

Metástasis cerebrales como forma de presentación en el cáncer de pulmón no microcítico

Autora:

Johanna Sacramento Hernández

Tutor: Dr. Claudio Fuentes Sánchez

Grado en Medicina

Servicio de Oncología Radioterápica

HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE LA
CANDELARIA

San Cristóbal de La Laguna

Curso 2019/2020

RESUMEN

Introducción: el cáncer de pulmón es el tipo de neoplasia con mayor mortalidad a nivel mundial. Las metástasis cerebrales han incrementado en incidencia en los últimos años en los pacientes diagnosticados de cáncer, especialmente de pulmón. El objetivo de este trabajo es demostrar que las metástasis cerebrales suponen una forma de presentación típica del cáncer de pulmón no microcítico, sobre todo con histología de adenocarcinoma.

Material y métodos: estudio retrospectivo de 199 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico entre enero de 2014 y julio de 2015. Los datos han sido recogidos a partir de las historias clínicas informatizadas del Registro de Tumores del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

Resultados: de los 199 pacientes, 111 (55,7%) presentaron estadiaje M1 al diagnóstico. La edad media de los pacientes M1 fue de 62,2 años. 36 pacientes (32,7%) tuvieron metástasis múltiples; 27 (25,0%) pulmonares; y 21 (18,9%) cerebrales (13,5% únicas). De los 199 pacientes, 135 (67,8%) presentaron histología de adenocarcinoma y 47 (23,6%) de carcinoma escamoso. A su vez, 18 pacientes (13,3%) con adenocarcinoma presentaron metástasis cerebral (9,6% únicas), mientras que sólo 2 (4,3%) con histología de carcinoma escamoso presentaron metástasis cerebral única. La supervivencia global de los pacientes M1 fue del 40,3% al año. La tasa de supervivencia anual es inferior en pacientes que presentan metástasis múltiples (14,6%) y superior en aquellos con metástasis pulmonar (70,4%). Los pacientes con metástasis cerebrales únicas presentan una supervivencia anual del 50%, mientras que a los 10 meses la supervivencia de los pacientes con metástasis cerebrales y afectación extracraneal es nula.

Conclusiones: el adenocarcinoma metastásico es la forma de presentación más frecuente del cáncer de pulmón, siendo las metástasis múltiples las de peor pronóstico. Las metástasis cerebrales no son infrecuentes y se presentan con mayor frecuencia en el adenocarcinoma. Además, si se presentan con afectación de otros órganos el pronóstico es peor. Por tanto, es importante tenerlas en cuenta a la hora de establecer un tratamiento.

Palabras clave: cáncer de pulmón no microcítico; metástasis; metástasis cerebral; supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: lung cancer is the type of cancer with the highest mortality worldwide. Brain metastases have increased in incidence in recent years in patients diagnosed with cancer, especially lung cancer. This study's main aim is to demonstrate that brain metastases are a typical form of presentation of non-small cell lung cancer, especially with adenocarcinoma histology.

Material and methods: retrospective study of 199 patients diagnosed with non-small cell lung cancer between January 2014 and July 2015. Data has been collected from Hospital Nuestra Señora de Candelaria's cancer registry electronic medical records.

Results: of the 199 patients, 55.7% had M1 staging at diagnosis. The mean age of M1 patients was 62.2 years. 36 (32.7%) had multiple metastases; 27 (25.0%) pulmonary; and 21 (18.9%) brain (13.5% unique). Of the 199 patients, 135 (67.8%) had histology of adenocarcinoma and 47 (23.6%) of squamous carcinoma. In turn, 18 patients (13.3%) with adenocarcinoma presented brain metastases (9.6% unique), while only 2 (4.3%) with squamous carcinoma presented single brain metastases. The overall survival of M1 patients was 40.3% after a year. The annual survival rate is lower in patients with multiple metastases (14.6%) and higher in those with lung metastases (70.4%). Patients with unique brain metastases have an annual survival of 50%, while after 10 months the survival of patients with brain metastases and extracranial involvement is zero.

Conclusions: metastatic adenocarcinoma is the most frequent presentation of lung cancer, and multiple metastases have the worst prognosis. Brain metastases are not uncommon and happen more frequently in adenocarcinoma. In addition, if they appear with involvement of other organs, the prognosis is worse. Therefore, it is important to take them into account when establishing a treatment.

Key words: non-small cell lung cancer; metastasis; brain metastasis; survival.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 DIAGNÓSTICO.....	5
1.1.1 Clasificación histológica.....	5
1.1.2 Estadificación. TNM 8ª edición.....	7
1.2 TRATAMIENTO.....	9
1.2.1 Cirugía.....	9
1.2.2 Radioterapia.....	10
1.2.3 Quimioterapia.....	10
1.2.4 Terapia dirigida.....	11
1.2.5 Inmunoterapia.....	11
1.3 METÁSTASIS CEREBRALES.....	12
1.3.1 Metástasis cerebrales en CP.....	13
2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	14
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	14
4. MATERIAL Y MÉTODOS	14
5. RESULTADOS	15
3.1 METÁSTASIS AL DIAGNÓSTICO.....	16
3.2 METÁSTASIS CEREBRALES.....	19
3.3 CURVAS DE SUPERVIVENCIA.....	20
3.3.1 Metástasis al diagnóstico.....	21
3.3.2 Tipo de metástasis al diagnóstico.....	21
3.3.3 Metástasis cerebral y afectación extracraneal.....	22
6. DISCUSIÓN	22
7. CONCLUSIONES	25
8. ¿QUÉ HE APRENDIDO REALIZANDO EL TFG?	26
9. BIBLIOGRAFÍA	26

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los tumores más incidentes a nivel global (11,6%) y el que mayor mortalidad produce a nivel mundial (18,4% del total de muertes por cáncer). En España, el CP es la principal causa de muerte en hombres y la segunda en mujeres.¹ El tabaco es el responsable del 80-90% de casos de CP² y se diagnostica con mayor frecuencia entre las personas de 65 a 74 años.³

1.1 DIAGNÓSTICO

El CP suele debutar de forma clínica, aunque a veces puede diagnosticarse de manera incidental. El proceso comienza con una historia clínica completa en busca de factores de riesgo (tabaco o exposición a carcinógenos ambientales) y síntomas sugestivos de la enfermedad. El síntoma más importante y frecuente es la tos, seguido de la hemoptisis, la disnea y el dolor torácico. Por otro lado, la invasión local puede producir síntomas como disfonía, disfagia o síndrome de Horner (ptosis palpebral, miosis y ausencia de sudoración). En estadio metastásico aparecerá clínica asociada al órgano afecto (cefalea por metástasis cerebrales, dolor óseo por metástasis óseas...).

Las pruebas de laboratorio y de imagen pueden orientarnos inicialmente, pero para confirmar el diagnóstico de CP es necesaria la realización de una broncoscopia y el estudio histológico de la muestra obtenida. En algunos casos se recurrirán a otras técnicas (PAAF, citología de esputo...)⁴

1.1.1 Clasificación histológica

Existen dos tipos de cáncer de pulmón según su histología: cáncer de pulmón de células no microcíticas (CPCNM) y cáncer de pulmón de células microcíticas (CPCM). Aproximadamente, el 85% de los CP primarios son CPCNM e incluye los siguientes tipos histológicos: escamoso, adenocarcinoma y de células grandes. Cabe destacar que la incidencia del adenocarcinoma está aumentando en los últimos años, sobre todo en la población joven femenina, mientras que en la población masculina está descendiendo. Todo esto se relaciona con la normalización del consumo de tabaco tanto en hombres como en mujeres. Además, el descenso del uso del mismo ha favorecido este incremento, pues el tipo histológico que más se relaciona con el tabaquismo es el carcinoma escamoso⁴. El CPCM representa el 15- 20%, siendo el subtipo histológico de mayor

malignidad⁵. A continuación se muestra la clasificación de tumores pulmonares de la OMS de 2015:

