pacientes).
- Cérvix (1 paciente).
- Próstata (1 paciente).
- Endometrio (1 paciente).
- Desconocido (2 pacientes).

Se describen en detalle las variables epidemiológicas en el apartado de resultados.

### 1.3. Características del tratamiento

La realización óptima de tratamientos con RC o RTEHF requiere recursos tecnológicos apropiados y metodología actualizada

Las técnicas de irradiación cerebral de alta precisión requieren la adquisición de estudios de imagen de alta definición, para una correcta delimitación del volumen de tratamiento. La tecnología de elección es la RM cerebral con gadolinio intravenoso, que incluya secuencias T1 y T2 y un TC de cráneo con y sin contraste yodado intravenoso, todos ellos de cortes finos (2 mm). Las secuencias empleadas en los estudios de planificación fueron:

- TC de 2 mm del cráneo inmobilizado con una máscara termoplástica de RC con y sin contraste yodado intravenoso.
- RM cerebral con cortes de 2 mm de grosor y secuencias tridimensionales T1 con gadolinio y FLAIR o T2.

Las pruebas de imagen descritas permiten realizar una correcta delimitación de los volúmenes de tumor a tratar y de los órganos de riesgo a proteger, dentro del programa de simulación y planificación dosimétrica. La Comisión Internacional en Medidas de Unidades de Radiación (ICRU), recomienda como definiciones de volúmenes de tratamiento en radioterapia y márgenes los siguientes conceptos<sup>152</sup>:

- “Gross tumor volume” (GTV): Incluye la enfermedad macroscópica visible por las pruebas de imagen que sean más adecuadas para su delimitación.
- “Clinical target volume” (CTV): Incluye el GTV y la enfermedad subclínica o volumen de tejido con riesgo de enfermedad tumoral microscópica.

- “Planning target volume” (PTV): Incluye el CTV con un margen geométrico de incertidumbre que además estima las variaciones en el posicionamiento diario radioterápico y los movimientos anatómicos internos durante el tratamiento.

En los tratamientos de RC, al tratarse de técnicas de alta precisión, el GTV y CTV, constituyen el mismo volumen (lesión tumoral que capta contraste) y no es necesario, en la mayoría de los equipos instrumentales generar un PTV, puesto que los sistemas de inmovilización y control durante el tratamiento aseguran una precisión submilimétrica. En RTEHF se ha utilizado PTV de 1 mm en algunas ocasiones, para evitar el error acumulado.

La localización exacto-precisa de las lesiones intracraneales es un requisito indispensable en los tratamientos de RC y RTEHF. La irradiación en condiciones estereotácticas se implementó mediante inmovilización con un marco exterior rígido e invasivo fijado a elementos de la anatomía craneal. Aunque el tratamiento con marco estereotáctico implica precisión excelente en posicionamiento, puede suponer incomodidad y discomfort en los pacientes. Además, su naturaleza invasiva limita su uso a tratamientos de irradiación en una única fracción. Extender las ventajas del sistema estereotáctico a tratamientos fraccionados, ha impulsado el desarrollo de sistemas no invasivos (precisión externa), mediante máscaras termoplásticas rígidas. Para compensar la posible pérdida de exactitud derivadas de los sistemas no invasivos, los aceleradores lineales fueron equipados con sistemas de imagen guiada (IGRT). Estos sistemas utilizan la propia anatomía del paciente, en lugar de marcadores externos, para corregir las inexactitudes en el posicionamiento<sup>101</sup>.

En el presente estudio, el 85% de los pacientes (100% de los pacientes que recibieron RC) fueron tratados en el Acelerador Lineal Novalis 6D® con sistema

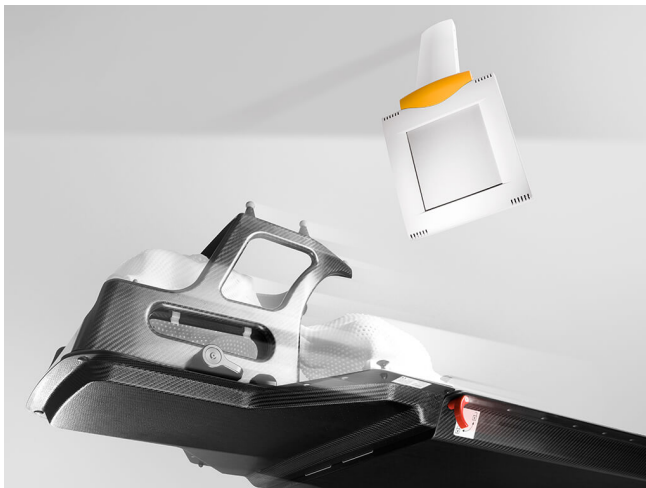
de planificación BrainLAB®. Novalis® integra un sistema de posicionamiento automático con imagen guiada, sistema ExacTrac®, que se compone de un mecanismo de detección de infrarrojos de marcadores externos y otro de rayos X, capaz de detectar las estructuras óseas craneales. El posicionamiento de los pacientes se llevó a cabo mediante una máscara termoplástica rígida, personalizada e integrada en un sistema localizador estereotáctico con 6 marcadores de infrarrojos. El sistema 6D (6 grados de libertad) es capaz de registrar 6 parámetros (3 traslaciones y 3 rotaciones). Dicha información se conecta con la mesa robótica, que es capaz de corregir automáticamente los desplazamientos necesarios para posicionar al paciente con precisión. Los estudios que se han llevado a cabo para evaluar la precisión en la detección del blanco y corrección del posicionamiento demuestran una exactitud inferior a 1mm y 1° y datos superponibles entre el sistema tradicional con marco estereotáctico y la máscara termoplástica. A su vez, este sistema permite un seguimiento continuo de las estructuras craneales con posibilidad de corregir pequeños desplazamientos durante el intervalo de posicionamiento y tratamiento radioterápico.

En las figuras 10 y 11 se muestran las características de Novalis® y el sistema de máscara termoplástica, unida al localizador<sup>153</sup>.

**Figura 10:** En esta figura podemos observar un Acelerador Lineal Novalis 6D®. Consta de un sistema que se compone de dos tubos de rayos X en el suelo y 2 detectores en el techo, que adquieren imágenes a 45° de la mesa robótica y de un sistema generador y detector de infrarrojos, también en el techo, en el extremo distal de la mesa.



**Figura 11:** En esta imagen se observa el sistema de inmovilización mediante máscara termoplástica, sobre un maniquí, unido a su vez al dispositivo localizador, fijado a la mesa de tratamiento. Podemos observar en esta proyección uno de los detectores de rayos X.



Otra de las características indispensables del tratamiento con radiocirugía es la precisa modulación de los haces de irradiación, que deben adaptarse al volumen tumoral, protegiendo el tejido no afectado por el tumor circundante, lo cual es especialmente complicado en las lesiones <1cm o con formas irregulares. Además, la distribución de la dosis dentro del tumor debe ser lo suficientemente homogénea para que más de un 90% del tumor reciba la dosis de tratamiento prescrita. Para ayudar a cumplir estos requisitos, RTOG propone unos estándares de calidad que han de cumplirse en todo tratamiento radioquirúrgico para optimizar la eficacia de los tratamientos, homogeneizar la práctica clínica y reducir, en la medida de lo posible, los efectos secundarios. RTOG define los siguientes índices<sup>154</sup>:

- Índice de conformidad (IC): Cociente entre el volumen de tejido que recibe la dosis prescrita y el volumen definido como GTV. Las planificaciones con un IC entre 1 y 2 se clasifican como correctas en el protocolo de RTOG.
- Cobertura: Las planificaciones en las cuales al menos un 90% del volumen definido como GTV recibe la dosis prescrita se clasifican como correctas en el protocolo de RTOG.
- Índice de homogeneidad (IH): Cociente entre la dosis máxima que recibe el volumen definido como GTV y la dosis de prescripción. Las planificaciones con un IH entre 1 y 2 se clasifican como correctas en el protocolo de RTOG.

El sistema Novalis 6D® cuenta con un colimador micromultiláminas con un grosor de 2,5 mm en las 64 láminas centrales y de 5 mm en las 56 láminas periféricas. En los tratamientos de RC o RTEHF, sobre todo en lesiones infracentimétricas, se utilizan las láminas de 2,5 mm. Esto permite irradiar con un óptimo IC e IH, incluso en volúmenes pequeños (4x4 mm o inferiores),

combinando múltiples haces en diferentes planos<sup>155</sup>. En la figura 12 se presenta un ejemplo de colimador micromultiláminas.

*Figura 12: Colimador micromultiláminas con la capacidad de adaptarse al contorno tumoral, incluso en lesiones subcentimétricas e irregulares.*



El 15% de los pacientes evaluados recibieron tratamiento con RTEHF en el equipo de Tomoterapia Helicoidal®. Se trata de una variante de acelerador lineal integrado con un TC helicoidal de megavoltaje, que se emplea como sistema de IGRT. La forma de irradiar es helicoidal, siguiendo trayectorias circulares continuas. El posicionamiento de los pacientes se realiza, en este caso, con una máscara termoplástica rígida, fijada a la mesa de tratamiento. Una vez posicionados los pacientes, se realiza un TC de megavoltaje de todo el cráneo, con cortes de 2-5 mm de grosor, procediendo a la fusión de este TC con el TC de kilovoltaje realizado como parte de la simulación y planificación radioterápica. La fusión de ambas imágenes con respecto a la estructura craneal permite realizar los desplazamientos necesarios de forma automática y manual mediante la mesa robótica en la que se posiciona el paciente. Sin embargo, una de las limitaciones de este equipo, es la ausencia de control durante el tratamiento, que impide la corrección de posibles desplazamientos milimétricos del paciente durante el tratamiento, siendo necesario, por tanto, generar un PTV de 1-2 mm. Otra de las limitaciones del equipo es el tamaño de las láminas del colimador,

que son de 6,25 mm, por lo que no es aconsejable tratar lesiones menores de 10 mm, por el potencial riesgo de empeoramiento del IC. A pesar de ello, se ha demostrado en estudios dosimétricos resultados favorables de IH e IC, mejorando el IC en relación con el aumento del volumen del PTV. La ventaja principal de este equipo, con respecto al acelerador Novalis, reside en la facilidad de tratamiento de lesiones múltiples, permitiendo un tratamiento más rápido con planificaciones menos complejas, sin afectar la cobertura, conformidad y homogeneidad, consiguiendo gradientes estrechos de dosis<sup>156</sup>. En la figura 13 se muestra el equipo de Tomoterapia.

*Figura 13: Tomoterapia helicoidal® con mesa robótica y acelerador lineal integrado.*



Los pacientes seleccionados para RC (44 pacientes) cumplieron las siguientes características:

- Pacientes con MC bien delimitadas.
- Alejadas de órganos de riesgo (tronco, vía óptica, nervios craneales).
- Que cumplieron la limitación de dosis en tejido cerebral sano establecida, según los estudios referidos en el apartado de introducción. Es decir, que la isodosis de 12 Gy le llegue menos a de 5 cc ( $V_{12} < 5\text{cc}$ ) y la isodosis de 10 Gy le llegue a menos de 10 cc ( $V_{10} < 10\text{cc}$ ) de dicho tejido cerebral sano<sup>120</sup>.
- El volumen máximo que se trató con RC fue de 7, 48 cc.
- El rango de dosis utilizada fue de 15 a 21 Gy.

Como comentábamos en el apartado de introducción, debido a las limitaciones de la RC en tumores más voluminosos (que por ende no cumplen  $V_{10} < 10\text{cc}$  o  $V_{12} < 5\text{cc}$ ), cercanos a órganos de riesgo o con contornos irregulares, sobre todo en el caso de los lechos tumorales tras cirugía de las lesiones, el resto de los pacientes (156 casos) fueron seleccionados para RTEHF.

Las dosis y esquemas de fraccionamiento administrados fueron:

- 25 Gy en 5 fracciones de 5 Gy por fracción.
- 30 Gy en 6 fracciones de 5 Gy por fracción.
- 35 Gy en 7 fracciones de 5 Gy por fracción.
- 40 Gy en 10 fracciones de 4 Gy por fracción.

#### 1.4. Seguimiento clínico

Tras la realización de los tratamientos con RC o RTEHF, los pacientes fueron citados en consulta de Oncología Radioterápica cada 2 meses aportando una RM craneal con gadolinio y secuencias T1, T2, FLAIR. A su vez se realizó un seguimiento clínico, documentando variaciones en la sintomatología neurológica y actualizando el control sistémico global.

La realización de RM periódicas permitieron la evaluación precoz de alteraciones radiológicas compatibles con recidivas cerebrales, las cuales se clasificaron de la siguiente manera:

- Recaída en la localización tratada.
- Recaída en otra localización intracraneal.
- Recaída en la localización tratada y en otra localización intracraneal.

En caso de existir dudas entre progresión tumoral o radionecrosis, se amplió el estudio diagnóstico, solicitado secuencias de RM tales como espectroscopia, perfusión, difusión y otras pruebas de imagen como SPECT con Talio.

Todos los datos clínicos registrados en el historial médico de los pacientes de forma retrospectiva han permitido clasificar la toxicidad según la escala de RTOG/EORTC. Esta escala fue publicada en 1995 y se subdivide en dos apartados (toxicidad aguda y toxicidad crónica), diferenciado los efectos de la irradiación en las distintas regiones anatómicas. La clasificación consta de 5 grados de gravedad, siendo el grado 0 el que define a los pacientes asintomáticos y el grado 5 el que implica el fallecimiento del paciente<sup>157</sup>. En las tablas 4 y 5 se muestran ambas clasificaciones de toxicidad en sistema nervioso central (SNC). En el presente estudio se han empleado únicamente la clasificación de toxicidad

aguda. Un parámetro adicional que ha sido registrado es la presencia de radionecrosis sintomática y los casos que han requerido manejo quirúrgico.

**Tabla 4:** Toxicidad aguda en SNC de la escala RTOG/EORTC.

Grado	Toxicidad aguda en SNC de la escala RTOG/EORTC
0	Asintomático o sin cambios en su estado basal.
1	Capaz de llevar a cabo actividad normal, pero con mínimo deterioro neurológico, que no necesita medicación.
2	Clínica neurológica que requiere asistencia domiciliaria y/o medicación (corticoides, anticomiciales).
3	Clínica neurológica que requiere manejo hospitalario.
4	Clínica neurológica severa con parálisis, coma o > 3 crisis comiciales semanales a pesar de la medicación, requiriendo hospitalización.
5	Fallecimiento a causa de los efectos secundarios.

**Tabla 5:** Toxicidad crónica en SNC de la escala RTOG/EORTC.

Grado	Toxicidad crónica en SNC de la escala RTOG/EORTC
0	Asintomático o sin cambios en su estado basal.
1	Cefalea y somnolencia leves.
2	Cefalea moderada y somnolencia severa.
3	Cefalea severa y déficits neurológicos (paresia, discinesia).
4	Crisis comiciales, parálisis, coma.
5	Fallecimiento a causa de los efectos secundarios.

La naturaleza retrospectiva del estudio limita la valoración de la toxicidad a los datos clínicos registrados en la historia médica.

## **1.5. Cuestionarios de calidad de vida y neurocognitivo**

El objetivo secundario del estudio consiste evaluar de forma prospectiva el estado neurocognitivo y la calidad de vida de los pacientes. Once pacientes accedieron a la realización de dichos cuestionarios. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado específico que contó con la aprobación del Comité Ético del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda.

### **1.5.1. EORTC QLQ-C30**

La Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), se fundó en 1962, como una organización internacional sin ánimo de lucro, con el propósito de dirigir, desarrollar, coordinar y estimular investigación contra el cáncer en Europa a través de ensayos multicéntricos, prospectivos y aleatorizados.

En 1980, la EORTC creó el Grupo de Calidad de Vida, que en 1986 inició un programa de investigación para evaluar la calidad de vida en pacientes oncológicos que participaron en ensayos clínicos.

La primera generación de cuestionario creado fue el EORTC QLQ-C36 en 1987.

Se trata de un cuestionario compuesto por 36 preguntas, diseñado para ser específico en pacientes con cáncer, multidimensional, sencillo de completar por el propio paciente y aplicable a diferentes niveles culturales. Los primeros resultados psicométricos arrojaban resultados prometedores, pero pareció necesario revisar algunos conceptos, sobre todo los relacionados con la escala de funcionamiento emocional.

A raíz de los cambios que se implementaron nació EORTC QLQ-C30, cuya primera versión fue validada en 1993, incorporando 5 escalas funcionales (física, ocupacional, cognitiva, emocional y social), 3 escalas sintomáticas (cansancio, dolor, náuseas/vómitos), una evaluación global del estado de salud y la calidad de vida y una serie de preguntas con respecto a otros síntomas tales como la disnea, la pérdida de apetito, el insomnio, el estreñimiento o la diarrea. En la segunda versión se optimizaron las preguntas en relación con la ocupación y se dio un peso menor a las preguntas en relación con la actividad física. En la tercera versión (versión actualmente vigente), se implementaron 4 tipos de respuestas cerradas a las preguntas (en absoluto, un poco, bastante o mucho), excepto en las 2 preguntas de calidad de vida y estado general, que puntúan en una escala del 1 al 7. La tercera versión fue validada en el 2000<sup>158</sup>. En la figura 14 se puede observar el formato del cuestionario.

La evaluación de esta prueba debe considerar el número de escalas que se miden. Consta de 5 escalas funcionales que consisten en 5 preguntas de funcionamiento físico (preguntas 1 a 5), 2 preguntas ocupacionales (preguntas 6 y 7), 4 preguntas sobre funcionamiento emocional (preguntas 21 a 24), 2 preguntas sobre funcionamiento cognitivo (preguntas 20 y 25) y 2 preguntas sobre funcionamiento social (preguntas 26 y 27). Además, consta de una escala de estado general, otra de calidad de vida y 13 preguntas en relación con síntomas (cansancio, dolor, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, pérdida de apetito y problemas económicos). Todas las escalas y preguntas independientes se miden en un rango de puntuación de 0 a 100. Cuánto más alta sea la puntuación, mejor calidad de vida y estado general tiene el paciente. Sin embargo, en las escalas funcionales y sintomáticas, cuánto más alta sea la puntuación, mayor cantidad de síntomas y problemas presentarán los pacientes. Para que la puntuación final signifique lo mismo en todas las escalas, hay que adaptar el cálculo de cada escala para que las puntuaciones que se acerquen más al 100 signifiquen “buenos

resultados” y las que se acerquen más al 0, signifiquen “malos resultados”. En el presente estudio la puntuación global (PG) es la suma de puntuaciones de todas las preguntas ( $P_1 + P_2 + \dots + P_n$ ) de cada escala dividido por el número de escalas (n) y rango a la diferencia entre la puntuación más alta y la puntuación más baja de cada escala. La mayoría de las escalas tienen una puntuación del 1 al 4, por lo que su rango es 3, salvo la de calidad de vida y estado general, cuya puntuación va del 1 al 7, por lo que su rango es 6. Las ecuaciones que hay que seguir para calcular correctamente las puntuaciones son:

- Puntuación global =  $PG = (P_1 + P_2 + \dots + P_n) / n$ .
- Escalas funcionales y sintomáticas (ES), donde el rango es 3:

$$ES = \left\{ 1 - \frac{(PG - 1)}{\text{Rango}} \right\} \times 100$$

- Escala de calidad de vida y estado general (EG), donde el rango es 6:

$$EG = \left\{ \frac{(PG - 1)}{\text{Rango}} \right\} \times 100$$

Figura 14: Preguntas del cuestionario QLQ-C30.



**EORTC QLQ-C30 (versión 3)**

Estamos interesados en conocer algunas cosas sobre usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay contestaciones "acertadas" o "desacertadas". La información que nos proporcione será estrictamente confidencial.

Por favor ponga sus iniciales:

--	--	--	--	--

Su fecha de nacimiento (día, mes, año):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fecha de hoy (día, mes, año):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compra pesada o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>largo</u> ?	1	2	3	4
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>corto</u> fuera de casa?	1	2	3	4
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado/a en una silla durante el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al servicio?	1	2	3	4

**Durante la semana pasada:**

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1	2	3	4
8. ¿Tuvo sensación de "falta de aire" o dificultad para respirar?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesitó parar para descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Le ha faltado el apetito?	1	2	3	4
14. ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4
16. ¿Ha estado estreñido/a?	1	2	3	4

Por favor, continúe en la página siguiente



### 1.5.2. EORTC QLQ-BN20

El QLQ-BN20<sup>159</sup> es un cuestionario de calidad de vida de la EORTC, compuesto por 20 preguntas, que evalúa específicamente a pacientes con tumores cerebrales, independientemente del tipo de primario y el tratamiento que hayan recibido (cirugía, radioterapia o quimioterapia). Las preguntas están centradas en síntomas que en su conjunto constituyen 11 escalas diferentes. La escala de incertidumbre sobre el futuro consta de 4 preguntas. Las escalas sobre alteraciones visuales, disfunción motora y déficits en la comunicación constan de 3 preguntas cada una. Las escalas de cefalea, crisis comiciales, somnolencia, picor, pérdida de pelo, debilidad en las piernas y continencia urinaria se componen de una pregunta cada una. También es un cuestionario de respuesta cerrada con 4 modalidades (en absoluto, un poco, bastante o mucho). Se debe de realizar de forma conjunta con el cuestionario QLQ-C30 y el sistema de puntuación también es del 0 al 100, siendo las puntuaciones cercanas al 100 las que mejores resultados tienen. El método de cálculo de las puntuaciones es el mismo que el de las escalas de síntomas en el cuestionario QLQ-C30. El formato de este cuestionario se describe en la figura 15.

Figura 15: Preguntas del cuestionario QLQ-BN20.



### **EORTC QLQ - BN20**

Los pacientes a veces dicen que tienen los siguientes síntomas. Por favor indique hasta qué punto ha experimentado usted estos síntomas o problemas durante la semana pasada.

