

# ARCO TERAPIA VOLUMÉTRICA MODULADA PARA EL ABORDAJE DE METÁSTASIS CEREBRALES: ASPECTOS RADIO-ONCOLÓGICOS Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LA EPILEPSIA EN EL PACIENTE NEURO-ONCOLÓGICO.

José Manuel Sánchez-Villalobos<sup>1</sup>, Alfredo Serna-Berná<sup>2</sup>, Emma Martínez-Alonso<sup>3</sup> y Miguel Alcaraz<sup>4</sup>.  
<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena (Murcia); <sup>2</sup>Servicio de Radiofísica Hospitalaria y Protección Radiológica. Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena (Murcia);  
<sup>3</sup>Departamento de Biología Celular e Histología. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.  
<sup>4</sup>Departamento de Dermatología, Estomatología, Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.  
jmsvillalobos.nrl@gmail.com; alfredo.serna@carm.es; emma@um.es; mab@um.es

## RESUMEN

**Introducción:** La radioterapia holocraneal y la radiocirugía estereotáxica (SRS) son dos modalidades de tratamiento utilizadas habitualmente para el tratamiento de las metástasis cerebrales (MCs).

**Objetivo:** Esta tesis doctoral presentada en la modalidad de compendio de publicaciones pretende analizar la respuesta al tratamiento radioquirúrgico en una población de pacientes con MCs tratados arco terapia volumétrica modulada (VMAT), y el manejo terapéutico de la epilepsia relacionada con los tumores cerebrales.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio de diseño observacional transversal con revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes con MCs tratados con VMAT-RS, donde se analizan las principales variables clínico-oncológicas de cada paciente.

**Resultados:** Las publicaciones que conforman la unidad temática presentada en esta Tesis Doctoral son las siguientes:

1. Volumetric modulated arc radiosurgery for brain metastases from breast cancer: A single-center study. *Colomb Méd* (2021).
2. Antiseizure medication for brain metastasis-related epilepsy: Findings of optimal choice from a retrospective cohort. *Epilepsy Res* (2021).
3. Volumetric Modulated Arc Therapy for Radiosurgery of Brain Metastases: A Single-Center Study. *Appl. Sci.* (2023).

4. Epilepsy treatment in neuro-oncology: A rationale for drug choice in common clinical scenarios. *Front Pharmacol* (2022).

Conclusión: La VMAT-RS es una técnica con una supervivencia global comparable a otras técnicas de radiocirugía, siendo la situación basal, el DS-GPA y los subtipos moleculares del cáncer de mama, los factores que más influyen en la supervivencia. Levetiracetam es el fármaco anti-epiléptico más utilizado en esta población; aunque debido a la presencia de comorbilidades neuro-psiquiátricas, otras alternativas terapéuticas deberían ser consideradas.

## INTRODUCCIÓN

Las metástasis cerebrales (MCs) representan el tumor intracraneal más frecuente en la población (20-40%). Su incidencia ha ido creciendo en las últimas décadas debido por un lado a la mejora de las técnicas de neuroimagen, y por otro, a la mejora de los regímenes de tratamientos sistémicos<sup>1,2</sup>.

Tradicionalmente, han existido dos modalidades para el tratamiento local de las MCs: la radioterapia holocraneal (WBRT, por sus siglas en inglés), y la radiocirugía estereotáxica (SRS, por sus siglas en inglés). La WBRT, ha sido la forma de tratamiento convencional utilizada, aunque debido al impacto en la esfera neurocognitiva de los pacientes, así como en la calidad de vida de estos, se han ido considerando otras posibilidades terapéuticas, como la radiocirugía. La SRS, consiste en la administración de altas dosis de radiación ionizante, con elevado gradiente de dosis, con la finalidad de tratar la lesión tumoral preservando en la medida de lo posible el parénquima sano circundante<sup>3</sup>. La SRS se emplea en pacientes con 1-4 MCs, aunque recientemente esa indicación ha sido ampliada hasta 10-15 MCs (por ejemplo, mediante VMAT-RS hyperarc). Entre las modalidades de tratamiento radioquirúrgico, tradicionalmente la radiocirugía gamma-knife (GK-RS) ha sido la técnica más empleada, aunque otras modalidades de tratamiento, como la VMAT-RS, ofrecen algunas ventajas procedimentales como menores tiempos de procedimiento o la no necesidad de un marco de estereotaxia (técnica *frameless*), empleando para ello una máscara termoplástica adaptada a las características craneofaciales del paciente, y que gracias al empleo de un TC de haz cónico (cone beam CT o CBCT), permite reducir los errores debidos al posicionamiento subóptimo del paciente en el momento de la radiocirugía<sup>4</sup>.