Clasificación de los tumores pulmonares (OMS 2015).
Adenocarcinoma
Adenocarcinoma lepidico Adenocarcinoma acinar Adenocarcinoma papilar Adenocarcinoma micropapilar Adenocarcinoma sólido Adenocarcinoma invasivo mucinoso Adenocarcinoma coloide Adenocarcinoma fetal Adenocarcinoma entérico Adenocarcinoma mínimamente invasivo <ul style="list-style-type: none"> • Mucinoso • No mucinoso Lesiones preinvasivas <ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia adenomatosa atípica • Adenocarcinoma in situ <ul style="list-style-type: none"> - Mucinoso - No mucinoso
Carcinoma de célula escamosa
Carcinoma de célula escamosa queratinizante Carcinoma de célula escamosa no queratinizante Carcinoma de célula escamosa basaloide Lesión preinvasiva <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma de célula escamosa in situ
Tumores neuroendocrinos
Carcinoma de célula pequeña <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma de célula pequeña combinado Carcinoma neuroendocrino de célula grande <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma neuroendocrino de célula grande combinado Tumor carcinoide <ul style="list-style-type: none"> • Tumor carcinoide típico • Tumor carcinoide atípico • Lesión preinvasiva <ul style="list-style-type: none"> - Hiperplasia idiopática difusa de células neuroendocrinas pulmonares
Carcinoma de célula grande
Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma sarcomatoide
Carcinoma pleomórfico Carcinoma de célula fusiforme Carcinoma de célula gigante Carcinosarcoma Blastoma pulmonar
Tumor tipo glándula salival
Carcinoma mucoepidermoide Carcinoma adenoide quístico

Adenoma pleomórfico Carcinoma epitelial-mioepitelial
Adenomas
Adenoma alveolar Adenoma papilar Cistoadenoma mucinoso
Tumores Mesenquimales
Hamartoma Pulmonar Condroma Sarcoma Sinovial Tumores Mioepiteliales Sarcoma Pulmonar Mixoide
Tumores linfocíticos
Linfoma extranodal de la zona marginal asociado a mucosas (MALT) Linfoma B difuso de células grandes Granulomatosis linfomatoide Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar
Tumores de origen ectópico
Tumores de células germinales Timoma intrapulmonar Melanoma Meningioma
Tumores metastásicos

1.1.2 Estadificación. TNM 8ª edición

Al igual que la mayoría de las neoplasias, podemos determinar la extensión y gravedad del CP a través del sistema TNM⁶, que también servirá para elegir el mejor plan de tratamiento.

T: tumor primario
Tx Tumor primario que no puede ser evaluado o se demuestra el tumor por la presencia de células malignas en la citología de esputo o en el lavado broncoalveolar pero no se visualiza en las imágenes, ni en la broncoscopia.
T0 Sin evidencia de tumor primario
Tis Carcinoma in situ
T1 Tumor \leq 3 cm en su diámetro mayor, rodeado por tejido pulmonar o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (no en el bronquio principal). <ul style="list-style-type: none"> - T1a (mi) Adenocarcinoma mínimamente invasivo - T1a Tumor \leq 1 cm en su diámetro mayor - T1b Tumor $>$ 1 cm pero \leq 2 cm en su diámetro mayor - T1c Tumor $>$ 2 cm pero \leq 3 cm en su diámetro mayor
T2 Tumor $>$ 3 cm pero \leq 5 cm o tumor con cualquiera de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> a) Invasión del bronquio principal independientemente de la distancia desde carina pero sin invasión de la misma b) Invade la pleura visceral

<p>c) Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, afectando a parte o a la totalidad del pulmón.</p> <ul style="list-style-type: none"> - T2a Tumor > 3 cm pero \leq 4 cm en su diámetro mayor - T2b Tumor > 4 cm pero \leq 5 cm en su diámetro mayor
<p>T3 Tumor > 5 cm pero \leq 7 cm en su diámetro mayor o asociado a nódulo(s) tumorales separados en el mismo lóbulo que el tumor primario o que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo la pleura parietal y tumores del sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal.</p>
<p>T4 Tumor > 7 cm en su diámetro mayor o asociado a nódulo(s) tumorales separados en un lóbulo ipsilateral diferente al del tumor primario o que invade cualquiera de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina.</p>
N: ganglios linfáticos regionales
<p>Nx No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales</p>
<p>N0 No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales</p>
<p>N1 Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales y ganglios intrapulmonares, incluida la afectación por extensión directa.</p>
<p>N2 Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales</p>
<p>N3 Metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, en los escalenos ipsilaterales o contralaterales o ganglios linfáticos supraclaviculares.</p>
M: metástasis a distancia
<p>M0 No hay metástasis a distancia</p>
<p>M1 Presencia de metástasis a distancia</p> <ul style="list-style-type: none"> - M1a Nódulo(s) tumorales separados en un lóbulo contralateral, tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame maligno pleural o pericárdico. - M1b Metástasis extratorácica única - M1c Múltiples metástasis extratorácicas en uno o más órganos

Agrupación por estadios en la 8ª edición de la TNM			
Estadio	T	N	M
Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a (mi)	N0	M0
IA2	T1a	N0	M0
IA3	T1b T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c T2a T2b T3	N1 N1 N1 N0	M0
IIIA	T1a-c T2a-b T3 T4	N2 N2 N1 N0	M0

	T4	N1	
IIIB	T1a-c T2a-b T3 T4	N3 N3 N2 N2	M0
IIIC	T3 T4	N3	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a/M1b
IVB			M1c

1.2 TRATAMIENTO

Previo a la elección del tratamiento, es importante valorar si el paciente presenta criterios de inoperabilidad. También es importante realizar estudios de resecabilidad y una evaluación ganglionar mediastínica.⁵

En general, el tratamiento de elección en el CPCNM para pacientes con enfermedad en estadio I y estadio II es la resección quirúrgica completa con la posible adición de quimioterapia adyuvante. Es importante la extracción de los ganglios mediastínicos para comprobar que el estadio es correcto. En caso de presentarse en estadio III, existe una gran controversia con respecto al manejo óptimo. Para pacientes seleccionados con enfermedad en estadio IIIA (candidatos a resección quirúrgica), a menudo se usa quimioterapia neoadyuvante o quimiorradioterapia. Para los pacientes con enfermedad en estadio IIIB (no resecable), el enfoque estándar es la quimiorradioterapia. Por último, si el paciente se encuentra en estadio IV sin síntomas locales significativos se optará por la quimioterapia sistémica; en caso de síntomas locales de presentación significativos, la radioterapia paliativa seguida de quimioterapia sistémica es el enfoque de tratamiento preferido. Es importante destacar que en pacientes estadio IV, la introducción temprana de los cuidados paliativos no solo mejora la calidad de vida y reduce la hospitalización inapropiada al final de la vida, sino que también puede mejorar la supervivencia.⁷

1.2.1 Cirugía

Según el caso, es posible llevar a cabo una lobectomía, una resección segmentaria, una resección en cuña o una resección en manguito, cuando se considere apropiado. En un estudio realizado por el Lung Cancer Study Group, se observó que en los pacientes tratados con lobectomía en comparación con escisión limitada existía una reducción de la tasa de recidiva local. Sin embargo, no hubo una diferencia significativa para la

supervivencia global.⁸ Se notificaron resultados similares en una comparación no aleatorizada de segmentectomía anatómica y lobectomía. Se mostró una ventaja en cuanto a supervivencia con la lobectomía en los pacientes con tumores que miden más de 3 cm, pero no para aquellos con tumores que miden menos de 3 cm.⁹

1.2.2 Radioterapia

Se suele emplear en pacientes con tumores potencialmente resecables que tienen contraindicaciones médicas para someterse a cirugía o aquellos con enfermedad inoperable. La radioterapia primaria a menudo se realiza con una dosis de alrededor de 60 Gy dirigidos al plano medio del volumen tumoral identificado, usando un aparato de megavoltaje y fraccionamiento convencional. Un informe de pacientes mayores de 70 años con lesiones resecables de menos de 4 cm, pero con enfermedad inoperable por contraindicaciones médicas o que rechazaron la cirugía, se notificó que la supervivencia a 5 años después de la radioterapia con intención curativa fue comparable a la de un grupo de control histórico de pacientes de edad similar sometidos a cirugía con intención curativa.⁹ Los abordajes actuales para la administración de radiación de haz externo incluyen radioterapia hipofraccionada y la radioterapia corporal estereotáctica. No obstante, no hay muchos datos fiables derivados de ensayos comparativos para determinar qué abordajes producen desenlaces superiores.¹¹