<b>Durante la semana pasada:</b>	<b>En absoluto</b>	<b>Un poco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Mucho</b>
31. ¿Se sintió desconcertado acerca del futuro?	1	2	3	4
32. ¿Sintió que hubo un empeoramiento en su estado?	1	2	3	4
33. ¿Estuvo preocupado por las alteraciones en la vida familiar?	1	2	3	4
34. ¿Tuvo dolores de cabeza?	1	2	3	4
35. ¿Empeoraron sus perspectivas de futuro?	1	2	3	4
36. ¿Tuvo visión doble?	1	2	3	4
37. ¿Tuvo visión borrosa?	1	2	3	4
38. ¿Tuvo dificultades al leer?	1	2	3	4
39. ¿Tuvo convulsiones?	1	2	3	4
40. ¿Tuvo debilidad en uno de los lados de su cuerpo?	1	2	3	4
41. ¿Tuvo problemas en encontrar las palabras adecuadas para expresarse?	1	2	3	4
42. ¿Tuvo dificultades al hablar?	1	2	3	4
43. ¿Tuvo problemas al comunicar sus pensamientos?	1	2	3	4
44. ¿Se sintió soñoliento durante el día?	1	2	3	4
45. ¿Tuvo problemas con su coordinación?	1	2	3	4
46. ¿Le molestó perder pelo?	1	2	3	4
47. ¿Le molestaron los picores en la piel?	1	2	3	4
48. ¿Tuvo debilidad en ambas piernas?	1	2	3	4
49. ¿Se sintió inestable estando de pie?	1	2	3	4
50. ¿Tuvo problemas controlando su vejiga?	1	2	3	4

### 1.5.3. TAVEC. Test de aprendizaje verbal España-Complutense

El TAVEC<sup>160</sup> es una prueba de evaluación de la memoria episódica verbal y de la capacidad de aprendizaje. Sus orígenes datan de 1958, año en que André Rey publica una prueba de “memorización” de una serie de 15 palabras en 5 repeticiones, conocido como el “Test de las 15 palabras”. El test de Rey fue objeto de una serie de adaptaciones sucesivas en Estados Unidos. Las adaptaciones han incorporado aportaciones acerca del funcionamiento de la memoria, procedentes de la psicología cognitiva. En 1987 se publicó el California Verbal Learning Test (CVLT), que añade una estructura semántica interna en las listas de aprendizaje, de interferencia y de reconocimiento, y dos pruebas de recuerdo con claves semánticas, que se presentan inmediatamente después de las pruebas de recuerdo libre a corto y largo plazo, respectivamente. Además, ofrece una metodología de interpretación de los datos basada en los modelos de memoria denominados “multialmacén”. Dentro de los modelos multialmacén, se diferencian las representaciones o formas que adopta la información (semántica o en imágenes) cuando se almacena en las estructuras de la memoria y los procesos de memoria que permiten recuperarlas.

La línea de investigación del TAVEC en España fue similar a la que en su día se siguió con el CVLT en Estados Unidos. Ello facilita una comparación potencial de los resultados obtenidos en estas dos culturas lingüísticamente diferentes, tanto en investigación como en la clínica.

La tarea consiste en aprender una lista de aprendizaje que es leída en varias ocasiones por el examinador. En concreto, el TAVEC consta de 3 listas de palabras que se presentan al evaluado como “listas de la compra”: una lista de aprendizaje (lista A), una lista de interferencia (lista B) y una lista de reconocimiento. La estructura de las listas A y B es idéntica (ambas contienen

palabras procedentes de determinadas categorías semánticas). Las listas A y B constan de 16 palabras pertenecientes a 4 categorías semánticas (4 palabras de cada categoría). Dos de las categorías semánticas son comunes a ambas listas (pero no las palabras correspondientes), las otras dos son privativas de cada lista. A partir de estas listas, se configuran distintas tareas que requieren que el evaluando ponga en funcionamiento distintas conductas de la memoria verbal, tales como el recuerdo a largo plazo y el reconocimiento. En la tabla 6, se exponen las palabras correspondientes a dichas listas.

**Tabla 6:** Listas de palabras del TAVEC.

Lista A	Lista B	Lista de reconocimiento
Taladradora	Espumadera	Zapatos, Orégano, Lenguados, Reloj, Tierra, Canela, Medias, Sábanas, Mecedora, Pala, Mandarinas, Cazuela, Fresas, Bombones, Comino, Libros, Taladradora, Vitaminas, Clavel, Uvas, Hilo, Chaqueta, Limones, Trucha, Azafrán, Silbatos, Ajo, Cazadora, Alfombra, Romero, Guantes, Manzanas, Palillos, Piña, Sierra, Albaricoques, Aspirinas, Cartera, Tornillos, Batidora, Tenazas, Laurel, Plumero, Jabón
Limones	Cerezas	
Cazadora	Atún	
Azafrán	Hierbabuena	
Uvas	Kiwis	
Comino	Batidora	
Medias	Ajo	
Pala	Lenguados	
Laurel	Pimentón	
Mandarinas	Fresas	
Sierra	Gallos	
Zapatos	Platos	
Romero	Albaricoques	
Piña	Trucha	
Tornillos	Orégano	
Guantes	Cazuela	

Al comenzar TAVEC, el evaluador debe asegurarse que el paciente está en condiciones de entender las instrucciones y el vocabulario utilizado en la prueba. Posteriormente, el evaluador leerá las instrucciones al pie de la letra y se asegurará que el paciente está prestando atención. Las listas A y B se leen una sola vez en cada ensayo de aprendizaje. El evaluador no repetirá en ningún caso las palabras de dichas listas dentro de un mismo ensayo.

- Aprendizaje de la lista A: Se compone de 5 ensayos que evaluarán el recuerdo inmediato. El evaluador lee la lista claramente. A continuación, el paciente debe repetir inmediatamente las palabras que recuerda y el evaluador las debe anotar en el mismo orden. Este proceso se repetirá durante los 5 ensayos.
- Aprendizaje de la lista de interferencia o lista B: Inmediatamente después de concluido el quinto ensayo de aprendizaje de la lista A, el evaluador repetirá el procedimiento con las palabras de la lista B. En este caso sólo se realizará un ensayo, que también tiene como objetivo evaluar el recuerdo inmediato.
- Prueba de recuerdo libre a corto plazo: Inmediatamente después de concluir el único ensayo de la lista B, el evaluador pedirá al paciente que recuerde las palabras de la lista A.
- Prueba de recuerdo con claves semánticas: Inmediatamente después de concluida la prueba de recuerdo libre a corto plazo, el evaluador le pide al paciente que recuerde todas las palabras de la lista A que son especias, herramientas, frutas y prendas de vestir. Es decir, el evaluador menciona una categoría y, cuando el paciente ha terminado de decir todas las palabras que recuerda de esa categoría, el evaluador menciona la siguiente, y así sucesivamente. Una vez concluida esta prueba, se anota la hora exacta, y durante 20 minutos, se realizan otras tareas.

- Prueba de recuerdo libre a largo plazo: Transcurridos esos 20 minutos el evaluador pide al paciente que recuerde todas las palabras de la lista A.
- Prueba de recuerdo con claves semánticas a largo plazo: Inmediatamente después de concluida la prueba de recuerdo libre a largo plazo, el evaluador le pide al paciente que recuerde todas las palabras de la lista A que son especias, herramientas, frutas y prendas de vestir. Se procede como en la prueba de recuerdo con claves semánticas a corto plazo.
- Prueba de reconocimiento: El evaluador lee una lista de reconocimiento y le pide al paciente que diga “sí” o “no” después de cada palabra, en función de si cree que esa palabra forma parte o no de la lista A.

En concreto, el TAVEC proporciona información sobre:

- La curva del aprendizaje del evaluado, que valora la progresión en el aprendizaje, es decir el aumento de palabras recordadas, tras varias repeticiones de la lista.
- Los efectos de primacía y de recencia, que evalúan teniendo cuenta que en condiciones de recuerdo inmediato suele ser más fácil recordar las 3 o 4 primeras palabras y las 4 o 5 últimas.
- La estabilidad del aprendizaje, que valora hasta qué punto las palabras recordadas en un ensayo se mantiene en los siguientes.
- El uso de estrategias de aprendizaje, que en el TAVEC pueden ser estrategias serial (recordar el orden de las palabras) o semántica (descubrir las estructuras semánticas de las palabras y agruparlas en categorías).

- La susceptibilidad a la interferencia, que evalúa cómo afecta el aprendizaje de la lista B, con el recuerdo de la lista A.
- La retención de la información a corto y largo plazo, ya que el paso del tiempo puede conllevar una pérdida de información por desvanecimiento.
- El beneficio de las claves semánticas a la hora de recordar las palabras.
- La presencia de perseveraciones o repetición de una misma palabra varias veces, e intrusiones de palabras de otra lista o palabras que no están en las listas, a pesar de formar parte de las mismas categorías semánticas.
- La discriminabilidad, que indica hasta qué punto el paciente ha aprendido a discriminar las palabras de la lista de aprendizaje de cualquier otra palabra.
- El sesgo de respuesta, que supone la probabilidad del paciente de verse afectado en la prueba de reconocimiento por una tendencia a responder “sí” o “no”, sin que ello implique que desconoce la respuesta.

La interpretación de estos factores proporciona información sobre el funcionamiento del sistema mnésico, siguiendo una línea que supera el modelo multialmacén y se integra en las teorías de la modularidad de la mente. Permite determinar la “normalidad” del rendimiento del evaluado comparando con una muestra similar en edad y sexo, para lo cual se aplicó el instrumento a un grupo de individuos normales, todos ellos españoles, diferenciado 7 grupos de edad. Además, permite describir el modo de funcionamiento de su sistema de memoria y determinar la forma y el motivo de los déficits encontrados. Está dirigido a adolescentes y adultos (a partir de los 16 años) sanos o con daño cerebral.

De acuerdo con la teoría de la modularidad de la mente, enunciada por Fodor en 1983 con posteriores adaptaciones por Moscovitch y Umiltà en 1990, el cerebro es un sistema de procesamiento de la información constituido por unos sistemas perceptivos modulares, unos sistemas interpretativos centrales y un procesador central.

Los sistemas modulares son rápidos y obligatorios, es decir, un módulo se activa obligatoriamente en presencia de la información de su dominio (por ejemplo, si llega al sistema una secuencia de sonidos que resultan ser sonidos del habla, el módulo encargado de procesar los sonidos del habla se activará y esos sonidos serán procesados como lenguaje). Los módulos no están sometidos a la influencia de otros procesos como la atención o el razonamiento, si estos están alterados no influirá en la función de los módulos propiamente dicha. Además, parecen depender de estructuras cerebrales localizadas. La información que sale de un módulo discurre siempre en la misma dirección (ascendente si se trata de módulos perceptivos, descendente si se trata de módulos motores).

Los sistemas centrales son la antítesis de los modulares, ya que funcionan bajo control voluntario, son globales, lentos, están sometidos a la influencia de otros procesos y están distribuidos en estructuras neurológicas difusas, discurriendo la información en todas direcciones.

El procesador central, por su parte, está estrechamente vinculado a la memoria operativa. La memoria operativa, incluye la información que está activa en cada momento dado, es decir, la información consciente. Puede tratarse de información nueva que llega al sistema, o de información recuperada del almacén permanente, y está constituida por representaciones y por las estrategias necesarias para tratar esas representaciones. La información que no está recibiendo atención forma parte de la memoria sensorial, si no ha sido nunca almacenada, y de la memoria a largo plazo si lo ha sido.

Para recordar un evento se debe reactivar la correspondiente huella de memoria. Para ello, es preciso que una clave, externamente presentada o internamente generada, entre en la memoria operativa haciéndose consciente, con lo que es automáticamente captada por el hipocampo. Una vez en éste, puede activar la ficha de identificación correspondiente, o puede contactar con ésta directamente, si la huella está ya consolidada. La información activada entra a formar parte de la memoria operativa, donde es sometida a una serie de procesos encaminados a situarla en el contexto espaciotemporal. El sistema del hipocampo opera de modo automático, rápido y obligatorio. La información que sale de él no tiene más contexto que el asociativo, por lo que se denomina sistema de memoria asociativa. Los procesos asociativos mediados por el hipocampo, al ser automáticos no requieren apenas recursos. Cuanto más profundamente se procesa una información, más sólidas serán las huellas de memoria y más fácil será reactivarlas, sin embargo, eso sólo es cierto si el componente hipocampo está intacto. Sin él, por muy profundo que haya sido el procesamiento de la información de la memoria operativa, no se podrán formar huellas de memoria duraderas ni se podrán recuperar las existentes. La mera repetición de la información no conduce a su almacenamiento, sino sólo a mantener esa información en el sistema subsidiario de memoria operativa, sin que llegue a entrar en la memoria operativa propiamente dicha, es decir, sin que se haga consciente, y por lo tanto pueda acceder al hipocampo.

Dentro del procesador central, diferenciamos las funciones atencionales (componente de control ejecutivo) y las funciones de procesamiento estratégico (componente organizativo). El funcionamiento del componente ejecutivo del procesador central se puede evaluar con TAVEC a partir de la presencia o no de perseveraciones (indicativas de una falta de control mental sobre las palabras que se han ido ya produciendo) en el conjunto de las pruebas de recuerdo libre, la

capacidad de mantener el uso de una estrategia de aprendizaje, una vez que ha sido descubierta y la presencia de intrusiones y de falsos positivos.

El uso que hace el paciente de estrategias de almacenamiento y recuperación de la información nos ayuda a determinar en qué medida el componente organizativo de su procesador central funciona correctamente en el momento de elaborar la información entrante de modo que resulta apta para ser captada por el hipocampo y de buscar la estrategia más adecuada para recuperar esa información para realizar las pruebas de recuerdo.

En cuanto a las intrusiones, es interesante diferenciar aquí las intrusiones procedentes de la lista B, de las intrusiones procedentes del sistema semántico del paciente. Las intrusiones procedentes de la lista B pueden indicar simplemente un fallo del componente de control atencional del procesador central. Es decir, de su capacidad de verificar si la información recuperada es o no la deseada y para inhibirla en el caso negativo. Las intrusiones procedentes del sistema semántico del paciente indican un déficit del componente organizativo del procesador central.

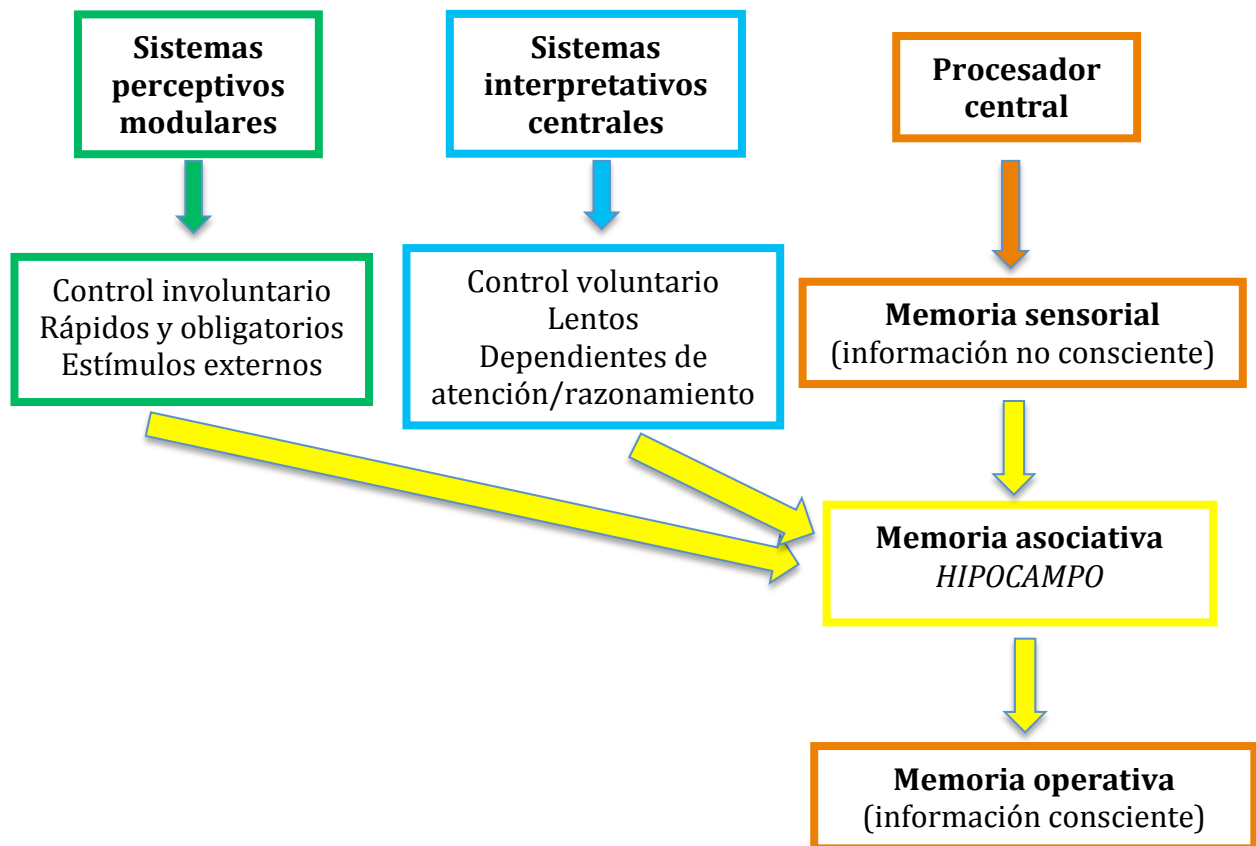
La prueba de reconocimiento apelaría a la memoria asociativa, en el sentido de hasta qué punto el paciente está poniendo en juego procesos de memoria asociativa (pasivos) o procesos de memoria estratégica (activos). En cuanto al sistema de memoria asociativa, un aprendizaje moderado a severamente pobre, especialmente cuando se observa a pesar del uso de estrategias organizativas, y un recuerdo aún más pobre, suelen traducir una dificultad para formar huellas de memoria, debido a un daño del complejo hipocámpico.

Este análisis debe permitir (dentro del marco de una evaluación neuropsicológica) determinar si unos resultados pobres en TAVEC se deben a un daño en el sistema modular del hipocampo propiamente dicho (en virtud del

cual, incluso si el paciente utiliza las estrategias de aprendizaje más eficaces, no logrará aprender) o se deben a una alteración de un componente del procesador central, sin daño en el sistema hipocámpico (en cuyo caso hay aprendizaje, aunque éste no sea óptimo). Esta diferencia es básica para establecer un diagnóstico diferencial de la neuropatología en cada paciente individual.

Puesto que el TAVEC se realizó en 11 pacientes de la serie, en el apartado de resultados se explicarán de forma descriptiva las evaluaciones de estos pacientes. Para la realización de este cuestionario se contó con la colaboración de la Unidad de Neuropsicología del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda.

*Figura 16: Esquema de la teoría de la modularidad de la mente.*



## 1.6. La dependencia y su valoración

La atención a las personas en situación de dependencia<sup>161</sup> y la promoción de su autonomía personal constituye uno de los principales retos de la política social de los países desarrollados. El reto no es otro que atender las necesidades de aquellas personas que, por encontrarse en situación de especial vulnerabilidad, requieren apoyos para desarrollar las actividades esenciales de la vida diaria, alcanzar una mayor autonomía personal y poder ejercer plenamente sus derechos de ciudadanía.

En España, los cambios demográficos y sociales están produciendo un incremento progresivo de la población en situación de dependencia. Por una parte, es necesario considerar el importante crecimiento de la población de más de 65 años y de 80 años. A esta realidad, derivada del envejecimiento, debe añadirse la dependencia por razones de enfermedad y otras causas de discapacidad o limitación, que ha incrementado en los últimos años por los cambios producidos en las tasas de supervivencia de determinadas enfermedades crónicas y alteraciones congénitas y, también, por las consecuencias derivadas de los índices de siniestralidad vial y laboral.

En este contexto, los pacientes oncológicos largos supervivientes con MC, que han recibido terapia craneal intensiva, pueden formar parte del grupo creciente de personas vulnerables, en situación de dependencia.

Como establece la ley 39/2006, la situación de dependencia se clasificará en los siguientes grados:

- Grado I: Dependencia moderada: cuando la persona necesita ayuda para realizar varias actividades básicas de la vida diaria, al menos una vez al

día, o tiene necesidades de apoyo intermitente o limitado para su autonomía personal.

- Grado II: Dependencia severa: cuando la persona necesita ayuda para realizar varias actividades básicas de la vida diaria dos o tres veces al día, pero no quiere el apoyo permanente de un cuidador o tiene necesidades de apoyo extenso para su autonomía personal.
- Grado III: Gran dependencia: cuando la persona necesita ayuda para realizar varias actividades básicas de la vida diaria varias veces al día y, por su pérdida total de autonomía física, mental, intelectual o sensorial, necesita el apoyo indispensable y continuo de otra persona o tiene necesidades de apoyo generalizado para su autonomía personal.

Con el propósito de establecer un criterio objetivo sobre el estado de dependencia en el grupo de los pacientes encuestados en el estudio, se ha utilizado esta clasificación, que se describirá en el apartado de resultados.

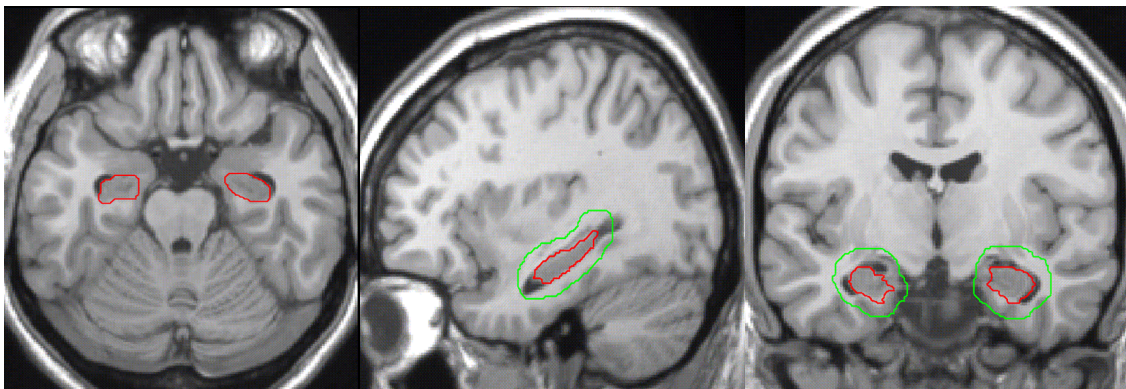
## 2. Estudio dosimétrico de las dosis de irradiación sobre el hipocampo

Tras la realización de TAVEC en los 11 pacientes reclutados, se recuperaron las planificaciones de los tratamientos previos con radioterapia en estos pacientes y, en cada uno de ellos, se contornearon las regiones hipocampales para poder reflejar las dosis que habían recibido. La unidad de dosis empleada es el Gray (Gy).