## **OBJETIVOS:**

Los objetivos de este trabajo de tesis doctoral son los siguientes:

- 1°. Analizar las principales características clínicas y epidemiológicas de una cohorte de pacientes con metástasis cerebrales tratados mediante radiocirugía estereotáxica VMAT.
- 2°. Determinar la distribución de metástasis cerebrales en las diferentes regiones del SNC buscando la existencia de una posible predilección por algunas localizaciones en los diferentes tipos de tumor primario.
- 3°. Valorar la respuesta al tratamiento radio-oncológico realizando un estudio comparativo con series históricas de pacientes tratados con radiocirugía para identificar factores pronósticos en la supervivencia de estos pacientes.
- 4°. Determinar la presencia de epilepsia relacionada con la presencia de tumores intracraneales en esta cohorte de pacientes, llevando a cabo para ello el estudio de: prevalencia de crisis epilépticas secundarias a la presencia de metástasis cerebrales, fenotipo de crisis epilépticas, tratamiento farmacológico de las crisis epilépticas y comorbilidad neuropsiquiátrica de los pacientes.
- 5°. Valorar las diferentes posibilidades farmacológicas para el tratamiento de las crisis epilépticas de los pacientes con epilepsia secundaria a la presencia de tumores cerebrales.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se trata de un estudio con diseño observacional, retrospectivo donde fueron seleccionados los pacientes tratados con VMAT-RS tanto en fracción única como en tratamiento hipofraccionado entre 2012-2018, por el Servicio de Oncología RTP del Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena. Se recogieron las siguientes variables: KPS, tumor primario, subtipos moleculares, GPA modificado, sexo, edad, presencia de metástasis extracraneales, prevalencia de epilepsia, uso de fármacos antiepilépticos, fenotipo de crisis epilépticas y comorbilidad neuropsiquiátrica. Otras variables radio-oncológicas: GTV, PTV, tiempo de procedimiento, número de MCs, localización de las mismas, respuesta local al tratamiento (criterios mRECIST) en el primer control de neuroimagen y supervivencia global respecto a la fecha de tratamiento radioterápico.

La unidad de tratamiento con la que se han llevado a cabo los tratamientos de radiocirugía estereotáxica, consiste en dos aceleradores lineales de electrones (Linac, por sus siglas en inglés), modelo iX, y de la marca comercial Varian (Varian Medical System, California, USA), localizadas en el Servicio de Oncología Radioterápica del Complejo Hospitalario

Universitario de Cartagena, perteneciente al Servicio Murciano de Salud (Murcia, España)<sup>4</sup> (Figura 1).

