



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**I MÁSTER SEOR-CRIS CONTRA EL CÁNCER.**

**MÁSTER EN INVESTIGACIÓN EN  
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA**

**Título:** Respuesta local de metástasis cerebrales por Carcinoma pulmonar no microcítico EGFR mutado al tratamiento con Osimertinib: ¿debemos retrasar la irradiación cerebral?

**Autores:** Alonso La Rosa, MD<sup>1</sup>; Sandra Canos, MD<sup>1</sup>; Edwin M Quispe, MD<sup>2</sup>; Marissa Chust, MD<sup>1</sup>

**Afiliaciones:**

<sup>1</sup>Departamento de Oncología Radioterápica, Instituto Valenciano de Oncología. Valencia, España.

<sup>2</sup>Departamento de Oncología Radioterápica, Instituto Valenciano de Oncología. Valencia, España.

**Correo electrónico del contacto:**

Alonso La Rosa: [alonso.larosa@gmail.com](mailto:alonso.larosa@gmail.com)

**Conflicto de intereses:**

Los autores no tienen conflictos de intereses por declarar

## Resumen

**Introducción:** Las metástasis cerebrales son los tumores más frecuentes en el sistema nervioso central en adultos y el pulmón, más concretamente el carcinoma de células no pequeñas (CPCNP) constituyen el tumor primario más frecuente. Se ha visto que existe una predilección por hacia el sistema nervioso central del CPCNP. Tradicionalmente, esta patología se ha catalogado como terminal y su manejo ha incluido radioterapia, ya sea de tipo holocraneal o estereotáctica (radiocirugía o estereotáctica fraccionada) de acuerdo con distintos parámetros y a la intención de esta y en estudios previos se ha visto una respuesta al tratamiento con osimertinib, un inhibidor de la tirosin-kinasa de segunda generación, el cual se ha comprobado una penetración de la barrera hematoencefálica a diferencia de sus antecesores. **Materiales y métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico de pacientes con carcinoma pulmonar EGFR mutado con metástasis cerebrales, a los cuales se les administró osimertinib como tratamiento inicial. **Resultados:** Se incluyeron 18 pacientes, de los cuales la mayoría eran mujeres (83.3%) con el diagnóstico de metástasis cerebrales, con una media de seguimiento de 16.8 meses (rango: 2-36 meses). Todos los pacientes fueron de estadio avanzando de inicio y el diagnóstico de las metástasis cerebrales fueron sincrónicas con el diagnóstico inicial. Como respuesta inicial al tratamiento; 13 pacientes presentaron una respuesta completa (72.2%), 3 pacientes una respuesta parcial (16.7%) y 1 paciente progreso (5.4%). Cinco pacientes presentaron progresión a nivel central (27.8%) y de ellos, cuatro pacientes fueron rescatados con radioterapia local. La supervivencia libre de progresión fue de 23.8 meses y la supervivencia libre de radioterapia de rescate fue de 24.2 meses. Un total de tres pacientes fallecieron, con una supervivencia global de 27.7 meses. Cuatro pacientes presentaron cuadros de toxicidad leves relacionadas con el tratamiento con osimertinib (dermatitis y diarrea), en ningún caso fue causa de suspensión del tratamiento. **Conclusión:** En pacientes diagnosticados con carcinoma no microcítico pulmonar, con mutación de EGFR y metástasis cerebrales, el uso de osimertinib de inicio, con muy buena tolerancia, puede potencialmente retrasar el uso de la radioterapia a nivel cerebral y los posibles efectos adversos de la misma. Estudios prospectivos son necesarios para poder comprobar estos resultados.

**Palabras clave:** osimertinib, EGFR, metástasis cerebrales, radioterapia

## 1. Introducción

El cáncer pulmonar es una de las principales causas de mortalidad por cáncer en todo el mundo. El carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) es el tipo histológico más común de cáncer pulmonar, y se caracteriza por una alta tasa de mutaciones en, siendo la del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), una de las más frecuentes. con una mayor prevalencia en pacientes de origen asiático y femenino, y relacionada con un mejor pronóstico y una mayor sensibilidad a los inhibidores de la tirosina quinasa de EGFR.