El estudio RTOG 0933, estableció que la dosis media y máxima en hipocampo no podían superar los 9 Gy y 16 Gy respectivamente<sup>84</sup>. Estos límites de dosis se han utilizado como valores límites para interpretar los datos como favorables y desfavorables en relación con la protección del hipocampo.

El contorneo del hipocampo se llevó a cabo utilizando como referente las indicaciones que se utilizaron en el estudio RTOG 0933 (figura 17). Dos de los pacientes incluidos en el estudio habían recibido RTHC, por lo que las dosis máximas en hipocampo superaban los 30 Gy.

*Figura 17: Guía de contorneo del hipocampo de la RTOG, añadiendo 5 mm de margen en las proyecciones sagital y coronal<sup>89</sup>.*



### 3. Estudio estadístico

Se realizó un análisis de frecuencias en las variables cualitativas. En las variables cuantitativas se comprobó su distribución normal y se describieron la media, rango y mediana. Para comprobar la asociación de variables cualitativas se utilizaron tablas de entradas múltiples y el estadístico chi-cuadrado ( $\chi^2$ ). El contraste de normalidad en las variables continuas para la comparación de medias entre grupos se realizó mediante la t de Student, para 2 muestras; o mediante ANOVA, en caso de variables múltiples.

Para el análisis de supervivencia se estimó el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de las metástasis cerebrales y desde el inicio de la RC o RTEHF hasta el tiempo de aparición del evento correspondiente o la fecha del último seguimiento o fallecimiento. Se consideraron las siguientes estimaciones de supervivencia:

- Supervivencia global desde el diagnóstico de las metástasis cerebrales y desde el inicio de la RC /RTEHF hasta la muerte del paciente (SG).
- Supervivencia libre de recidiva cerebral (SLRC): desde el inicio de la de la RC /RTEHF hasta la recidiva cerebral.
- Supervivencia libre de recidiva local (SLRL): desde el inicio de la de la RC /RTEHF hasta la recidiva en la localización tratada.

Para el análisis de la supervivencia actuarial se utilizó el método de Kaplan Meier, un método no paramétrico que expresa la probabilidad de aparición de un evento en un tiempo determinado. Este método recurre a la censura de aquellos pacientes en los que no se ha producido el evento. En el análisis univariante, para la comparación de curvas de supervivencia se utilizó el test de log-rank. El análisis multivariante se llevó a cabo mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox o de regresión múltiple que permite modelar la

supervivencia en función de una serie de variables que son independientes unas de otras. En este modelo se incluyeron aquellas variables significativas o con tendencia a la significación ( $p < 0,1$ ) en el análisis univariante. El análisis estadístico se ha realizado con ayuda del programa estadístico SPSS v15. En todos los análisis el nivel de significación estadística se situó en un error de tipo I menor del 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

### 1. Análisis descriptivo

La cohorte analizada incluye un total de 200 pacientes con 324 MC en el registro de datos con variables de estudio.

Dentro de esta serie, 53 pacientes (26,5%) habían recibido tratamiento inicial con RTHC en el momento del diagnóstico de las MC. Las dosis administradas fueron 30 Gy en 10 fracciones, 37,5 Gy en 15 fracciones o 25 Gy en 10 fracciones. Este último esquema se administró de forma profiláctica en pacientes con carcinoma microcítico de pulmón (12 pacientes). El resto de las pacientes que recibieron RTHC como tratamiento inicial de las MC lo hicieron de forma postoperatoria (14 pacientes) o porque en ese momento no cumplían con los criterios clínicos necesarios para ser candidatos a RC/RTEHF, es decir, KPS < 70%, lesiones múltiples, tumor primario no controlado (27 pacientes). La indicación de RC/RTEHF fue rescate o consolidación, ante la falta de respuesta de algunas lesiones a la RTHC y siempre que se cumplieran los criterios clínicos de selección.

Otros 50 pacientes (25%), habían sido tratados previamente con cirugía de las lesiones y fueron remitidos para tratamiento con RC/RTEHF sobre el lecho de tumorectomía o tratamiento de rescate. En todos ellos se realizó RM postoperatoria, diagnosticado en un 30% (15 pacientes), residuo tumoral macroscópico en el lecho de tumorectomía. Los 97 pacientes restantes de la serie recibieron RC/RTEHF como manejo exclusivo de las MC.

Todos los pacientes recibieron tratamiento sistémico en el curso de la enfermedad, considerándose oligometastásicos en el momento de la RC/RTEHF. Las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes y del tratamiento de RC/RTEHF recibido se reflejan en las tablas 7 y 8.

**Tabla 7: Características clínicas.**

<b>Características</b> (paciente/tumor)	<b>Resultados</b> (número de pacientes o intervalo)
<b>Mediana de edad</b>	65 años (36-94 años)
<b>Sexo</b>	
Masculino	56% (112)
Femenino	44% (88)
<b>KPS</b>	
≥90	60,5% (121)
80	26% (52)
≤70	13,5% (27)
<b>RPA</b>	
I	29% (58)
II	67% (134)
III	4% (8)
<b>GPA</b>	
1-1.5	18,3% (34)
2-2.5	37,6% (70)
3-4	44,1% (82)
<b>Tumor primario</b>	
Pulmón	60,5% (121)
Mama	18,5% (37)
Colorrectal	6,5% (13)
Melanoma	4,5% (9)
Renal	3% (6)
Vejiga	1,5% (3)
Esófago	1% (2)
Cabeza y cuello	1% (2)
Ovario	1% (2)
Cérvix	0,5% (1)
Próstata	0,5% (1)
Endometrio	0,5% (1)
Desconocido	1% (2)
<b>Estadio clínico al diagnóstico</b>	
Localmente limitado	25% (50)
Localmente avanzado	36% (72)
Metastático	39% (78)
<b>Control de la enfermedad sistémica</b>	
Remisión	22% (44)
Estabilidad	35% (70)
Progresión	43% (86)
<b>Enfermedad extracraneal</b>	
Presente	55% (110)
Ausente	45% (90)

**Tabla 8: Características del tratamiento.**

<b>Características (tratamiento)</b>	<b>Resultados (número de pacientes o intervalo)</b>
<b>Unidad de tratamiento</b>	
Novalis 6D	85% (170)
Tomoterapia	15% (30)
<b>Mediana de MC</b>	1 (1-6)
Tratadas con Novalis 6D®	1 (1-4)
Tratadas con Tomoterapia®	3 (1-6)
<b>Número de fracciones</b>	
RC (1 fracción)	22% (44)
RTEHF (5-10 fracciones)	78% (156)
<b>Mediada de dosis de RC</b>	17Gy (15-21)
<b>Dosis de RTEHF</b>	
25 Gy en 5 fracciones	10,5% (21)
30 Gy en 6 fracciones	7,5% (15)
35 Gy en 7 fracciones	45% (90)
40 Gy en 10 fracciones	15% (30)
<b>Mediana de GTV</b>	7,1 cc (0,27-85,3)
MC tratadas con RC	2 cc (0,27-7,48)
MC tratadas con RTEHF	9,7 cc (0,7-7,89)
<b>Mediana de PTV</b>	13 cc (0,27-112,7)
MC tratadas con RTEHF	16,8 cc (1,2-112,7)
<b>Mediana de dosis efectiva (DBE)</b>	52,5 Gy (37,5-65,1)

Dentro de los tumores primarios de pulmón, 78 pacientes (64%) eran adenocarcinomas, de los cuales 5 pacientes presentaban mutación del EGFR (factor epidérmico de crecimiento) y 4 pacientes traslocación del gen ALK (quinasa del linfoma anaplásico). El resto de los primarios de pulmón eran carcinomas microcíticos (25 pacientes - 21%) y carcinomas escamosos (18 pacientes - 15%).

En el subgrupo de tumores de mama 32 pacientes eran adenocarcinomas

ductales y 5 adenocarcinomas lobulillares. Diez pacientes tenían receptores hormonales positivos (estrógenos y progesterona), 12 pacientes tenían receptores hormonales positivos y HER 2 positivo, 12 pacientes tenían receptores hormonales negativos y HER 2 positivo y 3 pacientes eran triple negativo.

En el subgrupo de melanomas 3 de los 9 pacientes presentaban mutación en gen BRAF.

## **2. Análisis de supervivencia**

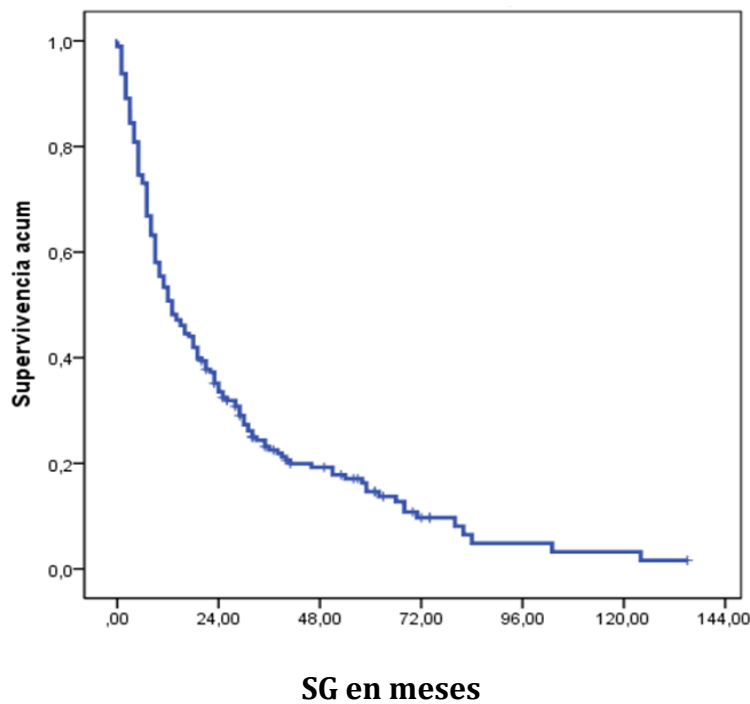
La mediana de supervivencia global (SG) desde la fecha de diagnóstico de las MC fue de 13 meses, con un rango de 0 a 135 meses. La mediana de SG desde la fecha del tratamiento con RC/RTEHF fue de 8 meses, con un rango de 0 a 73 meses. Se observaron 18 pacientes con una supervivencia mayor de 5 años y 2 pacientes con una supervivencia mayor de 10 años desde la fecha del diagnóstico de las metástasis cerebrales. En la tabla 9 se pormenoriza información sobre los 18 pacientes con una SG mayor a 5 años.

**Tabla 9: Resumen de los pacientes con una SG mayor de 5 años.**

Edad al diagn.	Sexo	KPS	RPA	GPA	Primario	Nº MC	Vol. MC (cc)	Localización MC	Otros ttos.	RC/ RTEHF	Recidiva (manejo)	SG - meses	Exitus (causa)
54	Hombre	90	II	2	Pulmón	2	8,95	Temp. Pariet. izq.	-	5Gy x 7	-	72	Vivo
66	Mujer	90	II	2,5	Pulmón	1	8,1	Frontal izq.	Cirugía	5Gy x 7	Cirugía	70	Viva
54	Hombre	90	I	3	Pulmón	3	31,1	Cerebelosa dcha. Frontales izq.	-	5Gy x 7	-	63	Vivo
73	Hombre	100	I	3	Pulmón	1	5,25	Parietal izq.	RTHC	17 Gy	Cirugía	82	Sistémica
57	Mujer	90	II	3,5	Mama	3	9,5	Frontales izq.	RTHC	5Gy x 5	Cirugía	68	Cerebral
68	Hombre	100	I	3	Pulmón	1	23,14	Tálamo dcho.	RTHC	5Gy x 5	Corticoid	103	Sistémica
65	Mujer	80	II	2	Pulmón	2	5	Pariet. izq. Cereb.	RTHC	5Gy x 5	-	71	Sistémica
61	Hombre	80	II	2	Pulmón	1	26,61	Frontal dcha.	RTHC	5Gy x 7	Cirugía	80	Sistémica
67	Mujer	90	I	3	Renal	1	28,8	Cerebelosa izq.	Cirugía	5Gy x 7	-	66	Sistémica
58	Hombre	100	II	2	Pulmón	1	28,9	Cerebelosa dcha.	Cirugía	5Gy x 7	-	74	Vivo
49	Mujer	90	II	3	Pulmón	1	7,8	Occipital dcha.	Cirugía	5Gy x 7	-	74	Viva
63	Hombre	90	II	3	Pulmón	1	13,26	Frontal dcha.	RTHC Cirugía	5Gy x 7	-	124	Sistémica
62	Mujer	90	II	3	Mama	1	3,5	Parietal izq.	Cirugía	5Gy x 7	-	135	Viva
63	Mujer	100	I	3	Pulmón	1	10,44	Frontal izq.	Cirugía	5Gy x 7	RTHC	68	Sistémica
49	Mujer	80	II	3	Mama	2	1,2	Front. Temp. dcha	RTHC	15 Gy	-	62	Sistémica
74	Hombre	90	II	3	Pulmón	1	5,43	Frontal izq.	-	5Gy x 7	-	61	Vivo
48	Mujer	90	II	3,5	Mama	1	4,65	Cerebelosa izq.	RTHC	5Gy x 7	Cirugía	61	Viva
55	Mujer	80	II	3	Mama	1	5,2	Cerebelosas izq. Frontal dcha.	RTHC Cirugía	40Gyx 10	-	84	Sistémica

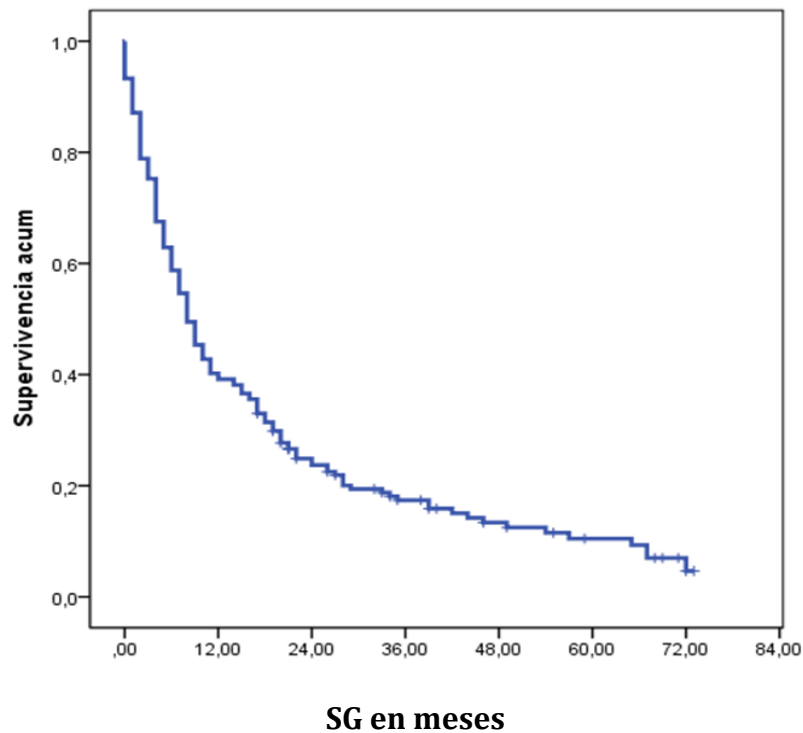
La curva de SG actuarial desde la fecha del diagnóstico de las MC se muestra en la figura 18. La SG actuarial a 1, 2 y 5 años fue de 51%, 35% y 14,6%, respectivamente, con una mediana actuarial de SG desde la fecha del diagnóstico de las metástasis cerebrales de 13 meses (con un intervalo de confianza al 95% de 9,1-16,9).

*Figura 18: SG actuarial desde la fecha del diagnóstico de las MC.*



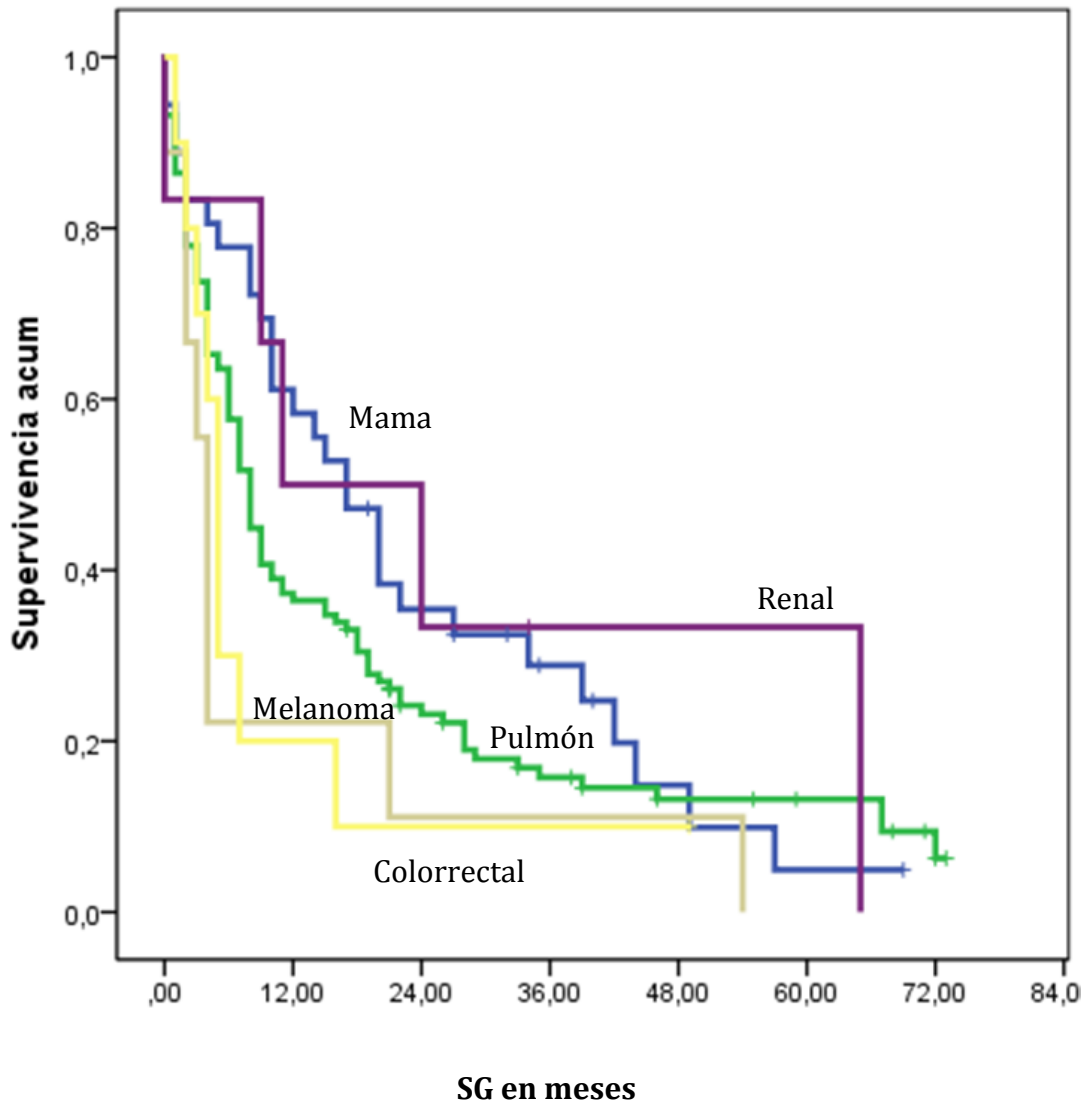
La curva de SG actuarial desde la fecha del tratamiento con RC/RTEHF se muestra en la figura 19. La SG actuarial a 1, 2 y 5 años es de 40%, 24,5% y 10%, respectivamente, con una mediana actuarial de SG desde la fecha del tratamiento con RC/RTEHF de 9 meses (intervalo de confianza al 95% de 7,3-10,7).

*Figura 19: SG actuarial desde la fecha del tratamiento con RC/RTEHF.*



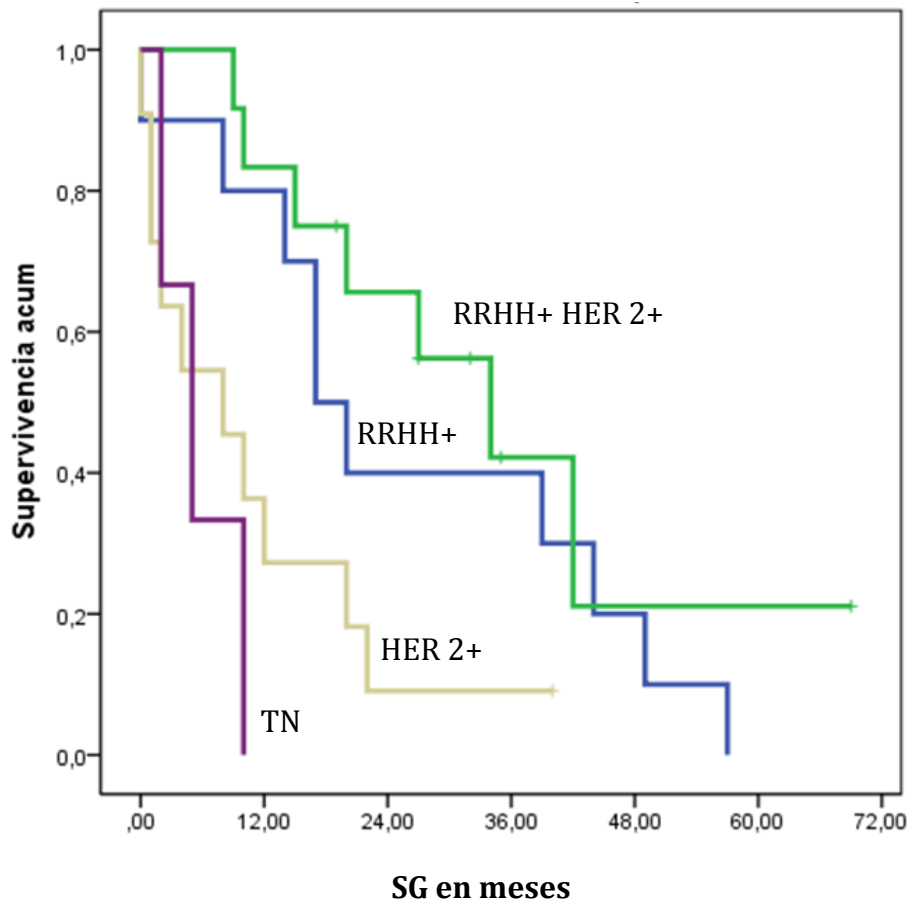
Los pacientes con tumor primario de mama tuvieron la SG más prolongada, con una mediana de SG desde la fecha del tratamiento con RC/RTEHF de 17 meses, seguidos de los pacientes con carcinomas renales (11 meses), pulmonares (8 meses), colorrectales (5 meses) y melanomas (4 meses), como tumores primarios más prevalentes. En la figura 20 se muestran las curvas de supervivencia según origen e histología.

