

METÁSTASIS CEREBRALES: UNA MIRADA BIOLÓGICA Y CLÍNICA

CEREBRAL METASTASIS: A BIOLOGICAL AND CLINICAL LOOK

DR. ARNALDO MARÍN (1), DR. ALEX RENNER (2), DRA. LAURA ITRIAGO (1), DR. MANUEL ÁLVAREZ (1)

(1) Oncología Médica, Centro Clínico del Cáncer. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

(2) Medicina Interna, UCI Adultos. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Email: malvarez@clinicalascondes.cl

RESUMEN

Las metástasis cerebrales son los tumores cerebrales más frecuentes y son un desafío médico. Los tumores tienen una capacidad diferente de metastatizarse en el cerebro y deben tener la capacidad de penetrar la barrera hematoencefálica, interactuar con las células residentes y sobrevivir. La clínica es variada dependiendo del sitio afectado, así como los riesgos asociados de convulsión.

Genómicamente se ha documentado cada vez más que las metástasis cerebrales cambian la expresión de sus mutaciones.

Por lo tanto, la elección del tratamiento es compleja, considerando la primaria, el número de metástasis y los sitios afectados. La radioterapia ha sido durante mucho tiempo la elección de los pacientes que no son candidatos a la cirugía, y se espera que los avances reduzcan especialmente la toxicidad cognitiva. El conocimiento genómico de las metástasis cerebrales y la presencia de terapias dirigidas e inmunoterapias modificadas que penetran la barrera hematoencefálica han sido clave, se espera que en el futuro se realicen más estudios de combinaciones de tratamientos de radioterapia con terapias de inmunoterapia y dirigidas.

Palabras clave: Metástasis cerebrales, estudios de mutaciones, radioterapia, terapia dirigida, inmunoterapia.

SUMMARY

Brain metastases are the most frequent brain tumors and are a medical challenge. Tumors have a different ability to metastasize to the brain and must have the ability to penetrate the blood-brain barrier, interact with resident cells, and survive. The clinic is varied depending on the site affected, as well as the associated risks of seizure. Genomically it has been increasingly documented that brain metastases change the expression of their mutations.

Thus, the choice of treatment is complex, considering the primary, the number of metastases and affected sites. Radiation therapy has long been the choice for patients who are not candidates for surgery, and advances are expected to reduce especially cognitive toxicity. The genomic knowledge of metastasis to the brain and the presence of target therapies and modified immunotherapies penetrating the blood-brain barrier have been key, it is hoped in the future to have more studies of combinations of radiotherapy treatments with target and immunotherapy therapies.

Key words: Brain metastasis, mutation studies, radiotherapy, target therapy, immunotherapy.

INTRODUCCIÓN

Las metástasis cerebrales son los tumores cerebrales más frecuentes, correspondiendo cerca del 90% del total de éstos. Se estima que entre el 10 y 40% de los pacientes con cáncer presenta metástasis cerebrales (1), su incidencia va en aumento dada la mayor sobrevida media de los pacientes con las terapias actuales.

CÁNCER PRIMARIO

Si bien casi cualquier tumor puede potencialmente causar metástasis cerebrales, el cáncer pulmonar el tumor primario más frecuente 39-56% del total de los casos, de los cuales la mayoría son cáncer pulmonar de células no pequeñas, NSCLC, seguido por mama (13-19%), melanoma (6-11%), tumores del tracto gastrointestinal (6-9%), renal (2-6%) y otro/desconocido (4-12%) (1-3). Estos porcentajes coinciden con lo publicado a nivel nacional (4). Entre el 60 y 80% de los pacientes que presentan una metástasis cerebral tendrán al diagnóstico otra metástasis sistémica sincrónica.

FISIOPATOLOGÍA

Las metástasis cerebrales ocurren en su gran mayoría por diseminación hematológica, siendo la invasión por contigüidad menos común. Es interesante observar que la distribución de las metástasis cerebrales es proporcional al flujo sanguíneo de la zona en cuestión, ubicándose 80% de las lesiones en cerebro, 15% en el cerebelo y 5% en el tronco cerebral (5).

El primer paso para que pueda ocurrir diseminación hematológica es la invasión de la pared arterial a nivel del tumor primario, permitiendo de esta forma que algunas células neoplásicas se desprendan y entren al torrente sanguíneo. Luego esta célula debe ser capaz de adherirse a la vasculatura cerebral; este proceso depende de una serie de mediadores (6). Una vez adherido a la pared vascular, las células neoplásicas deben cruzar la barrera hematoencefálica, la cual está compuesta de un endotelio no fenestrado con uniones intercelulares de oclusión (*tight junctions*), que recubre la microvasculatura del cerebro y limita la entrada de macromoléculas y células al parénquima encefálico (7). La barrera hematoencefálica y la ausencia de un sistema linfático le confieren al cerebro protección significativa a la entrada de muchas drogas y microorganismos, pero eventualmente no es capaz de impedir la entrada de las células neoplásicas (8).

Los mecanismos utilizados por las células neoplásicas para atravesar la barrera hematoencefálica son motivo de estudio, pero ya se ha demostrado que existen al menos dos mecanismos: atravesando de manera para-celular (entre las células de la barrera) y trans-celular, causando la muerte directa de

células de la barrera (9). En el caso de la entrada para-celular, las células neoplásicas deben destruir las uniones de oclusión existentes entre las células del endotelio; para esto deben tener la capacidad de expresar proteasas y mediadores inflamatorios (6,10,11).

Una vez que se ha atravesado la barrera hematoencefálica, las células neoplásicas pasan a la microvasculatura del cerebro y desde ahí se extravasan al tejido. La supervivencia y proliferación desde ese momento en adelante es altamente dependiente de la capacidad de mantener un adecuado suministro de oxígeno y nutrientes, lo cual explica que las células neoplásicas se mantienen muy próximas a la vasculatura, proliferando inicialmente a lo largo de las paredes vasculares (12), lo cual lleva a remodelación y cooptación de la vasculatura preexistente (13). Este proceso ha sido recientemente estudiado en modelos animales de adenocarcinoma pulmonar y de mama, observando que las células metastásicas cooptan a los vasos del cerebro mediante la expresión de la proteína neuroserpina, que bloquea la generación de plasmina, la cual protege al cerebro de metástasis mediante la promoción de la apoptosis de las células neoplásicas e inhibe su propagación a lo largo de la vasculatura (14). También algunos tumores son capaces de gatillar la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) mediada principalmente por VEGF-A, el cual es expresado de forma constitutiva por algunas células neoplásicas, como por ejemplo las del adenocarcinoma pulmonar.

Es importante notar que, a nivel genómico, las metástasis pueden tener diferencias significativas con el tumor primario. Por ejemplo, un reporte reciente de Brastianos et al. (15) comparando las mutaciones presentes en pacientes con adenocarcinoma pulmonar y metástasis cerebrales asociadas muestra que estas son ricas en mutaciones que involucran las vías de quinasas dependientes de ciclinas y el eje PI3K/AKT/mTOR. Avances en la genómica tendrán impacto significativo sobre el desarrollo de nuevas terapias para el manejo de las metástasis cerebrales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cada día es más frecuente que el diagnóstico se establezca en pacientes en ausencia de síntomas neurológicos, como hallazgo dentro del estudio de etapificación o diseminación, mediante el uso de técnicas de imágenes.