Las metástasis cerebrales, desarrolladas en uno de cada cinco pacientes oncológicos, se consideran una complicación terminal en pacientes oncológicos, con una supervivencia media de 6 meses. (1) El cáncer pulmonar es la causa más común de metástasis cerebrales, seguidos por melanoma, riñón, mama y colorrecto. (2) Dentro de las histologías pulmonares, el carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) es la más común, con un 30% de desarrollo al diagnóstico en pacientes estadio IV y 45% en el curso de la enfermedad. (3) El desarrollo tecnológico ha derivado en un aumento en el diagnóstico de metástasis cerebrales, incluyendo nuevas técnicas de imagen, mucho más precisas, así como tratamientos sistémicos efectivos, con lo que se ha logrado aumentar la expectativa de vida en los pacientes, haciendo esta situación (progresión cerebral), algo frecuente. (4, 5)

El tratamiento de las metástasis cerebrales ha evolucionado en los últimos tiempos, logrando respuestas intracraneales prometedoras con tratamientos de radiocirugías estereotácticas, terapias dirigidas e inmunoterapia. A pesar de esto, hay factores que limitantes, tales como; la naturaleza restrictiva de la barrera hematoencefálica (BHE), la naturaleza celular única, el microambiente tumoral y las características metabólicas de los tumores del SNC; variantes que

deben ser estudiadas para entender la naturaleza de cada tumor y sus características en cuanto a colonización, crecimiento y resistencia terapéutica de esta condición. (6)

En pacientes con diagnóstico de CPNM y mutaciones como EGFR, ALK, ROS1, BRAF y KRAS, presentan mayor incidencia de metástasis cerebrales, sobrepasando en 30-40% la base y con una incidencia a lo largo de la enfermedad de 60-70%. (7, 8)

Un paradigma sobre el tratamiento de metástasis cerebrales en estos pacientes está emergiendo. Las últimas guías clínicas coinciden en que para pacientes CPNM con lesiones a nivel nervioso central asintomáticas, deben recibir un tratamiento dirigido sistémico si presenta alguna mutación. (9, 10) Una limitante importante para definir el tratamiento inicial ideal para estos pacientes es que aquellos con lesiones cerebrales no tratadas han sido frecuentemente excluidos de los ensayos clínicos de tratamientos sistémicos.

La evidencia disponible para establecer la actividad de los inhibidores de la tirosin-kinasa (TKI, por sus siglas en inglés), han sido extrapoladas ensayos clínicos que, por su diseño, no nos ofrecen una información robusta sobre el tema mencionado. (11, 12) Los TKI de primera generación (erlotinib, gefitinib e icotinib), se relacionan a recaídas a nivel del SNC por su baja penetrancia a través de la barrera hematoencefálica (BHE); 1-5% de la concentración en suero. Por otro lado, la evidencia de los TKI de segunda generación (dacomitinib), es limitada, aunque sugiere una mayor concentración que sus antecesores. (12, 13) Los TKI de tercera generación, (osimertinib, almenertinib y lazertinib) tienen una mayor actividad a nivel del SNC, pues tienen una mayor penetración sobre la BHE. El osimertinib alcanza mayores concentraciones intracraneales y se ha demostrado que tiene una actividad intracraneal significativa contra las metástasis cerebrales a la dosis estándar de 80 mg dos veces al día, e incluso contra la carcinomatosis leptomeningea con 80 a 160 mg al día (14, 15) (**Tabla 1**). Con estos antecedentes

y su asociación con una y es por eso por lo que se plantea como tratamiento inicial para pacientes con metástasis cerebrales CPNM con EGFR-mutado (excepto aquellos con sintomatología severa). Para aquellos que no cumplen criterios para cirugía, un ensayo supervisado de un inhibidor de EGFR en lugar de RT inmediata es un enfoque utilizado, incluso sin un nivel de evidencia que lo soporte, y con datos retrospectivos que indican que aplazar la RT puede estar asociado con peores resultados en comparación con la RT temprana (con TKI's de primera y segunda generación) (16)

En el análisis de subgrupos del ensayo FLAURA que incluyó a 116 pacientes sin tratamiento previo con CPNM avanzado EGFR mutado y metástasis cerebrales, la SLP fue más prolongada para los pacientes que recibieron osimertinib en comparación con los que recibieron gefitinib o erlotinib (15,2 versus 9,6 meses; HR 0,47, 95 % IC 0,30-0,74). En informes posteriores, la mediana de SLP entre pacientes con lesiones medibles y/o no medibles del SNC no se alcanzó con osimertinib y fue de 13,9 meses con EGFR TKI estándar (HR 0,48, IC del 95 % 0,26-0,86). Además, independientemente de la enfermedad del SNC basal, la tasa de progresión del SNC en la población general del estudio de 556 pacientes también fue menor con osimertinib (6 frente al 15 por ciento). Entre los pacientes con metástasis cerebrales evaluables para la respuesta con FLAURA, la tasa de respuesta intracraneal fue del 91 % con osimertinib, en comparación con el 68 % en los receptores de un TKI de EGFR de primera generación. (17)

El objetivo de este estudio es analizar el uso de osimertinib como tratamiento inicial para CPNM con metástasis cerebrales, en función de la supervivencia libre de progresión locoregional a nivel nervioso central.