1.2.3 Quimioterapia

Los fármacos quimioterápicos que se emplean en el manejo de esta enfermedad incluyen agentes como el cisplatino, carboplatino, docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina y pemetrexed. Como tratamiento inicial se suele emplear la combinación de dos fármacos (cisplatino/carboplatino más un segundo fármaco). Si falla el tratamiento de primera línea, se optaría por docetaxel o pemetrexed.¹²

Además, es importante tener en cuenta dentro del CPCNM los dos subtipos que van a tener un tratamiento muy diferente: el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma. En el carcinoma escamoso se ha comprobado que cuando se suma al cisplatino el pemetrexed, mejora la supervivencia. Por otra parte, para este subtipo se ha desarrollado el bevacizumab (Avastin), un fármaco que contribuye a la reducción de los vasos sanguíneos del tumor y que junto a la quimioterapia, puede prolongar aún más la vida de los pacientes.¹²

1.2.4 Terapia dirigida

- a) Mutación gen EGFR: Se observa más frecuentemente en pacientes asiáticos, en mujeres y en poco o nada fumadores. La mayoría presentan histología de adenocarcinoma, aunque se ha encontrado en algunos de estirpe escamoso. Se observa aproximadamente en el 10-16% de pacientes caucásicos con CPCNM⁶. Cuando existe este tipo de mutación, se emplean fármacos inhibidores de la tirosín-kinasa, como erlotinib. En dos ensayos controlados aleatorizados con placebo, se indicó que el erlotinib prolonga la supervivencia y el tiempo transcurrido hasta que se presentan síntomas de deterioro en pacientes con CPCNM después de la quimioterapia de primera o segunda línea en comparación con un placebo.^{13,14}
- b) Mutación gen ALK: Suelen ser pacientes más jóvenes, no fumadores, con tipo histológico de adenocarcinoma subtipo acinar o en anillo de sello. Crizotinib es un inhibidor selectivo de pequeña molécula del receptor ALK. Se ha aprobado como tratamiento de primera línea para pacientes con CPCNM avanzado o metastásico. Se consiguen respuestas del 74% frente al 45% con platino y pemetrexed. La supervivencia libre de progresión también aumenta (10,9 frente a 7 meses). También se consigue mejor calidad de vida y control de los síntomas¹⁵.

1.2.5 Inmunoterapia

- a) Fármacos anti PD-1: PD-1 es un correceptor inhibidor expresado en células de respuesta inmune que regula fundamentalmente la actividad de las células T en los tejidos y tumores en el momento de una respuesta inflamatoria. Cuando PD-1 se une a uno de sus ligandos (L1 y L2), inhibe kinasas implicadas en la activación de las células T. El bloqueo de la vía PD-1 mediante pembrolizumab puede aumentar las respuestas inmunes antitumorales, disminuyendo el número y/o la actividad supresora de las células T reguladoras intratumorales.⁶
- b) Fármacos anti CTLR4: CTLA4 es un receptor de membrana que se expresa en células T, donde regula la amplitud de la activación de células T en las etapas iniciales de la respuesta inmune. La expresión de CTL4 está muy regulada en los pacientes con cáncer de pulmón y esto podría ser uno de los mecanismos que el cáncer utiliza para evadir la respuesta inmune.¹⁵ Ipilimumab es un

anticuerpo monoclonal que se une a CTL4 impidiendo que se una a sus ligandos. En la actualidad se están desarrollando varios ensayos en CPCNM en combinación con quimioterapia.

1.3 METÁSTASIS CEREBRALES

Las metástasis cerebrales (MC) han incrementado en incidencia en los últimos años para todos los pacientes diagnosticados de cáncer (10-30% de incidencia en series de autopsias). Esta creciente incidencia probablemente se debe a los avances desarrollados a lo largo de los últimos años en terapia sistémica y una mayor disponibilidad y uso de la RM.¹⁷

El sitio primario más común es el pulmón (50%) seguido de la mama (15-20%), piel (10%) y colon (5%). Además, las MC superan a los tumores cerebrales primarios en una relación 10:1.¹⁷

Ante un paciente con diagnóstico previo de cáncer y clínica neurológica de nueva aparición (dolor de cabeza, trastornos cognitivos, convulsiones focales o trastornos de la marcha...) siempre se debe suponer la existencia de MC, aunque debe realizarse diagnóstico diferencial con abscesos, derrame cerebral... La técnica de imagen de elección será la RM, pues visualiza mejor el SNC y detecta lesiones más pequeñas en comparación con el TC.¹⁸ Además, el estudio de extensión a través de PET-TC deberá iniciarse de inmediato si las MC son el evento de presentación.

En cuanto al manejo de las MC, es importante en los pacientes sintomáticos comenzar un régimen de tratamiento con corticoides (dexametasona o metilprednisolona) pues se ha demostrado que mejoran el edema y los déficits neurológicos en aproximadamente dos tercios de los pacientes.¹⁹ Hoy en día el tratamiento de elección de las MC es la radioterapia total cerebral (RTTC) administrada poco después del diagnóstico. Todavía no hay acuerdo sobre el programa de dosis y fraccionamiento para la RTTC, aunque se suele emplear un total de 30 Gy en 10 fracciones en la gran mayoría de los pacientes.²⁰⁻²⁴ La resección quirúrgica puede proporcionar un alivio inmediato del efecto de masa tumoral. Los resultados de tres ensayos clínicos con pacientes con una sola lesión metastásica cerebral, independientemente del estado de la enfermedad extracraneal, sugieren que la resección quirúrgica debe reservarse para lesiones que causan complicaciones potencialmente mortales o para aquellos pacientes con un buen estado funcional (es decir, KPS \geq 70).²⁵⁻²⁷ Por otro lado, la radiocirugía estereotáxica

proporciona un sustituto o una alternativa a la cirugía convencional, sobre todo en MC individuales cuya ubicación impida la realización de una craneotomía o por contraindicaciones médicas de la misma⁷. En ocasiones es necesario repetir la RTTC tras la inicial, con dosis de 20 Gy en fracciones de 1.8 a 2 Gy, pues se ha demostrado que mejora la clínica neurológica y aumenta la supervivencia.²⁸⁻²⁹ Cabe destacar en cuanto al tratamiento el agente alquilante oral temozolomida, con excelente penetración en el SNC que junto con la RTTC puede disminuir el tamaño de MC voluminosas. Finalmente, es importante no iniciar tratamiento anticonvulsivo profiláctico en pacientes con MC que no han sufrido ninguna convulsión, ya que tienen un impacto negativo en la calidad de vida y la neurocognición.³⁰

1.3.1 Metástasis cerebrales en CP

Las MC siguen siendo un problema importante en pacientes con CPCNM debido a que la frecuencia de presentación en este tipo de pacientes y los factores de riesgo clínicos y moleculares siguen siendo desconocidos. Se detectan en el 10-20% de los pacientes en el momento del diagnóstico y ocurren aproximadamente en el 40% de los mismos durante el curso de la enfermedad. La media de supervivencia en los pacientes no tratados con MC es de 1 a 2 meses. No obstante, con los tratamientos actuales la supervivencia puede prolongarse hasta 6 meses.³²

En un estudio realizado por Saiama N.Waqar y otros³¹, se observó una mayor prevalencia de MC al diagnóstico en aquellos pacientes con estadio IV en la presentación (26%), edad más joven (< 70 años), adenocarcinoma o histología de células grandes, tumor > 3cm, grado > II y ganglios positivos. A su vez, descubrieron que a mayor número de factores de riesgo, mayor prevalencia (0,57% con solo 1 factor hasta 22% en pacientes con los 5).

Asimismo, L. Gerdan y otros³³ consideran un factor pronóstico adicional el número de metástasis extracraneales en pacientes con MC por CPCNM, independientemente del patrón de órganos involucrados. Los pacientes con sólo un órgano extracraneal afecto presentan una supervivencia mayor que aquellos con dos o más órganos dañados.

Además de los factores de riesgo citados, en un estudio realizado por Rachel F. Shenker y otros³⁴ se observa una asociación entre el índice paquetes año (IPA) y la velocidad de metástasis cerebral.