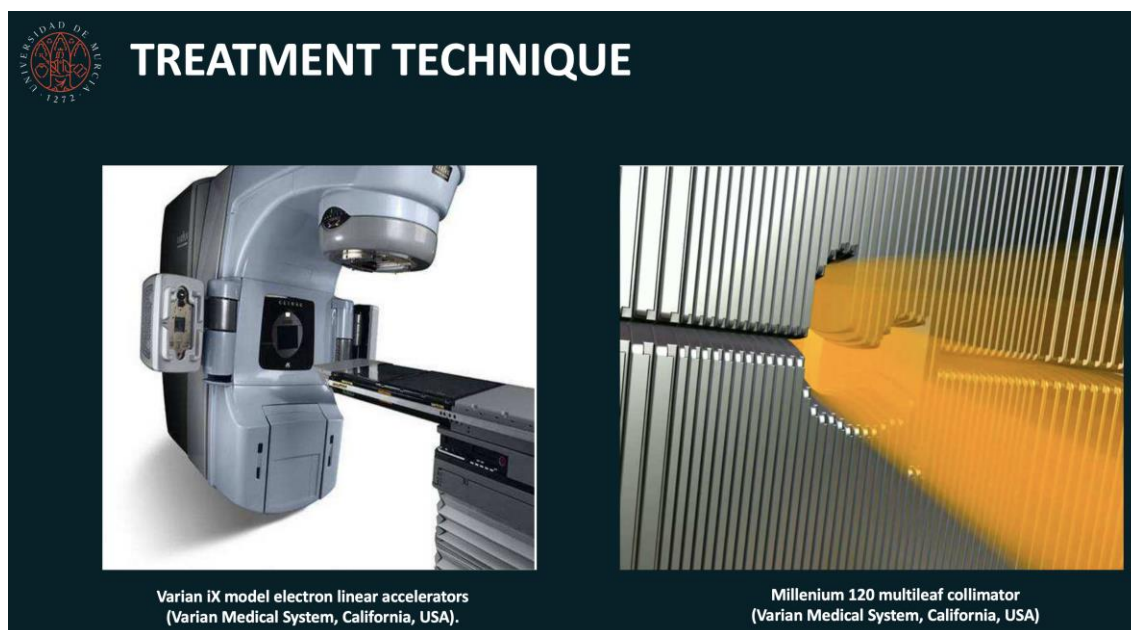


Figura 1. Izquierda: Acelerador lineal de electrones (LINAC) del Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena (Varian Medical System, California, EEUU). Derecha: Colimador multiláminas del equipo VMAT<sup>4</sup>.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Este trabajo de tesis doctoral se presenta en la modalidad de compendio de publicaciones (Figura 2). Inicialmente, se seleccionaron del total de la cohorte de estudio, aquellos pacientes con MCs procedentes de cáncer de mama, donde analizamos la respuesta al tratamiento radioquirúrgico, publicándose dichos resultados en la revista Colombia Médica (2021)<sup>5</sup>. Posteriormente, analizando los fármacos antiepilépticos empleados para el tratamiento de la epilepsia de etiología tumoral así como las comorbilidades neuropsiquiátricas de los pacientes, identificamos el uso de un FAE con impacto potencial negativo en la esfera neuropsiquiátrica de los pacientes, lo que nos llevó a publicar un segundo trabajo en la revista Epilepsy Research (2021)<sup>6</sup>. Posteriormente, se amplió el estudio a la cohorte completa de pacientes, llevando a cabo un análisis de la respuesta al tratamiento radio-oncológico que se publicó en la revista Applied Sciences (2023)<sup>3</sup>. Finalmente, se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura, analizando las posibles alternativas terapéuticas para el tratamiento de la epilepsia en el paciente neuro-oncológico,

tratando de dar respuesta a algunas de las preguntas planteadas en nuestro trabajo previo, que se publicó en la revista *Frontiers in Pharmacology* (2022)<sup>7</sup>.

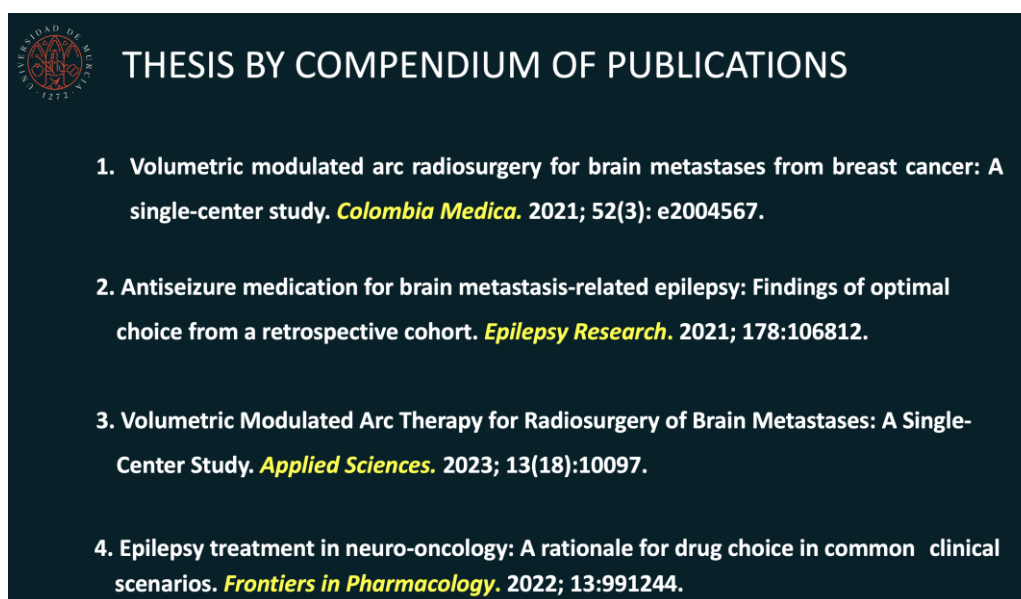


Figura 2. Relación de artículos que conforman el compendio de publicaciones de la Tesis Doctoral.

