



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Arco terapia volumétrica modulada para el abordaje de metástasis cerebrales: aspectos radio-oncológicos y manejo terapéutico de la epilepsia en el paciente neuro-oncológico.

D. José Manuel Sánchez Villalobos
2023



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Arco terapia volumétrica modulada para el abordaje de metástasis cerebrales: aspectos radio-oncológicos y manejo terapéutico de la epilepsia en el paciente neuro-oncológico.

Autor: D. José Manuel Sánchez Villalobos

Director/es: D. Miguel Alcaraz Baños

D.^a Emma Martínez Alonso

D. Alfredo Serna Berná



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA EN MODALIDAD DE COMPENDIO O ARTÍCULOS PARA
OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. José Manuel Sánchez Villalobos

doctorando del Programa de Doctorado en

Integración y Modulación de Señales en Biomedicina

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Arco terapia volumétrica modulada para el abordaje de metástasis cerebrales: aspectos radio-oncológicos y manejo terapéutico de la epilepsia en el paciente neuro-oncológico.

y dirigida por,

D./Dña. Miguel Alcaraz Baños

D./Dña. Emma Martínez Alonso

D./Dña. Alfredo Serna Berná

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Además, al haber sido autorizada como compendio de publicaciones o, tal y como prevé el artículo 29.8 del reglamento, cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 22 de Septiembre de 2023

Fdo.:

José Manuel Sánchez Villalobos.

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, agradecer a mis tres directores de tesis doctoral, el apoyo, la guía, y la oportunidad de realizar un estudio de estas características. A la Dra. Emma Martínez, la oportunidad de iniciar el camino donde hace unos años lo había dejado; al Dr. Miguel Alcaraz, a continuar el viaje sorteando los obstáculos que se fueron presentando, siempre bajo la mejor supervisión y guía; al Dr. Alfredo Serna, por darme la mejor introducción posible al campo de la radio-oncología y haber estado ahí para solventar todas las dudas relacionadas con el mismo. También agradecer

A los Drs. Juan Salinas y Pedro Pablo Escolar, por su ayuda inestimable en la comprensión de múltiples aspectos relacionados con la patología oncológica, así como con el tratamiento radioterápico.

Al Dr. Ángel Aledo Serrano, *sensei* y veterano de carrera, por su ayuda, colaboración y guía en el campo de la epileptología, así como ser mi enlace para saltar al campo experimental.

Al Dr. González-Sulser, por permitirme realizar una estancia formativa en un centro de referencia internacional, como es el Centre for Discovery of Brain Sciences (University of Edinburgh), con beneficios tanto académicos como de enriquecimiento personal. Igualmente, agradecer a mis compañeros del laboratorio, Flor, Katerina, Mehmet, Niamh, Yaseer y Melissa, tanto por la acogida, como por permitirme aprender de ellos día a día.

Finalmente, a mi familia por haberme dado la formación y haber sido apoyo fundamental a lo largo de este proceso, y a mi pareja, Marina, por su apoyo y comprensión incondicional, así como por ser, la mejor compañera de viaje que jamás pude imaginar.

A la memoria de D. Daniel José Abellana Martín,
Profesor, fuente de inspiración y guía en los albores de este camino.

Eternamente agradecido.

“Nuestras virtudes y nuestros defectos son inseparables, como la fuerza y la materia.

Cuando se separan, el hombre deja de existir”

Nikola Tesla (1856-1943)

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	Pág. 1
1. Metástasis cerebrales.....	Pág. 3
1.1. Epidemiología de las metástasis cerebrales.	
1.2. Manifestaciones clínicas de las metástasis cerebrales.	
2. Tratamiento local radioterápico de las metástasis cerebrales.....	Pág. 6
2.1. Sistemas basados en fuentes de Cobalto-60.	
2.2. Sistemas basados en acelerador lineal de electrones (linear accelerator, LINAC).	
2.3. Sistemas basados en terapia de protones.	
3. Epilepsia y tumores cerebrales.....	Pág. 10
3.1. Generalidades.	
3.2. Epileptogénesis de los tumores cerebrales.	
3.3. Fármacos antiepilépticos: Principales características farmacocinéticas y farmacodinámicas.	
II. OBJETIVOS	Pág. 23
III. MATERIAL Y MÉTODO	Pág. 27
IV. RESULTADOS	Pág. 39
1. Volumetric modulated arc radiosurgery for brain metastases from breast cancer: A single-center study. <i>Colombia Medica</i> . 2021; 52(3): e2004567.	
2. Antiseizure medication for brain metastasis-related epilepsy: Findings of optimal choice from a retrospective cohort. <i>Epilepsy Research</i> . 2021; 178:106812.	
3. Epilepsy treatment in neuro-oncology: A rationale for drug choice in common clinical scenarios. <i>Frontiers in Pharmacology</i> . 2022; 13:991244.	
4. Volumetric Modulated Arc Therapy for Radiosurgery of Brain Metastases: A Single-Center Study. <i>Applied Sciences</i> . 2023; 13(18):10097.	
V. DISCUSIÓN	Pág. 65
VI. CONCLUSIONES	Pág. 77
VII. RESUMEN	Pág. 81
VIII. BIBLIOGRAFÍA	Pág. 87
IX. ANEXOS	Pág. 113

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AMPA: Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid.

ASM: Antiseizure medications.

BRV: Brivaracetam.

BTRE: Brain tumor related epilepsy.

CBCT: Cone beam computed tomography.

CBZ: Carbamazepina.

CCR: Carcinoma de células renales.

CYP: Citocromo P-450.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

ESL: Eslicarbazepina acetato.

FAEs: Fármacos antiepilépticos.

FFF: Flattening filter free.

fSRS: Fractioned-SRS.

GABA: Gamma-aminobutyric acid.

GK: Gamma Knife.

GLU: Glutamato.

GPA: Graded prognostic assessment.

GTV: Gross tumor volume.

HER2: Human epithelial growth factor receptor-2.

HR: Hormonal receptor.

IDH: Isocitrato deshidrogenasa.

IMRT: Intensity-Modulated Radiotherapy.

IQR: Interquartile range.

KPS: Karnofsky Performance Status.

LCM: Lacosamida.

LEV: Levetiracetam.

LINAC: Linear accelerator.

LTG: Lamotrigina.

MCs: Metástasis cerebrales.

MST: Median survival time.

NMDA: N-methyl-D-aspartate.

NSCLC: Non-small cell lung cancer

OS: Overall survival.

OXC: Oxcarbazepina.

PGB: Pregabalina.

PTV: Planning target volume.

RM: Resonancia magnética.

SCB: Sodium channel blocker.

SCLC: Small cell lung cancer.

SRS: Stereotactic radiosurgery.

SV2a: Synaptic vesicle glycoprotein 2A.

TPM: Topiramato.

VMAT: Volumetric modulated arc therapy.

VPA: Ácido valproico.

WBRT: Whole brain radiation therapy.

ZNS: Zonisamida.