## 2. Materiales y Métodos:

### *Diseño del estudio*

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico EGFR mutado y metástasis cerebrales que fueron tratados con Osimertinib, como primera línea, en nuestro centro entre enero de 2015 y mayo 2022.

### *Selección de los pacientes*

Se incluyeron en el estudio a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de carcinoma pulmonar no microcítico con mutación de EGFR y metástasis cerebrales tratados con Osimertinib, que previo al tratamiento no presentaron síntomas neurológicos o síntomas leves. Se excluyeron los pacientes con otras enfermedades malignas concomitantes y aquellos que no recibieron tratamiento con Osimertinib o los cuales recibieron irradiación cerebral previa.

### *Características de los pacientes*

Se registraron las siguientes características de los pacientes: edad, género, estadio TNM del cáncer pulmonar, estado de EGFR, número de las metástasis cerebrales, y otros tratamientos recibidos.

### *Tratamiento*

Todos los pacientes recibieron Osimertinib en dosis de 80 mg una vez al día. Se realizó irradiación cerebral posterior al inicio del tratamiento sistémico a la progresión al momento de la progresión intracraneal en algunos pacientes en función de las características de las lesiones cerebrales y la progresión de la enfermedad.

### *Evaluación de la respuesta*

La respuesta a los tratamientos se evaluó mediante seguimiento clínico y radiológico. Se evaluaron los cambios en el tamaño y número de las lesiones cerebrales, la progresión de la enfermedad, la duración de la respuesta, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

### *Análisis estadístico*

Se utilizó análisis descriptivo para resumir las características de los pacientes y se realizó un análisis de supervivencia Kaplan-Meier para estimar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. Se utilizó el software estadístico SPSS versión 26.0 para realizar los análisis estadísticos.

### *Consideraciones éticas*

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes para el uso de sus datos en la investigación.

## **3. Resultados**

### *Características de los pacientes y lesiones*

Se incluyeron en el estudio un total de 18 pacientes, de los cuales 15 (83.3%) eran mujeres y 3 (16.6%) hombres. La edad media al diagnóstico fue de 64.5 años (rango: 45-80). Todos los pacientes con un diagnóstico de inicio en estadio IV de cáncer pulmonar, presentando enfermedad intracraneal (metástasis cerebrales) sincrónicas al diagnóstico la enfermedad primaria en la



totalidad de los pacientes (100%). Además, en 16 casos se contabilizaron metástasis extracerebrales en una localización y en 2 pacientes, dos localizaciones. Dentro de las localizaciones más frecuentes, fueron las metástasis óseas (10 pacientes) y hepáticas (3 pacientes). Dos pacientes no presentaron metástasis extracraneales. La mutación de EGFR (tumor primario) más común fue la mutación de Exón 19 (8 pacientes), seguida por la mutación de Exón 21 (10 pacientes).

Cuatro pacientes (22.2%) presentaron metástasis cerebral única; seis (33.3%) presentaron de 2 a 5 lesiones; cuatro (22.2%) entre 6 y 10; uno (5.6%) entre más de 10 a 20 lesiones, un paciente (5.6%) de 20 a más lesiones contables y finalmente dos (11.1%) pacientes presentaron lesiones incontables. Sobre las características de estas, encontramos que seis pacientes (33.3%) presentaron leptomeníngeas, dos de ellos (11.1%) cortico-subcorticales, y diez pacientes (55.6%) mixtas. El 50% de los pacientes (9 pacientes), no presentaban clínica neurológica al diagnóstico inicial y el resto (9 pacientes, 50%) solo síntomas leves.

El seguimiento medio y mediano de los pacientes fue de 10.7 y 15 meses (rango de 2 a 31 meses), respectivamente.

### *Tratamiento inicial*

Todos los pacientes recibieron tratamiento con Osimertinib al debut de las metástasis cerebrales, recibéndolo como tratamiento único en 16 pacientes (88.9%) y con tratamiento local adicional en un paciente (5.6%), el cual recibió radiocirugía sobre las lesiones cerebrales (3 lesiones cerebrales en este paciente).

### *Respuesta local de metástasis cerebrales*

La tasa de respuesta global (CR+PR) de las metástasis cerebrales fue del 94.4% (17 de 18 pacientes), presentando una respuesta completa en 13 pacientes (72.2%) y cuatro de ellos presentaron una respuesta parcial (22.2%). El paciente restante (5.4%) presentó progresión de la enfermedad desde un inicio. De los cuatro pacientes que recibieron tratamiento con osimertinib y radioterapia asociada, uno presentó progresión temprana de la enfermedad (recibió tratamiento con radioterapia holocraneal con posterior estabilidad de la enfermedad por 19 meses), dos una respuesta parcial al tratamiento y uno respuesta completa.