A continuación, se destacan los principales resultados de cada uno de los artículos:

**1. Volumetric modulated arc radiosurgery for brain metastases from breast cancer: A single-center study. Colomb Med (2021). IF: 1.741. WOS (JCR): Q3.**

En este primer trabajo, del total de la cohorte de estudio se seleccionaron aquellos pacientes con MCs procedentes de ca de mama. Respecto a la distribución de MCs en el cerebro, la localización más frecuente fue el cerebelo, seguido del lóbulo parietal y el frontal. Además de ello, las pacientes con subtipos HER2+ de ca de mama, presentaron una tendencia mayor a localizarse en estructuras de la circulación vertebro-basilar ( $p=0.048$ ), similar a algunos trabajos previos como el de Kyeong et al. (2017)<sup>8</sup>, salvo que en este último también las MCs HER2-/HR+ presentaron dicha tendencia.

En relación con la supervivencia, el tiempo medio de supervivencia fue 19,7 meses, siendo significativamente mayor en aquellos pacientes con mejor situación basal en el momento del tratamiento, índice de Karnofsky ( $KPS>70$ ) ( $p=0,02$ ), y con ca de mama HER2+ ( $p=0,004$ ). Estos tiempos de supervivencia son comparables a los logrados previamente con otras técnicas de radiocirugía, como la GK-RS<sup>10,11</sup>. Finalmente la respuesta local al tratamiento fue del 90,9% y 88,5% en el primer y segundo control de neuroimagen, respetivamente<sup>5</sup>.

**2. Antiseizure medication for brain metastasis-related epilepsy: Findings of optimal choice from a retrospective cohort. *Epilepsy Res* (2021). IF: 2.991, WOS (JCR)= Q3.**

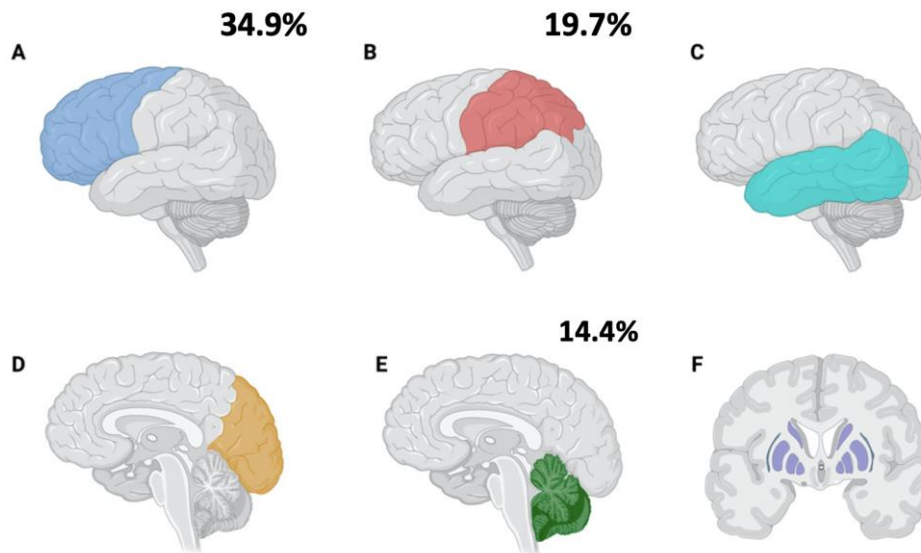
En este trabajo del total de la cohorte de estudio, se seleccionaron aquellos pacientes con MCs que habían presentado crisis epilépticas secundarias a la presencia de lesiones metastásicas (31,7%). De ellos, se analizaron algunas variables como los tipos de crisis epilépticas, encontrando como casi la mitad de los pacientes presentaron crisis focales con preservación del estado de alerta, y hasta en dos de cada tres pacientes, crisis focales con semiología motora; mientras que las crisis focales con evolución a tónico-clónica bilateral estuvieron presentes en casi la mitad de los pacientes de la cohorte. Respecto a la prevalencia de la comorbilidad neuropsiquiátrica, la depresión fue más frecuente en los varones (44%), mientras que la ansiedad lo fue en mujeres (50%). Respecto al empleo de FAEs, el más empleado en primera línea de tratamiento fue el levetiracetam (89%), mientras que como primera terapia añadida lo fue el ácido valproico. El uso de los bloqueadores de canales de sodio (SCBs, por sus siglas en inglés), fue muy reducido, con una prevalencia de uso inferior al 10% en primera línea de tratamiento.