I. INTRODUCCIÓN.

I. INTRODUCCIÓN.

1. Metástasis cerebrales.

1.1. Epidemiología de las metástasis cerebrales.

En la actualidad, las metástasis cerebrales (MCs) son los tumores intracraneales más frecuentes con una incidencia aproximada de 7-14 personas por cada 100.000 habitantes/año (Villano et al., 2015). Aparecen en aproximadamente el 20-40% de los pacientes con cáncer (Linskey et al., 2010; Franchino et al., 2018), conllevando un aumento significativo de la morbilidad y la mortalidad de estos (Mehta et al., 2005). La incidencia de las MC ha presentado un incremento significativo en los últimos años debido en parte a la mejora de la calidad de las técnicas de diagnóstico por imagen (por ejemplo, la resonancia magnética -RM-), así como a la mayor eficacia de los tratamientos sistémicos (Davis et al., 2012; Tabouret et al., 2013; Witzel et al., 2016; Kotecki et al., 2018), lo que ha permitido incrementar el diagnóstico de metástasis cerebrales incluso de forma subclínica. Sin embargo, existen algunas diferencias epidemiológicas entre los diferentes tumores primarios.

1.1.1. Pulmón.

En la actualidad, el cáncer de pulmón representa la primera causa de muerte por causa oncológica en Estados Unidos (Siegel et al., 2016), llegando entre el 10% y el 36% de ellos a desarrollar MCs durante el curso de la enfermedad (Gavrilovic and Posner, 2005; Mujoomdar et al., 2007). Entre los diferentes tipos de cáncer de pulmón, el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés), representa el 87% de todos los casos de cáncer de pulmón. Aproximadamente, el 40% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, siendo cerebro, hígado, glándulas suprarrenales y hueso, las localizaciones más frecuentes (Govindan et al., 2006; Morgensztern et al., 2009; Lee et al., 2016). El NSCLC es un término que incluye una variedad de cánceres de pulmón diferentes, entre los que destacan el adenocarcinoma, el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células grandes. El adenocarcinoma es el tipo de cáncer de pulmón más frecuente en esta categoría e incluye la mitad de todos los casos de cáncer de pulmón (Clark and Alsubait, 2022). Por otra parte, encontramos el cáncer de pulmón microcítico (SCLC, por sus siglas en inglés), que a diferencia del NSCLC, presenta una historia natural con un crecimiento y diseminación tumoral más rápidos (Myall et al., 2021).

1.1.2. Mama.

El cáncer de mama representa la segunda causa más frecuente de MCs en pacientes adultos (15-25%) (Lin et al., 2004; Franchino et al., 2018). Hasta la fecha, se han descrito varios subtipos moleculares de cáncer de mama con diferencias tanto pronósticas como a lo que a tratamientos se refiere. Así, sabemos que las pacientes con cáncer de mama con receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) positivo y con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) tienen un mayor riesgo de desarrollar MCs en comparación con los subtipos de cáncer de mama luminal (Yau et al., 2006; Kaplan et al., 2016; Witzel et al., 2016; Mainwaring et al., 2019). Según Witzel et al. (2016), la frecuencia de MCs como primer locus metastásico según el subtipo molecular de los pacientes con cáncer de mama, sería: HER2-positivo (11-20%), TNBC (25-27%), luminal B (11%) y luminal A (8-15%). Concretamente, entre las mujeres con cáncer de mama, la incidencia de las MCs puede estar aumentando, siendo mayor en aquellas con metástasis pulmonares y en aquellas con tumores altamente proliferativos (HR-/HER2+) (Crivellari et al., 2001; Miller et al., 2003; Slimane et al., 2004; Tham et al., 2006; Lin and Winer, 2007). Aunque la biología del tumor también podría ser responsable, al menos en parte (es decir, los cánceres de mama HER2-positivos tienen una mayor propensión a las metástasis en lugares como el pulmón y el cerebro), también se ha postulado la falta de penetración del trastuzumab en el SNC debido a su elevado peso molecular (Loeffler, 2022).

1.1.3. Melanoma.

El melanoma, después del cáncer de mama y de pulmón, es el tercer tipo de cáncer más frecuente que hace metástasis en el SNC. Se calcula que el 40-50% de los pacientes con melanoma en estadio IV desarrollan metástasis cerebrales clínicamente detectables (Becco et al., 2020). En las series de autopsias, más del 70% de los pacientes con melanoma tienen metástasis cerebrales observándose una alta incidencia de metástasis subclínicas. En los últimos años, el número de casos de melanoma ha ido en aumento y es uno de los tumores más frecuente a edad temprana (Durnov et al., 2000). Normalmente, el tumor primario se localiza en la piel (97%); el 2-3% de los casos son melanomas de mucosa vaginal, piel y mucosa anorrectal y coroides. En el 1% de los casos, el melanoma primario se localiza en el SNC y suele desarrollarse en el

plexo coroideo, la membrana pial del cuarto ventrículo o alrededor del tronco encefálico (Dolgushin et al., 2018).

1.1.4. Gastrointestinal:

Recientemente, se ha observado un incremento significativo de la incidencia de MCs en pacientes con cáncer colorrectal (Sundermeyer et al., 2005; Kruser et al., 2008; Shindorf et al., 2020). A pesar de ello, la incidencia de metástasis cerebrales en el cáncer colorrectal metastásico sigue siendo baja, del 2,3% (Mongan et al., 2009). Las metástasis cerebrales suelen ser un fenómeno tardío, y la gran mayoría de los pacientes presentan metástasis en otras localizaciones, sobre todo pulmonares (Loeffler, 2022).

1.1.5. Cáncer células renales.

El carcinoma de células renales (CCR) es una de las neoplasias primarias que con frecuencia metastatizan al cerebro, aunque representa sólo el 1% de todos los cánceres (Kim et al., 2012). Uno de los aspectos a destacar en lo referente al tratamiento radioterápico, es que debido a la resistencia del CCR a la radiación, los resultados de la radioterapia holocraneal (WBRT, por sus siglas en inglés) pueden ser insatisfactorios, aunque la radiocirugía estereotáxica ha mostrado buenos resultados en el control del edema circundante (Kim et al., 2012).

1.2. Manifestaciones clínicas de las metástasis cerebrales.

Entre el 20-40% de los pacientes con MCs presentan inicialmente síntomas o signos neurológicos focales (Forsyth et al., 2003; Noh and Walbert, 2018). Dicha *focalidad* dependerá de la localización o asiento en el SNC de las lesiones metastásicas, así como al edema peritumoral, y el efecto masa que ejerce sobre las estructuras circundantes. El desarrollo de síntomas neurológicos agudos, puede deberse a complicación de las MCs cerebrales, a un incremento del edema vasogénico peritumoral o a complicaciones en el seno tumoral de una MC conocida, como por ejemplo la transformación hemorrágica (40-60%), algo que ocurre con frecuencia en las MCs del melanoma, y que en ocasiones puede devenir en la aparición de crisis epilépticas (Barnholtz-Sloan et al., 2004; Kased et al., 2008). Por otro lado, las MCs tienden a localizarse con más frecuencia en la unión cortico-subcortical, siendo en muchas ocasiones subclínicas (50-80%), lo que se ha objetivado en estudios post-mortem de pacientes oncológicos (Fox et al., 2011).