#### *Supervivencia libre de progresión cerebral*

De los pacientes tratados solo con osimertinib, cinco de los pacientes (27.8%) progresaron a nivel nervioso central al tratamiento, de los cuales todos recibieron osimertinib sin la adición de radioterapia en un inicio. El patrón de progresión presentado fue de 2 pacientes con lesiones nuevas (ambos con una respuesta completa inicial) y 2 pacientes presentaron progresión de las iniciales y nuevas lesiones (uno de ellos presentó una respuesta parcial inicial con el osimertinib y el otro paciente nunca obtuvo una respuesta con el tratamiento [progresión inicial]). La media de supervivencia libre de progresión cerebral fue de 23.8 meses (intervalo de confianza del 95%: 17.1-30.4). Cuatro de estos pacientes fueron rescatados con radioterapia (dos con radiocirugías y dos con radioterapia holocraneal). Un paciente recibió tratamiento sintomático paliativo, dado su mal estado general.

#### *Supervivencia libre de radioterapia de rescate*

La media de supervivencia libre de rescate con radioterapia fue de 24.2 meses (intervalo de confianza 95%; 18.9-29.4)

### *Supervivencia global*

Tres de los pacientes fallecieron, de los cuales el 100% presentaron progresión cerebral al osimertinib. En dos de estos pacientes (11.2%) se consideró como causa de éxitus la progresión cerebral. La mediana de la supervivencia global fue de 27.7 meses (intervalo de confianza del 95%: 20,78-34.6).

De los pacientes rescatados con radioterapia (cuatro), dos de ellos fallecieron, los dos recibieron radioterapia temprana tras la progresión al osimertinib, alcanzando supervivencia de 23 y 21 meses post-rescate, respectivamente.

### *Tolerancia y toxicidad*

Ninguno de los pacientes precisó el retiro de la medicación por toxicidad. Sin embargo, 4 pacientes presentaron toxicidad al tratamiento (todos recibieron sólo osimertinib) de los cuales los cuatro presentaron toxicidad dérmica grado 2 y a dos de ellos se presentaron toxicidad digestiva (diarrea grado 2) asociada.

#### 4. Discusión

La importancia de la radioterapia en enfermedad metastásica cerebral con tratamiento dirigido, con radiocirugía, está bien establecido mediante alto nivel de evidencia para enfermedad limitada, incluso hasta 15 lesiones cerebrales, tanto para el control local de enfermedad como para una estabilidad en la función neurocognitiva, comparada con el manejo holocraneal. (18, 19) Incluso, siendo el número de lesiones es un factor importante para tener en cuenta, estudios dosimétricos avalan la posibilidad teórica de tratar hasta un número tan alto como 177 lesiones con plataformas dedicadas (Gamma Knife) a la radiocirugía. (20) Hay que tener en cuenta también, que la evolución tecnológica nos brinda la posibilidad cada vez más precisos a la hora del diagnóstico, como por ejemplo con la disponibilidad de nuevas secuencias de resonancia disponibles, con una mayor sensibilidad para la detección, de incluso, lesiones milimétricas. (21) Una limitación también para el tratamiento dirigido (RC/RTEF) de las metástasis cerebrales, es el efecto del tiempo en cuanto a la planificación e inicio de tratamiento, factores a tomar en cuenta para ser lo más preciso, ya que variaciones tanto del tamaño como distribución de las lesiones cerebrales significativas se al identificado hasta en incluso 72 horas de diferencia. (22) Al igual, nuevas plataformas de radiocirugía, como la RT guiada con RMN, que ya han sido probadas en otras patologías intracraneales. (23) En nuestro caso, vemos que de los pacientes que presentaron progresión cerebral, la totalidad de los pacientes presentaron más de una lesión al inicio de la enfermedad, dos pacientes presentaron 2 lesiones, uno 5 lesiones y el ultimo 4 lesiones. También a tener en consideración que solo uno de ellos presento.

En el ensayo clínico fase 3, AURA3, se reportó una eficacia clínica en el sistema nervioso central (SNC) del osimertinib en el contexto de segunda línea de tratamiento, donde se evaluó el subgrupo de pacientes con buen performance estatus y con metástasis cerebrales asintomáticas. En

ese caso, el osimertinib presentó una supervivencia libre de enfermedad de 11.7 meses, en comparación con los 5.6 meses encontrados en el grupo de quimioterapia e (HR: 0.32; 95% CI: 0.15–0.69; P = 0.004). (24) Al buscar la eficacia en el SNC en el contexto del tratamiento como primera línea, en el ensayo clínico fase 3, FLAURA, se observó una menor incidencia de metástasis cerebrales en los pacientes tratados con osimertinib versus el brazo control (12% versus 30%). (25) En nuestro estudio, la totalidad de los pacientes iniciaron osimertinib al diagnóstico de las metástasis cerebrales, considerando que estuvieron presentes todos ellos (100%) los presentaron en el contexto del diagnóstico inicial.