Como conclusiones a este trabajo, destacar que éste, representa el primer trabajo que evalúa el uso de los FAEs en pacientes con epilepsia secundaria a la presencia de MCs tratadas con radiocirugía<sup>6</sup>. El fármaco más ampliamente prescrito fue el levetiracetam, en porcentaje superior a lo descrito en la literatura en otros estudios que analizan epilepsia de etiología neoplásica<sup>11</sup>, siendo éste uno de los FAEs más asociado con efectos adversos en la esfera neuropsiquiátrica. Finalmente, los SCBs representan una alternativa potencial, destacando algunos de ellos por sus fortalezas farmacocinéticas (lacosamida), y otros por su efecto neuro o positivo en esfera neuropsiquiátrica (lacosamida y dibenzazepinas, respectivamente)<sup>12</sup>.

**3. Volumetric Modulated Arc Therapy for Radiosurgery of Brain Metastases: A Single-Center Study. *Appl. Sci.* (2023). IF: 2.7. WOS (JCR)= Q2.**

En este trabajo se analizan todos los pacientes tratados con VMAT-RS tanto en fracción única como en tratamiento hipofraccionado (n=121). La edad media de los pacientes de la cohorte fue de 63 años, siendo mayor en los hombres, así como en

aquellos pacientes con ca de próstata y tumores gastrointestinales respecto a aquellos con ca de mama y/o melanoma ( $p=0,006$ )<sup>3</sup>. Respecto a la prevalencia del tumor primario, el ca de pulmón fue el más frecuente seguido del ca de mama y el gastrointestinal. La localización más frecuente de las MCs fue el lóbulo frontal seguido del lóbulo parietal y del cerebelo (**Figura 3**).



**Figura 3. Distribución de MCs en las diferentes regiones del SNC<sup>3</sup>.**

En la relación con la prevalencia de epilepsia en la cohorte según los diferentes tipos de tumores primarios, ésta fue mayor en aquellos pacientes con melanoma (67%), mientras que los pacientes con ca de pulmón representaron la mitad aproximadamente de la muestra del total de pacientes con epilepsia tumoral. No se encontraron diferencias significativas en relación con edad/sexo y prevalencia de epilepsia.

Respecto a la supervivencia, ésta fue de 7,8 meses desde la fecha de tratamiento, y siendo significativamente mayor en aquellos pacientes con KPS>70 y con mayor DS-GPA. Los pacientes con MCs en fosa posterior, con primario de ca de mama, y aquellos con edad <65 años, presentaron tendencia a mayor supervivencia. La respuesta local al tratamiento radioquirúrgico fue del 88,5% en el primer control de neuroimagen, sin hallar diferencias estadísticamente significativas entre aquellos tratados en fracción única o aquellos tratados con régimen hipofraccionado<sup>3</sup>.

**4. Epilepsy treatment in neuro-oncology: A rationale for drug choice in common clinical scenarios. Front Pharmacol (2022). IF: 5.988. WOS (JCR)= Q1.**