Por otra parte, el CPCNM es una enfermedad molecularmente heterogénea, y los mecanismos moleculares subyacentes al desarrollo de MC no se conocen bien. La mayoría de los estudios han utilizado la expresión génica o los ensayos inmunohistoquímicos para identificar patrones de expresión alterada de un número limitado de genes en tumores pulmonares primarios que se correlacionan con metástasis eventuales.^{35,36} Así pues, hasta que consigamos definir los determinantes moleculares de las MC, es importante disponer de predictores clínicos para un diagnóstico precoz y por ende, una mejor supervivencia.

2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El cáncer de pulmón no microcítico es uno de los tumores más frecuentes, siendo además el tumor que mayor número de muertes causa en el mundo. Esta alta mortalidad es producida principalmente por el diagnóstico tardío, presentándose en un gran porcentaje con metástasis al diagnóstico.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Las metástasis cerebrales suponen una forma de presentación frecuente del CPCNM al diagnóstico, sobre todo en tumores que presentan histología de adenocarcinoma y, por tanto, de mal pronóstico.

Objetivo primario: Determinar si la presentación de metástasis cerebrales al diagnóstico es frecuente y su pronóstico.

Objetivos secundarios:

1. Cuantificar porcentaje de pacientes metastásicos al diagnóstico y su asociación a factores de riesgo conocidos como histología, tamaño tumoral, afectación ganglionar y edad.
2. Determinar supervivencia de pacientes con afectación metastásica al diagnóstico.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio analítico, observacional, transversal, retrospectivo de 199 pacientes diagnosticados de carcinoma de pulmón no microcítico en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria entre enero de 2014 y julio de 2015. Los

pacientes se han obtenido a partir de una base de datos previamente registrada por compañeros de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna (ULL)³⁷.

Los datos han sido extraídos a partir del sistema de gestión Drago-WEB del Servicio Canario de Salud, realizando una revisión sistemática de las historias clínicas, informes de anatomía patológica, pruebas de imagen de los pacientes y datos registrados en el comité de tumores.

Se analizaron las siguientes variables:

- Datos de filiación: número de historia y fecha de nacimiento.
- Datos clínicos: edad al diagnóstico y sexo.
- Datos del tumor: tipo histológico, tamaño tumoral, afectación ganglionar, afectaciones metastásicas en otros órganos, primer síntoma (cefalea, alteración mental, crisis comicial), número de metástasis, Índice de Karnofky.
- Datos del tratamiento: cirugía (sí/no y fecha de realización), radioterapia (sí/no, fecha de realización y adyuvancia) quimioterapia (sí/no, fecha de administración y adyuvancia) e inmunoterapia (sí/no, fecha de inicio, fecha final, dosis total y adyuvancia)
- Datos de seguimiento: respuesta tumoral (remisión completa, parcial, estabilización, progresión) fecha de defunción, fecha de último contacto y supervivencia global.

Se han registrado los datos a través de un formulario de Google de forma anónima que almacena dicha información en una hoja de cálculo. Se utilizó el programa estadístico G-stat versión 2.0.1. La prueba chi-cuadrado se empleó para comparar variables cualitativas. El estudio de supervivencia global se realizó mediante curvas Kaplan-Meier con el test de Log-Rank. Finalmente, se admite la existencia de diferencias significativas cuando el valor de p fue inferior a 0,05.

5. RESULTADOS

En el estudio realizado en 2018-2019, se observó que de los 199 pacientes estudiados con CPCNM, 138 fueron varones (69,3%) y 61 mujeres (30,6%). La edad mínima al diagnóstico fue de 39 años y la edad máxima de 83, siendo la media de 63,1 años y la mediana de 63,0 años. Además, el tipo histológico más frecuente en el CPCNM

fue el adenocarcinoma, presente en 135 pacientes (67,8%) seguido del carcinoma escamoso, presente en 47 pacientes (23,6%). A su vez, 15 pacientes presentaron otro tipo de histología (7,5%) y 2 no estaban especificados (1,0%).

3.1 METÁSTASIS AL DIAGNÓSTICO

De los 199 casos, 111 presentaron metástasis al diagnóstico (M1 55,7 %). De estos, 77 son varones (69,3%) y 34 mujeres (30,6%). La edad mínima de los pacientes M1 es similar a la de los pacientes M0 (39 años), y lo mismo ocurre con la edad máxima (83 años), la media (62,6 años) y la mediana (62,0 años) como puede observarse en la Imagen 1:

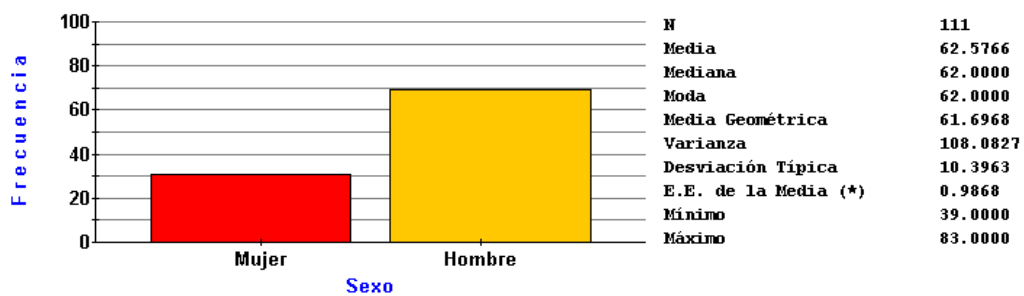


Imagen 1: Gráfica de barras de frecuencia de estadiaje metástasis (M) y Estadísticos para la variable edad al diagnóstico de M1.

De los 135 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma, 78 pacientes (57,7%) presentaron metástasis al diagnóstico; mientras que, de los 47 pacientes con carcinoma escamoso, 23 pacientes (48,9%) tuvieron metástasis al diagnóstico (diferencia no estadísticamente significativa con Chi cuadrado de 0,6).

Por tanto, el tipo histológico más frecuente en los pacientes M1 es el adenocarcinoma, presentándolo 80 de los mismos (72,1%) seguido del carcinoma escamoso, presente en 23 pacientes (20,7%). 7 pacientes con metástasis al diagnóstico presentaron otro tipo de histología (6,3%) y en 1 paciente no se especificaba la histología (0,9%), tal y como se muestra en la Imagen 2:

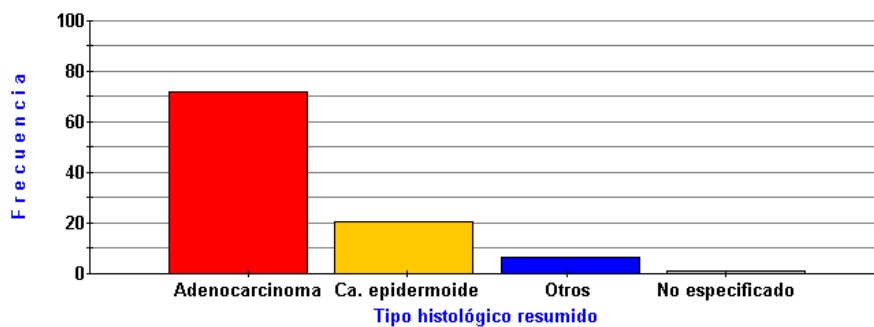


Imagen 2: Gráfica de barras de frecuencia de tipo histológico en pacientes M1

Respecto al tipo de metástasis al diagnóstico, 36 pacientes (32,7 %) presentaron metástasis múltiples, 6 de los cuales incluyeron metástasis cerebrales. 27 pacientes (25%) presentaron metástasis pulmonares, 15 pacientes debutaron con metástasis cerebrales (13,5 %) y 14 pacientes (12,9%) presentaron metástasis óseas. Los 19 pacientes restantes se han englobado en el grupo “otras” (suprarrenal, renal, hepática...). Por tanto, 21 pacientes (18,9%) presentaron metástasis cerebrales al diagnóstico (15 como único lugar metastásico y 6 con otras metástasis), reflejado en la **Imagen 3**:

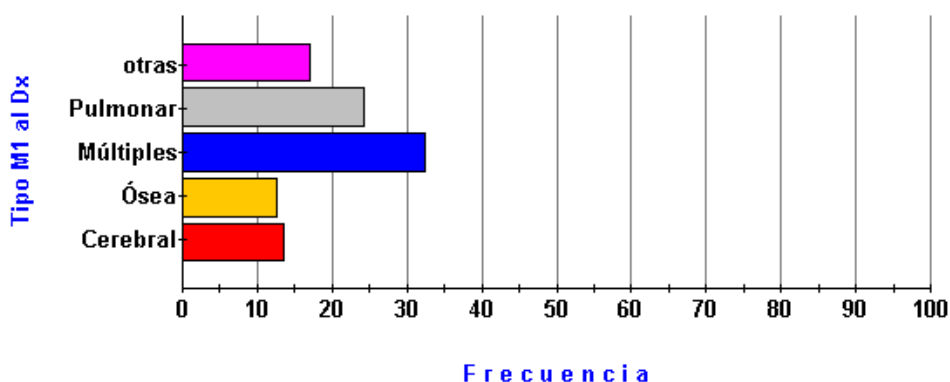


Imagen 3: Gráfica de barras de frecuencia de tipo de metástasis al diagnóstico

La relación entre el tamaño tumoral (T) y la presencia de metástasis al diagnóstico (M1) (**Imagen 4**) es la siguiente: 7 pacientes con T1 (26,9%), 26 pacientes con T2 (49,1%), 22 pacientes con T3 (62,9%) y 52 pacientes con T4 (82,5%). El estadístico de contraste Chi-cuadrado fue de 30,85 (p-valor < 0,0001).

Estadíaje metástasis (M) Estadíaje tumor (T)	M1	M0	Total Fila
T1	7 26,9%	19 73,1%	26 14,36%
T2	26 49,1%	27 50,9%	53 29,3%
T3	22 62,9%	13 37,14%	35 19,34%
T4	52 82,5%	11 17,5%	63 34,8%
Tx	4 100%	0 0%	4 2,2%
Total Columna	111 61,33%	70 38,67%	181 100%

Imagen 4: Tabla de Frecuencias de Estadíaje tumor (T) (filas) por Estadíaje metástasis (M) (columnas)

Del mismo modo, la relación entre el estadiaje nodular (N) y la aparición de metástasis al diagnóstico (M1) (**Imagen 5**) se describe a continuación: 5 pacientes con N0 (14,7%), 5 pacientes con N1 (38,5%), 37 pacientes con N2 (63,8%) y 45 pacientes con N3 (81,8%). El estadístico de contraste Chi-cuadrado fue de 51,43 (p-valor < 0,0001).

Estadiaje metástasis (M) Estadiaje tumor (T)	M1	M0	Total Fila
N0	5 14,7%	29 85,3%	34 18,8%
N1	5 38,4%	8 61,5%	13 7,2%
N2	37 63,7%	21 36,2%	58 32,0%
N3	45 81,8%	10 18,2%	55 30,4%
Nx	19 90,5%	2 9,5%	21 11,6%
Total Columna	111 61,33%	70 38,67%	181 100%

Imagen 5: Tabla de Frecuencias de Estadiaje nódulo (N) (filas) por Estadiaje metástasis (M) (columnas)

No obstante, la relación entre la edad al diagnóstico y M1 (**Imagen 6**) no es estadísticamente significativa, pues el estadístico de contraste Chi-cuadrado fue de 0,30, donde 1 representa a los menores de 50 años, 2 al rango de edad entre 50 y 70 años, y 3 a los pacientes mayores de 70 años.

Estadiaje metástasis (M) Estadiaje tumor (T)	M1	M0	Total Fila
1	12 66,7%	6 33,3%	18 10,0%
2	71 60,2%	47 39,8%	118 65,2%
3	28 62,2%	17 37,8%	45 24,9%
Total Columna	111 61,33%	70 38,67%	181 100%

Imagen 6: Tabla de Frecuencias de Edad al diagnóstico (filas) por Estadiaje metástasis (M) (columnas).

3.2 METÁSTASIS CEREBRALES

En estos pacientes, la distribución por sexos es similar a la de los pacientes M1 (Imagen 7). La edad mínima de presentación es de 38 años y la edad máxima de 71, siendo la media 57,8 años y la mediana 58,5 años.

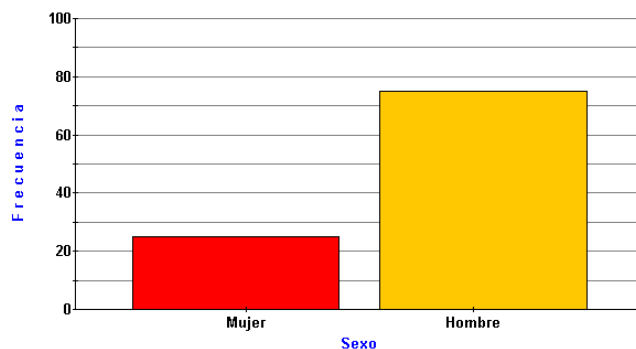


Imagen 7: Distribución por sexos de los pacientes con metástasis cerebrales (25 % vs 75%).

En relación con el tipo histológico (Imagen 8), de los 135 pacientes con CPCNM que presentaron adenocarcinoma, 13 debutaron con metástasis cerebral (9,6%) como único lugar metastásico y 5 pacientes con metástasis múltiples incluidas cerebrales. Por tanto, en total 18 pacientes (13,3%) con adenocarcinoma presentaron metástasis cerebrales al diagnóstico. A su vez, de los 47 con CPCNM que mostraron una histología de carcinoma escamoso, 2 manifestaron metástasis cerebral al diagnóstico (4,3%). El estadístico de contraste Chi-cuadrado fue de 0,14 (no estadísticamente significativo).

Número de Casos: 199

Tipo histológico resumido	Frecuencias
Adenocarcinoma	135
Ca. epidermoide	47
Otros	17
Total	199
Ca. epidermoide	47
Otros	17
Total	199

Número de Casos: 16

Tipo histológico	Frecuencias
Adenocarcinoma	13
escamoso	2
Otros	1
Total	16
escamoso	2
Otros	1
Total	16

Imagen 8: La primera tabla representa el número de pacientes con CPCNM que presentaron adenocarcinoma, carcinoma escamoso y otros tipos histológicos. La segunda tabla muestra el número de pacientes con metástasis cerebrales que presentaron esos mismos tipos histológicos.

Referente a la clínica, cabe destacar que el primer síntoma más frecuente en los pacientes con metástasis cerebral al diagnóstico es la paresia (31,3%), seguida de la cefalea (18,8%) tal y como se representa en la [Imagen 9](#):

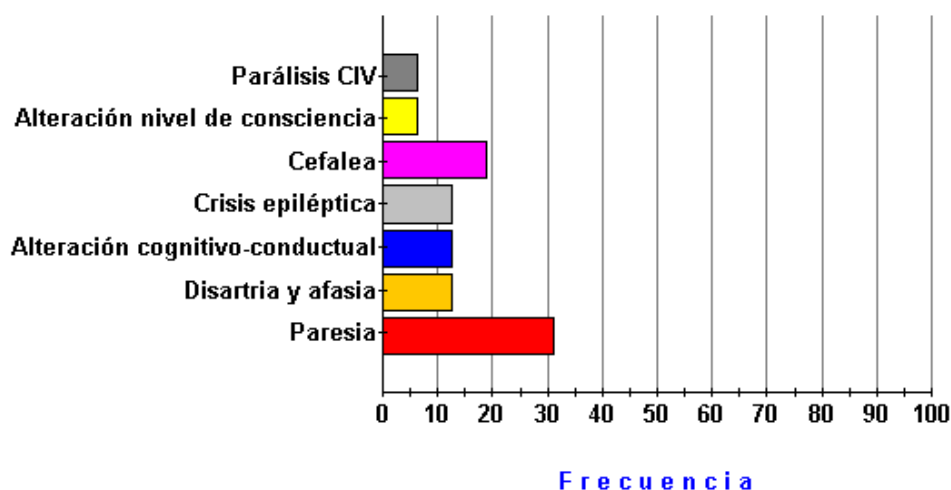


Imagen 9: Gráfica de barras para primer síntoma al diagnóstico

Respecto al tratamiento, de los pacientes con metástasis única sólo un 18,8% fueron sometidos a cirugía, el 93,8% a quimioterapia y el 12,5% a inmunoterapia. De los pacientes con metástasis múltiples incluidas cerebrales, ninguno fue sometido a cirugía ni a inmunoterapia, pero un 33,3% sí recibió quimioterapia. El 100% (tanto únicas como con afectación extracraneal) tuvo tratamiento radioterápico holocraneal.