**Figura 20:** SG actuarial desde la fecha del tratamiento con RC/RTEHF en función del tumor primario.



En el caso de los adenocarcinomas de mama triple negativos (TN, ausencia de expresión de receptores hormonales y HER 2 negativo), tuvieron una SG desde la fecha del tratamiento con RC/RTEHF significativamente inferior que el resto de los pacientes ( $p=0,003$ ). Las curvas de supervivencia de pacientes con carcinoma de mama en función de la expresión de receptores hormonales (RRHH) y HER 2 se refleja en la figura 21.

**Figura 21:** SG actuarial desde la fecha del tratamiento con RC/RTEHF en pacientes con tumores de mama en función de la expresión de RRHH y HER2.



La mediana de SG en los pacientes con carcinomas pulmonares (121 casos) fue de 8 meses desde el tratamiento con RC/RTEHF. No hubo diferencias estadísticamente significativas en SG entre carcinomas no microcíticos (adenocarcinomas y carcinomas escamosos) y carcinomas microcíticos. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con o sin mutación de EGFR y traslocación de ALK.

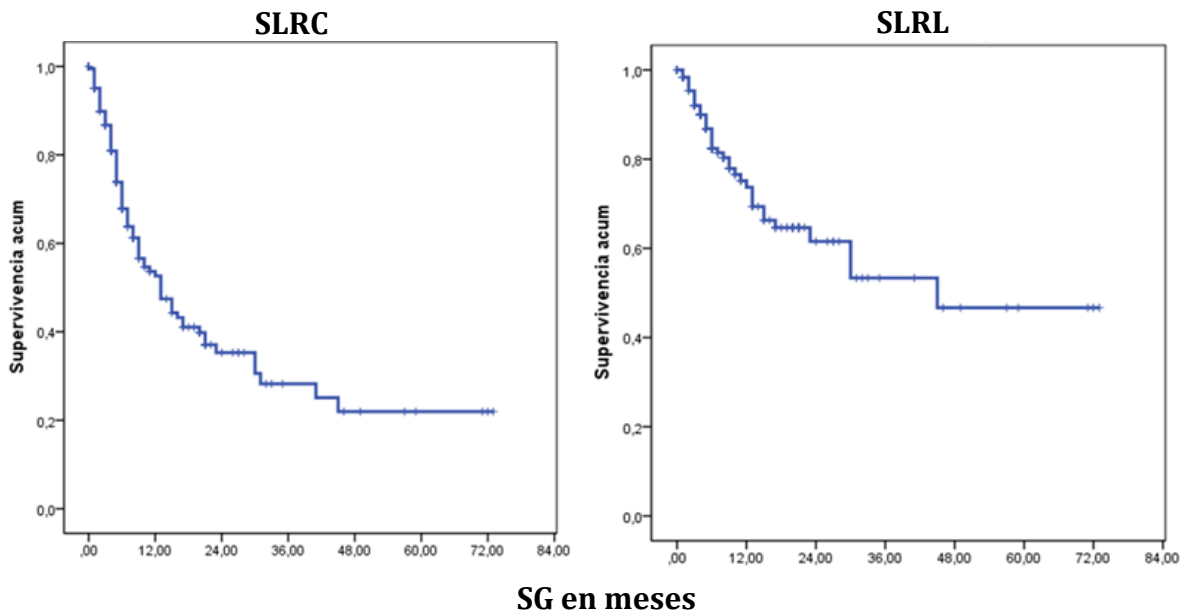
La mediana de SG desde el tratamiento con RC/RTEHF en pacientes que habían recibido RTHC previa fue de 9 meses y en pacientes operados al diagnóstico fue de 17 meses.

### 3. Patrones de recaída

La recaída cerebral se observó en 88 pacientes (nuevas MC en el 51%, progresión de la lesiones tratadas en el 24%, nuevas lesiones y progresión de las tratadas en el 25%). El rescate de las recaídas cerebrales fue posible en 52 pacientes. Once pacientes (12,5%) fueron tratados con cirugía de rescate, todos ellos habían recaído en las lesiones tratadas, excepto un paciente con una MC nueva. Diecinueve pacientes (21,5%) recibieron RC o RTEHF de rescate, uno de ellos fue una reirradiación local y todos los demás fueron tratamientos de nuevas MC. Veintidós pacientes (25%) fueron tratados con RTHC de rescate, todos ellos en el contexto de una recaída cerebral múltiple. Los 36 pacientes restantes no alcanzaron rescate local, debido al compromiso vital por el avanzado estado de la enfermedad oncológica y el impacto de la toxicidad derivada de los tratamientos.

Las curvas de SLRC y SLRL actuariales están reflejadas en la figura 22. La mediana de SLRC fue de 13 meses (IC 95% 8,7-17,3). La mediana de SLRL fue de 45 meses (IC 95% 41-49). La SLRC actuarial a 1, 2 y 5 años fue de 52,6%, 35,3% y 22% respectivamente. La SLRL actuarial a 1, 2 y 5 años fue de 73,7%, 61,6% y 46,7% respectivamente.

Figura 22: Curvas de SLRC y SLRL actuariales.



Los pacientes con carcinoma de mama tuvieron la SLRC más prolongada de la serie (17 meses) y los pacientes con carcinoma de pulmón la mejor SLRL con una SLRL a los 5 años del 61%. Por el contrario, los pacientes con carcinomas renales tuvieron la tasa de recaída cerebral más alta de toda la serie (83%), con una mediana de SLRC de 11 meses.

Los pacientes tratados con RTHC inicial tuvieron una mediana de SLRC de 11 meses y de SLRL de 23 meses. Los pacientes operados al diagnóstico, presentaron una mediana de SLRC de 17 meses. Únicamente 9 pacientes operados recayeron localmente con una SLRL actuarial a 5 años del 69%.

#### 4. Toxicidad y causa de fallecimiento

Dieciséis pacientes (8%) experimentaron toxicidad grado 1 de la escala RTOG, conservando la capacidad de llevar a cabo actividad normal, con mínimo deterioro neurológico y sin necesidad de medicación (11 de estos pacientes eran

carcinomas pulmonares, 3 de mama y 2 colorrectales). Cuatro pacientes (2 %), de los cuales 3 eran carcinomas de pulmón y 1 de mama, tuvieron toxicidad grado 2, con clínica neurológica lo suficientemente severa para requerir asistencia domiciliar y/o soporte farmacológico (corticoides, anticomiciales). Tres pacientes, todos ellos primarios pulmonares, fueron sometidos a tratamiento quirúrgico debido a sintomatología asociada a radionecrosis, refractaria al tratamiento médico.

En pacientes con recaída tumoral fue difícil evaluar retrospectivamente las características de toxicidad, ya que la clínica secundaria a progresión es un factor de confusión para la interpretación de la sintomatología.

En el momento del análisis, 174 pacientes habían fallecido, 10% de los pacientes a causa de progresión intracraneal, confirmada por TC o RM craneal. El 30% de los pacientes exhibieron progresión extracraneal y el 50% otras formas de progresión oncológica no especificada o complicaciones clínicas relacionadas con la enfermedad sistémica (infecciones, enfermedad tromboembólica, fallo multiorgánico o cualquier otra causa relacionada con su cáncer, sin evaluación del estado de la enfermedad cerebral). En el resto de los pacientes fallecidos (10%), no se pudieron recoger datos fehacientes sobre causa de fallecimiento. Los pacientes diagnosticados de carcinomas renales tuvieron la tasa más alta de muerte por causa cerebral (16%), por el contrario, los pacientes con tumores primarios pulmonares tuvieron la tasa más baja (7%).

## **5. Factores pronósticos asociados a la supervivencia**

Los factores pronósticos previos al tratamiento, que estuvieron asociados a una supervivencia global más prolongada fueron sexo femenino ( $p=0,022$ ), pacientes < 65 años ( $p=0,004$ ), KPS > 80% ( $p=0,001$ ), ausencia de metástasis extracraneales al

diagnóstico de las MC ( $p=0,007$ ), RPA I-II ( $p=0,006$ ), GPA > 2 ( $p=0,033$ ) y cirugía previa ( $p=0,001$ ). La recidiva local fue más baja en pacientes con cirugía previa ( $p=0,003$ ) y en los que tenía una única MC ( $p=0,028$ ).

No se identificó relación entre los volúmenes de GTV y PTV con la SG, SLRC y SLRL. Los pacientes que tuvieron recaída cerebral y se intentó rescate quirúrgico tuvieron una mejor SG ( $p=0,012$ ).

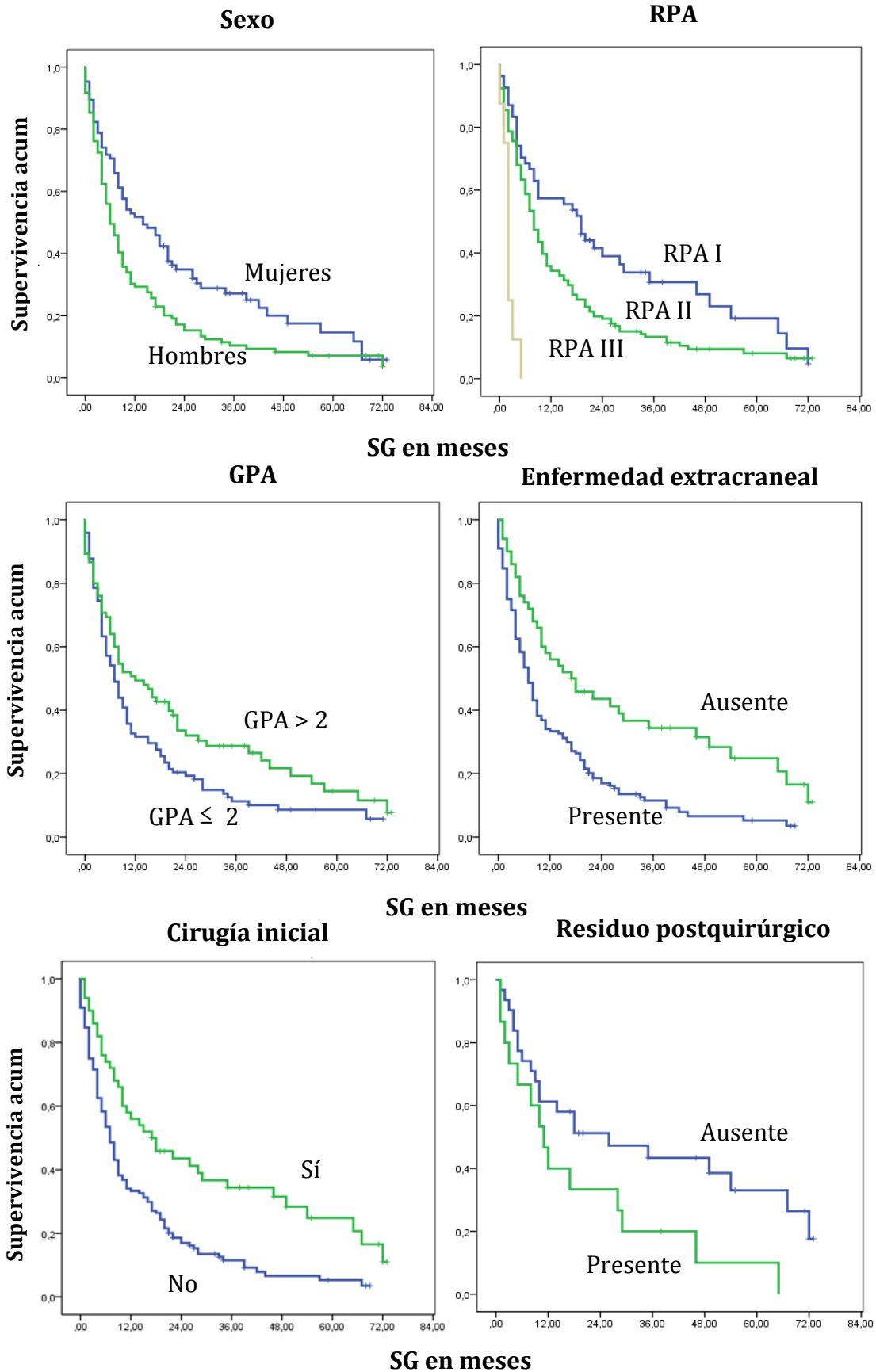
En el análisis univariante, la comparación evolutiva de supervivencia confirmó una mejoría significativa en la SG desde el tratamiento con RC/RTEHF en mujeres ( $p=0,004$ ), RPA I-II ( $p<0,001$ ) y GPA > 2 ( $p=0,025$ ). Los pacientes tratados inicialmente con cirugía también presentaron una SG más prolongada ( $p<0,001$ ), especialmente aquellos con ausencia de residuo postquirúrgico en la RM de control ( $p=0,037$ ).

Por otro lado, hubo una disminución significativa en la supervivencia global desde la RC/RTEHF en pacientes con enfermedad extracraneal ( $p=0,023$ ) y en pacientes en progresión sistémica en el momento del diagnóstico de las MC ( $p=0,002$ ).

No hubo diferencias estadísticamente significativas comparando curvas de SG, SLRC y SLRL entre pacientes tratados con RC comparados con RTEHF, ni tampoco en relación con la DBE. El análisis estratificado de los pacientes en función de su tumor primario tampoco estableció diferencias. En los pacientes que recibieron RTHC previa este tratamiento no impactó en ninguna de las variables de supervivencia analizadas.

Tampoco hubo diferencias significativas comparando las mencionadas variables con respecto a SLRC y SLRL. La comparación de curvas de supervivencia en el análisis multivariante se describe en la figura 23.

Figura 23: Curvas Kaplan Meier de los factores pronósticos significativos.



En el análisis estratificado en función de los tumores primarios más frecuentes (pulmón, mama, melanoma, renal, colorrectal), los factores pronósticos asociados a una supervivencia prolongada varían con respecto al análisis de la población global. El sexo femenino no es un factor pronóstico significativo en pacientes diagnosticados de neoplasias pulmonares, renales, colorrectales o melanomas. Por otro lado, los pacientes con RPA I-II ( $p < 0,001$ ), KPS  $> 80\%$  ( $p < 0,001$ ), operados al diagnóstico ( $p < 0,001$ ), ausencia de enfermedad extracraneal ( $p = 0,049$ ) y enfermedad sistémica controlada ( $p < 0,01$ ) establecieron una relación significativa con el aumento de la SG únicamente en pacientes diagnosticados de neoplasias pulmonares. Las MC únicas se asociaron con una mejor SG ( $p = 0,023$ ) en pacientes con carcinomas de mama y con una mayor SLRL ( $p = 0,05$ ) en los pacientes diagnosticados de melanoma. Además, los pacientes con carcinoma de mama también tenían una mejoría en la supervivencia global ( $p = 0,018$ ) cuando eran clasificados con GPA  $> 2$ .

En el análisis multivariante, RPA I-II ( $p < 0,001$ ), sexo femenino ( $p = 0,005$ ) y cirugía inicial ( $p = 0,002$ ) se validaron como variables independientes que favorecen una mejor SG. Los resultados del estudio multivariante se resumen en la tabla 10.

**Tabla 10:** Modelo de Cox

<b>Variables</b>	<b>Riesgo Relativo (RR)</b>	<b>Significación (p&lt;0,05)</b>	<b>Intervalo de confianza del 95% (IC 95%)</b>
<b>RPA I (comparado con RPA III)</b>	0,116	0,000	0,047-0,287
<b>RPA II (comparado con RPA III)</b>	0,147	0,000	0,063-0,346
<b>GPA (&gt; 2)</b>	1,115	0,431	0,808-1,646
<b>Mujeres</b>	0,603	0,005	0,425-0,856
<b>Ausencia de enf. extracraneal</b>	0,786	0,195	0,546-1,131
<b>Cirugía inicial</b>	1,987	0,002	1,297-3,042
<b>RTHC inicial</b>	0,908	0,619	0,620-0,329

## 6. Resultados de los cuestionarios de calidad de vida y neurocognitivo

Once pacientes accedieron a realizar los cuestionarios de calidad de vida y neurocognitivo. De los 11 casos, 7 eran mujeres y 4 hombres.

La mediana de edad era de 59 años. Todos ellos tenían KPS 90-100%, RPA I-II y GPA 2-3,5 al diagnóstico. Nueve de los 11 pacientes eran primarios pulmonares, de los cuales 8 adenocarcinomas (ADC) y 1 microcítico (CCP). Las 2 pacientes adicionales estaban diagnosticadas de carcinomas de mama.

Uno de los 2 pacientes diagnosticados de CCP de pulmón había recibido RTHC previa. La mediana de dosis máxima recibida en hipocampo fue de 6,4 Gy (0,1-32Gy) y la mediana de dosis media de 0,87 Gy (0,05-30Gy).

Cuatro pacientes habían sido operados al diagnóstico (3 ADC de pulmón y 1 carcinoma de mama).

La mediana de metástasis tratadas fue de 1 (1-3), de las cuales 5 recibieron RC (16-18 Gy), y 6 se trataron con RTEHF (5 pacientes en 7 sesiones de 5 Gy y 1 paciente en 10 sesiones de 4 Gy).

Tres pacientes recidivaron tras el tratamiento con RC/RTEHF, de los cuales 1 fue rescatado con cirugía, otro con RTHC y 1 con RC.

En el momento de la realización de los cuestionarios, los pacientes estaban con enfermedad cerebral y sistémica controlada. Todos ellos habían recibido en el transcurso de su enfermedad tratamiento sistémico, 4 de ellos estaban en tratamiento oncológico o de soporte activo.

## 6.1. Resultados de los cuestionarios QLQ-C30 y BN20

El análisis de los resultados del cuestionario QLQ-C30 se ha subdividido en función de las diferentes escalas que se pretenden evaluar con las preguntas formuladas. La puntuación tiene límites de 0 a 100, siendo los valores que más se acercan al máximo compatibles con los resultados más favorables.

-Calidad de vida: El rango de puntuaciones oscila entre 85,7 y 14,3, siendo la mediana de 57,1.

-Estado general: El rango es el mismo que en la escala de calidad de vida (85,7 - 14,3), compartiendo también mediana de 57,1.

-Escala funcional: Engloban funcionamiento físico, ocupacional, emocional, cognitivo y social, con un rango que abarca desde el 98,3 hasta el 62 y una mediana de 93.

-Escala sintomática que abarcan diferentes síntomas generales como cansancio o dolor y síntomas más específicos como náuseas, pérdida de apetito y diarrea. Dentro de estas escalas el rango de puntuaciones osciló entre 100 y 67 con mediana de 87.

En la tabla 11 se reflejan los resultados desglosados de todas las escalas del cuestionario QLQ-C30.

El análisis de las puntuaciones de todas las preguntas del cuestionario QLQ-BN20, que es el cuestionario específico de la sintomatología relacionada con el sistema nervioso central, se realizó de forma conjunta, obteniendo un rango de 100 a 74 y una mediana de 96. En la tabla 12, se pueden ver desglosados los resultados de todas sus escalas.

**Tabla 11:** Resultados del cuestionario QLQ C30.

Escalas	Mediana	Media	Intervalo de confianza
Calidad de vida Estado general	57,1	77,8	14,3-85,7
Escala física	93,3	91,6	80-100
Escala ocupacional	100	84,8	33,3-100
Escala emocional	89	71,6	41,7-92
Escala cognitiva	83,3	72,7	33,3-100
Escala social	100	83,3	33,3-100
Cansancio	78	76,8	44,4-100
Náuseas y vómitos	100	98,5	83,3-100
Dolor	83,3	80,3	50-100
Disnea	100	81,8	33,3-100
Insomnio	66,6	69,6	33,3-100
Pérdida de apetito	100	81,8	33,3-100
Estreñimiento	66,6	75,7	0-100
Diarrea	100	93,9	33,3-100
Problemas económicos	100	78,8	33,3-100

**Tabla 12:** Resultados del cuestionario BN20

Escalas	Mediana	Media	Intervalo de confianza
Incertidumbre sobre el futuro	100	86,4	41,7-100
Alteraciones visuales	100	86,9	78-100
Alteraciones motoras	89	89,9	66,6-100
Alteraciones en la comunicación	100	93	78-100
Dolor de cabeza	100	81,8	33,3-100
Convulsiones	100	100	100-100
Somnolencia	66,6	75,7	33,3-100
Pérdida de pelo	100	96,9	66,6-100
Picor	100	84,8	33,3-100
Debilidad en las piernas	100	78,8	33,3-100
Continencia urinaria	100	96,7	66,6-100

## 6.2. Resultados del cuestionario TAVEC

Los resultados obtenidos en el cuestionario TAVEC se desarrollan en la tabla 12.

De los 11 pacientes que realizaron dicho cuestionario, 9 pacientes no exhibían alteraciones en la capacidad de aprendizaje explícito y recuerdo de nueva información verbal.

Seis pacientes presentaron una curva de aprendizaje ascendente con un número total de palabras retenidas adecuado a su edad. El mismo patrón se observó en el proceso de recuperación tanto a corto como a largo plazo, en modalidad libre o cuando se les ofrecía ayuda con claves semánticas. El número de intrusiones y perseveraciones fue normal. En la prueba de reconocimiento, estos pacientes diferenciaban entre 14 y 16 de las 16 palabras, sin falsos positivos ni sesgo de respuesta y con una discriminabilidad resultante que oscilaba entre el 94% y el 100%. De estos pacientes, 4 tenían diagnóstico de ADC de pulmón, un paciente con CCP de pulmón y otra paciente con carcinoma de mama. Sólo el paciente con diagnóstico de CCP de pulmón había recibido RTHC previa a la RC/RTEHF. Además, 2 pacientes fueron operados al diagnóstico, la paciente diagnosticada de carcinoma de mama y uno de los pacientes con ADC de pulmón. Ninguno de estos pacientes recibió RTHC de rescate.