Las MCs únicas, asientan con más frecuencia en el lóbulo frontal (19-21%), seguido del lóbulo parietal (13-19%), temporal (5-10%), occipital (5-6%), cerebelo (10-15%), y tronco cerebral (1-5%) (Noh and Walbert, 2018). La afectación de nervios craneales, así como, la aparición de múltiples síntomas neurológicos, debería hacer pensar en la afectación leptomenínea (Hinke et al., 2022).

Además de los síntomas focales típicos (20-75%) de los pacientes con MCs, han sido descritos en la literatura otros como: cambios en el estado mental (5-60%), cefalea (25-57%), crisis epilépticas (13-20%), ataxia o alteraciones de la marcha (15-20%), disfasia u otras alteraciones del habla/lenguaje (5-20%), alteraciones visuales (5-8%), náuseas/emesis (5%) o somnolencia/alteración del estado de alerta (5%) (Noh and Walbert, 2018).

2. Tratamiento local radioterápico de las metástasis cerebrales.

En líneas generales, en la actualidad disponemos de dos modalidades de tratamiento a nivel local de las metástasis cerebrales, que pueden administrarse de forma combinada o individual. Por un lado, el tratamiento oncológico radioterápico, que de forma general dividiremos en: radioterapia holocraneal convencional (WBRT), y radiocirugía estereotáxica (SRS). Por otro lado, tendríamos el tratamiento neuro-quirúrgico (metastasectomía).

En lo referente a las técnicas de radioterapia craneal, la WBRT representa la modalidad de tratamiento convencional, que de forma general consiste en la administración fraccionada (habitualmente 30 Gy en 10 sesiones a razón de 3Gy/sesión), a nivel holocraneal, aunque existen en la actualidad protocolos para preservación de las estructuras hipocámpales con la finalidad de reducir el impacto en la esfera cognitiva de esta técnica de tratamiento (Grosu et al., 2020). Por otro lado, la SRS consiste en la administración de dosis elevadas de radiación (ablativas) tratando de preservar el parénquima sano circundante, la cual puede ser administrada en una o en pocas sesiones de tratamiento (Serna-Berna, 2015). El concepto y desarrollo inicial de la técnica de SRS, fue inicialmente propuesto por Lars Leksell (1951), quien incorporó un marco estereotáxico con el fin de irradiar con precisión objetivos seleccionados dentro del cerebro (Leksell, 1951).

En líneas generales, en el tratamiento con SRS, la precisión global es un 1mm aproximadamente. La incertidumbre en el tratamiento depende por un lado de la

definición del volumen tumoral, del tratamiento que ha de llevarse a cabo, y por otro, de las tolerancias mecánicas y dosimétricas de la propia técnica de tratamiento, incluyendo en este último punto las imprecisiones derivadas del posicionamiento e inmovilización del paciente (Serna-Berna, 2015).

Así, de forma general, podemos diferenciar tres sistemas diferentes en cuanto a la forma de llevar a cabo el tratamiento: sistemas basados en fuentes de cobalto-60, sistemas basados en aceleradores lineales de electrones y aquellos basados en terapia de protones.

2.1. Sistemas basados en fuentes de Cobalto-60.

El prototipo de bisturí de rayos gamma o Gamma Knife (GK, por sus siglas en inglés) fue desarrollado inicialmente en 1968 en el Instituto Karolinska de Estocolmo (Suecia) (Leksell, 1983; Pan et al., 2008). De forma simplificada, la radiocirugía GK consiste en la administración de múltiples haces convergentes de radiación gamma, emitidas a partir de 192 a 201 fuentes de cobalto-60, dirigidas hacia un punto central proporcionando una administración conformacional del haz de radiación a dosis elevadas sobre un volumen tumoral específico intracraneal, evitando así, la irradiación a dosis altas del tejido cerebral sano circundante (Desai and Rich, 2020). Los sistemas convencionales de GK precisan de una guía o marco de estereotaxia, que debe ser fijado a la calota por el neurocirujano. Sin embargo, las unidades de tratamiento más actuales de GK, equipadas con un TC adjunto (unidad Leksell Gamma Knife ICON, o LGKI) (figura 1), pueden llevar a cabo técnicas de SRS sin marco, así como realizar tratamientos con esquemas hipofraccionados (Desai and Rich, 2020).

Entre las principales ventajas destacan: disponer de larga experiencia clínica de uso en oncología, alta precisión geométrica (0,2 mm aprox.) con elevado gradiente de dosis, sistema estable de inmovilización del paciente, y planificación del tratamiento relativamente directa. Entre los principales inconvenientes destacan: ser una técnica limitada al tratamiento de lesiones intracraneales, precisar un recambio periódico de las fuentes de cobalto-60, sin posibilidad de registro y verificación de la dosis administrada (Schlesinger, 2014).



Figura 1. Equipo Leksell Gammaknife[®] Icon[®] (Elekta, Estocolmo, Suecia).

2.2. Sistemas basados en acelerador lineal de electrones (linear accelerator, LINAC).

2.2.1. Cyberknife.

El sistema Cyberknife[®] (Accuray, Sunnyvale, CA, USA) consiste en un acelerador compacto acoplado a un brazo robótico, y rayos X de 6 MeV, con 6 grados de libertad. Entre sus principales ventajas, se encuentra el hecho de emplear sistema de fijación *frameless*, lo que ha facilitado el empleo de esta técnica para tratamientos con regímenes de hipofraccionamiento, especialmente para lesiones de mayor tamaño (riesgo de radionecrosis) (Serna-Berna, 2015).

2.2.2. Arco terapia de intensidad modulada por volumen (VMAT).

El desarrollo de la técnica de Radioterapia de Intensidad Modulada, (IMRT, por sus siglas en inglés) ha representado uno de los avances tecnológicos más importantes en cuanto a tratamientos oncológicos radioterápicos se refiere. Así, la IMRT, que es una extensión de la técnica conformacional 3D, proporciona la posibilidad de administrar dosis elevadas de radiación al tejido tumoral, protegiendo al mismo tiempo los órganos críticos próximos (Serna-Berna, 2015). La aplicación de la IMRT en el campo de la radiocirugía ha dado lugar a la técnica denominada Radiocirugía de Intensidad

Modulada (IMRS, por sus siglas en inglés), donde se combinan múltiples campos estáticos que permiten una adecuada conformación del haz de radiación, incluso con formas del volumen diana altamente irregulares. De esta forma, una técnica de IMRS basada en arcos, combinaría las ventajas de distribución de dosis de la de arco terapia y el nivel de conformación del haz de radiación de la IMRT. Así, en 1995 se propone por primera vez el concepto de arco terapia de intensidad modulada como tratamiento alternativo (Yu, 1995), siendo desarrollado posteriormente en 2008 el algoritmo necesario para su adaptación comercial (Otto, 2008), pasando finalmente a denominarse Arco Terapia Volumétrica de Intensidad Modulada (VMAT, por sus siglas en inglés).