En cuanto a la respuesta de los pacientes con diagnóstico de CPCNP EGFR mutados con metástasis leptomeníneas, Yang *et al.*, en el ensayo clínico fase 1, BLOOM, reportaron 40 pacientes en el que se administró osimertinib (160mg/día) como primera o segunda línea de tratamiento, presentando una ratio de respuesta objetiva y una duración de respuesta de 62% (95% Intervalo de confianza [IC], 45% a 78%) y 5.2 meses (95% IC, 7.5 a 17.5 meses), respectivamente. Hay que considerar que 49% de los pacientes habían recibido radioterapia previa (37% holocraneal), aunque no más cercano de 4 semanas [rango de 33 a 2078 días] previas al inicio de tratamiento con osimertinib (criterio de exclusión), (26, 27) En nuestro estudio 15 (83%) de los pacientes presentaron metástasis con distribución leptomenínea (6 leptomeníneas puras, 9 mixtas), de los cuales todos presentaron una respuesta objetiva (100%) al tratamiento como respuesta inicial. De estos pacientes, cuatro (22.2%) progresaron, dos (11.1%) fallecieron y tres (16.7%) requirieron de tratamiento con radioterapia.

La tasa de respuesta intracraneal con osimertinib encontrada en nuestro estudio, incluyendo RC y RP, fue de 94.4%, que asemeja a la respuesta clínica observada en estos pacientes con la descrita previamente en la literatura, donde se calcula un 90% de respuesta intracraneal en este

grupo de pacientes, considerando siempre, que algunos de ellos, recibieron radioterapia concomitante o previa. (28)

En cuanto a la tolerancia al tratamiento con Osimertinib, esta fue aceptable, no teniendo que retirar el tratamiento como consecuencia de algún efecto adverso. Dentro de las toxicidades presentadas, cuatro pacientes presentaron de tipo cutáneas y dos pacientes cutáneas asociadas a digestivas. Estos hallazgos van de acuerdo a las toxicidades históricamente presentadas y esperables en estos pacientes, donde >10% de ellos pueden presentarlas. (29)

Estos hallazgos son consistentes con otros estudios que han demostrado la eficacia de Osimertinib y seguridad en el tratamiento de metástasis cerebrales en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico EGFR mutado. Por ejemplo, un estudio clínico aleatorizado demostró que Osimertinib es más eficaz que la quimioterapia en la mejora de la supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico EGFR mutado y metástasis cerebrales. (24)

Además, varios estudios han investigado la efectividad de la irradiación cerebral en pacientes con metástasis cerebrales, incluso en el tratamiento de lesiones múltiples. Si bien la irradiación cerebral puede ser eficaz para controlar la progresión de las metástasis cerebrales, también puede tener efectos secundarios significativos, aunque el tratamiento dirigido (RC/RCF) han demostrado una muy buena tolerancia al tratamiento. Por lo tanto, retrasar la irradiación cerebral en pacientes tratados con Osimertinib podría ser una estrategia beneficiosa para mejorar la respuesta local sin aumentar la toxicidad. Hay que tener en cuenta también, que cada caso ha de ser individualizado y la irradiación cerebral debe considerarse una opción válida.

Como mayores limitaciones de nuestro estudio es que se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico, con un número limitado de pacientes. Consideramos también, que la discordancia de

receptores, presentados en estudios previos sobre el tumor primario y las metástasis cerebrales, han de ser consideradas. (30)

## 5. Conclusión

En conclusión, nuestros resultados sugieren que Osimertinib puede ser una opción terapéutica efectiva, bien tolerada, para pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico EGFR mutado y metástasis cerebrales, y que retrasar la irradiación cerebral podría ser beneficioso para este grupo de pacientes, evitando el riesgo de complicaciones neurocognitivas. Sin embargo, se necesitan estudios clínicos aleatorizados para confirmar estos hallazgos.