Los otros 3 pacientes presentaron una curva de aprendizaje ascendente con un número total de palabras retenidas ligeramente inferior a la media de su grupo de referencia. En el proceso de recuperación, sin embargo, normalizaron la puntuación a corto y largo plazo en modalidad libre y con claves semánticas. El número de intrusiones y perseveraciones fue normal. En la prueba de reconocimiento diferenciaban entre 14 y 16 de las 16 palabras, sin falsos positivos ni sesgo de respuesta y con una discriminabilidad resultante del 96% al 98%. En este subgrupo 2 pacientes estaban diagnosticados de ADC de pulmón, uno de ellos operado al diagnóstico, y una paciente tenía un carcinoma de mama.

Ninguno de estos pacientes recibió RTHC.

Los 2 últimos pacientes sí presentaron alteraciones en el cuestionario TAVEC. Los resultados individuales de estos pacientes se describen a continuación.

La primera paciente fue diagnosticada de ADC de pulmón. Tras recibir tratamiento con RTEHF, tuvo una recidiva local asociada a un sangrado intratumoral, que tuvo que ser operada por deterioro neurológico. En el momento de la realización del cuestionario la paciente estaba recibiendo tratamiento sistémico activo con enfermedad sistémica en respuesta. No recibió RTHC. La paciente presentaba una curva de aprendizaje ascendente hasta el ensayo número 3 que continuó plano en los siguientes, con un número total de palabras retenidas inferior a la media de su grupo de referencia. Ocurrió lo mismo en el proceso de recuperación tanto a corto como a largo plazo y tanto en modalidad libre como cuando se le ofreció ayuda con claves semánticas. El número de intrusiones y perseveraciones fue normal. En la prueba de reconocimiento diferenciaba 14 de 16 palabras, con falsos positivos levemente elevados, sin sesgo de respuesta y con una discriminabilidad resultante del 86%. Este patrón de desviaciones pone de manifiesto un déficit en las funciones de aprendizaje; el escaso número de estrategias de aprendizaje y los fallos en el control atencional parecen ser la causa, lo cual sugiere afectación de los componentes frontales del sistema de memoria.

La segunda paciente también estaba diagnosticada de ADC de pulmón y fue operada al diagnóstico. Tras recaída cerebral después del tratamiento con RC, recibió RTHC. La paciente presentaba una curva de aprendizaje ascendente con un número total de palabras retenidas inferior a la media de su grupo de referencia. En el proceso de recuperación subía ligeramente la puntuación a corto plazo en modalidad libre y cuando se le ofrecía ayuda con claves semánticas y a largo plazo con ayuda de claves semánticas, bajando el rendimiento a largo plazo

en modalidad libre. Utilizaba escaso número de estrategias de aprendizaje y recuerdo. El número de intrusiones era normal en recuerdo libre y ligeramente elevado en recuerdo con claves. En la prueba de reconocimiento diferenciaba 16 de 16 palabras, sin sesgo de respuesta, pero con alto número de falsos positivos y con una discriminabilidad resultante del 64%. En conclusión, el cuadro de desviaciones manifiesta un deterioro en la capacidad de aprendizaje explícito de nueva información verbal y sobre todo de retención del material aprendido. El desvanecimiento de la información con el paso del tiempo y la interferencia retroactiva son sugerentes de afectación del componente hipocámpico del sistema de memoria.

**Tabla 13:** Resumen de las características de los pacientes que realizaron TAVEC

Edad-años	Sexo	KPS	RPA	GPA	Tumor primario	Nº MC	Vol. MC(cc)	RC/RTEHF	Localiz MC	Cirugía -RTHC	Dosis hipocampo-Gy	SG -meses	Nivel educativo	Resultado TAVEC
57	Mujer	100	I	3,5	ADC pulmón	1	1,8	17 Gy	Lenticular izq.	-	Max: 4,43 Med: 0,15	36	Estudio universitario	Sin alteraciones
60	Hombre	90	II	2	ADC pulmón	2	8,95	5 Gy x 7	Temporal izq. Parietal izq.	-	Max: 6,4 Med: 1,54	72	Formación profesional	Sin alteraciones
56	Mujer	100	I	3,5	ADC pulmón	1	3,5	18 Gy	Parietal dcha.	-	Max: 1,83 Med: 0,41	32	Formación profesional	Sin alteraciones
57	Mujer	100	I	3	CCP pulmón	1	1,63	16 Gy	Parietal izq.	RTHC	Max: 31 Med: 30	19	Estudio universitario	Sin alteraciones
68	Hombre	100	I	2	ADC pulmón	1	11,1	5 Gy x 7	Temporal izq.	Cirugía	Max: 5,45 Med: 0,97	55	Estudio universitario	Sin alteraciones
60	Mujer	100	I	3,5	ADC pulmón	1	2	18 Gy	Frontal dcha.	Cirugía RTHC	Max: 32 Med: 30	41	Estudio universitario	Afectación hipocampo
70	Mujer	100	I	3	Ca mama	1	62	4 Gy x 10	Temporal dcha.	Cirugía	Max: 10,12 Med: 0,87	21	Formación profesional	Sin alteraciones
47	Mujer	90	II	3	Ca mama	1	1,3	18 Gy	Frontal izq.	-	Max: 0,1 Med: 0,05	28	Formación profesional	Sin alteraciones
72	Mujer	90	II	2,5	ADC pulmón	1	8,1	5 Gy x 7	Frontal izq.	Cirugía	Max: 12,4 Med: 0,53	70	Educación secundaria	Afectación frontal
58	Hombre	100	I	3,5	ADC pulmón	1	9,35	5 Gy x 7	Cerebelosa izq.	Cirugía	Max: 0,67 Med: 0,34	20	Formación profesional	Sin alteraciones
59	Hombre	90	I	3	ADC pulmón	3	31,1	5 Gy x 7	Cerebelosa dcha. Frontales izq.	-	Max: 7,23 Med: 2,65	63	Educación secundaria	Sin alteraciones

## **7. Clasificación de dependencia**

Ninguno de los 11 pacientes encuestados cumplía criterios, en el momento de la evaluación, para ser considerados en situación de dependencia, según establece la ley 39/2006.

Todos los pacientes se consideraban capaces de realizar actividades básicas de la vida diaria sin ayuda, con una autonomía personal plena.

## DISCUSIÓN

La naturaleza del estudio asume las carencias propias del análisis de datos con esta metodología retrospectiva. No obstante, se trata de una experiencia singular por la tecnología aplicada, el registro prospectivo de variables terapéuticas, la multidisciplinariedad oncológica, la dimensión de la cohorte clínica evaluada y la disponibilidad de pacientes oligometastásicos con seguimiento muy prolongado y voluntad de colaborar en estudios de calidad de vida y función neurocognitiva.

### 1. Análisis de supervivencia

La mediana de supervivencia global (SG) se ha analizado desde la fecha de diagnóstico de las MC (13 meses) y desde su tratamiento con RC/RTEHF (8 meses), para así poder conocer tanto la historia natural de la enfermedad metastásica cerebral, como el impacto en supervivencia del tratamiento con RC/RTEHF. Los datos obtenidos de supervivencia son compatibles con estudios similares, comunicados por centros expertos internacionales<sup>162-164</sup>. Se aprecia que los pacientes oligometastásicos con tumor primario de mama tienen la SG más prolongada (17 meses), mientras que los pacientes con melanoma tienen la más limitada (4 meses). El impacto de otros tratamientos (cirugía y RTHC) en la supervivencia de estos pacientes, identifica como más significativo el beneficio de la cirugía en la SG.

#### 1.1. Factores pronósticos asociados a supervivencia global y libre de progresión

Debido a la modesta supervivencia de los pacientes oligometastásicos con MC, los largos supervivientes descritos, vivos más allá de 5 años de seguimiento, son

escasos. Este hecho limita la identificación de importantes factores pronósticos y variables predictivas en la mayoría de los estudios disponibles.

El estudio que cuenta con el mayor número de pacientes y el seguimiento más prolongado es el publicado por Kotecha et al.<sup>162</sup>. Realizan una revisión retrospectiva de 1953 pacientes con diagnóstico de MC que recibieron tratamiento, con cualquier modalidad terapéutica y con un seguimiento clínico superior a 10 años. La mediana de SG fue de 6,4 meses: 56 pacientes sobrevivieron más de 5 años y 23 pacientes sobrevivieron más de 10 años. La SG a 1, 2, 5 y 10 años fue del 29,9%, 12,1%, 3% y 1,3% respectivamente. En el análisis multivariante los factores asociados a adversidad pronóstica fueron sexo masculino, ausencia de cirugía y de RC. Sin embargo, la presencia de MC únicas fue un factor relacionado con SG. Además, identifican que ninguno de los pacientes que vivieron más de 10 años exhibían toxicidad neurológica. El estudio concluye que los pacientes con factores pronósticos favorables deben recibir tratamiento multimodal. Definen que los pacientes oligometastásicos que logran ser largos supervivientes, por encima de los 10 años, podrían considerarse curados de su enfermedad oncológica a nivel intracraneal.

El número tan extenso de pacientes inevitablemente reúne subgrupos clínico-patológicos muy heterogéneos, mayoritariamente en el contexto de una progresión cerebral y sistémica múltiple. El período de análisis es del 1973 al 2004, por lo que probablemente, no aporte resultados actualizados con respecto a los que son esperables en la oncología contemporánea, debido a la detección precoz y a los avances en el manejo locorregional y sistémico del cáncer.

Chao et al.<sup>163</sup> publicaron una revisión de 32 pacientes con MC y una supervivencia superior a 5 años. La mediana de SG en este grupo de pacientes fue de 9,3 años. El principal factor pronóstico que se asoció a una mayor supervivencia fue el sexo femenino. Cuando se comparó con otro grupo con SG

menor a 5 años, los factores pronósticos relacionados con una supervivencia más prolongada en el análisis univariante fueron edad < 65 años ( $p=0,0044$ ), buen control de la enfermedad primaria al diagnóstico de las MC ( $p=0,0052$ ), ausencia de enfermedad sistémica ( $p=0,0012$ ), RPA I ( $p=0,0002$ ) y MC solitarias ( $p=0,0018$ ). En el estudio multivariante, el RPA I ( $RR=0,39$ ,  $p=0,0196$ ), la cirugía ( $RR=0,16$ ,  $p<0,0001$ ) y la RC ( $RR=0,41$ ,  $p=0,0188$ ) se asociaron a una mayor supervivencia. Este estudio concluye que en pacientes con MC y factores pronósticos favorables (jóvenes, RPA I, MC únicas), el tratamiento con cirugía y RC ofrece los mejores resultados en términos de supervivencia a largo plazo.

Este análisis resulta interesante ya que se centra en pacientes supervivientes con seguimientos extensos, lo cual permite comparar de forma muy exhaustiva factores pronósticos con la población de estudio del presente trabajo. Sin embargo, carece de un análisis por subgrupos en función de los diferentes tumores primarios. El análisis de toxicidad es escaso, a pesar del largo seguimiento de los pacientes analizados.

Desde una perspectiva muy interesante, Gorovents et al.<sup>164</sup> analizan los factores pronósticos favorables en una serie de 308 pacientes tratados con RC de inicio, sin RTHC, entre 2001 y 2013. Además de evaluar los elementos asociados al aumento de la SG, se estudió el intervalo libre de RTHC. La mediana de SG fue de 11 meses y la de intervalo libre de RTHC de 33 meses (12–107 meses).

Los factores significativamente asociados a un aumento de la supervivencia libre de RTHC en el análisis univariante incluyeron, pacientes más jóvenes, presentación asintomática, RPA I, menor número de lesiones cerebrales, resección quirúrgica, tumor primario de mama, enfermedad sistémica controlada, ausencia de enfermedad extracraneal o pacientes oligometastásicos (no más de 5 metástasis). En el estudio multivariante, la presentación asintomática, tumor primario de mama, MC únicas, la ausencia de enfermedad

extracraneal y los pacientes oligometastásicos mantuvieron la significación estadística como factores de pronóstico favorable para el aumento del intervalo libre de RTHC.

Estos resultados son consistentes en múltiples estudios de grupos expertos y anticipan las observaciones de este trabajo, en términos de factores pronósticos asociados a supervivencia. Como se describe en el apartado de resultados, la edad < 65 años, el KPS > 80%, los RPA I-II, los GPA > 2, el sexo femenino, la cirugía inicial, la ausencia de metástasis extracraneales y la estabilidad de la enfermedad sistémica se relacionan con una mejoría significativa en la supervivencia global. Sin embargo, el valor de la significación de estos factores varía dependiendo del tipo de tumor primario. Los pacientes con carcinomas de pulmón constituyen el 60% de todos los pacientes incluidos en el presente estudio, por lo que su contribución tiene un peso estadístico importante sobre los resultados globales. Por otro lado, la prevalencia del sexo femenino puede ser considerado como sesgo de selección, ya que las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama tienen la supervivencia, en condiciones oligometastásicas, más prolongada de la serie, aunque no existe asociación en términos de supervivencia, entre otros tumores primarios de distinto origen. Otras neoplasias primarias como melanoma, carcinoma de células renales y carcinoma colorrectal en su variedad de enfermedad oligometastásica cerebral, no se asociaron de forma significativa a la mayoría de los factores pronósticos conocidos, probablemente por el número limitado de pacientes que constituyen estos subgrupos.

No hubo diferencias significativas comparando las mencionadas variables con respecto a SLRC y SLRL, salvo en los pacientes con diagnóstico de melanoma y metástasis cerebrales únicas, que presentaban una mayor SLRL.

El análisis estratificado por tipo de tumor primario permite comparar la cohorte

estudiada en el presente trabajo con estudios realizados en pacientes con MC de diferentes tumores primarios. Won et al. evaluaron a 64 pacientes con carcinomas no microcíticos de pulmón y MC tratadas con RC (20-24 Gy) o RTEHF (21-30 Gy en 3-5 sesiones). La mediana de SG en estos pacientes fue de 14,1 meses con una supervivencia libre de progresión intracraneal de 8,9 meses. El control local a 5 años de las lesiones tratadas fue del 85%; 57 pacientes fallecieron durante el seguimiento. El control de la enfermedad primaria, los pacientes clasificados como RPA I y los pacientes menores de 65 años tuvieron SG superior. Observaron 4 pacientes diagnosticados de radionecrosis tras el tratamiento<sup>165</sup>.

En busca de una clasificación pronóstica, Rades et al. evaluaron pacientes con carcinoma de mama oligometastásicos cerebrales tratados con RC exclusiva (18-20 Gy). Evaluaron a 34 pacientes teniendo en cuenta edad, estado general, número, tamaño y localización de MC, enfermedad extracraneal y tiempo entre el diagnóstico del tumor mamario y el diagnóstico de las MC. Los factores que tuvieron un impacto significativo en la SG de dichas pacientes fueron estado general, tamaño de las lesiones y presencia de enfermedad oncológica extracraneal<sup>166</sup>. En el subgrupo de pacientes con características más favorables (KPS 90-100%, ausencia de enfermedad extracraneal y diámetro total de lesiones ≤15 mm) la SG a 1 y 2 años fue del 100%, frente al 48% y 0% respectivamente, en el subgrupo de peor pronóstico. No aportaron datos sobre la tasa de radionecrosis.

Kotecha et al. analizan el valor de la RC (15-24 Gy) en pacientes con melanoma y MC, diferenciando a los que tenían mutación de BRAF y recibieron posteriormente inmunoterapia. En este estudio se incluyeron 344 pacientes, 35 de ellos con BRAF mutado. La supervivencia global a 1 años fue del 24%, siendo factores pronósticos favorables ausencia de enfermedad extracraneal, pacientes más jóvenes, KPS más altos y menor número de MC. También aquellos pacientes que recibieron inhibidores de BRAF alcanzan mejores datos de SG<sup>167</sup>. 26 pacientes

(7,5) fueron diagnosticados de radionecrosis a lo largo del seguimiento.

Wardak et al.<sup>168</sup> estudian a 38 pacientes con carcinoma de células renales y MC tratados con RC entre 2008 y 2015 (mediana de dosis de prescripción de 18 Gy), con unas tasas de control local a 1 año de 91,8% y a 2 años de 86%. La SG a 1 año fue del 57,5%, con una mediana de SG desde el diagnóstico de la MC de 13,8 meses. No hubo diferencias significativas en supervivencia en relación al número de MC, aunque el control local fue significativamente menor ( $p < 0,0001$ ) en lesiones de mayor volumen ( $> 2\text{cc}$ ). Tres pacientes fueron diagnosticados de radionecrosis. En estos pacientes se aplicó la escala pronóstica específica para carcinoma de células renales metastásicos IMDC (International Metastatic Database Consortium), en la cual se tienen en cuenta 6 factores diferentes (estado general, tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento, concentraciones de calcio y hemoglobina y recuento de neutrófilos y plaquetas). Los pacientes con pronóstico adverso tuvieron una supervivencia significativamente inferior en este estudio ( $p 0,046$ ).

Finalmente, se menciona la experiencia publicada por Seike et al.<sup>169</sup>. Se incluyeron 80 pacientes tratados con RC por MC de carcinomas colorrectales, entre 1996 y 2008. La mediana de dosis de prescripción fue de 21 Gy. El control local se alcanzó en el 62% de los pacientes, con una mediana de intervalo libre de progresión local de 5 meses. El control local fue significativamente mejor cuando se prescribían dosis de al menos 25 Gy y en lesiones  $< 5\text{cc}$ . La mediana de SG tras la RC fue de 6 meses. Los pacientes menores de 70 años y clasificados como RPA I, tuvieron aumento significativo de la SG. El diagnóstico radiológico de radionecrosis se confirmó en el 22% de los pacientes, probablemente debido a las altas dosis empleadas para aumentar el control local en este tipo de tumor primario con supuesto perfil biológico de radiorresistencia.

Tras analizar nuestros resultados estratificados por tipo de tumor primario y

compararlos con los estudios citados anteriormente, las medianas de supervivencia son similares, evidenciándose SG desfavorables en pacientes diagnosticados de melanoma (4 meses) o carcinoma colorrectal (5 meses). Globalmente, los factores pronósticos asociados a supervivencia obtenidos en estos estudios son similares a los nuestros, aunque con algunas variaciones. Dichas variaciones pueden estar asociadas a la significación estadística obtenida en relación al número de pacientes incluidos en el análisis. Aunque en nuestra serie no haya sido significativa la dosis total y el número de fracciones, otros estudios, como es el de Seike en carcinomas colorrectales, registran mejoría de control local en escalada de dosis cuando se trata de MC de histologías radorresistentes. También se evalúa el papel del tratamiento sistémico, como es el caso de la inmunoterapia en melanomas BRAF mutados, evidenciando la importancia de los tratamientos dirigidos a dianas terapéuticas específicas y su impacto en la SG.

En la experiencia motivo del presente estudio, se observa un impacto favorable en supervivencia en el caso de las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama que tienen receptores hormonales positivos y/o HER 2 positivo, frente a las pacientes clasificadas como triple negativo ( $p=0,003$ ). Este resultado apoya el importante papel de las dianas terapéuticas sistémicas, en el control de la enfermedad metastásica. Miller et al.<sup>170</sup> estudiaron la SG y la respuesta a la RC de pacientes con carcinoma de mama y MC en función de los subtipos moleculares y el tratamiento con terapias dirigidas. Durante el periodo de evaluación, 547 pacientes con 3224 MC fueron analizados. Dentro del subgrupo de pacientes HER-2 +, 80% recibieron tratamiento con anticuerpos anti-HER-2 y 38% fueron tratados con inhibidores de tirosin cinasa (TKI) para el receptor HER2. La mediana de SG en pacientes triple negativas fue significativamente peor (8,4 meses) y se elevaba progresivamente en pacientes con perfiles moleculares más favorables: RRHH+ o luminal A (13,3 meses), HER-2 + (15,4 meses) y RRHH+,

HER-2+ o luminal B (18,8 meses). En los pacientes HER-2 +, la mediana de SG fue mayor en aquellas pacientes tratadas con anticuerpos anti-HER-2 (17.9 meses vs 15.1 meses;  $P = .04$ ) y con TKI (21.1 meses vs 15.4 meses;  $p=0,03$ ). La incidencia acumulada a 12 meses de recidiva local fue del 6% en la cohorte luminal A, del 10,3% en la cohorte luminal B, 15,4% en la cohorte HER-2 + y 9,9% en la cohorte triple negativo ( $p=0.01$ ). El tratamiento concomitante de TKI y RC disminuyó la incidencia acumulada a 12 meses de fracaso local de un 15.1% a un 5.7% ( $p<0,001$ ). Se concluye que los subtipos moleculares son biomarcadores asociados a pronóstico en términos de SG y predictivos de respuesta a RC. Los agentes TKI han demostrado mejoría de la SG y del control local.

En este trabajo, los pacientes oligometastásicos cerebrales más favorables, con MC únicas se asociaron una menor tasa de recaída local ( $p=0,028$ ), pero este hecho no impactó en la SG, en el análisis conjunto de toda la cohorte. Likhacheva et al.<sup>114</sup>, tras analizar una serie de 251 pacientes con MC de una variedad de primarios, tratados con RC asociada en algunos casos a otros tratamientos como cirugía o RTHC, describen que el número de MC no constituye un factor pronóstico clínicamente decisivo. Sin embargo, volúmenes globales mayores de 2 cc sí se asocian a una peor supervivencia global ( $p<0,001$ ), junto con la ausencia de control de la enfermedad sistémica. En el estudio presente, el volumen metastásico tratado no se asoció con el pronóstico clínico de los pacientes, quizás debido a los criterios de selección de pacientes adaptados a criterios de mejor opción radioterápica (mediana de volumen de 2 cc en pacientes tratados con RC y de 9,7 cc en pacientes tratados con RTEHF).

Nieder et al.<sup>171</sup> buscaron caracterizar los resultados de supervivencia en pacientes oligometastásicos con un máximo de 4 MC, tras tratamiento local intensivo (cirugía primaria seguida de RC) y con enfermedad extracraneal ausente o limitada a una única localización. Este estudio incluyó 198 pacientes, con una mediana de SG de 16,4 meses en MC únicas y de 9,8 meses en 2-4 MC ( $p=0,001$ ).

Tras 5 años, el 15% de los pacientes con MC únicas y el 2% de los pacientes con 2-4 MC seguían vivos. En el análisis multivariante, la enfermedad oligometastásica extracraneal no se asoció significativamente con la SG, sin embargo, sí lo hizo el control del tumor primario.

## **1.2. Impacto de la RC frente a RTEHF en relación a la supervivencia global y libre de progresión**

El análisis selectivo de las técnicas de irradiación no identifica diferencias estadísticamente significativas en los valores evolutivos de SG, SLRC y SLRL entre pacientes tratados con RC o RTEHF. El análisis estratificado por tipo de tumor primario no varió el resultado entre los diferentes subgrupos de pacientes. Estas observaciones orientan a considerar la RTEHF como una opción terapéutica no inferior a RC para el tratamiento de lesiones que por tamaño o localización no cumplen los criterios de restricción de dosis para asegurar la protección de órganos de riesgo en dosis única. Existen múltiples estudios con esta interpretación.