Las características técnicas de la radiocirugía VMAT se describirán en el apartado Material y Métodos (unidad de tratamiento).

2.3. Sistemas basados en terapia de protones.

El uso de protones para el tratamiento oncológico fue propuesto por primera vez por el físico Robert R. Wilson en 1946 (Wilson, 1946). Sin embargo, hubo que esperar hasta 1954 para que los primeros pacientes fueran tratados con radioterapia de protones (Tobias et al., 1958). A priori, la terapia con haz de protones ofrece el beneficio clínico potencial de preservar aún más el tejido cerebral sano circundante gracias a su característica física única, el "pico de Bragg", en el que la rápida caída de la dosis, ofrece una dosis *zero* más allá del borde distal de la lesión (Chang et al., 2022).

Además, mientras que la infravaloración de los márgenes de seguridad en la terapia de radiocirugía con fotones puede causar una infradosificación del tumor, en la terapia con protones, esto puede llevar a que parte del tumor no reciba ninguna dosis. Sin embargo, lo que puede ser incluso más significativo, es el hecho de que un desplazamiento del pico de Bragg puede llegar a causar una gran toxicidad en el tejido normal si se coloca de forma incorrecta, algo que no ocurre tanto en la terapia con fotones (Vanderwaeren et al., 2021). Esto conlleva en la práctica clínica, a tener que aplicar márgenes de seguridad considerables y estrategias de planificación conservadoras (Paganetti, 2012). Por otro lado, estudios recientes han mostrado cómo VMAT presenta mejor grado de conformación que la terapia de protones; así como un gradiente equivalente con ambas técnicas; en cambio la protonterapia mejoraría la

disminución de dosis integral en el parénquima (Boczkowski et al., 2020). Queda, por tanto, un recorrido considerable para la aplicación extensiva de esta novedosa técnica de forma generalizada en instalaciones de oncología radioterápica.

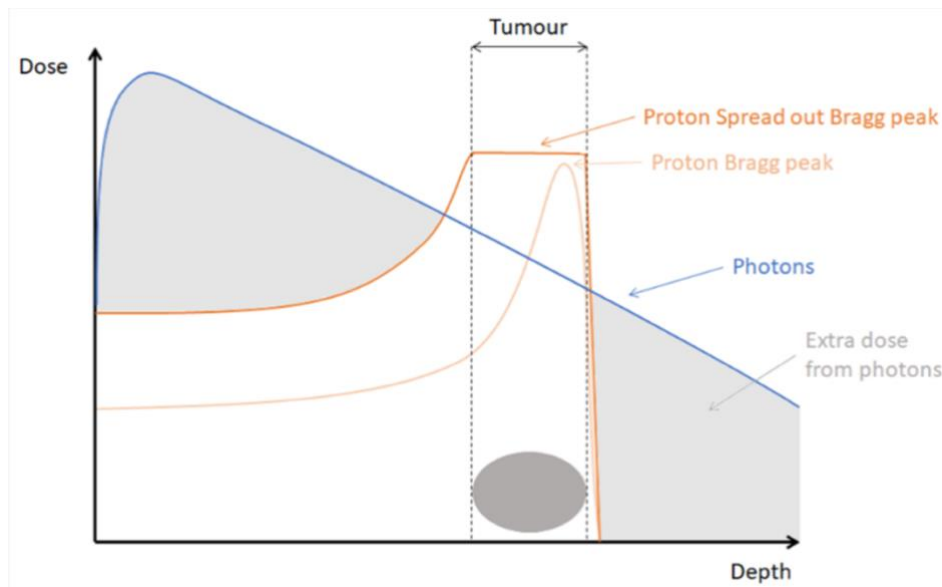


Figura 2. Distribución profundidad-dosis de los fotones en comparación con los protones. Vanderwaeren et al. (2021).

3. Epilepsia y tumores cerebrales.

3.1. Generalidades.

Las crisis epilépticas, representan la manifestación clínica de una alteración funcional transitoria del parénquima cerebral caracterizada por una descarga anómala, excesiva y sincrónica de un grupo de neuronas. El fenómeno por el cual una red neuronal normal se transforma en hiperexcitable y es capaz de generar crisis epilépticas de forma espontánea, se denomina epileptogénesis (García-García et al., 2010). Las crisis epilépticas son una de las complicaciones potenciales que pueden ocurrir en el paciente neuro-oncológico, pudiendo ser desde el síntoma inicial de la lesión neoplásica (síntoma de inicio en tumores primarios o metástasis cerebrales), hasta incluso aparecer durante la evolución de su enfermedad, por ejemplo al aparecer una nueva lesión metastásica (en el caso de epilepsia secundaria a MCs), o tras ocurrir complicaciones en lesiones ya existentes (transformación hemorrágica, progresión tumoral, incremento de edema vasogénico circundante, etc.) (Sánchez-Villalobos et al., 2022). En cuanto a

incidencia de la epilepsia tumoral, ésta es más frecuente en los tumores primarios que en las metástasis cerebrales (Glantz et al., 2000), si bien estas últimas representan el tumor intracraneal más frecuente en la población (Sánchez-Villalobos et al., 2021b). Por otro lado, la prevalencia de epilepsia también varía entre los diferentes tipos de neoplasias primarias, siendo por ejemplo los gliomas difusos de bajo grado uno de los subtipos tumorales con mayor capacidad epileptógena (tabla 1) (Glantz et al., 2000; Pallud et al., 2022).

Types of brain tumors	Age of debut (years)	Approximate seizure frequency*	Approx. seizure freedom frequency**	Risk factor for seizures
Glioneural tumors^{a, b, c}	15 (DNET), 16-19 (Ganglioglioma)	100% (DNET), 80-90% (Ganglioglioma)	70-90%	Frontotemporal, insular lobe location (Although DNET may be associated with focal cortical dysplasia, the impact of this on epileptogenicity is still unclear).
Low grade glioma^{d, e, f}	30-45	60-75%	65-80%	Involvement of the cortex, age below 38 years old, temporal lobe location.
High grade glioma^{d, g, h}	60 (Glioblastoma multiforme)	25-60%	40-50% (Glioblastoma multiforme)	Frontal and temporal location. Status epilepticus also more frequent in those with frontal or fronto-temporal location.
Brain Metastases^{a, d, g, i, j}	>50	20-35%	Variable	Melanoma and lung primary tumor, hemorrhage, supratentorial location, cortical/subcortical involvement
Meningioma^{d, k, l}	50-60	20-50%	59-70%	Peritumoral edema on neuroimaging (strongest predictor of seizures), parasagittal or convexity tumors, male sex, adults (vs children).
Primary central nervous system lymphoma^{a, g, m}	60-70	10-33%	Variable	Cortical involvement

Tabla 1. Principales características de los tumores cerebrales y su relación con la epilepsia. Sánchez-Villalobos et al. (2022). *Porcentaje de control de crisis en pacientes con epilepsia prequirúrgica. ** Frecuencia de libertad de crisis aproximada tras tratamiento médico optimizado. DNET: Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. a (van Breemen et al., 2007), b (Ertürk Çetin et al., 2017), c (Bonney et al., 2016), d (Englot et al., 2016), e (You et al., 2012), f (Lee et al., 2010), g (Goldstein and Feyissa, 2018), h (Michelucci et al., 2013), i (Singh et al., 2020), j (Wolpert et al., 2020), k (Wirsching et al., 2016), l (Englot et al., 2016b), m (Fox et al., 2019).