## Referencias

1. Stelzer KJ. Epidemiology and prognosis of brain metastases. *Surg Neurol Int.* 2013;4(Suppl 4):S192-202. Epub 2013/05/30. doi: 10.4103/2152-7806.111296. PubMed PMID: 23717790; PubMed Central PMCID: PMCPMC3656565.
2. 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. Epub 2004/07/16. doi: 10.1200/jco.2004.12.149. PubMed PMID: 15254054.
3. Berghoff AS, Schur S, Füreder LM, Gatterbauer B, Dieckmann K, Widhalm G, et al. Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers. *ESMO Open.* 2016;1(2):e000024. Epub 2016/11/16. doi: 10.1136/esmoopen-2015-000024. PubMed PMID: 27843591; PubMed Central PMCID: PMCPMC5070252.
4. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: epidemiology. *Handb Clin Neurol.* 2018;149:27-42. Epub 2018/01/09. doi: 10.1016/b978-0-12-811161-1.00002-5. PubMed PMID: 29307358.
5. Steindl A, Brunner TJ, Heimbach K, Schweighart K, Moser GM, Niziolek HM, et al. Changing characteristics, treatment approaches and survival of patients with brain metastasis: data from six thousand and thirty-one individuals over an observation period of 30 years. *Eur J Cancer.* 2022;162:170-81. Epub 2022/01/09. doi: 10.1016/j.ejca.2021.12.005. PubMed PMID: 34998049.
6. Chukwueke UN, Brastianos PK. Precision Medical Approaches to the Diagnoses and Management of Brain Metastases. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(6):49. Epub 2019/05/08. doi: 10.1007/s11864-019-0649-y. PubMed PMID: 31062107.
7. Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M, et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol.* 2018;13(11):1717-26. Epub 2018/07/10. doi: 10.1016/j.jtho.2018.07.001. PubMed PMID: 29981925; PubMed Central PMCID: PMCPMC6204290.
8. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer.* 2015;88(1):108-11. Epub 2015/02/17. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.01.020. PubMed PMID: 25682925; PubMed Central PMCID: PMCPMC4355240.
9. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol.* 2021;32(11):1332-47. Epub 2021/08/09. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.016. PubMed PMID: 34364998.

10. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D, et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022;40(5):492-516. Epub 2021/12/22. doi: 10.1200/jco.21.02314. PubMed PMID: 34932393.
  
11. Schoenmaekers J, Dursun S, Biesmans C, De Ruyscher DKM, Broen MPG, Remon J, et al. Dynamics of eligibility criteria for central nervous system metastases in non-small cell lung cancer randomized clinical trials over time: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;166:103460. Epub 2021/08/29. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103460. PubMed PMID: 34454057.
  
12. Tsui DCC, Camidge DR, Rusthoven CG. Managing Central Nervous System Spread of Lung Cancer: The State of the Art. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):642-60. Epub 2022/01/06. doi: 10.1200/jco.21.01715. PubMed PMID: 34985937.
  
13. Bulbul A, Forde PM, Murtuza A, Woodward B, Yang H, Bastian I, et al. Systemic Treatment Options for Brain Metastases from Non-Small-Cell Lung Cancer. *Oncology (Williston Park).* 2018;32(4):156-63. Epub 2018/04/24. PubMed PMID: 29684234.
  
14. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):3411-21. Epub 2018/08/29. doi: 10.1200/jco.2018.78.3118. PubMed PMID: 30153097.
  
15. Ballard P, Yates JW, Yang Z, Kim DW, Yang JC, Cantarini M, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5130-40. Epub 2016/07/21. doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-16-0399. PubMed PMID: 27435396.
  
16. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Ahn MJ, Bazhenova L, Crinò L, et al. CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: pooled data from two phase II trials. *Ann Oncol.* 2018;29(3):687-93. Epub 2018/01/03. doi: 10.1093/annonc/mdx820. PubMed PMID: 29293889.
  
17. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-25. Epub 2017/11/21. doi: 10.1056/NEJMoa1713137. PubMed PMID: 29151359.
  
18. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, 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.* 2004;363(9422):1665-72. Epub 2004/05/26. doi: 10.1016/s0140-6736(04)16250-8. PubMed PMID: 15158627.
  
19. Li J, Ludmir EB, Wang Y, Guha-Thakurta N, McAleer MF, Settle SH, Jr., et al. Stereotactic Radiosurgery versus Whole-brain Radiation Therapy for Patients with 4-15 Brain Metastases: A Phase III Randomized Controlled Trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2020;108(3):S21-S2. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.07.2108.

20. La Rosa A, Wieczorek DJJ, Tolakanahalli R, Lee YC, Kutuk T, Tom MC, et al. Dosimetric Impact of Lesion Number, Size, and Volume on Mean Brain Dose with Stereotactic Radiosurgery for Multiple Brain Metastases. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3). Epub 2023/02/12. doi: 10.3390/cancers15030780. PubMed PMID: 36765738; PubMed Central PMCID: PMCPMC9913147.
  
21. Kutuk T, Abrams KJ, Tom MC, Rubens M, Appel H, Sidani C, et al. Dedicated isotropic 3-D T1 SPACE sequence imaging for radiosurgery planning improves brain metastases detection and reduces the risk of intracranial relapse. *Radiother Oncol*. 2022;173:84-92. Epub 2022/06/07. doi: 10.1016/j.radonc.2022.05.029. PubMed PMID: 35662657.
  