Ernst-Stecken et al.<sup>126</sup> publicaron un ensayo fase II de RTEHF en pacientes con MC irresecables, no candidatos a RC. Dichos pacientes fueron tratados con tecnología Novalis 6D® mediante esquemas de tratamiento de 35 Gy en 7 sesiones y 30 Gy en 6 sesiones, en caso de haber recibido RTHC previa. La tasa de progresión cerebral tras 7 meses de seguimiento fue de 2,8%. La SG y supervivencia libre de progresión dependieron de los volúmenes de tratamiento (GTV y PTV), del KPS y número de MC. Los efectos secundarios dependieron del volumen de tejido cerebral sano irradiado con una dosis superior a 4 Gy por fracción. Se concluye que la RTEHF es efectiva y segura y que el volumen de tejido cerebral normal que recibe una dosis mayor a 4 Gy por fracción no debe superar los 20cc.

Minniti et al.<sup>172</sup> investigaron las tasas de control local y de radionecrosis en 289 pacientes con MC de un tamaño mayor de 2 cm que recibieron RC (15-18 Gy) o RTEHF en 3 sesiones de 9 Gy. La tasa de control local acumulada a 1 año fue del 77% en el grupo de pacientes tratados con RC y del 91% en el grupo de pacientes tratados con RTEHF (p=0,01). Además, 25 pacientes recayeron en el grupo de RC y 11 pacientes en el de RTEHF (p=0,03). En términos de desarrollo de radionecrosis, los pacientes tratados con RC tuvieron una tasa de 18% a un año y los pacientes tratados con RTEHF del 9% (p=0,01). En el grupo de RTEHF, el volumen de tejido cerebral sano que recibía 18 Gy (V18), resultó ser el factor pronóstico más significativo asociado al desarrollo de radionecrosis. La incidencia de radionecrosis fue del 5% si el V18 era menor o igual a 30,2 cc y del 14% si era superior a 30,2 cc. La tasa de radionecrosis tras 1 año de seguimiento fue nula en todos aquellos pacientes en los cuales el V18 era menor de 22,8 cc de tejido cerebral sano. Los autores concluyeron que la RTEHF en 3 sesiones (dosis total de 27 Gy) constituye un tratamiento efectivo para lesiones cerebrales dimensionalmente extensas, asociado a un mejor control local y a una reducción del riesgo de radionecrosis, comparado con la RC.

Un metanálisis publicado recientemente<sup>173</sup> incluye 50 estudios y 3458 pacientes tratados con RC (24-14 Gy) o RTEHF (27-35 Gy en 3-5 fracciones) postoperatoria en lecho quirúrgico de MC intervenidas. La tasa de control local obtenida a partir de todos los estudios incluidos fue del 83,7%. Los pacientes tratados con RTEHF tuvieron un mejor control local a 12 meses, comparados con los pacientes tratados con RC (87,3% vs 80%, p=0,021). Este análisis establece un nuevo dato en el sentido de que la RTEHF adyuvante sobre márgenes de resección de MC operadas, constituye un tratamiento seguro y efectivo.

### **1.3. Impacto de la RTHC en relación a la supervivencia global y libre de progresión**

Los pacientes que recibieron a lo largo de su seguimiento tratamiento con RTHC no alcanzaron beneficio a nivel de SG, SLRL o SLRC. Dentro de este grupo de pacientes cabe diferenciar entre los que recibieron tratamiento inicial (profilaxis en carcinoma microcítico de pulmón, irradiación postoperatoria o no candidatos/no disponibilidad de RC/RTEHF al diagnóstico) y los que fueron rescatados tras recaída de intervalo a nivel cerebral. Probablemente, en la mayoría de los contextos de práctica clínica basada en la evidencia, este tratamiento no se podría haber evitado. Es posible especular que en un subgrupo de pacientes se podría haber omitido la RTHC sin ningún aparente perjuicio oncológico, pero con probables beneficios en preservación de funciones neurocognitivas.

Existe importante evidencia que, en línea con las observaciones del presente estudio, recomienda omitir el tratamiento con RTHC, siempre que el rescate local sea posible de forma precoz y tecnológicamente experta. La RTHC no tiene un efecto protector frente a la aparición de nuevas lesiones, puesto que se han documentado más de un tercio de las recaídas cerebrales de forma consistente. A pesar de que el riesgo de nuevas MC es ligeramente mayor (estadísticamente significativo en pacientes tratados con RC/RTEHF), la aparición de nuevas lesiones cerebrales es potencialmente tratable con radicalidad y en el contexto de enfermedad oligometastásica, sin impacto en la supervivencia<sup>67,130,131</sup>.

### **1.4. Impacto de la cirugía en relación a la supervivencia global y libre de progresión**

La cirugía es el tratamiento más invasivo en el manejo de la MC y tiene indicaciones bien establecidas. Sus principales aportaciones son la filiación

histológica cuando existen dudas diagnósticas y el rápido alivio del efecto de masa en pacientes con hipertensión intracraneal. Sin embargo, existe un riesgo asociado al tipo de resección que puede favorecer la diseminación leptomeníngea, sobre todo en lesiones reseçadas por fragmentos y localizadas en fosa posterior<sup>174,175</sup>.

En la cohorte estudiada en el presente trabajo, 50 pacientes (25%) fueron operados al diagnóstico. Posteriormente, se valoró la presencia de residuo macroscópico en el lecho quirúrgico. Tanto en el análisis univariante ( $p < 0,001$ ), como en el mutivariante ( $p = 0,002$ ), la cirugía al diagnóstico valida su interés como uno de los factores pronósticos principales asociados a una mejoría de la SG, especialmente en pacientes con resección macroscópicamente completa de las lesiones. Sin embargo, en el análisis estratificado por tipo de tumor primario el impacto significativo en supervivencia se confina exclusivamente a los primarios de origen pulmonar.

Probablemente, una de las causas por las cuales los pacientes oligometastásicos cerebrales operados tienen una mayor supervivencia se deba a un sesgo de selección, ya que para que un paciente sea considerado candidato a cirugía, debe de cumplir una serie de criterios de selección que, a su vez, están relacionados por sí mismos con una supervivencia más favorable (lesiones únicas, enfermedad sistémica controlada, buen KPS). Son múltiples los estudios que reproducen y consolidan estas observaciones<sup>162-164</sup>.

### **1.5. Causa de fallecimiento**

En relación al análisis realizado sobre mortalidad, 174 pacientes (87%) habían fallecido en el momento del análisis, de los cuales únicamente un 10% se estimó asociado a progresión intracraneal exclusiva. Estos datos permiten afirmar, que

la principal causa de fallecimiento en los pacientes con patrón oligometastásico cerebral, está en relación a la progresión sistémica de la enfermedad.

Conclusiones similares se han descrito en múltiples estudios. Bennett et al.<sup>176</sup> evalúan factores pronósticos que puedan predecir la muerte temprana en pacientes con MC tratados con RC. Estudian 1385 pacientes tratados con RC entre los años 2000 y 2012. El objetivo primario del estudio fue evaluar las causas de mortalidad en los 90 días posteriores a la RC. En 266 pacientes (19%) fallecidos en los 90 días posteriores a la RC, el análisis multivariante mostró que el KPS menor o igual al 70%, el origen del tumor primario (pulmón, melanoma y renal frente a mama) , la presencia de metástasis extracraneales, la edad de 70 años o superior en el momento del tratamiento, la ausencia de cirugía al diagnóstico, un volumen total de lesiones igual o superior a 15 cc y un intervalo de diagnóstico del tumor primario y de las MC de 1 año o menos, se asocian a una mayor probabilidad de mortalidad (36-39%) en los primeros 90 días tras RC. Entre todos estos factores, el único propiamente relacionado con el control de la enfermedad intracraneal, es el volumen de las lesiones cerebrales, siendo la mayoría de los factores analizados, dependientes de la evolución de la enfermedad sistémica.

El desarrollo de tratamientos sistémicos más eficaces en los tipos de cáncer con patrón dominante evolutivo de afectación metastásica cerebral abre un nuevo escenario clínico en el que se observará un incremento de pacientes oligometastásicos largos supervivientes por el alto control intracraneal y el aumento del control oligometastásico sistémico. La radioterapia estereotáxica extracraneal aumenta la supervivencia en estudios aleatorizados<sup>53-55</sup> y debe cambiar el paradigma del manejo de la enfermedad oligometastásica con componente activo extracraneal.

## 2. Control local

En términos de control intracraneal, la SLRL actuarial ha resultado ser muy destacable, poniendo en manifiesto la eficacia local del tratamiento con RC/RTEHF que confirma el paradigma de que el beneficio dosimétrico (sofisticación tecnológica para la exacto-precisión y gradiente de dosis) es la condición "sine quanon" para lograr beneficio clínico. Del 44% de pacientes que recidivaron a nivel cerebral, únicamente el 11% progresó como persistencia y resistencia de forma exclusiva en la localización tratada. El resto de las recaídas se evidenciaron en el contexto de una progresión cerebral múltiple. No se identifican factores pronósticos significativamente relacionados con la recaída local y cerebral, excepto las MC únicas en pacientes diagnosticados de melanoma. Las tasas más altas de recaída cerebral y de muertes relacionadas con la progresión cerebral se registraron en pacientes con carcinoma renal.

Sia et al.<sup>177</sup>, investigaron el impacto de la histología en la SG y en el control local de 162 pacientes con 318 MC, tratados con RC. Las medianas de supervivencia global de pacientes con melanoma, carcinoma de pulmón y carcinoma de mama fueron 5,1 meses, 12,2 meses y 14,7 meses, respectivamente. Las tasas de control actuarial de las lesiones tratadas a los 6 meses, 12 meses y 24 meses fueron 87%, 82% y 56%, respectivamente. En el análisis univariante la edad resultó ser un factor pronóstico relacionado con el control local ( $p=0,045$ ). En el análisis multivariante dicha relación perdió significación estadística, pero sí la mantuvieron factores como el volumen del GTV ( $p=0,017$ ), y el diagnóstico de melanoma como tumor primario ( $p=0,021$ ), que resultaron ser factores pronósticos adversos en términos de control local.

### 3. Toxicidad

Al tratarse de un estudio retrospectivo, la presencia e intensidad de toxicidad secundaria al tratamiento con RC/RTEHF fue difícil de documentar. Los datos para clasificar a los pacientes en función de su toxicidad fueron obtenidos a través de las notas clínicas de los seguimientos en consulta. Resultó especialmente complejo diferenciar la sintomatología de toxicidad con la de progresión en los pacientes que sufrieron recaídas cerebrales. Sin embargo, en función de la clasificación de la toxicidad en SNC de la escala RTOG/EORTC, la tolerancia al tratamiento fue muy favorable, sin efectos secundarios importantes registrados, excepto en 3 pacientes que requirieron cirugía debido al diagnóstico de cambios compatibles con radionecrosis sintomática refractaria al tratamiento médico. La toxicidad neurocognitiva y la repercusión en la calidad de vida de los pacientes en el seguimiento a largo plazo se pudo obtener en 11 casos.

Sneed et al.<sup>178</sup>, buscaron determinar los factores de riesgo asociados a los efectos adversos radioinducidos (EARI) tras RC de MC. En su estudio incluyeron a 435 pacientes con 2200 metástasis cerebrales evaluables. La mediana de SG de estos pacientes fue de 17,4 meses, con una mediana de seguimiento de las lesiones de 9,9 meses. En 118 reconocen EARI, de los cuales 60% fueron sintomáticos. Los factores de riesgo más relevantes relacionados con los EARI incluyeron RC previa en la misma lesión (con un riesgo anual del 20% de EARI sintomáticos, frente al 3%, 4% y 8% de los pacientes que no habían recibido tratamiento previo, que habían recibido RTHC previa o que habían recibido RTHC concomitante, respectivamente) y cualquiera de los siguientes parámetros volumétricos: tamaño de la lesión, isodosis de prescripción, volumen de tejido cerebral sano que ha recibido 10 Gy (V10) y que ha recibido 12 Gy (V12). La probabilidad anual de EARI sintomáticos se elevó a un 13-14% en MC con diámetro máximo mayor a 2,1 cm, MC con volumen mayor de 1,2cc, volumen que recibe la isodosis de prescripción mayor de 1,8 cc, V12 mayor a 3,3 cc y V10 mayor a 4,3 cc. Tanto en

el análisis univariante como en el multivariante, la administración de capecitabina en el primer mes tras la RC, fue el único tratamiento sistémico relacionado con el aumento del riesgo de EARI. En el análisis multivariante, teniendo únicamente en cuenta MC de un tamaño superior a 1cc, los factores de riesgo asociados a EARI fueron múltiples: RC previa, tumor primario renal, alteración del tejido conectivo y administración de capecitabina. Estos hallazgos ilustran que los EARI son multifactoriales, con elementos relacionados con la biología de los tejidos normales y no exclusivamente con la dosimetría.

#### 4. Cuestionarios de calidad de vida QLQ-C30 y BN20

El cuestionario EORTC QLQ-C30 es un sistema integrado de evaluación de calidad de vida en pacientes con diagnóstico de enfermedades oncológicas que participan en estudios de investigación. Este cuestionario se ha diseñado para su uso en una amplia variedad de pacientes oncológicos y se complementa con otro cuestionario específico en relación a la localización anatómica del tumor (módulo BN20).

Para poder valorar los resultados obtenidos de los pacientes en estos cuestionarios son necesarios datos de referencia<sup>179</sup>.

Los datos de referencia proporcionan información sobre la distribución de las puntuaciones en diferentes poblaciones de pacientes oncológicos con características predefinidas, como la estadificación o la localización. Son útiles como puntos de referencia para comparar grupos de pacientes. Si se observan resultados inesperados, puede ser útil poder compararlos para tener una visión de correlación sobre las posibles causas de eventos atípicos. En el caso de los pacientes oligometastásicos, los sistemas de estadificación son primitivos y ofrecen información modesta sobre su impacto pronóstico. Las nuevas propuestas de estadificación en enfermedad oligometastásica<sup>52</sup> deben matizar la interpretación de las escalas de calidad de vida en el contexto de tratamiento de intención radical<sup>180</sup>.

En los estudios en los que los cuestionarios se realizan antes y después de un determinado tratamiento, es interesante poder conocer e interpretar la magnitud de los cambios en el intervalo de observación de un determinado paciente, para poder realizar hipótesis realistas de las causas de dichos cambios. El cálculo de las puntuaciones esperadas constituye una información valiosa a la hora de analizar y documentar los resultados. Es posible, de este modo, desarrollar una descripción cualitativa de los resultados como "buenos", "moderados" y "malos"

en relación a los valores "normales". La descripción cualitativa puede clarificar la comprensión de los evaluadores a la hora de analizar los resultados.

En los ensayos clínicos fase III que incluyen como objetivo primario o secundario la evaluación de la calidad de vida de los pacientes, el tamaño muestral adecuado es decisivo para dotar de poder estadístico suficiente el análisis de los resultados. El tamaño muestral se puede calcular a partir de los datos de referencia.

La disponibilidad de contar con datos de referencia permite a los profesionales clínicos utilizar una guía que facilita la calidad de la comunicación con los pacientes sobre los posibles efectos secundarios que pueden desarrollar en relación a su enfermedad o tipo de tratamiento. Aunque el rango de las características de los síntomas puede ser amplio (intensidad, duración, etc.), en ningún caso, esta información puede servir de criterio de selección o exclusión de pacientes.

Los datos de referencia analizados provienen, en su mayoría, de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos de pacientes oncológicos, aunque también se han incluido algunos grandes estudios de población general. Estos datos se basan en resultados pretratamiento de dichos pacientes, en su inmensa mayoría, por lo que puede ser una herramienta útil para comparar el impacto de los tratamientos con respecto a la referencia basal.

Un total de 23.553 pacientes forman parte del grupo de referencia<sup>179</sup> de los cuales 56% eran varones, 38% mujeres y 6% desconocidos. Los grupos de edad más representados fueron 50 a 59 años en un 24%, 60 a 69 años en un 29% y 70 a 79 años en un 20%. Los pacientes incluidos tenían 22 tipos diferentes de tumores primarios, de entre los cuales los más frecuentes eran pulmón (14%), próstata (14%) y mama (12%). El 20% de los casos formaban parte del subgrupo de pacientes recurrentes o metastásicos.

En la tabla 14 se describen los resultados de las diferentes escalas evaluadas en el cuestionario QLQ-C30 para la población de referencia mencionada. Procede realizar la conversión de los datos de las escalas sintomáticas, para que los resultados tengan el mismo significado (las puntuaciones más altas estén relacionadas con los mejores resultados).

No obstante, en las escalas de calidad de vida para la evaluación de pacientes oligometastásicos, los datos de referencia deben ser redefinidos incorporando las propuestas de estadificación de la categoría de cáncer oligometastásico<sup>52</sup>. Sobre estas propuestas deberán concretarse criterios específicos para cáncer oligometastásico cerebral.

**Tabla 14:** Datos de referencia de QLQ-C30

Escalas	Media	Desviación estándar	Mediana	Intervalo de confianza
Calidad de vida Estado general	61,3	24,2	66,7	50-83,3
Escala física	76,7	23,2	80	66,7-93,3
Escala ocupacional	70,5	32,8	83,3	50-100
Escala emocional	71,4	24,2	75	58,3-91,7
Escala cognitiva	82,6	21,9	83,3	66,7-100
Escala social	75,0	29,1	83,3	66,7-100
Cansancio	65,4	27,8	66,6	44,4-88,9
Náuseas y vómitos	90,9	19	100	83,3-100
Dolor	73	29,9	83,3	50-100
Disnea	79	28,4	100	66,6-100
Insomnio	71,1	31,9	66,6	66,6-100
Pérdida de apetito	78,9	31,3	100	66,6-100
Estreñimiento	82,5	28,4	100	66,6-100
Diarrea	91	20,3	100	100-100
Problemas económicos	83,7	28,1	100	66,6-100

Comparar los resultados obtenidos en el presente estudio con los datos de referencia, nos aporta información útil a la hora de valorar el impacto de los tratamientos que han recibido los pacientes de esta cohorte de supervivientes a largo plazo con enfermedad oligometastásica cerebral, frente a la situación basal de una población oncológica heterogénea.

El cuestionario de calidad de vida y estado general tuvo una puntuación mediana más baja, que indica unos resultados globales adversos en oligometastásicos cerebrales, frente a la población de referencia. Este hecho podría relacionarse con una percepción subjetiva del estado general más comprometida entre los pacientes encuestados, probablemente debido al tratamiento oncológico multimodal recibido desde el diagnóstico de su enfermedad y particularmente intenso en el parénquima cerebral. No obstante, si se comparan una por una las escalas funcionales, los resultados son favorables en todas ellas, sin excepción, frente al grupo de referencia. Además, las escalas sintomáticas son casi superponibles entre los dos grupos, con variaciones discretas. Estas observaciones parecen indicar que, a pesar de que existe un impacto subjetivo que manifiesta un deterioro en la percepción del estado general de nuestros pacientes, relacionado con su perfil oligometastásico y su proceso terapéutico intensivo, dicho impacto no se objetiva en las escalas funcionales y sintomáticas.

No obstante, estas conclusiones son exclusivamente descriptivas, ya que representa un conjunto limitado de pacientes encuestados, con una evolución mayoritariamente más favorable que la mediana de la cohorte completa.

El cuestionario QLQ-BN20 se desarrolló, como un complemento al QLQ-C30, que incorpora la evaluación de la calidad de vida de pacientes con tumores cerebrales, específicamente. Este cuestionario cobra un peso importante, ya que los tumores cerebrales suelen causar síntomas severos y los pacientes reciben

tratamientos potencialmente neurotóxicos, con una expectativa de repercusión negativa en su calidad de vida. Los efectos secundarios más temidos están relacionados con las alteraciones cognitivas y los cambios de personalidad, por lo que cualquier tratamiento debe ser evaluado no sólo en función de su efectividad, sino también por sus potenciales secuelas y compromiso sociosanitario.

Taphoorn et al.<sup>159</sup> llevan cabo una validación internacional del cuestionario BN20. Para ello, generan una población de referencia a partir de dos estudios fase III de EORTC/NCIC sobre tumores primarios cerebrales, que abarca 941 pacientes de una lista de 15 países. A partir de este grupo, 891 pacientes tenían documentado al menos un cuestionario válido. La mediana de edad de dichos pacientes era de 53 años. 61,4 % eran hombres y 38,6 % mujeres.

Los cuestionarios se llevaron a cabo tras cirugía, pero antes del inicio de la radioquimioterapia y, en algunos pacientes, se pudieron repetir 4 semanas después del tratamiento adyuvante y cada 3 meses hasta progresión.

En la tabla 15 se reflejan los resultados de la población de referencia, incluyendo únicamente los cuestionarios realizados previo tratamiento con radioquimioterapia. Se ha realizado la conversión de los resultados para que las puntuaciones más cercanas a 100 signifiquen mejores resultados.

Es importante insisitir en la peculiaridad de la cohorte de pacientes estudiados en el presente estudio al tratarse de pacientes oligometastásicos cerebrales (no tumores primitivos del sistema nervioso central), no siempre sometidos a cirugía y siempre sometidos a radioterapia intensiva cerebral. Las correlaciones que puedan esbozarse con la población de referencia son aproximaciones limitadas por el tamaño muestral y la heterogeneidad terapéutica.

*Tabla 15: Datos de referencia QLQ-BN20*

Escalas	Media	Desviación estándar
Incertidumbre sobre el futuro	63	27,07
Alteraciones visuales	87,2	18,83
Alteraciones motoras	82,5	22,20
Alteraciones en la comunicación	82,5	24,46
Dolor de cabeza	78,8	26,22
Convulsiones	94	18,45
Somnolencia	76	25,77
Pérdida de pelo	90,6	22,57
Picor	90,9	20,53
Debilidad en las piernas	84	25,49
Continencia urinaria	91,6	20,93

Desafortunadamente, los datos presentados en esta tabla recogen únicamente la media de las puntuaciones de las diferentes escalas, sin aportar datos sobre la mediana. No obstante, la comparación de las puntuaciones medias obtenidas en esta población de referencia de pacientes estrictamente postquirúrgicos y sin tratamiento adyuvante, con respecto a la cohorte analizada de 11 pacientes, muestran datos superponibles. Esta información indica que el impacto del

tratamiento multimodal con componente radioterápico no parece repercutir significativamente en el estado neurológico de los pacientes encuestados. En algunas circunstancias, los datos propios son superiores a las del grupo de referencia en escalas tan importantes como la visual y la verbal. Esta información es meramente descriptiva, pertenece a un número limitado de encuestados y constituye un subgrupo no representativo del global de la serie (supervivientes extensos).