Además, tras el tratamiento un 41,7% presentaron recidiva, siendo en su mayoría cerebrales ([Imagen 10](#)).

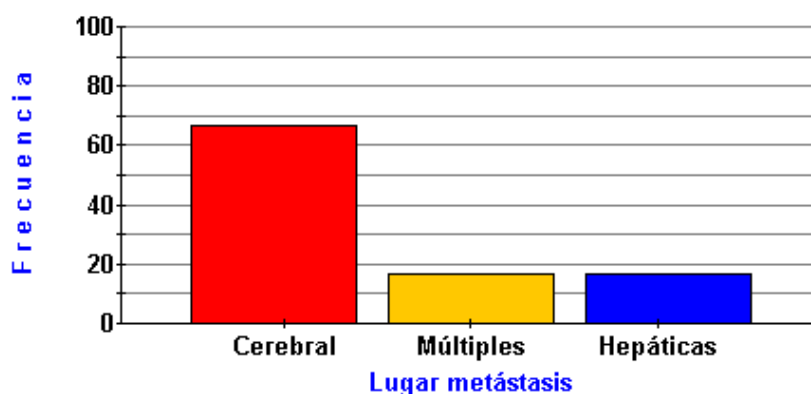


Imagen 10: Gráfica de barras para lugar de metástasis tras recidiva

3.3 CURVAS DE SUPERVIVENCIA

En el estudio de 2018-2019 se observó que, de forma global, la probabilidad de supervivencia de los pacientes con CPCNM fue a los 15 meses de un 43,4%, a los 35 meses un 22,5% y a los 50 meses un 14,2% ([Imagen 11](#)):

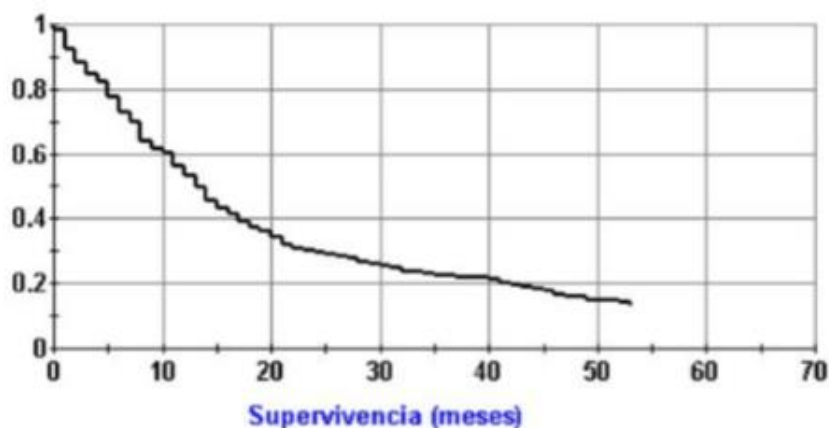


Imagen 11: Análisis de supervivencia (meses) en pacientes con CPCNM

3.3.1 Metástasis al diagnóstico

En la Imagen 12 se observa como la probabilidad de supervivencia de los pacientes sin afectación metastásica (M0) es del 76,1% al año, y del 38,3% a los 3 años. Sin embargo, de los pacientes que presentan metástasis al diagnóstico (M1), sobreviven el 40,3% al año, y un 10,8% a los 3 años. El test empleado para obtener estos datos ha sido el Log-Rank (p -valor < 0.001).

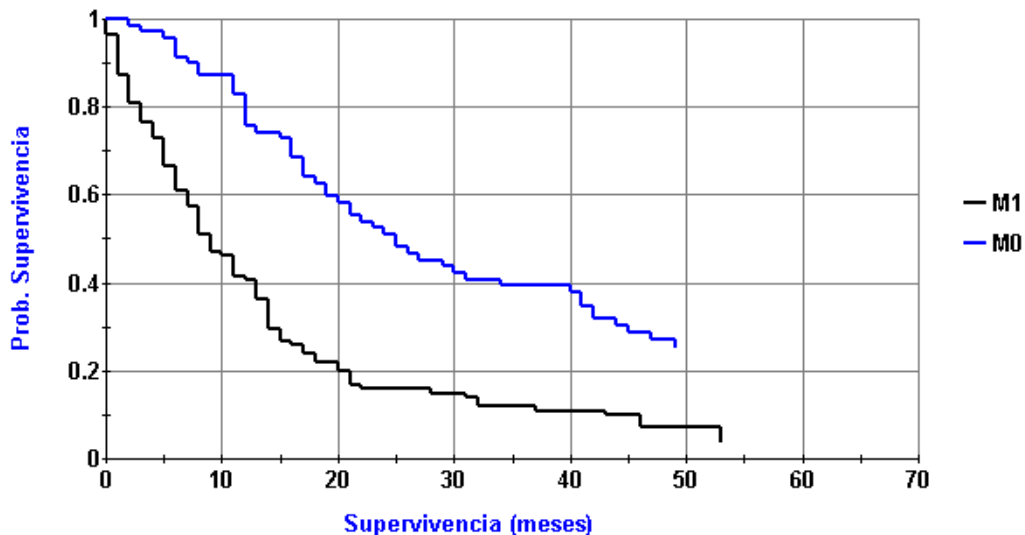


Imagen 12: Análisis de supervivencia (meses) en pacientes con (M1) o sin (M0) afectación metastásica

3.3.2 Tipo de metástasis al diagnóstico

En el análisis de supervivencia en función del tipo de metástasis al diagnóstico representado a continuación (Imagen 13), la tasa de supervivencia al año es inferior en aquellos pacientes que presentan metástasis múltiples al diagnóstico (14,6%) y superior

en aquellos con metástasis pulmonar (70,4%). Sin embargo, para el resto de las categorías (cerebral, ósea y otras), la tasa de supervivencia anual es similar.

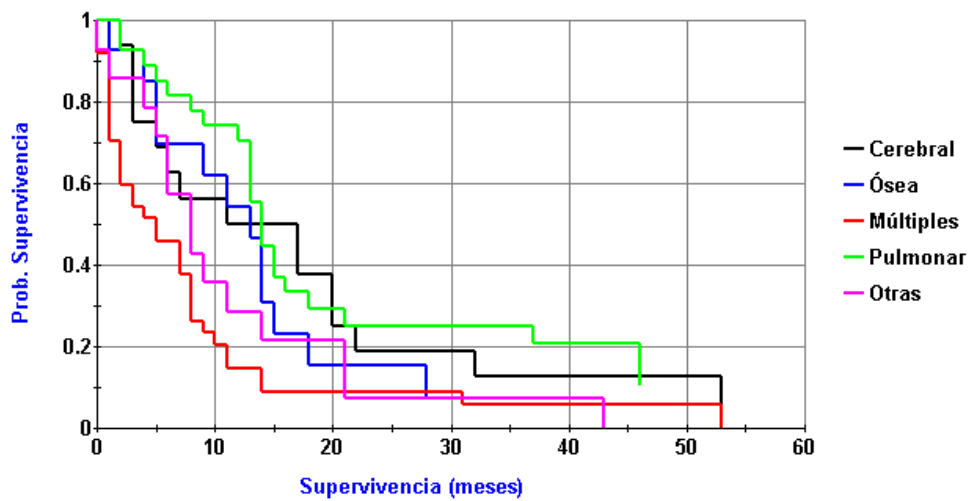


Imagen 13: Supervivencia en meses en función del tipo de metástasis al diagnóstico

3.3.3 Metástasis cerebral y afectación extracraneal

Si se compara la supervivencia de los pacientes que presentaban únicamente metástasis cerebral con aquellos que debutaron con metástasis cerebral y afectación extracraneal (Imagen 14), al año existe un 50% de supervivencia en el primer grupo mientras que en el segundo grupo a los 10 meses es nula:

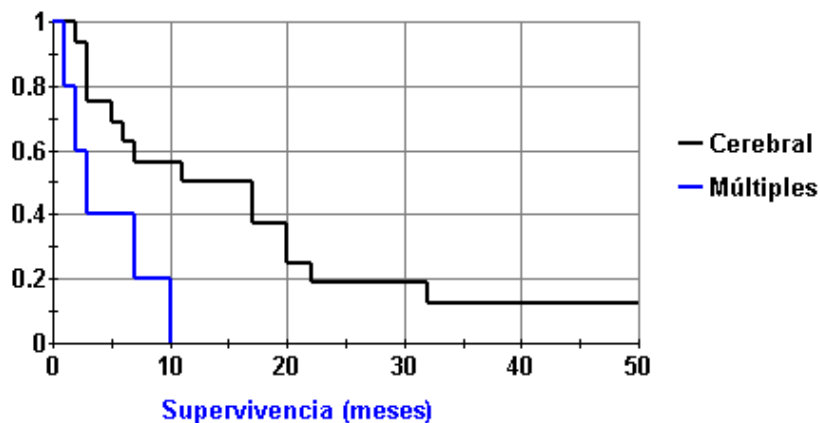


Imagen 14: Análisis de supervivencia (meses) en pacientes con M1 cerebral sin afectación extracraneal y en pacientes con M1 cerebral con afectación extracraneal.

6. DISCUSIÓN

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que el CPCNM presenta una incidencia superior en la población masculina. Este hecho coincide con los resultados

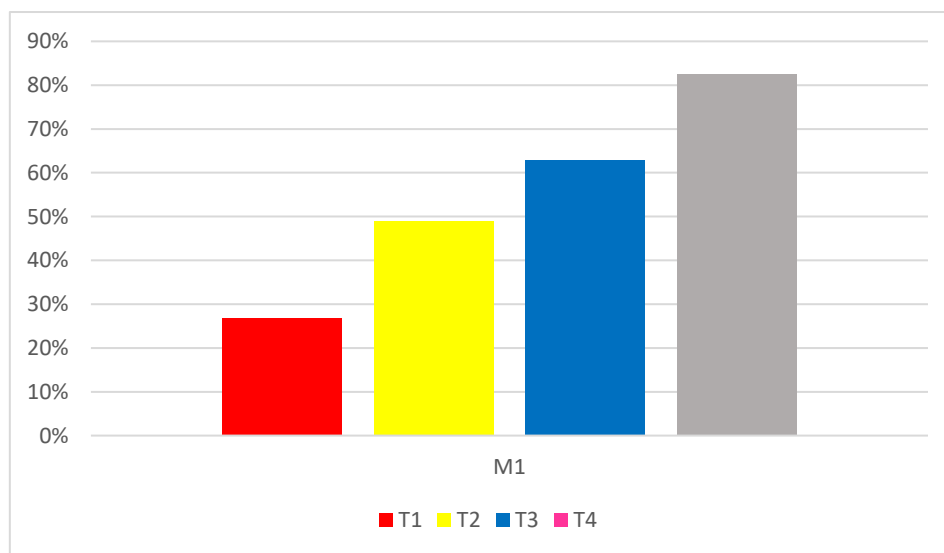
obtenidos con nuestro estudio. Además, la edad de presentación más frecuente coincide con la registrada por otros estudios, entre los 50 y los 70 años.

Los resultados adquiridos en relación con la histología son similares a los de *Lewis DR et al*⁴. El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma (67,8%), seguido del carcinoma escamoso (23,6%). Esta distribución se explica por la disminución actual que se está produciendo del consumo de tabaco de forma progresiva en la población general, ya que el tipo histológico que más se relaciona con el mismo es el carcinoma escamoso.

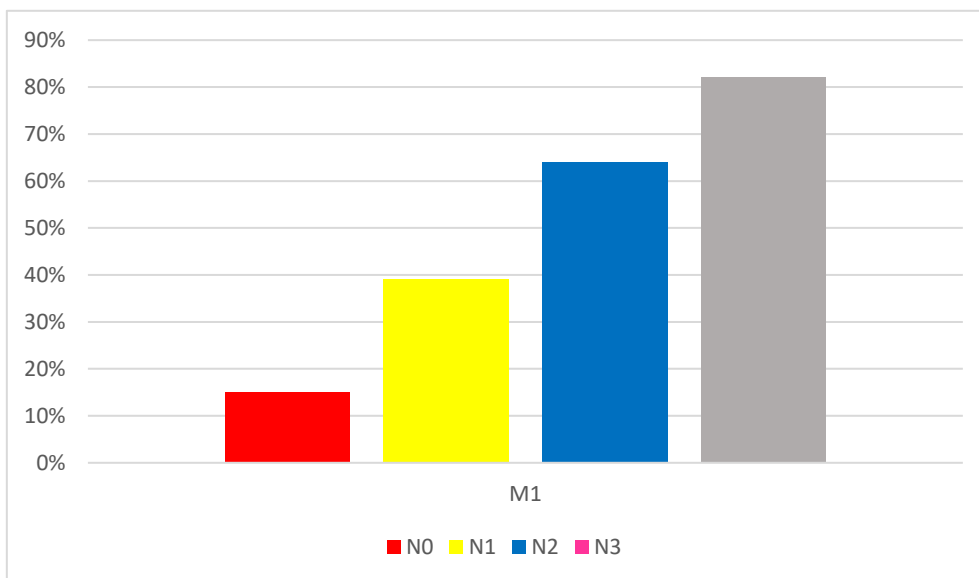
Como ya se había comprobado en el estudio realizado en 2018-2019³⁷, existe un gran número de pacientes que presentan metástasis al diagnóstico (55,7%). A su vez, en nuestro estudio la mayoría de las metástasis fueron múltiples (32,7 %). El segundo tipo de metástasis más frecuente fue la pulmonar (25%), seguido de la cerebral (18,9 %).

Este resultado es incluso superior al obtenido por *Saiama N. Waqar et al.*³¹, donde el porcentaje de metástasis al diagnóstico es de aproximadamente un 40% y el de metástasis cerebrales un 10,4%.

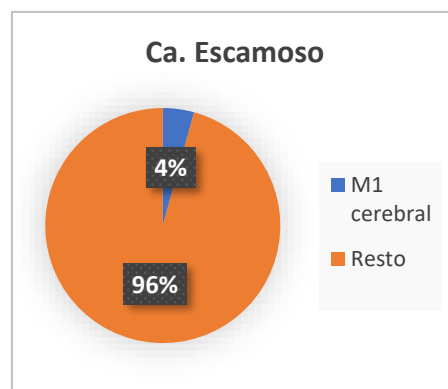
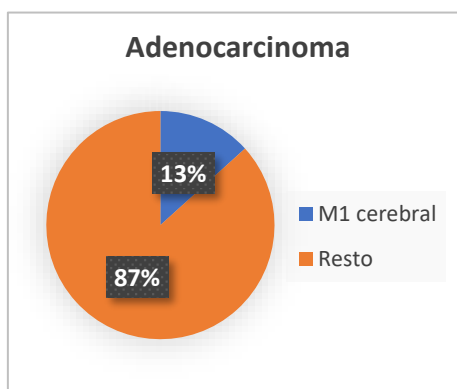
Por otra parte, se ha podido establecer una relación estadísticamente significativa entre el tamaño tumoral y el desarrollo de metástasis. Es decir, a mayor estadiaje tumoral (T), mayor probabilidad de presentación de metástasis al diagnóstico:



De igual manera, existe una relación lineal estadísticamente significativa entre la afectación ganglionar y el desarrollo de metástasis. Dicho de otro modo, a mayor estadiaje nodular (N), mayor riesgo de afectación metastásica al diagnóstico:



Además, 18 pacientes (13,3%) con adenocarcinomas presentaron metástasis cerebrales al diagnóstico. Sin embargo, sólo un 4,3% de los pacientes con patrón histológico tipo escamoso manifestaron metástasis cerebral al diagnóstico. Estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas posiblemente por el tamaño muestral.



Así pues, se confirma lo ya descrito por *Saiama N.Waqar et al.*³¹: el tamaño tumoral, los ganglios positivos y la histología de adenocarcinoma, son factores de riesgo para el desarrollo de metástasis. No obstante, en nuestro estudio no hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de metástasis cerebrales al diagnóstico y la edad. Del mismo modo, como ya se ha comentado, aunque hemos encontrado diferencias en cuanto tipo histológico, estas no son significativas, probablemente por el tamaño de la muestra.