22. Kutuk T, Tolakanahalli R, Williams A, Tom MC, Vadhan JD, Appel H, et al. Impact of MRI timing on tumor volume and anatomic displacement for brain metastases undergoing stereotactic radiosurgery. *Neurooncol Pract*. 2021;8(6):674-83. Epub 2021/11/16. doi: 10.1093/nop/npab047. PubMed PMID: 34777836; PubMed Central PMCID: PMCPMC8579090.
  
23. La Rosa A, Mittauer KE, Rzepczynski AE, Chuong MD, Kutuk T, Bassiri N, et al. Treatment of glioblastoma using MRIdian® A3i BrainTx™: Imaging and treatment workflow demonstration. *Med Dosim*. 2023. Epub 2023/03/26. doi: 10.1016/j.meddos.2023.02.001. PubMed PMID: 36966049.
  
24. Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Han JY, Katakami N, Kim HR, et al. CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2702-9. Epub 2018/07/31. doi: 10.1200/jco.2018.77.9363. PubMed PMID: 30059262.
  
25. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50. Epub 2019/11/22. doi: 10.1056/NEJMoa1913662. PubMed PMID: 31751012.
  
26. Yang JCH, Kim SW, Kim DW, Lee JS, Cho BC, Ahn JS, et al. Osimertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Leptomeningeal Metastases: The BLOOM Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(6):538-47. Epub 2019/12/07. doi: 10.1200/jco.19.00457. PubMed PMID: 31809241; PubMed Central PMCID: PMCPMC7030895.
  
27. Ahn MJ, Kim DW, Cho BC, Kim SW, Lee JS, Ahn JS, et al. Activity and safety of AZD3759 in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer with CNS metastases (BLOOM): a phase 1, open-label, dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(11):891-902. Epub 2017/10/24. doi: 10.1016/s2213-2600(17)30378-8. PubMed PMID: 29056570.
  
28. Kotecha R, La Rosa A, Kutuk T, Ahluwalia MS, Mehta MP. Evaluating the intracranial activity of adagrasib.
  
29. Osimertinib: Drug information - UpToDate 2023. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/osimertinib-drug-information?search=tagrisso&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~23&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/osimertinib-drug-information?search=tagrisso&source=panel_search_result&selectedTitle=1~23&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1).

30. Kotecha R, Tonse R, Rubens M, McDermott MW, Odia Y, Appel H, et al. Systematic review and meta-analysis of breast cancer brain metastasis and primary tumor receptor expression discordance. *Neurooncol Adv.* 2021;3(1):vdab010. Epub 2021/04/27. doi: 10.1093/noajnl/vdab010. PubMed PMID: 33898990; PubMed Central PMCID: PMC8055057.

Tablas y Figuras

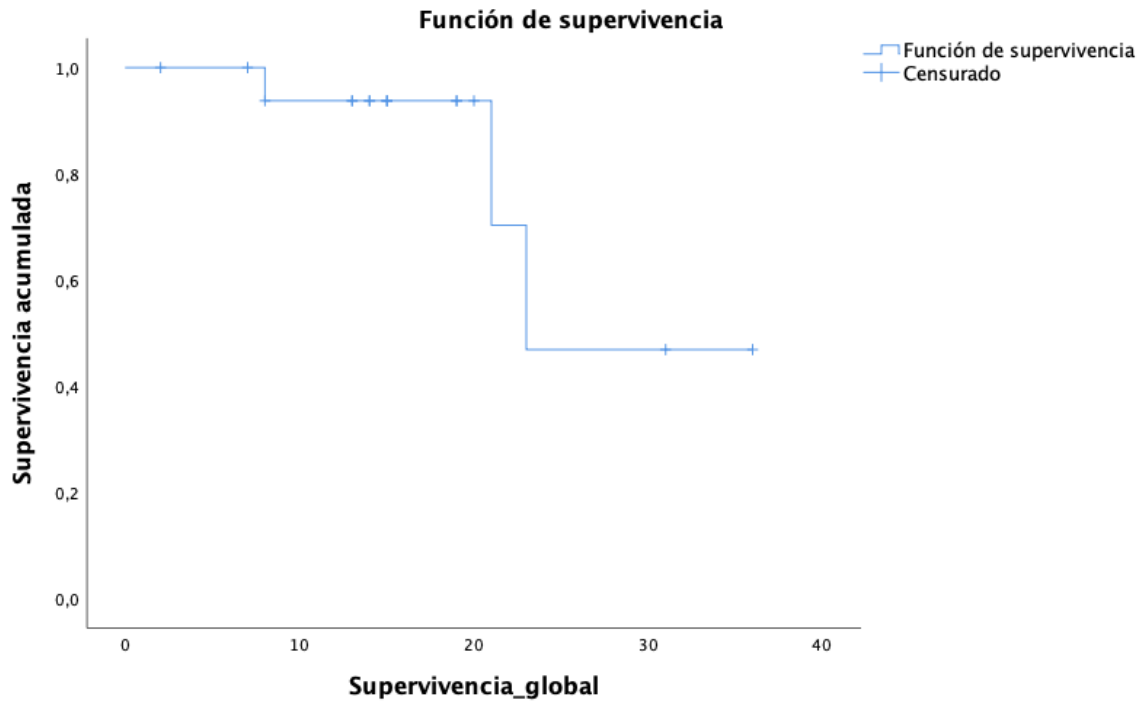
**Tabla 1.** Clasificación de los inhibidores de tirosina quinasa según generación (G) y penetración de la barrera nemato-encefálica (BHE).