## 5. Cuestionario neurocognitivo TAVEC

El valor de la neurología funcional en la evaluación y el manejo de pacientes con tumores cerebrales<sup>181</sup> es limitado por diferentes motivos. No sólo no forma parte habitual de la práctica clínica estándar en el contexto del paciente oncológico, sino que, además, los estudios en éste área presentan una serie de limitaciones metodológicas referidas al diseño de los mismos, tamaño y heterogeneidad muestral, así como al factor tiempo en la medida.

La complejidad en la recogida de datos en esta población de pacientes oligometastásicos cerebrales tiene relación con la elevada mortalidad. Es escaso el número de estudios que analizan el rendimiento neuropsicológico de forma previa a la aplicación de los tratamientos oncológicos convencionales, es decir, previo a la cirugía y a las terapias adyuvantes (en particular en relación a las técnicas de radioterapia focal).

Las últimas limitaciones a considerar hacen referencia a la falta de acuerdo en la elección de las variables a estudiar, a la heterogeneidad de los instrumentos de valoración aplicados y a la limitada capacidad de intervenir farmacológicamente para prevenir o tratar las neuro-secuelas.

En el estudio que se presenta, como es común en otros, existen unas importantes limitaciones en la valoración neurocognitiva de los pacientes. Una de ellas es la ausencia de una prueba basal, antes de aplicar los tratamientos oncológicos, que nos permita hacer una comparación de la evolución de cada paciente y del impacto específico de los tratamientos aplicados. Por otro lado, el tamaño muestral analizado, comparando con el global de la serie, es escaso, debido a la elevada mortalidad en el momento del análisis. Sin embargo, la creciente evidencia de supervivientes a largo plazo con enfermedad oligometastásica cerebral y la mejoría de la supervivencia en pacientes oligometastásicos extracraneales mediante el uso sistemático de radioterapia estereotáxica sobre

cáncer macroscópico además de tratamientos sistémicos, abre un nuevo horizonte de práctica clínica para el que el modelo de pacientes supervivientes con MC anticipa una oportunidad de análisis científico y aprendizaje prospectivo.

Es obligado valorar la información descriptiva obtenida de forma restrictiva, sin extrapolar conclusiones al global de la serie de pacientes con MC.

La elección del cuestionario TAVEC de aprendizaje verbal para la evaluación de los pacientes se decidió buscando un cuestionario validado en castellano que siguiese la línea del "Hopkins Verbal Learning Test-Revised Delayed Recall" (HVTL-DR), el cual se empleó en el estudio fase II RTOG 0933<sup>84</sup>, para comparar el deterioro en el aprendizaje verbal en pacientes tratados con RTHC con o sin exclusión del hipocampo. El objetivo consistía en buscar una relación entre la dosis de irradiación recibida en el hipocampo y las alteraciones en los resultados del cuestionario. No obstante, como se describe en el apartado de resultados, las medianas de dosis máxima y media recibidas en hipocampo de los pacientes supervivientes a los cuales se les aplicó TAVEC, tenían como elemento común estar muy por debajo de las recomendaciones de la RTOG para protección del hipocampo, debido a que únicamente 2 pacientes recibieron RTHC. Además, la localización de las lesiones, alejada del hipocampo, permitió conseguir una protección dosimétrica efectiva. Estas dosis tan bajas en regiones hipocampales parecen apoyar de forma confirmada que los resultados de los TAVEC sean mayoritariamente tan favorables.

Como pormenoriza el apartado de resultados, únicamente 2 pacientes exhiben alteraciones severas. En un caso se manifestaba una clara afectación del componente hipocámpico del sistema de memoria, que coincidía con el antecedente de haber recibido RTHC de rescate. En otra paciente distinta, se objetivó un déficit en las funciones de aprendizaje en relación a la afectación de

los componentes frontales del sistema de memoria. Este segundo caso parecía tener relación a complicaciones derivadas de un sangrado intratumoral que requirió cirugía de urgencia.

Es necesario recalcar que todos los pacientes, menos 2, tenían lesiones cerebrales únicas. Los volúmenes de las MC estaban por debajo de los 10 cc, en todos los casos, salvo 3.

Este análisis permite afirmar que la mayoría de los pacientes con resultados neurocognitivos favorables fueron tratados con RC/RTEHF exclusiva. De los 5 pacientes operados, 2 de ellos sufrieron un deterioro importante en el sistema de memoria, mientras que, entre los pacientes que recibieron RTHC, 1 de 2 manifestó afectación del componente hipocámpico con deterioro severo de memoria.

Un ensayo clínico publicado por Brown et al.<sup>181</sup> aleatorizó a 213 pacientes con 1-3 MC, entre 2002 y 2013, a recibir RC exclusiva (20-24 Gy) o RC con RTHC (18-22Gy seguido de 30 Gy en 12 fracciones sin exclusión del hipocampo), con el objetivo de evaluar el deterioro neurocognitivo a los 3 meses tras el tratamiento, la calidad de vida, el control local y la supervivencia. Todos los pacientes incluidos en el estudio realizaron un conjunto de cuestionarios neurocognitivos que permitieron evaluar memoria y aprendizaje (HVTL-DR), lenguaje, funciones ejecutivas, entre otros, y cuestionarios de calidad de vida y dependencia funcional, antes del tratamiento y a los 3, 6, 9, 12, 16, 24, 36, 48 y 60 meses. Los resultados de este estudio demostraron, como cabía esperar, un deterioro cognitivo significativamente mayor ( $p<0,001$ ) y una peor calidad de vida ( $p<0,001$ ) en la cohorte de RC con RTHC a partir de los 3 primeros meses. El intervalo libre de recidiva intracraneal fue significativamente menor tras RC exclusiva ( $p<0,001$ ), lo cual no se relacionó con un empeoramiento en la SG (10,4 meses para RC frente a 7,4 meses para RC con RTHC). El estudio concluye

recomendando RC exclusiva para el tratamiento de pacientes con 1-3 MC.

Sanz et al.<sup>182</sup> han estudiado la contribución de la enfermedad en el rendimiento neuropsicológico de pacientes con sospecha radiológica de glioma (tumor primario cerebral), en el momento inicial diagnóstico, previo a la resección quirúrgica. La muestra incluyó 29 pacientes (18 hombres y 11 mujeres) con una edad media de 54 años. A todos ellos se les aplicó una batería neuropsicológica para valorar atención, memoria, habilidades visoconstructivas, organización visual, lenguaje y funciones ejecutivas, entre las cuales se incluía TAVEC. Observaron que más del 50% de la muestra presentó puntuaciones centiles por debajo de 40 o por debajo del punto de corte establecido, para todas las variables, excepto en orientación y recuerdo verbal a corto plazo. No se observaron diferencias en el rendimiento neuropsicológico en relación al hemisferio afectado, aunque sí se obtuvieron diferencias con respecto a la edad, con mejores resultados en pacientes más jóvenes. Se sugiere considerar factores emocionales de ansiedad y depresión elevados, como influyentes en el rendimiento neuropsicológico de forma independiente.

Este estudio, aunque no valora a pacientes oligometastásicos cerebrales, sino con tumores primarios, es la única referencia que registra la existencia de déficits neurocognitivos en patología neoplásica cerebral desde su diagnóstico. En la evaluación prospectiva de discapacidad parece fundamental realizar una valoración previa al tratamiento para tener una visión más fidedigna del impacto terapéutico. También reconoce que la existencia de factores emocionales como la ansiedad o la depresión pueden tener un impacto en el rendimiento de los pacientes en las pruebas neurocognitivas, lo cual constituye un sesgo muy relevante al valorar los resultados de los cuestionarios en pacientes oligometastásicos cerebrales supervivientes a largo plazo, que han tenido que superar los retos de una enfermedad considerada incurable hace unas décadas.

## **6. Valoración de dependencia**

Un dato esperanzador obtenido en el análisis de esta pequeña cohorte de 11 pacientes confirma la ausencia de criterios, en el momento de la evaluación, para considerar a alguno de ellos en situación de dependencia, según la legislación española.

Este hecho puede servir de apoyo para establecer la radioterapia craneal intensiva en pacientes oligometastásicos largos supervivientes, como una herramienta terapéutica con escaso impacto en el desarrollo de dependencia sociosanitaria.

## CONCLUSIONES

A pesar de las limitaciones descritas anteriormente, en este estudio se pudieron alcanzar las siguientes conclusiones:

- Existen pacientes oligometastásicos cerebrales supervivientes a largo plazo después del tratamiento intensivo multimodal incluyendo RC y RTEHF.
- Los factores pronósticos independientes al tratamiento, asociados a una mayor supervivencia, en la experiencia de un centro experto en la radioterapia craneal intensiva son la edad < 65 años, el KPS > 80%, los RPA I-II, los GPA > 2, el sexo femenino (en probable relación con los tumores primarios de mama), la ausencia de metástasis extracraneales y la estabilidad de la enfermedad sistémica.
- El número y volumen de metástasis cerebrales no constituyen un factor pronóstico asociado a supervivencia en el global de la cohorte oligometastásica cerebral.
- La RC y RTEHF son soluciones tecnológicas efectivas y seguras en el abordaje de las metástasis cerebrales, independientemente de factores como tamaño, número o histología del tumor primario, con resultados equivalentes utilizados con criterios de selección basados en las recomendaciones de expertos.
- La cirugía al diagnóstico tiene un impacto favorable en la supervivencia de los pacientes con oligometástasis cerebrales.
- La RTHC es neurotóxica en supervivientes y no contribuye a mejorar supervivencia global, supervivencia libre de progresión cerebral y supervivencia libre de progresión local. Esta modalidad de irradiación se puede omitir en pacientes con opciones de control exclusivo con radioterapia focal (con o sin cirugía).
- La evaluación de la calidad de vida arroja resultados más favorables que

la media o mediana de los grupos de referencia. Aunque los datos no son representativos del global de la serie, debido a que los pacientes encuestados forman parte de un subgrupo con pronóstico excelente, nos pueden servir de referencia para conocer la situación clínica subjetiva de los largos supervivientes oligometastásicos cerebrales.

- La evaluación neurocognitiva en supervivientes muestra un perfil favorable que se asocia mayoritariamente a metástasis única, volumen discreto, dosis bajas en hipocampo y técnicas de irradiación focal y precisa.
- No se han podido comprobar criterios compatibles con situación de dependencia, en largos supervivientes oligometastásicos cerebrales.

## **RESUMEN**

### **Supervivientes oligometastásicos: dependencia socio sanitaria post-radioterapia craneal intensiva**

#### **Introducción:**

Las metástasis cerebrales (MC) son los tumores intracraneales más comunes en adultos. El objetivo principal del estudio consiste en la evaluación de los resultados clínicos y de los factores pronósticos asociados a una supervivencia prolongada en pacientes con MC tratados con radiocirugía estereotáxica (RC) o radioterapia estereotáxica hipofraccionada (RTEHF). Como objetivos secundarios, se estudia la relación de dosis en el área del hipocampo con el estado neurocognitivo y la calidad de vida de los largos supervivientes.

#### **Pacientes y métodos:**

Se ha llevado a cabo un análisis retrospectivo de 200 pacientes oligometastásicos con 324 lesiones cerebrales, tratados en fracción única (15–21 Gy) o con 5–10 fracciones (25–40 Gy) entre enero de 2010 y agosto de 2016. El 26,5% de los pacientes recibieron radioterapia holocraneal (RTHC) y el 25% fueron operados al diagnóstico. Los datos demográficos, escalas pronósticas, control sistémico y local, patrones de recaída y rescate, toxicidad y causa de fallecimiento fueron recogidos. Un estudio estratificado por tumor primario fue llevado a cabo. Además, 11 largos supervivientes fueron evaluados con cuestionarios de calidad de vida y neurocognitivos.

#### **Resultados:**

La mediana de supervivencia global (SG) fue de 13 meses (rango 0-135) desde el diagnóstico de las MC y de 8 meses (rango 0-73) desde la RC/RTEHF. Dos

pacientes vivieron más de 10 años y 18 pacientes vivieron más de 5 años desde el diagnóstico. Las pacientes con cáncer de mama tuvieron una mediana de SG de 17 meses, seguidos de renal (11 meses), pulmón (8 meses), colorrectal (5 meses) y melanoma (4 meses). El análisis identificó una SG favorable en mujeres, pacientes de menos de 65 años, KPS > 80%, RPA I-II, GPA > 2, ausencia de metástasis extracraneales y estabilidad de la enfermedad sistémica. El número y volumen de las MC no se asoció con la SG en la cohorte oligometastásica cerebral. No hubo diferencias en la SG y el control local entre RC y RTEHF. La cirugía inicial tuvo un impacto favorable en la supervivencia, sin embargo, la RTHC no contribuyó a mejorar la SG, la supervivencia libre de recidiva cerebral y la supervivencia libre de recidiva local. El 44% de los pacientes recidivaron a nivel cerebral, de los cuales el 11% recayeron dentro del campo de tratamiento. Fallecieron 174 pacientes, 10% de ellos con progresión intracraneal confirmada. La evaluación de la calidad de vida mostró mejores resultados en comparación con los grupos de referencia. El cuestionario neurocognitivo en largos supervivientes obtuvo resultados favorables en pacientes con dosis bajas en el hipocampo.

### **Conclusiones:**

La RC y RTEHF son igualmente efectivas, seguras y con un perfil neurocognitivo positivo en el tratamiento de MC, sin excepciones entre los diferentes tumores primarios. El control de la enfermedad sistémica, la cirugía inicial, el sexo, la edad y la puntuación en las escalas pronósticas se correlacionan con la supervivencia global. Sin embargo, la falta de beneficio en supervivencia de la RTHC podría ser evidencia lógica para su omisión en un subgrupo de pacientes.

## **ABSTRACT**

### **Oligometastatic survivors: socio-sanitary dependence after intensive cranial radiotherapy**

#### **Introduction:**

Brain metastases (BM) are the most common brain tumors in adults. The primary endpoint of this study is to assess treatment outcome and prognostic factors associated with prolonged survival in patients with BM treated with stereotactic radiosurgery (SRS) or hypofractionated stereotactic radiotherapy (HFSRT). As secondary endpoints, the relationship of dose in the hippocampal area with the neurocognitive state and quality of life of long survivors is evaluated.

#### **Patients and methods:**

This study retrospectively reviewed 200 oligometastatic patients with 324 BM treated with one fraction (15–21 Gy) or 5–10 fractions (25–40 Gy) between January 2010 and August 2016. 26.5% of patients received whole brain radiotherapy (WBRT) and 25% initial surgery. Demographics, prognostic scales, systemic and local control, patterns of relapse and rescue, toxicity and cause of death were analyzed. A stratified analysis by primary tumor was done. Moreover, 11 long survivors were evaluated with quality of life and neurocognitive tests.

#### **Results:**

Median overall survival was 13 months (range 0–135) from BM diagnosis and 8 months (range 0–73) from SRS/HFSRT. Two patients lived more than 10 years and 18 patients lived more than 5 years from the diagnosis. Breast cancer patients had a median overall survival of 17 months, followed by renal (11 months), lung

(8 months), colorectal (5 months), and melanoma (4 months). The analysis showed improved overall survival in females, age < 65 years old, KPS > 80%, RPA I-II, GPA > 2, absence of extracranial metastases and stability of systemic disease. The number and volume of BM did not associate with survival in the brain oligometastatic cohort. There were no differences in overall survival or local control between SRS and HFSRT. Initial surgery had a favorable impact on survival, however RTHC did not contribute to improving overall survival, brain progression-free survival, and local progression-free survival. Among 44% of brain recurrences, 11% were in field. 174 patients died, 10% from confirmed intracranial progression. The evaluation of quality of life showed better results than the reference groups. The neurocognitive tests in survivors proved a favorable profile with hippocampal low doses.

### **Conclusions:**

SRS and HSFRT are equally effective, safe and show positive neurocognitive profile for the treatment of BM, with no exceptions among different primary tumors. Disease control, surgery, gender, age and prognostic scales correlate with OS. However, the lack of survival benefit regarding WBRT might become logical evidence for its omission in a subset of patients.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Soffietti R, Ruda R, Mutani R. Management of brain metastases. *J Neurol.* 2002;249(10):1357-69.
2. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol.* 2005;75(1):5-14.
3. Soffietti R, Ruda R, Trevisan E. Brain metastases: current management and new developments. *Curr Opin Oncol.* 2008;20(6):676-84.
4. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2865-72.
5. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, lung and melanoma. *Cancer.* 2002;94(10):2698-705.
6. Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin.* 2003;21(1):1-23.
7. Taillibert, S, Le Rhun, É. Épidémiologie des lésions métastatiques cérébrales. *Cancer Radiother.* 2015;19(1):3-9.
8. Mamon HJ, Yeap BY, Jänne PA, Reblando J, Shrager S, et al. High risk of brain metastases in surgically staged IIIA non-small-cell lung cancer patients treated with surgery, chemotherapy, and radiation. *J Clin Oncol.* 2005;23(7):1530-7.
9. Slimane K, Andre F, Delalogue S, Dunant A, Perez A, et al. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(11):1640-4.
10. Crivellari D, Pagani O, Veronesi A, Lombardi D, Nolè F, et al. High incidence of central nervous system involvement in patients with

- metastatic or locally advanced breast cancer treated with epirubicin and docetaxel. *Ann Oncol.* 2001;12(3):353-6.
11. Miller KD, Weathers T, Haney LG, Timmerman R, Dickler M, et al. Occult central nervous system involvement in patients with metastatic breast cancer: prevalence, predictive factors and impact on overall survival. *Ann Oncol.* 2003;14: (7):1072-7.
  12. Tham YL, Sexton K, Kramer R, Hilsenbeck S, Elledge R. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer.* 2006;107(4):696-704.
  13. Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clin Cancer Res.* 2007;13(6):1648-55.
  14. Gori S, Rimondini S, De Angelis V, Colozza M, Bisagni G, et al. Central nervous system metastases in HER-2 positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab: incidence, survival, and risk factors. *Oncologist.* 2007;12(7):766-73.
  15. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol.* 2005;75(1):5-14.
  16. Quattrocchi CC, Errante Y, Gaudino C, Mallio CA, Giona A, et al. Spatial brain distribution of intra-axial metastatic lesions in breast and lung cancer patients. *J Neurooncol.* 2012;110(1):79-87.
  17. Sul, J. and Posner, J. (2007). Brain Metastases: Epidemiology and Pathophysiology. In: J. Raizer and L. Abrey, ed., *Brain Metastases*, 1st ed. New York: Springer, pp.1-22.
  18. Fidler IJ. The role of the organ microenvironment in brain metastasis. *Semin Cancer Biol.* 2011;21(2):107-12.
  19. Ramakrishna R, Rostomily R. Seed, soil, and beyond: The basic biology of brain metastasis. *Surg Neurol Int.* 2013; 4(Suppl 4): S256–S264.
  20. Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 1992;31(3):268-73.

21. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology*. 1993;43(9):1678-83.
22. Chen CC, Rennert RC2, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Prophylactic Anticonvulsants in the Treatment of Adults with Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery*. 2019 Mar 1;84(3):E195-E197.
23. Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010 Jan;96(1):97-102.
24. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, Brasher PM, Sutherland G, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci*. 2003; 30(2):106-12.
25. Nutt SH, Patchell RA. Intracranial hemorrhage associated with primary and secondary tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 1992; 3(3):591-9.
26. Gállego Pérez-Larraya J, Hildebrand J. Brain metastases. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1143-57.
27. Schwarz D, Bendszus M, Breckwoldt MO. Clinical Value of Susceptibility Weighted Imaging of Brain Metastases. *Front Neurol*. 2020 Feb 4;11:55.
28. Ceballos-Ceballos J, Loza-Gallardo DA, Barajas-Romero MA, Cantú-Brito C, Valdés-Ferrer. *Front Neurol*. 2020;11:5.
29. Ahn SJ, Chung TS, Chang JH, Lee SK. The added value of double dose gadolinium enhanced 3D T2 fluid-attenuated inversion recovery for evaluating small brain metastases. *Yonsei Med J*. 2014;55(5):1231-7.
30. Delmaire C, Savatovsky J, Boulanger T, Dhermain F, Le Rhun E, et al. [Brain metastases imaging]. *Cancer Radiother*. 2015;19(1):16-9.
31. Pope WB. Brain metastases: neuroimaging. *Handb Clin Neurol*. 2018;149:89-112.
32. Zach L, Guez D, Last D, Daniels D, Grober Y. Delayed contrast

- extravasation MRI: a new paradigm in neuro-oncology. *Neuro Oncol.* 2015;17(3):457-65.
33. Kromer C, Xu J, Ostrom QT, Gittleman H, Kruchko C, et al. Estimating the annual frequency of synchronous brain metastasis in the United States 2010-2013: a population-based study. *J Neurooncol.* 2017;134(1):55-64.
  34. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol.* 2017;19(11):1511-1521.
  35. Mavrakis AN, Halpern EF, Barker FG 2nd, Gonzalez RG, Henson JW. Diagnostic evaluation of patients with a brain mass as the presenting manifestation of cancer. *Neurology.* 2005; 65(6):908-11.
  36. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbel S, Phillips T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(4):745-51.
  37. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(3):655-61.
  38. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer.* 1984; ;53(9):2002-7.
  39. Evans C, McCarthy M. Prognostic uncertainty in terminal care: can the Karnofsky index help? *Lancet.* 1985; 1(8439):1204-6.
  40. Maltoni M, Nanni O, Derni S, Innocenti MP, Fabbri L, et al. Clinical prediction of survival is more accurate than the Karnofsky performance status in estimating life span of terminally ill cancer patients. *Eur J Cancer.* 1994;30A(6):764-6.