En los casos que existen manifestaciones clínicas, éstas van a depender de la localización, tamaño y edema perilesional que generen las metástasis. Aquellas de gran tamaño y edema generalmente se manifiestan con cefalea como síntoma principal, debido a la hipertensión endocraneana que se produce. Algo similar ocurre en los casos donde la

metástasis obstruye el flujo del líquido cefalorraquídeo, con la consiguiente hidrocefalia asociada. En el caso de metástasis ubicadas cercanas a la corteza; las crisis convulsivas y fenómenos ictales son manifestaciones frecuentes. Cuando el tumor se localiza en una zona funcional específica dará origen a las alteraciones correspondientes de ella: parestia, afasia, diplopía, entre otras.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

Habitualmente se utiliza la tomografía computada sin contraste como método de *screening* dada su amplia disponibilidad, rapidez, bajo costo y la capacidad de identificar complicaciones como la hemorragia cerebral. Sin embargo, si existe una alta sospecha clínica de la presencia de metástasis cerebrales, la resonancia magnética contrastada con gadolinio es lo recomendable como estudio de primera línea (16,17).

Un 11% de las lesiones cerebrales identificadas como hallazgo en TAC de cerebro en pacientes con cáncer no corresponden a metástasis cerebrales; por lo que se deben considerar los diagnósticos diferenciales: absceso, granuloma, necrosis por radiación y patologías desmielinizantes aguda, y en pacientes con inmunosuprimidos como el VIH considerar linfomas y patología infecciosa como toxoplasma entre otras. La RM y el PET son útiles para diferenciar estas lesiones.

PRONÓSTICO

Una vez establecido el diagnóstico, el pronóstico es sombrío, con sobrevida de 1-2 meses (18); si no se realiza ninguna intervención y 6-12 meses con el apoyo de las terapias disponibles (19). A la mortalidad de las metástasis cerebrales, sigue al deterioro severo de la calidad de vida y los síntomas pueden incluir dolores de cabeza, convulsiones, disfunción cognitiva o motora y coma (20,21).

La sobrevida se ve influenciada por múltiples factores, de los cuales se han identificado como de buen pronóstico: edad <65 años, control del tumor primario, ausencia de compromiso extra craneal, *Karnofsky Performance Status* (KPS) elevado, histología favorable del tumor, buena respuesta a tratamiento esteroideal y ausencia de sintomatología neurológica (22). El peso de éstos y otros factores es distinto para cada tipo de cáncer, por ejemplo, para cáncer de mama, el subtipo de tumor basado en el *status* de receptores HER2, estrógeno y progesterona, es un factor pronóstico para sobrevida global (23); y en el caso del cáncer pulmonar de células no pequeñas, la mutación de EGFR y translocación EML4-ALK se ha indicado que representan genotipos más radiosensibles, mientras que aquellos con mutación KRAS

logran peor control de la enfermedad local (24). Como otra modalidad de valoración pronóstica, Sperduto et al. (25) en 2008, propusieron la Evaluación Pronóstica Graduada (GPA), determinada mediante el análisis de los resultados de RTOG 9508. Los factores que incluyen son: edad, KPS, presencia o ausencia de metástasis extracraneales, y el número de lesiones cerebrales.

Independientemente del sistema de pronóstico utilizado, se reserva las modalidades de tratamiento más agresivas para pacientes más jóvenes y en buenas condiciones generales, especialmente aquellos con lesiones cerebrales únicas. Estos pacientes, con altas puntuaciones de GPA, pueden sobrevivir de 1 a 2 años dependiendo de la malignidad primaria y de las terapias sistémicas disponibles. Bajo DS-GPA puntuaciones confieren una esperanza de vida de 3 meses, independientemente de la histología y puede sugerir que la terapia más conservadora está indicada.

MANEJO

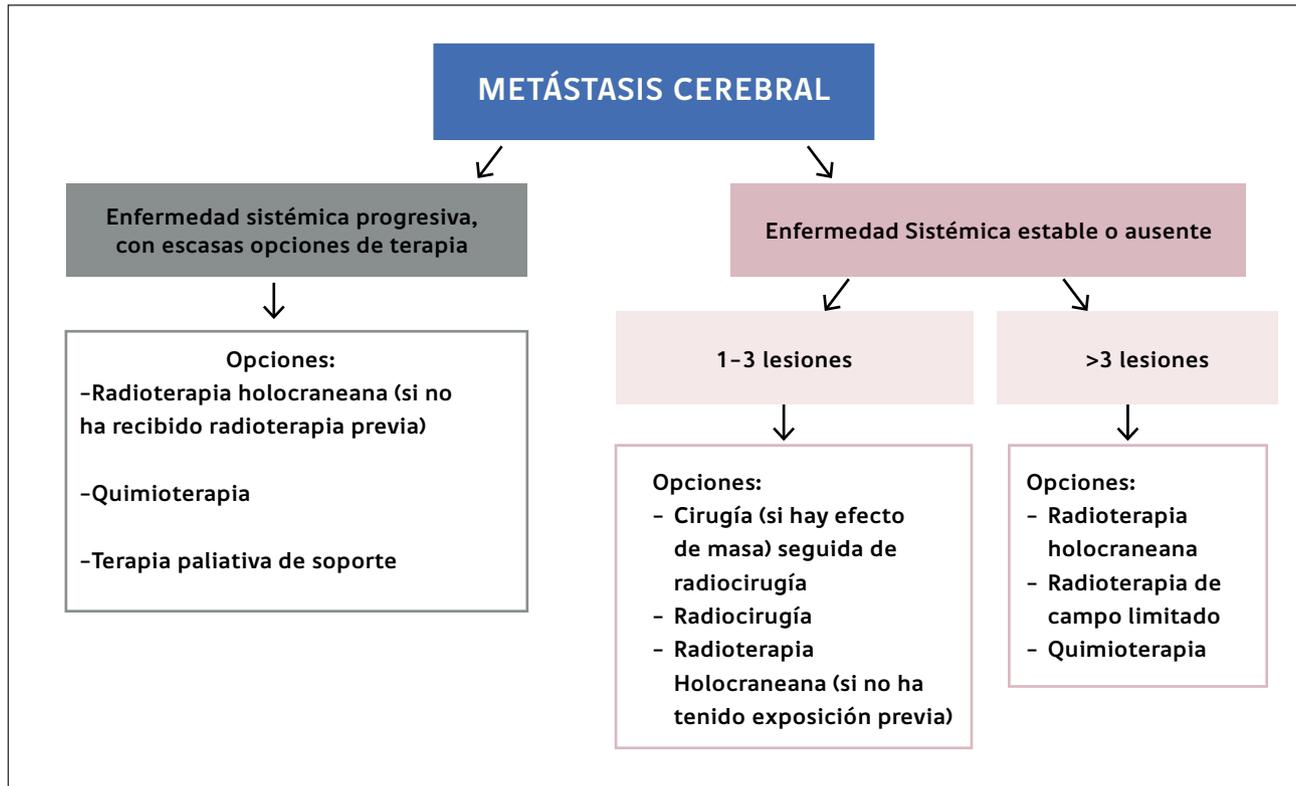
Dentro del manejo general, si existen síntomas como cefalea debe realizarse estudio de imágenes para descartar complicaciones que requieran intervención quirúrgica (hidrocefalia, hemorragia intracraneal). El edema cerebral también es frecuente en estos pacientes, su mecanismo es principalmente vasogénico y puede causar deterioro cognitivo y déficits motores o sensitivos; el tratamiento de elección en estos casos es dexametasona, dado su escaso efecto mineralocorticoide. Otro elemento importante de manejar son las convulsiones, que afectan a un 30-40% de los pacientes con metástasis cerebrales. Los anticonvulsivantes se reservan para pacientes que han presentado crisis clínicas, no se recomienda el uso profiláctico; los fármacos comúnmente utilizados son fenitoina, ácido valproico y levetiracetam.