Respecto a la supervivencia anual, se observa una tasa superior en pacientes sin afectación metastásica (M0) en comparación con pacientes con metástasis (76,1% vs

38,3%), siendo los resultados estadísticamente significativos. Asimismo, los datos obtenidos indican que la supervivencia también depende del tipo de metástasis, siendo mayor si es pulmonar (70,4%) y menor si es múltiple (14,6%). No obstante, no se han encontrado diferencias significativas entre las metástasis cerebrales, óseas y otras (suprarrenal, renal, hepática...).

Al igual que *L. Gerdan et al*³³, consideramos que la afectación extracraneal en pacientes con metástasis cerebral es un factor de mal pronóstico, pues aquellos que la presentan tienen un porcentaje de supervivencia nulo a los 10 meses, mientras que quienes sólo presentan afectación cerebral es superior al año. Por tanto, pacientes con metástasis múltiples incluidas cerebrales deberían derivarse a cuidados paliativos y no dar quimioterapia.

Para finalizar, el objetivo principal de nuestro estudio ha sido demostrar que la metástasis cerebral es una forma de presentación del CPCNM frecuente, casi 20% (únicas o asociadas a otras metástasis). Como ya se ha comentado, existe un gran porcentaje de pacientes que han debutado en un estadiaje M1 (55,7%). Además, las metástasis cerebrales están presentes al diagnóstico en el 18,9% de los pacientes, sólo superada por la pulmonar y las múltiples.

7. CONCLUSIONES

- 7.1 Las metástasis cerebrales al diagnóstico son frecuentes (18,9%), siendo el 13,5% como afectación única.
- 7.2 Las metástasis cerebrales son más frecuentes en adenocarcinomas que en tumores escamosos
- 7.3 La presentación con metástasis al diagnóstico (55,7%) es la forma más frecuente de presentación.
- 7.4 Existe una asociación estadísticamente significativa entre estadio T y N al diagnóstico y metástasis.
- 7.5 La afectación metastásica múltiple es la presentación con peor pronóstico, siendo la afectación metastásica pulmonar la de mejor pronóstico.
- 7.6 En los pacientes con metástasis cerebrales múltiples, incluidas metástasis cerebrales, debería plantearse los cuidados paliativos como primera medida terapéutica.

8. ¿QUÉ HE APRENDIDO REALIZANDO EL TFG?

1. A realizar una búsqueda de información de calidad a partir de bases de datos científicas, así como su análisis para poder plantear objetivos e hipótesis.
2. A diseñar un estudio transversal y las variables que se deben tener en cuenta.
3. A manejar un programa estadístico e interpretar los resultados obtenidos.
4. A valorar la importancia del cáncer de pulmón en nuestro medio. Se trata de una enfermedad con una elevada mortalidad y de mal pronóstico, debido principalmente a la ausencia de un método diagnóstico eficaz y precoz. Dada su prevalencia, se deberían realizar más investigaciones en relación con este hecho, para conseguir en un futuro que su forma de presentación más frecuente no sea la metástasis múltiple.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Seom.org. (2019). [online] Available at: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf> [Accessed 6 Oct. 2019].
2. Aecc.es. (2019). Pronóstico del cáncer de pulmón: Esperanza de vida y mortalidad. [online] Available at: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pulmon/evolucion-cancer-pulmon> [Accessed 6 Oct. 2019].
3. SEER. (2019). Cancer of the Lung and Bronchus - Cancer Stat Facts. [online] Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> [Accessed 6 Oct. 2019].
4. Lewis D, Check D, Caporaso N. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer*. 2014;120(18):2883-2892
5. Seom.org. (2019). [online] Available at: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/colectivos/grupocooperativo/2006/oncosur/guia_clinica_oncosur_cancerpulmon.pdf [Accessed 6 Oct. 2019].
6. Revistadepatologiaspiratoria.org. (2019). [online] Available at: https://www.revistadepatologiaspiratoria.org/descargas/pr_20-2_47-59.pdf [Accessed 6 Oct. 2019].
7. Perez, C., Pine, J., Standen, M. and Amdur, R. (2004). Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins.
8. Ginsberg, R. and Rubinstein, L. (1995). Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*, 60(3), pp.615-623.
9. Warren WH, Faber LP: Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. Five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107 (4): 1087-93; discussion 1093-4, 1994.

10. Noordijk EM, vd Poest Clement E, Hermans J, et al.: Radiotherapy as an alternative to surgery in elderly patients with resectable lung cancer. *Radiother Oncol* 13 (2): 83-9, 1988.
11. Lanni TB, Grills IS, Kestin LL, et al.: Stereotactic radiotherapy reduces treatment cost while improving overall survival and local control over standard fractionated radiation therapy for medically inoperable non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 34 (5): 494-8, 2011.
12. Seom.org. (2019). Cáncer de pulmón - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019. [online] Available at: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon?start=8> [Accessed 6 Oct. 2019].
13. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al.: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353 (2): 123-32, 2005. [PUBMED Abstract]
14. Bezzak A, Tu D, Seymour L, et al.: Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 24 (24): 3831-7, 2006. [PUBMED Abstract]
15. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371: 2167-77.
16. Seetharamu N, Budman DR, Sullivan KM. Immune checkpoint inhibitors in lung cancer: past, present and future. *Future Oncol*. 2016; 12: 1151-63
17. Wen PY, McLaren Black P, Loeffler JS. Treatment of metastatic cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2655–2670.
18. Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, et al. Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:293–30
19. Ruderman NB, Hall TC. Use of glucocorticoids in the palliative treatment of metastatic brain tumors. *Cancer* 1965;18:298–306.
20. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6(1):1–9.
21. 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.
22. Haie-Meder C, Pellae-Cosset B, Laplanche A, et al. Results of a randomized clinical trial comparing two radiation schedules in the palliative treatment of brain metastases. *Radiother Oncol* 1993;26:111–116.
23. Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:571–574.
24. Priestman TJ, Dunn J, Brada M, et al. Final results of the Royal College of Radiologists' trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8:308–315.

25. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996;78:1470–1476.
26. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, 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;29:711–717.
27. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494–500
28. Wong WW, Schild SE, Sawyer TE, et al. Analysis of outcome in patients reirradiated for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:585–590.
29. Son CH, Jimenez R, Niemierko A, et al. Outcomes after whole brain re-irradiation in patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2): e167–e17
30. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54:1886–1893
31. Waqar S, Samson P, Robinson C, Bradley J, Devarakonda S, Du L et al. Non–small-cell Lung Cancer With Brain Metastasis at Presentation. *Clinical Lung Cancer*. 2018;19(4):e373-e379.
32. Buttiglieri C, Bertaglia V, Novello S. Anti-angiogenetic therapies for central nervous system metastases from non-small cell lung cancer. *Translational Lung Cancer Research*. 2016;5(6):610-627.
33. Gerdan L, Segedin B, Nagy V, Khoa MT, Trang NT, Schild SE, et al. Brain metastasis from non-small cell lung cancer (NSCLC): prognostic importance of the number of involved extracranial organs. *StrahlentherOnkol*. 2014 Jan;190(1):64–7.
34. Shenker RF, McTyre ER, Ruiz J, Weaver KE, Cramer C, Alphonse-Sullivan NK, et al. The Effects of smoking status and smoking history on patients with brain metastases from lung cancer. *Cancer Med*. 2017 May;6(5):944–52.
35. Grinberg-Rashi H, et al. The expression of three genes in primary non-small cell lung cancer is associated with metastatic spread to the brain. *Clin Cancer Res*. 2009; 15:1755–1761. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2124. [PubMed: 19190132]
36. Bubb RS, et al. Association of Ki-67, p53, and bcl-2 expression of the primary non-small-cell lung cancer lesion with brain metastatic lesion. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002; 53:1216–1224.
37. Claudio Fuentes Sánchez, Efrén Bolaños Cabrera, Beatriz Cabrera Tejera, Marcia Capucho Rosa. Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico: inmunoterapia como nueva arma terapéutica. Mayo 2019.