	PRIMERA G	SEGUNDA G	TERCERA G
	Erlotinib	Dacomitinib	<b>Osimertinib</b>
	Gefitinib		Almenertinib
	Icotinib		Lazertinib
PENETRACION DE LA BHE	0/<	>	>>>>>

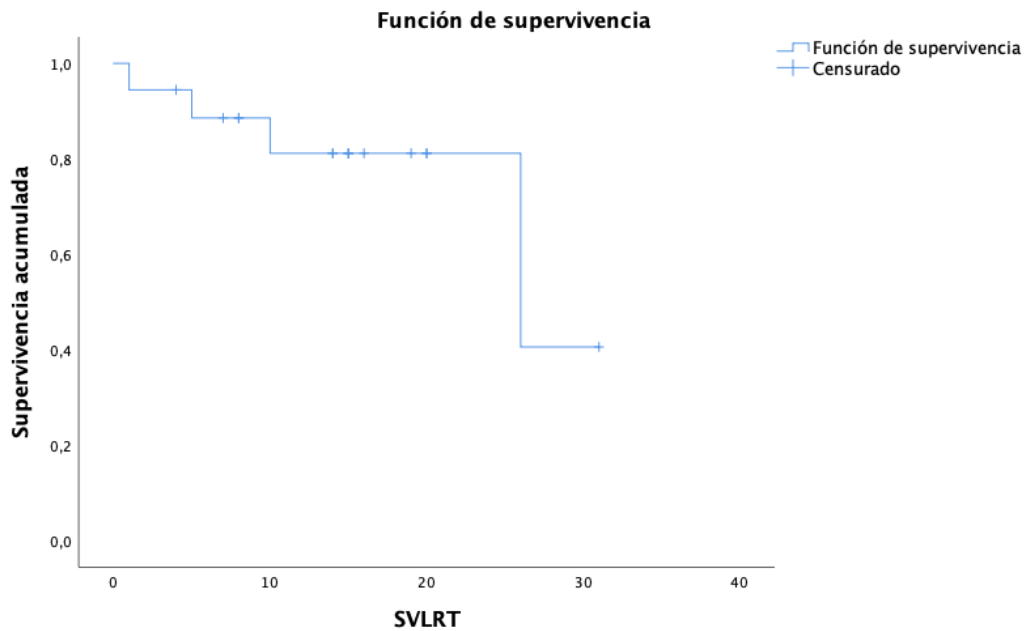
**Tabla 2.** Características de pacientes y metástasis cerebrales.

Variable		Frecuencia	Porcentaje (%)
Sexo	Femenino (F)	15	83.3 %
	Masculino (M)	3	16.7%
Numero de lesiones	1 lesión	4	22.2%
	2-5 lesiones	6	33.3%
	6-10 lesiones	4	22.2%
	>10 lesiones	1	5.6%
	>20 lesiones	1	5.6%
	Incontables lesiones	2	11.1%
Tipos de lesiones	Leptomenígeas	6	33.3%
	Cortico subcorticales	3	16.7%
	Mixtas	9	50%
Progresión cerebral	Sí	5	27.8%
	No	13	72.2%
Exitus	Sí	3	16.7%
	No	15	83.3%
Causa de exitus	No aplica	15	83.3%
	Cerebral	2	11.1%
	Extracerebral	1	5.6%
Tiempo de diagnóstico a metástasis cerebrales	Sincrónico	18	100%
	Hasta 18 meses	0	0%
	>18 meses	0	0%
Síntomas iniciales	Asintomático	9	50%
	Paucisintomático (mejora con corticoides)	9	50%
Respuesta al tratamiento	Completa	13	72.2%
	Parcial	4	22.2%
	Progresión	1	5.4%
Toxicidad al osimertinib	Ninguna	12	66.7%
	Digestiva + Cutánea	2	11.1%
	Cutánea	4	22.2%

**Figura 1.** Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión cerebral.



**Figura 2.** Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de radioterapia de rescate.



**Figura 3.** Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global.