En cuanto al tratamiento específico de las metástasis cerebrales, las opciones actualmente disponibles incluyen la resección quirúrgica, radioterapia holocraneana, radiocirugía estereotáxica, y quimioterapia. Una recomendación simplificada del manejo se puede ver en figura 1.

a. Resección quirúrgica

La resección es una alternativa con diversos beneficios: remueve el efecto de masa, elimina la fuente de edema perifocal, y además ha demostrado beneficios en sobrevida global en dos estudios prospectivos comparando resección de metástasis única seguida de radioterapia holocraneana versus radioterapia holocraneana por sí sola (26,27). La evidencia en casos de lesiones múltiples no es tan robusta, pero existe un estudio retrospec-

FIGURA 1. RECOMENDACIÓN PARA EL TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES



tivo que sugiere que pacientes con lesiones múltiples (en su mayoría con dos lesiones) tienen mayor supervivencia si son sometidos a resección que aquellos que no (28). Además de la limitante de la cantidad de lesiones, existen otros factores que pueden determinar que el paciente no sea candidato a cirugía, como localización del tumor y condición clínica del paciente.

b. Radioterapia Holocraneana

La radioterapia holocraneana históricamente ha sido considerada el tratamiento de elección cuando la carga tumoral es elevada (26,29). También ha demostrado utilidad como adyuvante al tratamiento quirúrgico, disminuyendo de forma significativa la incidencia de recurrencias después de una resección. Los efectos secundarios más frecuentes son alopecia, fatiga, cefalea, eritema cutáneo y en el largo plazo puede asociarse a pérdidas de memoria y leucoencefalopatía. Las alteraciones cognitivas secundarias a esta terapia son leves a moderadas, pero son las más preocupantes para la mayoría de los pacientes y existe un intenso debate respecto al real costo/beneficio y cuando estaría indicado su uso en el manejo de las metástasis cerebrales. Los avances en los métodos utilizados para suministrar radiación han permitido mejores resultados y menor toxicidad neurocognitiva en ciertas neoplasias malignas (30,31).

Se ha reportado que el uso de memantina ayuda retrasar y disminuir los efectos cognitivos mencionados (32). Se cree que los efectos neurocognitivos están en relación a la radiación en giro dentado hipocampal, de manera que hoy se busca analizar la efectividad de radioterapia modulada con reducción de dosis en hipocampo (30).

c. Radiocirugía Estereotáctica

Este procedimiento involucra la entrega de una elevada cantidad de radiación de manera focal al tumor, habitualmente en una sola fracción, disminuyendo los efectos deletéreos potenciales de la radiación (33). Es un tratamiento ambulatorio, no requiere anestesia general y ha ido creciendo la frecuencia con la que se utiliza en el manejo de las metástasis cerebrales. Su eficacia fue evaluada en múltiples estudios retrospectivos y posteriormente un estudio prospectivo (RTOG 9508), comparó radioterapia holocraneana+radiocirugía estereotáctica versus radioterapia holocraneana por sí sola en pacientes con 1-3 lesiones y KPS >70. Mostró mejor supervivencia y menor recurrencia en aquellos pacientes con 1 lesión y mejor control local, pero sin diferencia estadísticamente significativa en supervivencia en aquellos pacientes con 2 o 3 lesiones (34) y así como con menor deterioro cognitivo que las terapias de radiación holocraneana tradicional (35).

d. Quimioterapia

Las metástasis cerebrales son de manera casi universal-refractarias a la quimioterapia, por lo que, clásicamente sólo se ha utilizado como terapia de rescate o dentro del esquema de tratamiento de metástasis sistémicas que crecen de forma sincrónica con las metástasis cerebrales (36,37). Sin embargo, la integración de nuevas alternativas terapéuticas como los agentes *target* y los inhibidores de puntos de control inmunitario han intensificado la investigación en esta área.

e. Agentes Target

Una clase de terapias que está revolucionando el tratamiento del cáncer es la de las terapias *target* que consisten en inhibidores moleculares y anticuerpos monoclonales, en vías de crecimiento, proliferación y apoptosis.

Algunos tumores primarios son más sensibles a agentes *target*. NSCLC con frecuencia expresa mutaciones de EGFR (38) y reorganizaciones de ALK (39), melanoma frecuentemente se presenta con mutaciones BRAF V600 (40) y cáncer de mama puede ser impulsado por HER2 (41).

Los agentes *target* pueden combinarse con la radioterapia de dos maneras con ventajas en cada uno. Con radioterapia holocranea aprovecha las propiedades radiosensibilizantes de un agente dado. Existe evidencia de que combinar radioterapia holocraneana con agentes *target* en el manejo de metástasis cerebrales puede ser bien tolerado y logra mejor control de enfermedad. Específicamente se ha estudiado el uso de inhibidores de EGFR e inhibidores de tirosina quinasa con resultados promisorios (42-44), pero estos estudios son en su mayoría Fase II, con escasa cantidad de pacientes, y sus resultados deben ser confirmados en estudios de mayor escala.

f. Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario

La inmunidad de las células T puede manipularse por vacunas tumorales o mediante inmunoterapia adoptiva con células T inmunes, por ejemplo, el antígeno citotóxico asociado a linfocitos T 4 (CTLA-4), o la acción anti PDL-1, evitando la señal de muerte de los linfocitos, aumentando su sobrevida.

Su utilización en pacientes con metástasis cerebrales hasta el momento sólo ha sido reportada en estudios retrospectivos, lo cuales muestran resultados prometedores con ipilimumab (anti-CTLA-4) (45), nivolumab (anti-PD1) (46). Existen estudios prospectivos en curso que debiesen dar cuenta de la real utilidad de estas terapias en los próximos años.

La mayoría de los estudios en curso implican el uso de terapias dirigidas en combinación con radioterapia en especial con bloqueo de control inmunológico. Estas terapias pueden

actuar tanto como sensibilizadores de radiación contra células tumorales como radioprotectores para células normales para aumentar el índice terapéutico de radiación (33). Algunos pueden reducir el porcentaje de células en la fase S resistentes a la radiación, para un efecto antitumoral más sinérgico con radioterapia (47). Se cree que hay un efecto antitumoral inmunológico, mejorando en un sitio cerebral distante de la lesión irradiada objetivo, denominado efecto abscopal, pudiendo potenciar el efecto de las inmunoterapias y controlar tanto las enfermedades micro como macroscópicas (48,49). La radioterapia parece activar a su vez la muerte celular del tumor, por medio de linfocitos T, por aumento de la presentación de antígenos dentro del tumor (50). Puesto que las terapias dirigidas modifican las funciones celulares específicas en lugar de los procesos genéricos de división celular, sus toxicidades son distintas de las de la radioterapia, por lo que una combinación de ambas puede ser mejor tolerada.

DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS EN TUMORES ESPECÍFICOS

1. CÁNCER DE PULMÓN

30-50% de NSCLC desarrollará metástasis a cerebro durante el curso de su enfermedad (51,52).

a. NSCLC EGFR mutado

10 a 15% de NSCLC en Estados Unidos son EGFR positivos, los cuales tienen posibilidad de recibir tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa (TKI). Los datos actualmente disponibles sugieren que los TKI tienen actividad clínica sobre las metástasis cerebrales de este tipo de tumores. Entre la evidencia encontramos un estudio fase 2 prospectivo con tasa de respuesta objetiva (ORR) de 83% en 28 pacientes con metástasis cerebrales tratado con gefitinib o erlotinib (53), aunque se sabe que la concentración de erlotinib y gefitinib en líquido cefalorraquídeo es significativamente menor que en plasma (5% y 2.5% respectivamente) (54-56). Fase II demostró que gefitinib en 41 pacientes con metástasis cerebrales con ORR 87.8%, sobrevida libre de progresión (PFS) de 14.5 meses (IC del 95%, 10.2-18.3 meses) y sobrevida media de 21.9 meses (IC del 95%, 18.5-30.1 meses) (57).

Afatinib, un TKI de segunda generación quien también inhibe a HER2 y ERBB4, en estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6 el subgrupo de metástasis cerebrales informó un ORR de 82% (58). En un análisis combinado de estos estudios, en comparación con la quimioterapia, el tratamiento con afatinib mejoró PFS de 5.4 meses a 8.2 meses y el tiempo hasta la progresión del SNC de 7 meses a 15.2 meses, respectivamente. Afatinib es activo en pacientes pre tratados con metástasis cerebrales, en efecto se ha observado un 35% de ORR intracraneal y un

66% de tasa de control de la enfermedad intracraneal (59), sin comparación en SNC entre afatinib vs erlotinib o gefitinib.

El uso de los TKI tercera generación para mutación T790M de EGFR, han generado respuestas sistémicas duraderas para pacientes que han experimentado progresión de la enfermedad en TKI de EGFR de primera y segunda generación (60). Entre estos se encuentran; osimertinib quien tiene actividad metástasis cerebrales y para pacientes con NSCLC con metástasis cerebrales con mutación T790M (61).

b. NSCLC ALK+

3-7% de los pacientes con NSCLC tendrán una fusión aberrante que involucra a los genes de los microtúbulos similares a los microtúbulos 4 (EML4) y anaplásicos de linfoma quinasa (ALK), resultando en una proteína quimérica con actividad quinasa constitutiva generando actividad en fosfoinositol 3-quinasa y las vías RAS (62-65). A pesar de las respuestas clínicamente significativas de ALK con el uso de TKI, la mayoría tendrá progresión de la enfermedad en el plazo de un año y el SNC es un sitio común de progresión de la enfermedad.

Crizotinib, TKI ALK de primera generación, que tiene actividad contra quinasa ROS1 y MET en subanálisis de estudios PROFILE 1005 y 1007 informó una tasa de control de la enfermedad intracraneal de 56% a las 12 semanas en pacientes no tratados (66). El tiempo medio intracraneal para la progresión de los datos agrupados fue de 7 meses para metástasis cerebrales no tratadas y 13.2 meses con metástasis cerebrales tratadas.

ALK TKI de nuevas generaciones tienen actividad del SNC. Alec-tinib en estudio fase 2 mostró una tasa de respuesta intracraneal informada de 75% y la duración intracraneal media de respuesta fue de 10 a 11 Meses (67-70). El ensayo fase I de ceritinib (ASCEND-1) acumuló 14 pacientes con metástasis cerebrales medibles, 7 pacientes mostraron una respuesta intracraneal y 3 pacientes tenían enfermedad estable. A diferencia del crizotinib y el ceritinib, el alectinib no es un sustrato para las bombas de eflujo de glicoproteína P (P-gp), lo que puede resultar en una mayor concentración de alectinib en el cerebro a plasma (71), de manera que se sugiere que alectinib puede ser particularmente eficaz en pacientes con carcinomatosis leptomeningea. Otra fase I/II de alectinib en pacientes que progresaron o fueron intolerantes al crizotinib (72), tuvo 21 pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas, 11 respondieron objetivamente (6 respuestas completas, 5 respuestas parciales).

c. Cáncer pulmonar de células pequeñas

15% de los cánceres de pulmón, está marcado por una rápida proliferación, diseminación temprana y predisposición a metástasis cerebrales. 66% de SCLC se presentará en estadio

extenso (es decir, una enfermedad que se extiende más allá de un hemitórax) al diagnóstico.

Dado el éxito limitado de los agentes quimioterapéuticos en pacientes resistente al platino, se están explorando otras estrategias para tratar el SCLC, incluyendo inhibidores del punto de control. Por ejemplo, en el estudio de fase I/II *Checkmate* O32 se observaron ORRs sistémicos del 10% y hasta el 33% con nivolumab o la combinación de nivolumab e ipilimumab, respectivamente, en SCLC resistente a platino (73). Aunque los pacientes con metástasis cerebrales activas fueron excluidos de este ensayo, la actividad de agentes similares en NSCLC es alentadora (74).

El uso profiláctico de radioterapia en pacientes sin metástasis cerebrales ha sido ampliamente estudiado como una estrategia para reducir la incidencia de metástasis cerebrales. En etapas iniciales que responden a terapia inicial, los estudios demuestran que radioterapia profiláctica aumenta sobrevida (5.4% a 3 años) y disminuye incidencia de metástasis cerebrales en 50% (75), siendo controversial en etapa avanzada, en términos de sobrevida, con efecto de reducción de incidencia de metástasis cerebral para esta etapa al año entre 15-40% (76).

2. CÁNCER DE MAMA

El segundo cáncer más común para metastatizar al cerebro (77). La incidencia estimada de metástasis cerebrales: estadio 4 está entre el 10 y el 16% basado en varias series de casos (78,79) y por autopsia son del 30% (78,80,81). En mujeres con cáncer resecable localizado, la incidencia acumulada total de recaída en SNC en 10 años es del 5% (82).

Los factores de riesgo para metástasis cerebrales son: ganglios linfáticos positivos, grado histológico elevado, receptores hormonales negativos, expresión de HER2, edad más temprana al diagnóstico, metástasis pulmonar y tumores grandes en la presentación (82-85). El cáncer de mama triple triple (TNBC), el subtipo basal de cáncer de mama y los cánceres de mama enriquecidos con HER2 se asocian con una predisposición a metastizar a cerebro en la recurrencia (86,87).