La epilepsia representa un reto en el manejo de los pacientes con tumores cerebrales. Las crisis epilépticas son una de las comorbilidades más frecuentes en neuro-oncología y pueden ser el síntoma debut de un tumor cerebral o una complicación durante su evolución. Los mecanismos epileptógenos de los tumores cerebrales aún no se han dilucidado por completo, aunque se han descrito nuevos factores relacionados con el proceso fisiopatológico subyacente con posibles implicaciones para el tratamiento. En los últimos años, el desarrollo de nuevos FAEs con mejores perfiles farmacocinéticos y menos efectos secundarios, ha supuesto un cambio de paradigma en muchos escenarios clínicos en neuro-oncología, pudiendo, por ejemplo, adaptar el tratamiento de la epilepsia a las características específicas de cada paciente. Esto puede resultar determinante en diversas situaciones, como en pacientes con comorbilidad neuropsiquiátrica, embarazo o edad avanzada, entre otras. Así, en este trabajo, realizamos una revisión narrativa de la literatura, analizando las principales características de los FAEs más empleados en el paciente neuro-oncológico (**Figura 4**). Además, de acuerdo con la evidencia bibliográfica actual, tratamos de dar respuesta a algunas de las preguntas más frecuentes que surgen en la práctica clínica diaria en pacientes con epilepsia relacionada con tumores cerebrales, tales como, qué pacientes son los mejores candidatos para recibir fármacos antiepilépticos, cuándo iniciarlo, cuál es la mejor opción de tratamiento para cada paciente, y cuáles son los principales aspectos a tener en cuenta durante el seguimiento<sup>7</sup>.

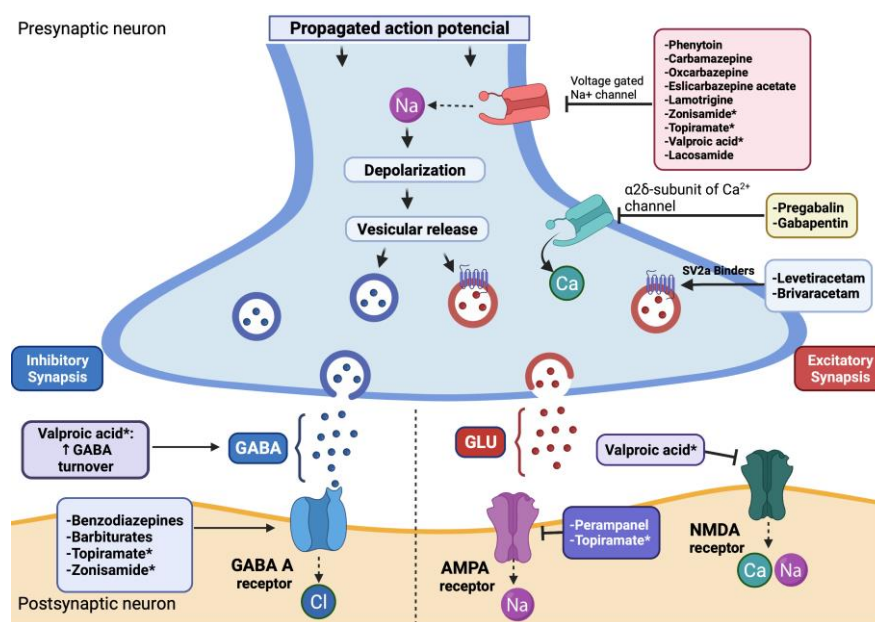


Figura 4. Representación de los principales mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos<sup>7</sup>.



## CONCLUSIONES.

Las conclusiones que pueden extraerse de nuestro trabajo son las siguientes:

1ª. El tumor primario más frecuentemente encontrado en esta cohorte fue el cáncer de pulmón seguido del cáncer de mama. En cuanto a la distribución por sexo y edad, la prevalencia en hombres fue mayor que en mujeres, y los pacientes con cáncer de mama y melanoma eran más jóvenes que aquellos con cáncer gastrointestinal o tumores de próstata.

2ª. El lóbulo frontal fue la principal localización de las metástasis cerebrales, mientras que las metástasis cerebrales del cáncer de mama se localizaron preferentemente en estructuras de la fosa posterior. Además, nuestros resultados sugieren que las metástasis en pacientes con cáncer de mama HER2+ se localizan con mayor frecuencia en estructuras de la circulación posterior, en contraste con las pacientes HER2-. Por lo tanto, esta distribución diferencial en el sistema nervioso central según el tumor primario podría ser de importancia para la planificación de esquemas de tratamiento en el futuro.

3ª. Casi nueve de cada diez metástasis cerebrales presentan control local en el primer control de neuroimagen. La mediana de supervivencia de los pacientes fue de 7,7 meses, siendo significativamente mayor en aquellos con mejor situación basal en el momento del tratamiento (KPS) así como en aquellos con mayor DS-GPA. Otras variables como el tipo de tumor primario, la edad y la presencia de metástasis en la fosa posterior también podrían influir en la supervivencia, aunque son necesarios más estudios, con un mayor tamaño muestral, para responder a estas preguntas.