Respecto a las características de las crisis epilépticas, según su inicio pueden clasificarse en focales, generalizadas o de inicio desconocido. Lo que a su vez da lugar a los tipos de epilepsia focal, generalizada, combinada o desconocida. Igualmente, de forma general, las causas subyacentes o etiologías de los diferentes tipos de epilepsias pueden ser agrupadas en: estructural, genética, infecciosa, metabólica, de origen inmuno-mediado o de causa desconocida (figura 3). La etiología estructural, hace referencia a las anomalías visibles en los estudios de neuroimagen, que junto con el correlato electroclínico adecuado permiten inferir razonablemente que la alteración estructural observada en la imagen sea la causa probable de las crisis epilépticas del paciente (Scheffer et al., 2017).

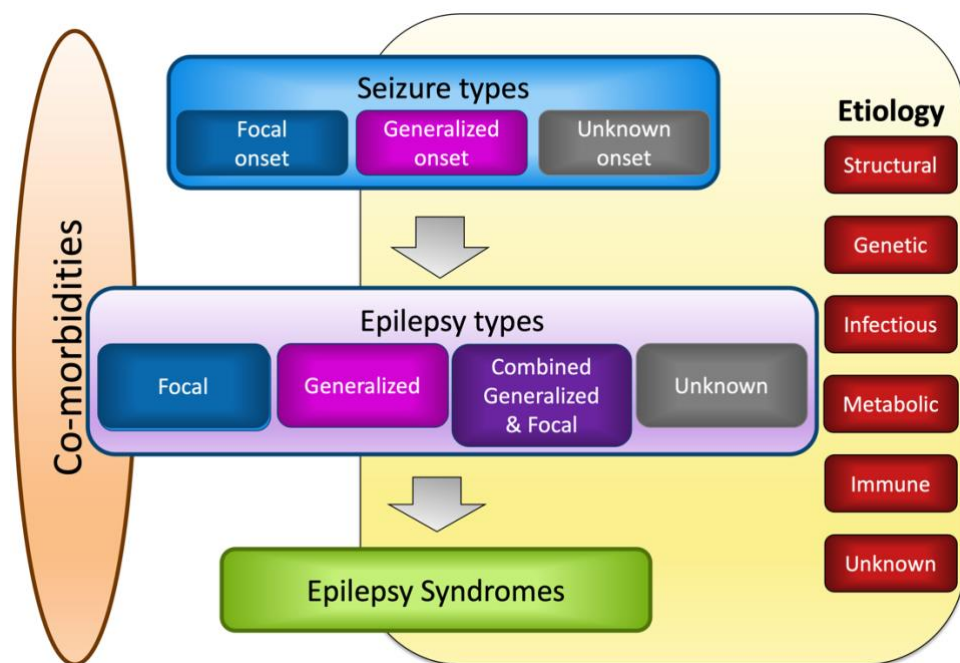


Figura 3. Clasificación de los diferentes tipos de crisis y etiologías en epilepsia de la “International League Against Epilepsy” (ILAE). Scheffer et al. (2017).

En el caso de las crisis epilépticas en el paciente neuro-oncológico, son subyacentes a una lesión *estructural* en el parénquima cerebral, ya sea intra-axial o extra-axial con afectación secundaria del mismo (por ejemplo, los meningiomas). De esta forma, asumimos que el origen de las crisis epilépticas ocurre de forma *focal*, pudiendo posteriormente (o no) propagar al resto del parénquima cerebral, dando lugar a un amplio espectro de sintomatología clínica (figura 4) (Fischer et al., 2017).

ILAE 2017 Classification of Seizure Types Expanded Version

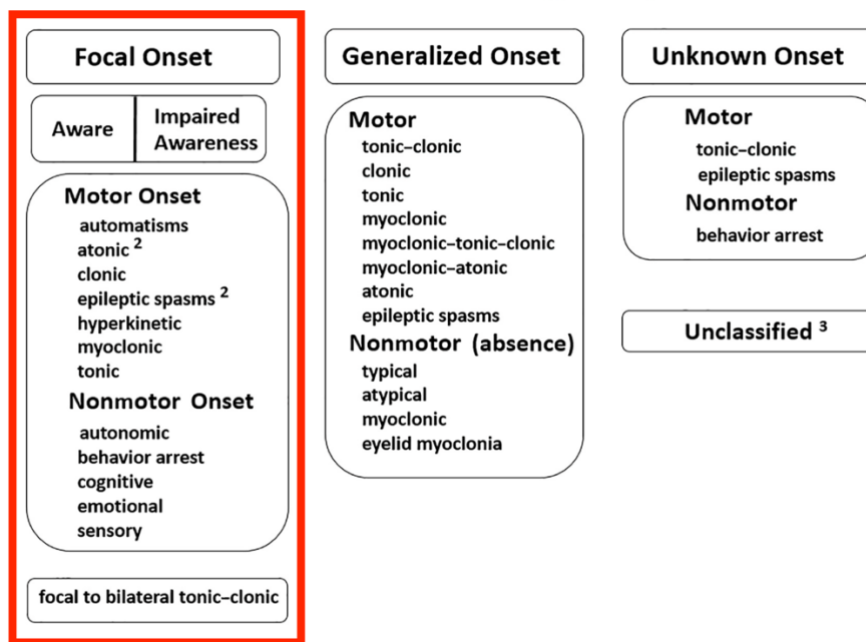


Figura 4. Clasificación operativa ampliada de los tipos de crisis epilépticas de la ILAE. Fischer et al. (2017).

3.2. Epileptogénesis de los tumores cerebrales.

Los principales factores que influyen en el desarrollo de la epilepsia relacionada con los tumores cerebrales, serían (tabla 1) (Ertürk Çetin et al., 2017; Seidel et al., 2022):

- La localización del tumor.
- Efectos de compresión mecánica sobre estructuras tisulares circundantes.
- Las características histológicas de la neoplasia.
- Los cambios en la homeostasis de los neurotransmisores, el entorno peritumoral y el medio ambiente inflamatorio neoplásico.
- Los cambios en la integridad de la barrera hematoencefálica, así como, el desequilibrio entre la vascularización y la demanda de oxígeno del tumor.
- Los factores genéticos.