Existe abundante literatura que apoya la diferencia de expresión entre los receptores hormonales del primario y a metástasis cerebral. Se revela en estudios retrospectivo la pérdida de expresión de receptores hormonales en las metástasis cerebrales (88,89).

a. Cáncer de mama HER2+

En el cáncer de mama HER2+ localizado y localmente avanzado, la incidencia acumulada de metástasis cerebrales a

los 10 y 15 años se estima 11.8 y 14.3 %, respectivamente (82,86).

Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el dominio extracelular de HER2, ha llevado a mejoras significativas en PFS y supervivencia como terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano (90,91). Los estudios retrospectivos informan una incidencia general de metástasis cerebrales en mujeres que recibieron trastuzumab adyuvante hasta un 35% (85, 92-95). Se cree que la propensión hacia las metástasis cerebrales con el cáncer de mama HER2+ está relacionada tanto con la biología del tumor así como con la escasa penetración del sistema nervioso central del trastuzumab (96,97).

La experiencia con otros agentes HER2+ ha sido prometedora. Un fase 2 de 242 mujeres con metástasis cerebrales que habían recibido radioterapia previa, tratadas con lapatinib, un inhibidor doble de HER2+ y EGFR, informó un ORR del 6%; con el 21% de los pacientes observaron tener al menos 20% de reducción en las metástasis cerebrales (98).

También se ha explorado la combinación de lapatinib con capecitabina, con ORR de 20% en 50 pacientes evaluables tratados con esta combinación (98). La ORR para pacientes que recibieron radioterapia previa a la combinación de capecitabina y lapatinib fue de 21 y el 38% en estudios subsiguientes (99,100). En el estudio LANDSCAPE, fase 2 de 45 mujeres con metástasis cerebrales sin radioterapia o lapatinib previa, con seguimiento de 21.2 meses, el ORR con la combinación de lapatinib y capecitabina fue del 65.9% y sólo respuestas parciales (101).

Pertuzumab, un anticuerpo monoclonal contra HER2 que inhibe la dimerización de HER2 con otros receptores, tiene actividad en metástasis cerebral. Estudio CLEOPATRA, fase 3 que pertuzumab puede retrasar el desarrollo de metástasis cerebrales (102). Se ha demostrado que pertuzumab, aumenta su eficacia cuando se utiliza con trastuzumab y docetaxel entre pacientes con cáncer de mama metastásico HER+ (103) y hay demostración de actividad intracraneal de la combinación (104).

Otra fase 2 de pacientes con cáncer de mama HER2+ con metástasis cerebrales, 38 recibieron afatinib y vinorelbina y otros 43 con régimen de elección de los investigadores (105), donde los más elegidos fueron trastuzumab y vinorelbina (11 de 43 pacientes) y lapatinib más capecitabina (8 pacientes). El *outcome* primario compuesto (ausencia de progresión del SNC o de la enfermedad extracraneal, nuevos síntomas neurológicos o uso de nuevos corticosteroides [denominado como beneficio para el paciente]) a las 12 semanas, se observó

en 12 de 40 pacientes (30%) con afatinib, 13 de 38 (34%) afatinib más vinorelbina y 18 de 43 pacientes (42%) en la rama de elección de tratamiento por equipo investigador.

Neratinib, inhibidor irreversible TKI transmembrana EGFR, HER2 y ERBB4, en fase 2 con una sola rama en cáncer de mama HER+ con metástasis cerebrales (106), la tasa de respuesta intracraneal de los pacientes incluidos en el estudio fue del 8%, cabe destacar la valoración como *outcomes* los aspectos cognitivos y la calidad de vida.

b. Cáncer de Mama Triple Negativo (TNBC)

Supervivencia media de cinco meses después de metástasis cerebrales y las mujeres con TNBC que desarrollan metástasis cerebrales tienen peor supervivencia que sus pares HER2+ (107, 108). En un estudio retrospectivo de 679 mujeres con TNBC no metastásico, la incidencia acumulada de metástasis cerebrales fue de 5.6% a los 2 años y 9.6% a 5 años (108). Mientras más avanzada es la etapa, mayor es el riesgo de desarrollar una recurrencia a nivel cerebral (108,109). Debido a que la mayoría de los pacientes con TNBC con metástasis cerebrales tienen enfermedad metastásica extracraneal, el alto riesgo de metástasis cerebrales en TNBC se debe esencialmente a la falta de terapias sistémicas efectivas, en lugar de un efecto de un santuario en cerebro (110). Los regímenes más antiguos y menos usados, son activos en metástasis cerebrales implican combinaciones de metotrexato (111). Eribulin, un inhibidor de la dinámica de los microtúbulos aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de mama, mostró actividad contra metástasis cerebrales y protege contra el desarrollo de metástasis cerebrales nuevas en una serie de casos (112).

c. Cáncer luminal

Tipo histológico más frecuente de cáncer de mama, en general tienen una menor frecuencia de metástasis cerebrales (82). Se ha sugerido que los receptores hormonales se pierden o se alteran durante el proceso de adquirir metástasis cerebrales (113). Los agentes más recientes, como los inhibidores de mTOR y CDK4/6, han mostrado actividad extracraneal en cáncer de mama luminal avanzado. Sin embargo, su papel en el tratamiento de pacientes con metástasis cerebrales está aún por definir.

3. MELANOMA

Se estima que al menos el 50% de los pacientes con melanoma metastásico desarrollará metástasis cerebrales. 50% de los melanomas metastásicos tendrán una mutación activadora en el oncogén BRAF que conduce a la activación de la ruta de señalización MAPK (114,115). Los pacientes con melanoma BRAF mutado tienen un peor pronóstico en ausencia de tratamiento con inhibidores BRAF (114). Se ha

observado una mayor prevalencia de metástasis cerebrales de melanoma en el melanoma BRAF y NRAS mutados (24% y 23%, respectivamente) en comparación con el tipo *wild type* (12%) (116).

La tasa de respuesta intracraneal con inhibidores de BRAF oscila entre el 30 y el 50% en los estudios publicados, con mayor probabilidad de respuesta en pacientes asintomáticos y aquellos que no han recibido previamente terapias locales para su metástasis cerebrales (117). PFS y sobrevida en un estudio con vemurafenib en pacientes con metástasis cerebrales sintomática se reportaron como 3.9 meses y 5.3 meses, respectivamente (118). Un estudio clínico multicéntrico abierto fase 2 con dabrafenib informó un PFS 16 semanas y una sobrevida de 31 semanas en pacientes con metástasis cerebrales (119).

Respecto a inmunoterapia, aún faltan ensayos prospectivos que evalúen a pacientes con metástasis cerebrales. Se sabe que ipilimumab para melanoma avanzado, tiene una tasa de respuesta sistémica en torno a 11%. Las tasas de respuesta mejoran hasta 21% en pacientes con tumores de tipo BRAF *wild type* (no mutado) que expresan el punto de control inmune PD-L1 (120,121). La tasa global de control de la enfermedad con ipilimumab en pacientes con metástasis cerebrales es 18-27%. Las tasas de control de la enfermedad intracraneal son 24% para asintomáticos y 10% metástasis estables tratados con esteroides (122,123). En forma de terapia combinada con radioterapia, en una revisión 77 pacientes que recibieron ipilimumab después de la radiocirugía para las metástasis cerebrales indicó que había un aumento de sobrevida media de 4.9 a 21.3 meses, con una tasa de supervivencia de 2 años de 20 frente a 47% en comparación con la radiocirugía sola.

4. CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS

La incidencia reportada de metástasis cerebrales al momento del diagnóstico oscila entre 3.5 y 17% (124-127) y sobrevida media después del diagnóstico de metástasis cerebrales en estudios retrospectivos entre 4.1 meses y 15 meses, siendo menores si hay evidencia de metástasis extracraneales (127-130).

Desafortunadamente, los estudios de terapia dirigida a la angiogénesis y señalización de mTOR en su mayoría han excluido a los pacientes con metástasis cerebrales. Sin embargo se ha visto que los pacientes con metástasis cerebrales, han mostrado la mutación en la vía PI3K-mTOR pueden encontrarse en estas metástasis (15).

El tratamiento con TKI puede proteger contra el desarrollo de metástasis cerebrales en pacientes con carcinoma de

células renales (131-133). Un estudio retrospectivo informó una disminución en el riesgo a cinco años de desarrollar metástasis de 40% a 17% con el uso de TKI en pacientes con cáncer renal metastásico (133). El uso de estos agentes dirigidos también está asociado con mejoras en la sobrevida de los pacientes con metástasis cerebrales (133,134). Otro estudio retrospectivo, informó de una mejoría de la sobrevida media de 12.1 a 25 meses y una mejoría de la sobrevida media desde el momento del diagnóstico con metástasis cerebral de 4.41 meses a 23.6 meses para los pacientes con TKI después del diagnóstico de metástasis cerebrales (134). Sin embargo, en los ensayos prospectivos la respuesta TKI en cáncer renal ha sido más modesta. La ORR en pacientes con metástasis cerebrales tratados con sunitinib fue de sólo 12% (135,136) y sobrevida fue de sólo 5.3 meses en pacientes con metástasis cerebrales (136).

La combinación de terapia estereotáctica y terapia dirigida parece ser eficaz, un estudio mostró una tasa de respuesta completa del 12%, una tasa de respuesta parcial del 39% y una tasa de enfermedad estable del 24% con terapia secuencial (137). La terapia antiangiogénica sistémica simultánea y radioterapia estereotáctica se encuentra aún en investigación (138).

CONCLUSIONES

La metástasis cerebral son un problema médico importante, pues su incidencia es elevada y el pronóstico sigue siendo pobre. La barrera hematoencefálica junto a una serie de mecanismos le confieren características especiales de protección. Si bien estos mecanismos pueden ser efectivos, también resultan ser una complejidad adicional al momento de seleccionar una terapia adecuada.

Es así que el manejo de las metástasis cerebrales sigue siendo un importante desafío de la oncología actual. La cirugía y radioterapia han mejorado de forma significativa la evolución de los pacientes candidatos a estos procedimientos, especialmente cuando la carga tumoral es limitada. A pesar de estos la sobrevida promedio es en torno a un año con las mejores herramientas disponibles actualmente. En este contexto, se hace indispensable el manejo interdisciplinario de esta patología, incluyendo a oncólogos, radioterapeutas y neurocirujanos, para definir de mejor manera el manejo óptimo para cada paciente en particular.

Las terapias *target* han mejorado la sobrevida en un subconjunto de pacientes con NSCLC, cáncer de mama y melanoma con mutaciones activas. Para los pacientes con metástasis cerebrales, estos agentes proporcionan no sólo el control intracraneal de la enfermedad, sino que también ayudan a controlar el cáncer sistémico. La clínica y la fisiopatología

de las metástasis cerebrales en pacientes con mutaciones como el EGFR pueden diferir de otros pacientes con NSCLC sin estas mutaciones (139). Algunos de las terapias *target* han mostrado resultados prometedores en el tratamiento de metástasis cerebrales, a pesar de las limitaciones en barrera hematoencefálica y bombas de eflujo.

Actualmente hay un creciente reconocimiento de la heterogeneidad genómica y la discordancia molecular entre los tumores primarios y las metástasis cerebrales (15, 113, 140). Esto sugiere que las modificaciones en el diseño de fármacos y el uso de la terapia multimodal para mejorar la penetración del sistema nervioso central sólo pueden conducir a ganancias modestas. Es esencial invertir en la

caracterización molecular de las metástasis cerebrales y al conocer la experiencia con terapias *target* en pacientes con metástasis cerebrales se enfatiza las implicaciones pronósticas y predictivas de la definición de subgrupos molecularmente distintos de pacientes.

De esta forma, la mejor comprensión biológica con avances en genómica de las metástasis cerebrales y el desarrollo de biomarcadores predictores de respuesta, el tratamiento multimodal, el desarrollo innovador de fármacos, permitirán mejorar el manejo de metástasis cerebrales llegando a terapias racionales, individualizadas y con un impacto significativo en la calidad de vida y pronóstico de los pacientes en el mediano plazo.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of Brain Metastases. *Curr Oncol Rep* 2012 Feb;14:48-54.
- DeAngelis LM, Posner JB. Intracranial metastases. Neurologic complications of cancer. New York: Oxford University Press 2009;141-193.
- Nussbaum ES, Djililian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996;78:1781-8.
- Lovo E, Torrealba G, Villanueva P, Gejman R, Tagle P. Survival of patients with brain metastases. *Rev Méd Chile* 2005;133:190-4.
- Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol* 1978;19:579-92.
- Bos PD, Zhang XH, Nadal C, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. *Nature* 2009;459:1005-9.
- Johansson BB. The physiology of the blood-brain barrier. *Adv Exp Med Biol* 1990;274:25-39.
- Fidler IJ. The Biology of Brain Metastasis, Challenges for Therapy. *Cancer J* 2015;21: 284-93.
- Strilic B, Yang L, Albarran-Juarez J, et al. Tumour-cell-induced endothelial cell necroptosis via death receptor 6 promotes metastasis. *Nature* 2016;536: 215-8.
- Feng S, Cen J, Huang Y, et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 secreted by leukemic cells increase the permeability of blood-brain barrier by disrupting tight junction proteins. *PLoS One* 2011;6:e20599.
- Boecke A, Carstens AC, Neacsu CD, et al. TNF-receptor-1 adaptor protein FAN mediates TNF-induced B16 melanoma motility and invasion. *Br J Cancer* 2013;109:422-32.
- Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, et al. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell* 2007;11:69-82.
- Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, et al. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science* 1999;284:1994-8.
- Valiente M, Obenaus AC, Jin X, et al. Serpins promote cancer cell survival and vascular co-option in brain metastasis. *Cell*;156:1002-16.
- Brastianos PK, Carter SL, Santagata S, et al. Genomic Characterization of Brain Metastases Reveals Branched Evolution and Potential Therapeutic Targets. *Cancer Discov* 2015;5:1164-77.
- Cha S. Neuroimaging in neuro-oncology. *Neurotherapeutics* 2009;6(3):465-77.
- Barajas RF Jr, Cha S. Metastasis in Adult Brain Tumors. *Neuroimag Clin N Am* 2016;26:601-20.
- Markesbery WR, Brooks WH, Gupta GD, Young AB. Treatment for patients with cerebral metastases. *Arch Neurol* 1978;35:754-6.
- Freilich RJ, Seidman AD, DeAngelis LM. Central nervous system progression of metastatic breast cancer in patients treated with paclitaxel. *Cancer* 1995;76:232-6.
- Sawaya R. Considerations in the diagnosis and management of brain metastases. *Oncology (Williston Park)*, 2001;15:1144-54, 1157-8; discussion 1158, 1163-5.
- Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin* 2003;21:1-23, vii.
- Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-751.

23. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:2111-7.
24. Johung KL, Yao X, Li F, et al. A clinical model for identifying radiosensitive tumor genotypes in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:5523-32.
25. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:510-4.
26. 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.
27. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33:583-90.
28. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993;79:210-6.
29. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483-91.
30. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014;32:3810-6.
31. Kazda T, Jancalæk R, Pospisil P, et al. Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy. *Radiat Oncol* 2014;9:139.
32. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro-oncology* 2013;15:1429-37.
33. Moraes FY, Taunk NK, Marta GN, Suh JH, Yamada Y. The rationale for targeted therapies and stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases. *Oncologist* 2016;21:244-51.
34. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, 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;363:1665-72.
35. Brown P, Asher A, Ballman K, et al. NCCTG N0574 (Alliance): A phase III randomized trial of whole brain radiation therapy (WBRT) in addition to radiosurgery (SRS) in patients with 1 to 3 brain metastases. *J Clin Oncol* 2015; 33, (suppl; abstr: LBA4).
36. Peak S, Abrey LE. Chemotherapy and the treatment of brain metastases. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006;20:1287-95.
37. Fabi A, Felici A, Metro G. Brain metastases from solid tumors: disease outcome according to type of treatment and therapeutic resources of the treating center. *J Exp Clin Cancer Res* 2011;30:10.
38. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 2014;511:543-50.
39. Kwak EL1, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703.
40. Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell* 2015;161:1681-96.
41. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490
42. Welsh JW, Komaki R, Amini A, et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:895-902.
43. Zhuang H, Yuan Z, Wang J, Zhao L, Pang Q, Wang P. Phase II study of whole brain radiotherapy with or without erlotinib in patients with multiple brain metastases from lung adenocarcinoma. *Drug Des Dev Ther* 2013;7:1179-86.
44. Fan Y, Huang Z, Fang L, et al. A phase II study of icotinib and whole-brain radiotherapy in Chinese patients with brain metastases from non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76:517-23.
45. Knisely JP, Yu JB, Flanigan J, Sznol M, Kluger HM, Chiang VL. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg* 2012;117:227-33.
46. Ahmed KA, Stallworth DG, Kim Y, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy. *Ann Oncol* 2016;27:434-41.
47. Chinnaiyan P, Huang S, Vallabhaneni G, et al. Mechanisms of enhanced radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by erlotinib (Tarceva). *Cancer Res* 2005;65:3328-35.
48. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012;366:925-31.
49. Bloy N, Pol J, Manic G, et al. Trial watch: radioimmunotherapy for oncological indications. *Oncoimmunology*. 2014;3:e954929.
50. Demaria S, Bhardwaj N, McBride WH, Formenti SC. Combining radiotherapy and immunotherapy: a revived partnership. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:655-66.
51. Hubbs JL, Boyd JA, Hollis D, Chino JP, Saynak M, Kelsey CR. Factors associated with the development of brain metastases: analysis of 975 patients with early stage nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2010;116:5038-46.
52. Consonni D, Pierobon M, Gail MH, et al. Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. *J. Natl. Cancer Inst* 2015;107:djv059.
53. Park SJ, Kim HT, Lee DH, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. *Lung Cancer* 2012;77:556-60.
54. Togashi Y, Masago K, Fukudo M, et al. Cerebrospinal fluid concentration of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in

- patients with central nervous system metastases of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:950-5.
55. Wakeling AE, Guy SP, Woodburn JR, et al. ZD1839 (Iressa): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy. *Cancer Res* 2002;62:5749-54.
 56. Broniscer A, Panetta JC, O'Shaughnessy M, et al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of erlotinib and its active metabolite OSI-420. *Clin. Cancer Res* 2007;13:1511-15.
 57. Iuchi T, Shingyoji M, Sakaida T, et al. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2013;82:282-287.
 58. Schuler M, Wu YL, Hirsh V, et al. First-Line Afatinib versus Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Common Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Brain Metastases. *J. Thorac. Oncol* 2016;11:380-90.
 59. Hoffknecht P, Tufman A, Wehler T, et al. Efficacy of the irreversible ErbB family blocker selpercatinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI)-pretreated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease. *J. Thorac. Oncol* 2015;10:156-63.
 60. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689-99.
 61. Ballard P, Yates JW, Yang Z, 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;22:5130-40.
 62. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
 63. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-1703.
 64. Gainor JF, Varghese AM, Ou S, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:4273-81.
 65. Pan Y, Zhang Y, Li Y, et al. ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: a comprehensive study of common and fusion pattern-specific clinicopathologic, histologic and cytologic features. *Lung Cancer* 2014;84:121-6.
 66. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol* 2015;33:1881-8.
 67. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol* 2016;34:661-8.
 68. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:234-42.
 69. Gainor JF, Sherman CA, Willoughby K, et al. Alectinib salvages CNS relapses in ALK-positive lung cancer patients previously treated with crizotinib and ceritinib. *J Thorac Oncol* 2015;10:232-6.
 70. Ou SH, Sommers KR, Azada MC, et al. Alectinib induces a durable (>15 months) complete response in an ALK-positive non-small cell lung cancer patient who progressed on crizotinib with diffuse leptomeningeal carcinomatosis. *Oncologist* 2015;20:224-6.
 71. Kodama T, Hasegawa M, Takanashi K, et al. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74:1023-8.
 72. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1119-28.
 73. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17: 883-95.
 74. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a nonrandomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:976-83.
 75. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 2001;1:5.
 76. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664-72.
 77. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignea 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: 2865-72.
 78. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983;52:2349-54.
 79. Patanaphan V, Salazar OM, Risco R. Breast cancer: metastatic patterns and their prognosis. *South Med J* 1988;81:1109-12.
 80. Cho SY, Choi HY. Causes of death and metastatic patterns in patients with mammary cancer. Ten-year autopsy study. *Am J Clin Pathol* 1980;73: 232-4.
 81. Hagemester FB, Buzdar AU, Luna MA, Blumenschein GR. Causes of death in breast cancer: a clinicopathologic study. *Cancer* 1980;46:162-7.
 82. Arvold ND, Oh KS, Niemierko A, et al. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012;136:153-60.
 83. Slimane K, Andre F, Delaloge S, et al. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Ann. Oncol* 2004;15:1640-4.
 84. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS)

- metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 2006;17:935-944.
85. Musolino A, Ciccolallo L, Panebianco M, et al. Multifactorial central nervous system recurrence susceptibility in patients with HER2-positive breast cancer: epidemiological and clinical data from a population-based cancer registry study. *Cancer* 2011;117:1837-46.
 86. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28:3271-7.
 87. Shen Q, Sahin AA, Hess KR, et al. Breast cancer with brain metastases: clinicopathologic features, survival, and paired biomarker analysis. *Oncologist* 2015;20: 466-73.
 88. Hoefnagel LD, van de Vijver MJ, van Slooten HJ, et al. Receptor conversion in distant breast cancer metastases. *Breast Cancer Res* 2010;12:R75.
 89. Bachmann C, Grischke EM, Fehm T, Staebler A, Schittenhelm J, Wallwiener D. CNS metastases of breast cancer show discordant immunohistochemical phenotype compared to primary. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139: 551-6.
 90. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12: 236-44.
 91. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015;365:1273-83.
 92. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:2972-7.
 93. Clayton AJ, Danson S, Jolly S, et al. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91:639-43.
 94. Stemmler HJ, Kahlert S, Siekiera W, Untch M, Heinrich B, Heinemann V. Characteristics of patients with brain metastases receiving trastuzumab for HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast* 2006;15:219-25.
 95. Yau T, Swanton C, Chua S, Sue A, Walsh G, Rostom A, et al. Incidence, pattern and timing of brain metastases among patients with advanced breast cancer treated with trastuzumab. *Acta Oncol* 2006;45:196-201.
 96. Pestalozzi BC, Brignoli S. Trastuzumab in CSF. *J Clin Oncol* 2000;18:2349-51.
 97. Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clin Cancer Res* 2007;13:1648-55.
 98. Lin N, Diéras, V, Paul D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:1452-9.
 99. Sutherland S, Ashley S, Miles D, et al. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases--the UK experience. *Br J Cancer* 2010;102:995-1002.
 100. Lin NU, Eierman W, Greil R, et al. Randomized phase II study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER2-positive breast cancer brain metastases. *J Neurooncol* 2011;105: 613-20.
 101. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:64-71.
 102. Swain SM, Baselga J, Miles D, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. *Ann Oncol* 2014;25:1116-21.
 103. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724-34.
 104. Senda N, Yamaguchi A, Nishimura H, Shiozaki T, Tsuyuki S. Pertuzumab, trastuzumab and docetaxel reduced the recurrence of brain metastasis from breast cancer: a case report. *Breast Cancer* 2016;23:323-8.
 105. Cortes J, Dieras V, Ro J, et al. Afatinib alone or afatinib plus vinorelbine versus investigator's choice of treatment for HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab, lapatinib, or both (LUX-Breast 3): a randomised, open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1700-10.
 106. Freedman RA, Gelman RS, Wefel JS, et al. Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC) 022: a phase II trial of neratinib for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2016;34:945-52.
 107. Niikura N, Hayashi N, Masuda N, et al. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147:103-12.
 108. Dawood S, Lei X, Litton JK, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. *Ann Oncol* 2009;20:621-7.
 109. Dawood S, Lei X, Litton JK, Buchholz TA, Hortobagyi GN, and Gonzalez-Angulo AM. Incidence of brain metastases as a first site of recurrence among women with triple receptor-negative breast cancer. *Cancer* 2012;118:4652-9.
 110. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer* 2008;113:2638-45.
 111. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986;58:832-9.
 112. Chang AY, Ying XX. Brain Metastases from Breast Cancer and Response to Treatment with Eribulin: A Case Series. *Breast*

- Cancer Basic Clin Res* 2015;9:19-24.
113. Duchnowska R, Dziadziuszko R, Trojanowski T, et al. Conversion of epidermal growth factor receptor 2 and hormone receptor expression in breast cancer metastases to the brain. *Breast Cancer Res* 2012;14:R119.
 114. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011;29: 1239-46.
 115. Anforth R, Menzies A, Byth K, et al. Factors influencing the development of cutaneous squamous cell carcinoma in patients on BRAF inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:809-15.
 116. Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer* 2012;118:4014-23.
 117. Rastrelli M, Pigozzo J, di Maggio A, Tosi AL, Sileni VC, Rossi CR. Neoadjuvant treatment with dabrafenib of unresectable localizations from occult melanoma. *Melanoma Res.* 2014;24: 413-4.
 118. Peuvrel L, Saint-Jean M, Quéreux G, et al. Incidence and characteristics of melanoma brain metastases developing during treatment with vemurafenib. *J Neurooncol* 2014;120:147-54.
 119. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, openlabel, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1087-95.
 120. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
 121. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372: 2006-17.
 122. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:459-465.
 123. Queirolo P, Spagnolo F, Ascierto PA, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma and brain metastases. *J Neurooncol* 2014;118: 109-16.
 124. Sandock D., Seftel AD, Resnick MI. A new protocol for the followup of renal cell carcinoma based on pathological stage. *J Urol* 1995;154:28-31.
 125. Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CP. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *J Urol* 1998;159:1163-7.
 126. Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int* 1999;84:405-11.
 127. Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. *J Neurosurg* 2003;98:342-9.
 128. Vogl UM, Bojic M, Lamm W, et al. Extracerebral metastases determine the outcome of patients with brain metastases from renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2010;10:480.
 129. Nieder C, Spanne O, Nordøy T, Dalhaug A. Treatment of brain metastases from renal cell cancer. *Urol Oncol* 2011;29: 405-10.
 130. Bennani O, Derrey S, Langlois O, et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma. *Neurochirurgie.* 2014;60:12-6.
 131. Massard C, Zonierek J, Gross-Goupil M, Fizazi K, Szczylik C, Escudier B. Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2010;21:1027-31.
 132. Dudek AZ, Raza A, Chi M, et al. Brain metastases from renal cell carcinoma in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Clin Genitourin Cancer* 2013; 11: 155-60.
 133. Verma J, Jonasch E, Allen P, Tannir N, Mahajan A. Impact of tyrosine kinase inhibitors on the incidence of brain metastasis in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2011;117:4958-65.
 134. Verma J, Jonasch E, Allen PK, et al. The impact of tyrosine kinase inhibitors on the multimodality treatment of brain metastases from renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2013;36:620-4.
 135. Gore ME, Hariharan S, Porta C, et al. et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011;117:501-9.
 136. Gore, M.E., Szczylik, C., Porta, C., Bracarda, S., Bjarnason, G.A., Oudard, S., Lee, SH. Haanen, J, Castellano D, Vrdoljak E., et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br. J. Cancer* 2015; 113; 12-19.
 137. Vickers MM, Al-Harbi H, Choueiri TK, et al. Prognostic factors of survival for patients with metastatic renal cell carcinoma with brain metastases treated with targeted therapy: results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium. *Clin Genitourin. Cancer* 2013;11:311-5.
 138. Kothari G, Foroudi, F, Gill S, Corcoran NM, Siva S. Outcomes of stereotactic radiotherapy for cranial and extracranial metastatic renal cell carcinoma: a systematic review. *Acta Oncol* 2015;54:148-57.
 139. Eichler AF, Chung E, Kodack DP, Loeffler JS, Fukumura D, Jain RK. The biology of brain metastases translation to new therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:344-56.
 140. Gow CH, Chang YL, Hsu YC, et al. Comparison of epidermal growth factor receptor mutations between primary and corresponding metastatic tumors in tyrosine kinase inhibitor naive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2009;20:696-702.