4ª. Casi uno de cada tres pacientes desarrolló epilepsia relacionada con metástasis cerebrales. El levetiracetam fue el fármaco anti-epiléptico más prescrito en nuestra muestra de estudio, siendo la representación de los SCBs notablemente inferior entre los tratamientos de primera línea. La depresión fue la comorbilidad neuropsiquiátrica más común y fue ligeramente más frecuente en los hombres, mientras que la ansiedad fue más común en las mujeres. Dada la alta prevalencia de comorbilidad psiquiátrica en esta población, así como el perfil de efectos adversos en la esfera neuropsiquiátrica de algunos de los FAEs más utilizados, deberían considerarse otras alternativas farmacológicas para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

5ª. La elección de la medicación anti-epiléptica en pacientes con epilepsia relacionada con tumores cerebrales representa una decisión compleja determinada por muchos factores. Entre ellos se encuentran las características farmacocinéticas y farmacodinámicas, la tolerabilidad, la eficacia, las características y comorbilidades del paciente, la galénica o la propia experiencia del facultativo. La politerapia racional con sinergias farmacodinámicas

podría ser una opción interesante para considerar en caso de fracaso de la monoterapia. Algunos FAEs como levetiracetam, lacosamida, brivaracetam o perampanel serían opciones preferibles a los FAEs clásicos, dadas sus menores interacciones farmacológicas.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Franchino F, Rudà R, Soffietti R. Mechanisms and Therapy for Cancer Metastasis to the Brain. *Front Oncol.* 2018;8:161.
2. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96(1):45–68.
3. Sánchez-Villalobos JM, Serna-Berna A, Salinas-Ramos J, Escolar-Pérez PP, Andreu-Gálvez M, Martínez-Alonso E, et al. Volumetric Modulated Arc Therapy for Radiosurgery of Brain Metastases: A Single-Center Study. *Appl Sci* 2023, Vol 13, Page 10097. 2023;13(18):10097.
4. Serna-Berna A. Radiocirugía con arco terapia de intensidad modulada: comparaciones dosimétricas y resultados clínicos en el tratamiento de metástasis intracraneales. Vol. 281. 2015.
5. Sánchez-Villalobos JM, Serna-Berna A, Salinas-Ramos J, Escolar-Pérez PP, Martínez-Alonso E, Achel DG, et al. Volumetric modulated arc radiosurgery for brain metastases from breast cancer: A single-center study. *Colomb Med.* 2021;52(3).
6. Sánchez-Villalobos JM, Aledo-Serrano Á, Serna-Berna A, Salinas-Ramos J, Martínez-Alonso E, Pérez-Vicente JA, et al. Antiseizure medication for brain metastasis-related epilepsy: Findings of optimal choice from a retrospective cohort. *Epilepsy Res.* 2021;178:106812.
7. Sánchez-Villalobos JM, Aledo-Serrano Á, Villegas-Martínez I, Shaikh MF, Alcaraz M. Epilepsy treatment in neuro-oncology: A rationale for drug choice in common clinical scenarios. *Front Pharmacol.* 2022;13.
8. Kyeong S, Cha YJ, Ahn SG, Suh SH, Son EJ, Ahn SJ. Subtypes of breast cancer show different spatial distributions of brain metastases. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188542.
9. Matsunaga S, Shuto T, Kawahara N, Suenaga J, Inomori S, Fujino H. Gamma Knife

- surgery for metastatic brain tumors from primary breast cancer: treatment indication based on number of tumors and breast cancer phenotype. *J Neurosurg.* 2010;113(Special\_Supplement):65–72.
10. Abu-Khalaf M, Muralikrishnan S, Hatzis C, Canchi D, Yu JB, Chiang V. Breast cancer patients with brain metastasis undergoing GKRS. *Breast Cancer.* 2019;26(2):147–53.
  11. Maschio M, Zarabla A, Maialetti A, Fabi A, Vidiri A, Villani V, et al. Quality of life, mood and seizure control in patients with brain tumor related epilepsy treated with lacosamide as add-on therapy: A prospective explorative study with a historical control group. *Epilepsy Behav.* 2017;73:83–9.
  12. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(2):106–16.