Los cambios en el equilibrio de los neurotransmisores conducen a la epileptogénesis tanto del propio tumor como del parénquima tisular adyacente, involucrando el total de la zona epileptógena a ambas regiones, lo cual tendría importancia potencial en el estudio prequirúrgico de la lesión (Rosenow and Lüders, 2001). Así, entre las principales alteraciones de los neurotransmisores podemos destacar: en primer lugar, en relación con el glutamato, que las altas concentraciones encontradas en diferentes estudios en el entorno peritumoral contribuirían a incrementar el riesgo de desarrollar crisis epilépticas (Rosati et al., 2010; Neal et al., 2016; Goldstein and Feyissa, 2018). En las neoplasias de estirpe glial, por ejemplo, este aumento de las concentraciones sinápticas se debe a cambios en los sistemas transportadores de la membrana glial (De Groot et al., 2011), pudiendo la estimulación glutamatérgica de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y de ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA) activar las vías de señalización intracelular de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), AKT y la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) (Sánchez-Villalobos et al., 2022). En segundo lugar, en relación con el neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), diversos estudios han mostrado que, aunque los niveles eran más elevados en el tejido peritumoral que en el propio núcleo tumoral, la densidad sináptica GABAérgica en las células piramidales cercanas estaba por contrapartida, reducida. Esto podría conducir a una reducción acumulativa del potencial postsináptico inhibitorio que favorecería la epileptogénesis (Pallud et al., 2014; Goldstein and Feyissa, 2018). Por último, otro de los factores moleculares estudiados y con interés creciente en los últimos años, sería la enzima isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1). En condiciones fisiológicas la IDH (*wild-type*), cataliza la descarboxilación oxidativa del isocitrato a α -cetogluturato, mientras que en su forma mutada reduce el α -cetogluturato a D-2-hidroxiglutarato (D2HG), pudiendo este producto incrementar la actividad neuronal mediante mimetismo molecular con el glutamato en los receptores NMDA, presentando por tanto los gliomas IDH1mut más probabilidades de causar crisis epilépticas en los pacientes (Turkalp et al., 2014; Chen et al., 2018).

Finalmente, la compresión mecánica del propio tumor puede inducir la aparición de isquemia y cambios metabólicos con la consiguiente alteración de la barrera hematoencefálica, incrementando el riesgo de crisis epilépticas. De forma paralela, el suministro vascular de los tumores cerebrales resulta con frecuencia insuficiente tanto para compensar el incremento en la demanda de oxígeno tanto de la neoplasia como del

entorno peritumoral, lo que conduce a la hipoxia tisular y, posteriormente, a los procesos de acidosis, la inflamación glial y finalmente al daño tisular. Estos factores contribuyen de forma sinérgica a la epileptogénesis en pacientes con tumores cerebrales (figura 5) (Seidel et al., 2022).

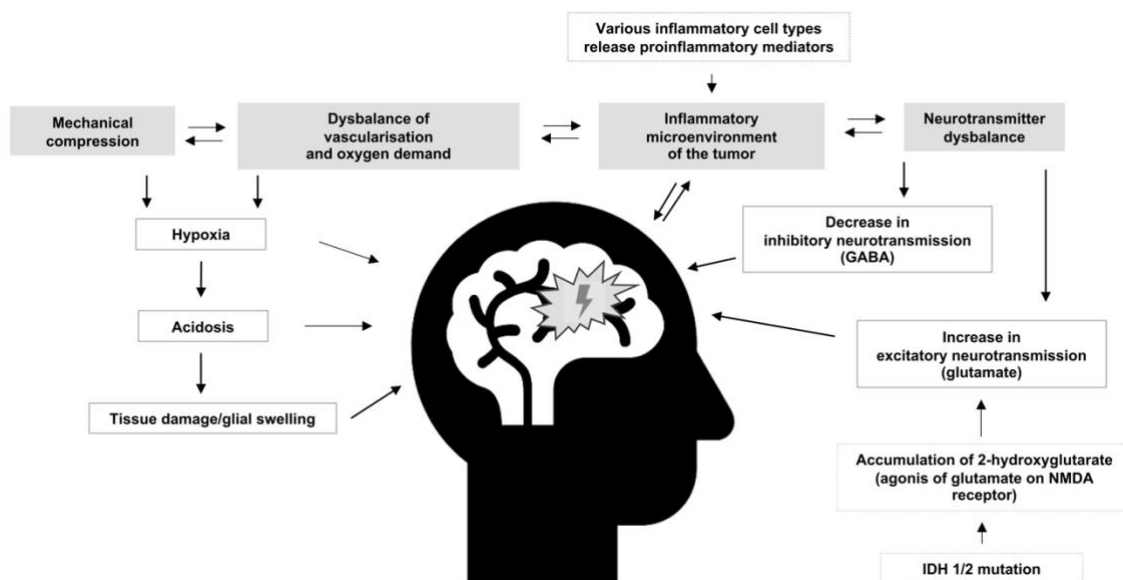


Figura 5. Esquema básico sobre la fisiopatología de la epilepsia relacionada con los tumores cerebrales. Fuente: Seidel et al. (2022).

3.3. Fármacos antiepilépticos (FAEs): Principales características farmacocinéticas y farmacodinámicas.

En la actualidad, la epilepsia es un importante factor de riesgo de discapacidad a largo plazo en pacientes con epilepsia relacionada con tumores cerebrales (BTRE, por sus siglas en inglés) (Maschio, 2012). Esto no solo se debe al impacto negativo de las crisis epilépticas en la calidad de vida de los pacientes (Rudà et al., 2012), sino también a la morbilidad asociada a los efectos secundarios tanto somáticos como neuropsiquiátricos de los fármacos antiepilépticos (FAEs) (Kanner, 2016). A pesar de ello, hasta la fecha la evidencia respecto al uso de FAEs en pacientes con epilepsia secundaria a la presencia de tumores cerebrales es limitada.

A continuación se describen las principales características farmacológicas de los FAEs (tabla 2, figura 6) (Sánchez-Villalobos et al., 2022):

3.3.1. Ligandos SV2a.

a) Levetiracetam (LEV).

Aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto, en modelos animales se ha demostrado que se une a la proteína 2a de la vesícula sináptica (SV2a) (Lynch et al., 2004). Esta proteína ha sido implicada en la modulación de la exocitosis de vesículas sinápticas y la liberación de neurotransmisores (Crowder et al., 1999; Xu and Bajjalieh, 2001; Delanty et al., 2012; Contreras-García et al., 2021); y esta afinidad por SV2a se ha correlacionado con la protección anticonvulsiva en modelos animales de epilepsia (Lynch et al., 2004). Dos terceras partes del LEV se eliminan vía renal (Hovinga, 2001). Entre otras de sus principales ventajas destacarían: la absorción vía oral (96%), la baja unión a proteínas plasmáticas (<10%), la posibilidad de administración intravenosa, el elevado índice terapéutico y las escasas interacciones farmacológicas. Como principales efectos secundarios del LEV destacan los síntomas psiquiátricos iatrogénicos (Dinkelacker et al., 2003; Dannaram et al., 2012; Lin et al., 2012; Chen et al., 2016; Thelengana et al., 2019; Kanner and Bicchi, 2022). Por último, recientes estudios han sugerido un potencial efecto antitumoral de LEV (Bobustuc et al., 2010; Kim et al., 2015; Pallud et al., 2021). En cambio, estudios previos no objetivaron mejora en la supervivencia (Happold et al., 2016).

b) Brivaracetam (BRV).

BRV es un ligando selectivo, reversible y de alta afinidad del SV2A (de Biase et al., 2020). Debido a sus cualidades lipofílicas, BRV atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica (Niespodziany et al., 2017). Se metaboliza ampliamente en el hígado, precisando ajuste posológico en pacientes con hepatopatía (de Biase et al., 2020). Por el contrario, el BRV no induce ni inhibe las enzimas del citocromo P-450 (CYP) de forma significativa por lo que tiene un bajo perfil de interacciones (de Biase et al., 2020).

3.3.2. Bloqueadores de canales de sodio.

a) Lacosamida (LCM).

LCM aumenta selectivamente la inactivación lenta de los canales de sodio activados por voltaje. Las principales ventajas farmacológicas de LCM son su baja unión a proteínas, la ausencia de inhibición/inducción de las isoenzimas microsomales

hepáticas de importancia (CYP2C19 y CYP3A4) de forma significativa, muy bajo riesgo de interacciones medicamentosas y presentación intravenosa (Sánchez-Villalobos et al., 2018). En cuanto a los efectos adversos, suelen ser leves y estar relacionados con la dosis, a veces más evidentes tras la dosis de la mañana, siendo los principales los mareos y la somnolencia (Mo et al., 2022). Por el contrario, está contraindicada en pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado. LCM presenta beneficios en dolor neuropático (Stöhr et al., 2006; Alcántara-Montero and Sánchez-Carnerero, 2016; Sánchez-Villalobos et al., 2018).

b) Dibenzazepinas.

En cuanto a la familia de las dibenzazepinas, existen tres fármacos diferentes, del más antiguo al más moderno: carbamazepina (CBZ), oxcarbazepina (OXC) y acetato de eslicarbazepina (ESL). En cuanto a la farmacocinética, el principal problema de las dibenzazepinas es la inducción enzimática, que es menos pronunciada para la OXC y el ESL que para la CBZ. Sin embargo, la CBZ presenta menor riesgo de hiponatremia que las otras dos y mayor eficacia anticonvulsiva en estudios comparativos (Aledo-Serrano and Gil-Nagel, 2020).

c) Lamotrigina (LTG).

LTG es un FAE de primera línea para el tratamiento de la epilepsia focal (Perucca and Tomson, 2011). Entre sus principales desventajas se encuentran: necesidad de titulación lenta, riesgo de reacciones alérgicas en interacción con valproato (De Bruin et al., 2021).

3.3.3. Ácido valproico (VPA).

Participa en la síntesis y liberación del ácido γ -aminobutírico (GABA) aumentando el efecto del neurotransmisor GABA. Además, el efecto sobre el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) parece desempeñar un papel importante en el efecto antiepiléptico del VPA. Presenta una elevada biodisponibilidad oral, así como una gran unión a proteínas plasmáticas (85-95%). Uno de los principales problemas del valproato es que inhibe múltiples componentes del sistema CYP. Es un FAE de amplio espectro con gran experiencia de uso clínico, tanto en epilepsia focal como generalizada. Los efectos secundarios más frecuentes son el aumento de peso, las molestias gastrointestinales, la caída del cabello, el hirsutismo, los temblores y la trombocitopenia

(Buoli et al., 2018). Por último, cabe destacar que varios estudios observacionales han sugerido que el VPA puede asociarse a una mayor supervivencia cuando se toma durante la quimiorradioterapia en pacientes con glioblastoma (Weller et al., 2011; Kerkhof et al., 2013; Krauze et al., 2015). Sin embargo, en un estudio reciente, Happold et al. (2016) no encontraron mejoría en la supervivencia de los pacientes tratados (Happold et al., 2016).

3.3.4. Otros FAEs:

- **Bloqueadores de la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio.**

La pregabalina (PGB) y la gabapentina (GBP) son bloqueantes de la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio. Aunque estos fármacos se utilizaron inicialmente para la epilepsia, en la actualidad se emplean más comúnmente para el tratamiento del dolor neuropático (Maschio et al., 2012; Rossetti et al., 2014).

- **Perampanel (PER).**

PER es un antagonista del receptor de glutamato de tipo AMPA. Presenta una leve capacidad de inhibición enzimática (Goldstein and Feyissa, 2018), y como principales fortalezas se describe la posibilidad de posología en dosis única diaria y el impacto positivo sobre la arquitectura del sueño. Como debilidades más significativas se han descrito potenciales efectos secundarios negativos en la esfera neuropsiquiátrica (Kanner, 2016; Rocamora et al., 2020).

- **Topiramato y zonisamida.**

El topiramato (TPM) y la zonisamida (ZNS) se unen a los canales de sodio y a los canales de calcio dependientes de voltaje. A nivel farmacológico, no presentan capacidad de inducción enzimática clínicamente significativa. ZNS tiene entre sus ventajas una dosis única diaria y una escasa interacción farmacológica. En cambio, no presenta posibilidad de administración intravenosa.