41. Maltoni M, Pirovano M, Scarpi E, Marinari M, Indelli M, et al. Prediction of survival of patients terminally ill with cancer. Results of an Italian prospective multicentric study. *Cancer*. 1995; 75(10):2613-22.
42. Gripp S, Moeller S, Bölke E, Schmitt G, Matuschek C, et al. Survival prediction in terminally ill cancer patients by clinical estimates, laboratory tests, and self-rated anxiety and depression. *J Clin Oncol*. 2007; 25(22):3313-20.
43. Gaspar L, Scoot C, Murray K, Curran W. Validation of RTOG Recursive Partitioning Analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 47(4):1001-6.
44. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mrtha M, Curran W. A new prognostic Index and comparison to three other indexes for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(2):510-14.
45. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 2012;30(4):419-25
46. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Chao ST, Shanley R, et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *J Neurooncol*. 2013;112(3):467-72.
47. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, et al. The Effect of Gene Alterations and Tyrosine Kinase Inhibition on Survival and Cause of Death in Patients With Adenocarcinoma of the Lung and Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96(2):406-413.
48. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular

- Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol.* 2017;3(6):827-831.
49. Sperduto PW, Jiang W, Brown PD, Braunstein S, Sneed P, et al. The Prognostic Value of BRAF, C-KIT, and NRAS Mutations in Melanoma Patients With Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(5):1069-1077.
  50. Sperduto PW, Jiang W, Brown PD, Braunstein S, Sneed P, et al. Estimating Survival in Melanoma Patients With Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Melanoma Using Molecular Markers (Melanoma-molGPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(4):812-816.
  51. Sperduto PW, Deegan BJ, Li J, Jethwa KR, Brown PD, et al. Estimating survival for renal cell carcinoma patients with brain metastases: an update of the Renal Graded Prognostic Assessment tool. *Neuro Oncol.* 2018;20(12):1652-1660.
  52. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):e18-e28.
  53. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(1):e173501.
  54. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, Pierie JE, Borel-Rinkes I, et al. Local treatment of unresectable colorectal liver metastases: results of a randomized phase II trial. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109(9).
  55. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR Jr, Hernandez M, et al. Local consolidative therapy vs maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 1558-1565.

56. Sinha S, Bastin ME, Wardlaw JM, Armitage PA, Whittle IR. Effects of dexamethasone on peritumoural oedematous brain: a DT-MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(11):1632-5.
57. Van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*. 2007; 6(5):421-30.
58. Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB. Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors. *J Clin Oncol*. 2006; 24(8):1310-8.
59. Chao JH, Phillips R, Nickson JJ. Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer*. 1954; 7:682–689.
60. Chu FCH, Hilaris BB. Value of radiation therapy on the management of intracranial metastases. *Cancer*. 1961; 4:577–581.
61. Coia LR. The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(1):229–238.
62. Sneed PK, Larson DA, Wara WM. Radiotherapy for cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am*. 1996;7:505-15.
63. Graham PH, Bucci J, Browne L. Randomized comparison of whole brain radiotherapy, 20 Gy in four daily fractions versus 40 Gy in 20 twice-daily fractions, for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(3):648–654.
64. Nieder C, Berberich W, Schnabel K. Tumor-related prognostic factors for remission of brain metastases after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(1):25–30.
65. Robinet G, Thomas P, Breton JL, Lena H, Gouva S, et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann Oncol*. 2001;12:59-67.

66. Suh JH, Stea B, Nabid A, Kresl JJ, Fortin A, et al. Phase III study of efaproxiral as an adjunct to whole-brain radiation therapy for brain metastases. *J Clin Oncol.* 2006; 24:106-14.
67. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295:2483-91.
68. Cross NE, Glatz MJ. Neurologic complications of radiation therapy. *Neurol Clin.* 2003;21:249-77.
69. Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Neuwelt EA. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol.* 1994; 12(3):627-42.
70. Lai R, Abrey LE, Rosenblum MK, DeAngelis LM. Treatment-induced leukoencephalopathy in primary CNS lymphoma: a clinical and autopsy study. *Neurology.* 2004; 62(3):451-6.
71. Andreassen CN, Alsner J. Genetic variants and normal tissue toxicity after radiotherapy: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2009; 92(3):299-309.
72. Evans ML, Graham MM, Mahler PA, Rasey JS. Use of steroids to suppress vascular response to radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13:563-7.
73. Armstrong C, Ruffer J, Corn B, DeVries K, Mollman J. Biphasic patterns of memory deficits following moderate-dose partial-brain irradiation: Neuropsychologic outcome and proposed mechanisms. *J Clin Oncol.* 1995;13:2263-71.
74. van Kempen-Harteveld ML, Struikmans H, Kal HB, van der Tweel I, Mourits MP, et al. Cataract after total body irradiation and bone marrow transplantation: degree of visual impairment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52(5):1375-80.
75. Jereczek-Fossa BA, Zarowski A, Milani F, Orecchia R. Radiotherapy-

- induced ear toxicity. *Cancer Treat Rev.* 2003; 29(5):417-30.
76. Appelman-Dijkstra NM, Kokshoorn NE, Dekkers OM, Neelis KJ, Biermasz NR, et al. Pituitary dysfunction in adult patients after cranial radiotherapy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(8):2330-40.
77. Murphy ES, Xie H, Merchant TE, Yu JS, Chao ST, Suh JH. Review of cranial radiotherapy-induced vasculopathy. *J Neurooncol.* 2015; 122(3):421-9.
78. Perrini P, Scollato A, Cioffi F, Mouchaty H, Conti R, Di Lorenzo N. Radiation leukoencephalopathy associated with moderate hydrocephalus: intracranial pressure monitoring and results of ventriculoperitoneal shunting. *Neurol Sci.* 2002; 23(5):237-41.
79. Herrman T, Knorr A, Dorner K. The RTOG/EORTC classification criteria for early and late radiation reactions. *Radiobiol Radiother (Berl).* 1987;28:519-28.
80. Duffey P, Chari G, Cartlidge NE, Shaw PJ. Progressive deterioration of intellect and motor function occurring several decades after cranial irradiation. A new facet in the clinical spectrum of radiation encephalopathy. *Arch Neurol.* 1996;53:814-8.
81. Tallet AV, Azria D, Barlesi F, Spano JP, Carpentier AF, et al. Neurocognitive function impairment after whole brain radiotherapy for brain metastases: actual assessment. *Radiat Oncol.* 2012;7:77.
82. Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol.* 2007;25(10):1260-6.
83. Ghia A, Thome WA, Thomas S, Cannon G, Khuntia D, et al. Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus: Implications for neurocognitive functional preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:971-7.

84. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, et al. 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 multiinstitutional trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3810-6.
85. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, et al. Memantine for preservation of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol.* 2013;15(10):1429-37.
86. Brown PD, Gondi V, Pugh S, Tome WA, Wefel JS, et al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol.* 2020;JCO1902767. doi: 10.1200/JCO.19.02767.
87. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322(8):494-500.
88. Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, Burri SH, Robinson PD, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases:a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96(1):17-32.
89. Mintz a H, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer.* 1996;78(7):1470-6.
90. Weiberg JS, Lang FF, Sawaya R. Surgical management of brain metastases. *Curr Oncol Rep.* 2001;3(6):476-83.
91. Lee C-H, Kim DG, Kim JW, Han JH, Kim YH, et al. The role of surgical resection in the management of brain metastases: a 17-year longitudinal study. *Acta Neurochir. (Wien)* 2013;155(3):389-97.

92. Kaal ECA, Niel CGJH, Vecht CJ. Therapeutic management of brain metastasis. *Lancet Neurol.* 2005;4(5):289-98.
93. Mut M. Surgical treatment of brain metastasis: a review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114 (1):1-8.
94. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29(4):711–717.
95. Nahed BV, Alvarez-Breckenridge C, Brestianos PK, Shih H, Sloan A, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Surgery in the Management of Adults With Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery.* 2019;84(3): E152-E155.
96. Sallabanda, K. Manejo de metástasis cerebrales. Madrid: Aran Ediciones, SL;2015.
97. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Rao VY, Fox BD, Sawaya R. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *J Neurosurg.* 2015;122(5):1132-1143.
98. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer.* 1996;78(7):1470–1476.
99. Sawaya, R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, et al. Neurosurgical Outcomes in a Modern Series of 400 Craniotomies for Treatment of Parenchymal Tumors. *Neurosurgery.* 1998;42:1044-1056.
100. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Churg Scand.* 1951;102: 316-19.
101. Lunsford LD, Niranjana A, Fallon K, Kim JO. Frame versus Frameless Leksell Stereotactic Radiosurgery. *Prog Neurol Surg.* 2019;34:19-27.

102. Kocher M, Treuer H, Vogues J, Hoevels M, Sturm V, Müller RP. Computer simulation of cytotoxic and vascular effects of radiosurgery in solid and necrotic brain metastases. *Rdiother Oncol.* 2000;54:149-56.
103. Leith JT, Cook S, Chougule P, Calabresi P, Wahlberg L, et al. Intrinsic and extrinsic characteristics of human tumors relevant to radiosurgery: comparative celular radiosensitivity and hypoxic percentages. *Acta Neurochir Suppl.* 1994; 2:18-27.
104. Jenkinson MD, Haylocl B, Shenoy A, Husband D, Javadpor M. Management of cerebral metastasis: Evidence-based approach for surgery, stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2011;47:649-55.
105. Lippitz BE, Kraepelien T, Hautanen K, Ritzling M, Rahn T, et al. Gamma knife radiosurgery for patients with multiple cerebral metastases. *Acta Neurochir Suppl.* 2004;91:79-87.
106. Bhatnagar AK, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Recursive partitioning analysis of prognostic factors for patients with four or more intracranial metastases treated with radiosurgery. *Technol Cancer Res Treat.* 2007;6:153-60.
107. Serizawa T, Saeki N, Higuchi Y, Ono J, Iuchi T, et al. Gamma knife surgery for brain metastases: indications for and limitations of a local treatment protocol. *Acta Neurochir.* 2005;147:721-26.
108. Caballero JA, Sneed PK, Lamborn KR, Ma L, Denduluri S, et al. Prognostic factors for survival in patients treated with stereotactic radiosurgery for recurrent brain metastases after prior whole brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:303-9.
109. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2004;363:1665-72.

110. Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S, Zheng Z, Ponte B, et al. Randomized treatment of brain metastasis with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:656-61.
111. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *IntJ Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:427-34.
112. Yamamoto M, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagushi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):387-95.
113. Seike BS, Seike GO, Enger PO, Gantz JC, Heggdal JI, et al. Gamma knife surgery in brain melanomas: absence of extracranial metastases and tumor volume strongest indicators of prolonged survival. *World Neurosurg.* 2001;75:684-91.
114. Likhacheva A, Pinnix CC, Parikh NR, Allen PK, McAleer MF, et al. Predictors of survival in contemporary practice after initial radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(3): 656-61.
115. Shiau CY, Sneed PK, Shu HK, Lamborn KR, McDermott MW, et al. Radiosurgery for brain metastases: relationship of dose and pattern of enhancement to local control. *IntJ Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:375-83.
116. Jawahar A, Matthew RE, Minagar A, Shukla D, Zhang JH, et al. Gamma knife surgery in the management of brain metastases from lung carcinoma: a retrospective analysis of survival, local tumor control, and freedom from new brain metastases. *J Neurosurg.* 2004;100:842-7.
117. Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD: Dose Selection in Stereotactic Radiosurgery. CHAPTER 3: Szeifert GT, Kondziolka D, Levivier M, Lunsford LD (eds): Radiosurgery and

- Pathological Fundamentals. *Prog Neurol Surg*. Basel, Karger, 2007, vol 20, pp 28–42.
118. Wiggeraad R, Kanter AV, Kal HB, Taphoorn M, Vissers T, et al. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systemic review. *Radiother Oncol*. 2011;98(3):292-7.
  119. Chen JC, O'Day S, Morton D, Essner R, Cohen-Gadol A, et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of metastatic disease to the brain. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1999;73:60-63.
  120. Simonova G, Roman L. Radiosurgery in the treatment of malignant brain tumors. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2003;3:879-90.
  121. Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, Wessels BW, Pillai K, et al. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(2):419-24.
  122. Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65(2):499-508.
  123. Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, Levin VA. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 67(2):323-6.
  124. McPherson CM, Warnick RE. Results of contemporary surgical management of radiation necrosis using frameless stereotaxis and intraoperative magnetic resonance imaging. *J Neurooncol*. 2004; 68(1):41-7.
  125. Fahrig A, Ganslandt O, Lambrecht U, Grabenbauer G, Kleinert G, et al. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Brain Metastases. Results from Three Different Dose Concepts. *Strahlenther Onkol*. 2007;183:625-30.
  126. Ernst-Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht U, Sauer R, Grabenbauer

- G. Phase II trial of hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases: Results and toxicity. *Radiother Oncol.* 2006;81:18-24.
127. Gwak HS, Yoo HJ, Youn SM, Lee DH, Kim MS, et al. Radiosurgery for Recurrent Brain Metastases after Whole-Brain Radiotherapy: Factors Affecting Radiation-Induced Neurological Dysfunction. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009; 45(5): 275–283.
128. Fowler JF. 21 years of Biologically Effective Dose. *Br J Radiol.* 2010; 83(991): 554–568.
129. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:1037-44.
130. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011;29:134-141.
131. Rades D, Pleumer A, Veninga T, Hanssens P, Dunst J, Schild SE. Whole-brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for patients in recursive partitioning analysis classes 1 and 2 with 1 to 3 brain metastases. *Cancer.* 2007;110:2285-92.
132. Chidel MA, Suh JH, Reddy CA, Chao ST, Lundbeck MF, Barnett GH. Application of recursive partitioning analysis and evaluation of the use of whole brain radiation among patients treated with stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:993-9.
133. Shirato H, Takamura A, Tomita M, Suzuki K, Nishioka T, et al. Stereotactic irradiation without whole-brain irradiation for single brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:385-391.
134. Varlotto JM, Flickinger JC, Niranjana A, Bhatnagar A, Kondziolka D,

- Lunsford LD. The impact of whole-brain radiation therapy on the long-term control and morbidity of patients surviving more than one year after gamma knife radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;62:1125-32.
135. Lovo E E, Torres L B, Campos F J, Caceros VE, Barahona KE, et al. Two-session Radiosurgery as Initial Treatment for Newly Diagnosed Large, Symptomatic Brain Metastases from Breast and Lung Histology. *Cureus.* 2019;11(8):e5472. DOI 10.7759/cureus.5472
136. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA.* 1998;280(17):1485-9.
137. Do L, Pezner R, Radany E, Liu A, Staud C, Badie B. Resection followed by stereotactic radiosurgery to resection cavity for intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(2):486-91.
138. Jagannathan J, Yen CP, Ray DK, Schlesinger D, Oskouian RJ, et al. Gamma Knife radiosurgery to the surgical cavity following resection of brain metastases. *J Neurosurg.* 2009;111(3):431-8.
139. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (ncctg n107c/cec.3): A multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1049-60.
140. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg, JS, Li, J, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: A single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1040-48.
141. Chao ST, Barnett GH, Vogelbaum MA, Angelov L, Weil RJ, et al. Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy. *Cancer.* 2008;113:2198-204.

142. Maranzano E, Terenzi S, Anselmo P, Casale M, Arcidiacono F, et al. A prospective phase II trial on reirradiation of brain metastases with radiosurgery. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2019;17:1-6.
143. Kano H, Kondziolka D, Zorro O, Lobato-Polo J, Flickinger JC, Lunsford LD. The results of resection after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurosurg.* 2009;111(4):825-31.
144. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess KR, Taylor SH. Re-operation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg.* 1995;83:600–4.
145. Zimmermann S, Dziadziuszko R, Peters S. Indications and limitations of chemotherapy and targeted agents in non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(6):716–722.
146. Rusthoven CG, Doebele RC. Management of brain metastases in ALK- positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2814–19.
147. Magnuson WJ, Lester-Coll NH, Wu AJ, et al. Management of brain metastases in tyrosine kinase inhibitor-naive epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer: a retrospective multi-institutional analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1070–7.
148. Han RH, Dunn GP, Chheda MG, Kim AH. The impact of systemic precision medicine and immunotherapy treatments on brain metastases. *Oncotarget.* 2019;10(62):6739-53.
149. Bachelot T, Romieu G, Campone M, Dieras V, Cropet C, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14:64–71.
150. Jakob JA, Bassett RL Jr., Ng CS, Curry JL, Joseph RW, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer.* 2012;118:4014–23.

151. Dummer R, Goldinger SM, Turtzchi CP, Eggmann NB, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer*. 2014; 50:611–21
152. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy: ICRU report 50. Bethesda, MD: International Commission of Radiation Units and Measurements, 1993.
153. Gevaert T, Verellen D, Tournel K, Linthout N, Bral S, et al. Setup accuracy of the novalis exactrac 6DOF system for frameless radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(5):1627-35.
154. Shaw E, Kline R, Gillin M, Souhami L, Hirschfeld A, et al. Radiation Therapy Oncology Group: radiosurgery quality assurance guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 27(5):1231–39
155. Chang Z, Wang Z, Wu QJ, Jan H, Bowsher J, et al. Dosimetric characteristics of Novalis Tx system with high definition multileaf collimator. *Med Phys*. 2008; 35(10):4460-63.
156. Agostinelli S, Garelli S, Guisinu M, Zaverino M, Cavagnett F, et al. Dosimetric analysis of Tomotherapy-based intracranial stereotactic radiosurgery of brain metastases. *Phys Med*. 2018; 52: 48-55.
157. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341-6.
158. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. Brussels: EORTC, 2001. ISBN: 2-9300 64-22-6.
159. Taphoorn MJ, Claassens L, Aaronson NK, Coens C, Mauer M, et al.

- An International Validation Study of the EORTC Brain Cancer Module (EORTC QLQ-BN20) for Assessing Health-Related Quality of Life and Symptoms in Brain Cancer Patients. *Eur J Cancer*. 2010;46:1033-40.
160. Benedet AM, Alexandre MA. (2014) TAVEC. Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense. Madrid: TEA ediciones.
  161. Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia. Jefatura de Estado "BOE" núm, 299, de 15 de diciembre de 2006. Referencia: BOE-A-2006-21990.
  162. Kotecha R, Vogel S, Suh JH, Barnett GH, Murphy ES, et al. A cure is possible: a study of 10-year survivors of brain metastases. *J Neurooncol*. 2016;29(3):545-55.
  163. Chao S, Barnett G, Liu S, Reuther AM, Toms SA, et al. Five-year survivors of brain metastases: A single institution report of 32 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(3): 801-9.
  164. Gorovents D, Rava P, Ebner DK, Tybor DJ, Cielo D, et al. Predictors for long-term survival free from whole brain radiation therapy in patients treated with radiosurgery for limited brain metastases. *Front Oncol*. 2015; <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00110>.
  165. Won YK, Lee JA, Kang YN, Jang JS, Kang JH, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases in non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol J*. 2015;33(3):207-16.
  166. Rades D, Dziggel L, Janssen S, Blanck O, Hornung D, Schild SE. A Survival Score for Patients Receiving Stereotactic Radiosurgery Alone for Brain Metastases from Breast Cancer. *Anticancer Res*. 2016;36(3):1073-6.
  167. Kotecha R, Miller JA, Venur VA, Mohammadi AM, Chao ST, et al. Melanoma brain metastasis: the impact of stereotactic radiosurgery, BRAF mutational status, and targeted and/or immune-based therapies on

- treatment outcome. *J Neurosurg.* 2018;129(1):50-59. doi: 10.3171/2017.1.JNS162797. Epub 2017 Aug 11.
168. Wardak Z, Christie A, Bowman A, Stojadinovic S, Nedzi L, et al. Stereotactic Radiosurgery of Multiple Brain Metastases From Renal-Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(2):e273-e280.
169. Seike BS, Enger P, Ganz JC, Seike GO, Parr E, et al. Gamma Knife Surgery of Colorrectal Brain Metastases: A High Prescription Dose of 25 Gy May Improve Growth Control. *World Neurosurg.* 2013;79(3-4):525-36.
170. Miller JA, Kotecha R, Ahluwalia MS, Mohammadi AM, Chao ST, et al. Overall survival and the response to radiotherapy among molecular subtypes of breast cancer brain metastases treated with targeted therapies. *Cancer.* 2017;123(12):2283-2293.
171. Nieder C, Hintz M, Popp I, Bilger A, Grosu AL. Long-term survival results after treatment for oligometastatic brain disease. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2020;25(3):307-311.
172. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, Lanzetta G, Romano A, et al. Single-Fraction Versus Multifraction (3 × 9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(4):1142-8.
173. Akanda ZZ, Hong W, Nahavandi S, Haghghi N, Phillips C, Kok DL. Post-operative stereotactic radiosurgery following excision of brain metastases: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2020;142:27-35.
174. Caroli M, Di Cristofori A, Lucarella F, Raneri FA, Portaluri F, Gaini SM. Surgical brain metastases: management and outcome related to prognostic indexes: a critical review of a ten-year series. *ISRN Surg.* 2011;2011:207103. doi: 10.5402/2011/207103.
175. Suki D, Abouassi H, Patel AJ, Sawaya R, Weinberg JS, Groves MD.

- Comparative risk of leptomeningeal disease after resection or stereotactic radiosurgery for solid tumor metastasis to the posterior fossa. *J Neurosurg.* 2008;108(2):248–257.
176. Bennett EE, Vogelbaum MA, Barnett GH, Angelov L, Chao S, et al. Evaluation of Prognostic Factors for Early Mortality After Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases: a Single Institutional Retrospective Review. *Neurosurgery.* 2018;83(1):128-136.
  177. Sia J, Paul E, Dally M, Ruben J. Stereotactic radiosurgery for 318 brain metastases in a single Australian centre: the impact of histology and other factors. *J Clin Neurosci.* 2015;22(2):303–7.
  178. Sneed PK, Mendez J, den Vemer-van Hoek JG, Seymour ZA, Ma L, et al. Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases: incidence, time course, and risk factors. *J Neurosurg.* 2015;123(2):373–86.
  179. Scott N, Fayers P, Aaronson N, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M et al. EORTC QLQ-C30. Reference values. Brussels: EORTC, 2008.
  180. Olson R, Senan S, Harrow S, Gaede S, Louie A, et al. Quality of Life Outcomes After Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SABR) Versus Standard of Care Treatments in the Oligometastatic Setting: A Secondary Analysis of the SABR-COMET Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;105(5):943-947.
  181. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, et al. 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.* 2016;316(4):401-409.
  182. Sanz A, Olivares ME, Barcia JA. Aspectos Neuropsicológicos en Pacientes Diagnosticados de Tumores Cerebral. *Clínica y Salud* [online]. 2011, vol.22, n.2, pp.139-155. ISSN 2174-0550.