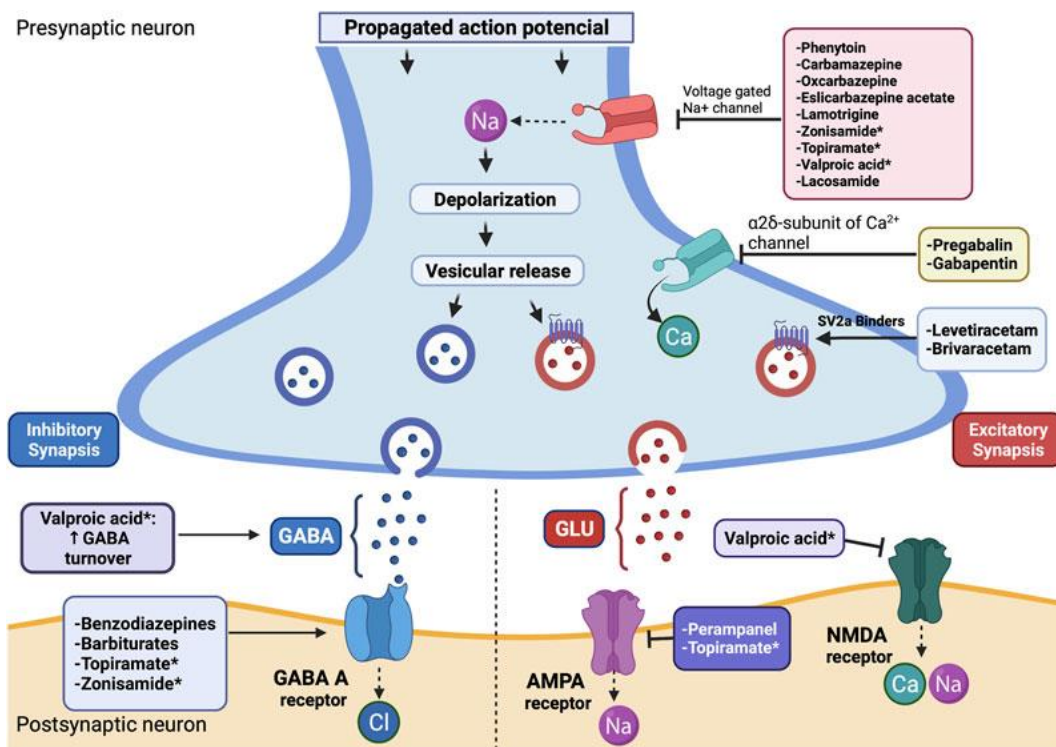


Figura 6. Esquema de mecanismo de acción de los FAEs. *FAEs con más de un mecanismo de acción propuesto. Abreviaturas: AMPA, alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid; GABA, gamma-aminobutyric acid; GLU, glutamate; NMDA, N-methyl-D-aspartate. Sánchez-Villalobos et al. (2022).

ASM	Action mechanism	Drug-to-drug interactions	Strengths	Weaknesses
Levetiracetam	SV2a ligando	None	-Pharmacokinetic advantages (rapid and high oral absorption, intravenous formulation, low plasma protein binding, high therapeutic index). -Wide experience of clinical use. -Potential anti-tumor effect.	-Psychiatric iatrogenic symptoms (depression, anxiety, psychosis and behavioral disturbances). -Requires dose adjustment in renal failure and dialysis.
Brivaracetam	SV2a binder	Not clinically significant (Weak inhibition of CYP2C19 in vitro studies)	-More selective than levetiracetam for SV2a protein. -Rapid crossing of the blood-brain barrier and iv formulation. -Fewer potential psychiatric effects than levetiracetam	-Adjustment required due to liver damage. -Less clinical experience than levetiracetam.
Lacosamide	SCB (slow inactivation)	None	-Pharmacokinetic strengths (low protein binding, no inhibition or induction of hepatic microsomal isoenzymes of importance, very low potential for drug-to-drug interactions, intravenous use, rapid up-titration). -Positive effect on neuropathic pain. -No adverse effects in neuropsychiatric sphere.	-Contraindicated in patients with second- and third-degree atrioventricular block. -Other adverse effects: Dizziness, drowsiness, diplopia.
Carbamazepine	SCB (fast inactivation)	Strong CYP 450 enzyme inducer	-Extensive experience and efficiency in focal epilepsy. -Positive effect on neuropathic pain. -Mood stabilization.	-Potential increase in the metabolism of chemotherapeutic drugs. -Hyponatremia (less than oxcarbazepine and eslicarbazepine acetate). -Osteopenia/osteoporosis.
Oxcarbazepine	SCB (fast inactivation)	Mild enzyme inducer (moderate increase at >900 mg/d)	-Positive effect on neuropathic pain. -Mood stabilization.	-Hyponatremia. -Osteopenia/osteoporosis. -No IV formulation
Eslicarbazepine acetate	SCB (fast inactivation)	Mild enzyme inducer	-Single daily dose. -Positive effect on neuropathic pain. -Mood stabilization.	-Hyponatremia -No IV formulation
Lamotrigine	SCB (fast inactivation), calcium channel blocker	None	-Extensive experience and efficiency. -Mood stabilization. -Anti-migraine effect. -Synergism with valproate	-Allergic skin reactions -Slow up-titration -Insomnia -No IV formulation
Valproic acid	SCB, GABA potentiation	Strong enzyme inhibition	-Extensive experience and efficiency. -Mood stabilization. -Potential anti-tumor effect.	-High risk of teratogenicity. -Risk of thrombocytopenia/neutropenia (higher thrombocytopenia in those treated with temozolamide). -Other adverse effects: weight gain, hair loss, hirsutism, and tremor.
Zonisamide	SCB, calcium channel blockade, ↑ GABA _A	None	-Single daily dosage. -Anti-migraine effect.	-Potential negative impact on cognition, weight loss, nephrolithiasis, psychiatric symptoms, metabolic acidosis (Not recommended in patients treated with temozolamide). -No IV formulation.
Topiramate	SCB, ↓ AMPA receptors, ↑ GABA _A	Mild enzyme inducer (moderate increase at >200 mg/d) Inducer (CYP3A4), inhibitor (CYP2C19)	-Anti-migraine effect.	-Potential negative impact on cognition, weight loss, nephrolithiasis, metabolic acidosis (Not recommended in patients treated with temozolamide). -No IV formulation.
Pregabalin/ Gabapentine	Calcium channel $\alpha 2\delta$ -subunit blockers.	None	-Positive effect on neuropathic pain. -Anxiolytic effect.	-Weight gain. -Dizziness and somnolence. -Peripheral edema. -No IV formulation.
Perampanel	AMPA _A antagonist	Mild enzyme induction (only at high doses)	-Positive impact on sleep architecture. -Potential anti-tumor effect.	-Psychiatric symptoms. -No IV formulation.

Tabla 2. Comúnmente FAEs utilizados en pacientes con tumores cerebrales. Sánchez-Villalobos et al. (2022). Abreviaturas: AMPA, alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4 isoxazole propionic acid; CYP, cytochrome; GABA, gamma aminobutyric acid; NMDA, N-methyl-D-aspartate; SCB, sodium channel blockers (Kanner, 2016; Goldstein and Feyissa, 2018; Löscher and Klein, 2021; Kanner and Bicchi, 2022).

II. OBJETIVOS.

II. OBJETIVOS:

La memoria de esta Tesis Doctoral pretende evaluar desde el punto de vista clínico una cohorte de pacientes oncológicos con metástasis cerebrales, tratados mediante arco terapia volumétrica modulada (VMAT), centrándose en el análisis de las principales variables neuro-oncológicas. Para ello, proponemos los siguientes objetivos:

1°. Analizar las principales características clínicas y epidemiológicas de una cohorte de pacientes con metástasis cerebrales tratados mediante radiocirugía estereotáxica VMAT.

2°. Determinar la distribución de metástasis cerebrales en las diferentes regiones del SNC buscando la existencia de una posible predilección por algunas localizaciones en los diferentes tipos de tumor primario, lo que podría tener impacto en el desarrollo de los planes de tratamiento.

3°. Valorar la respuesta al tratamiento radio-oncológico en base a la respuesta local al tratamiento y supervivencia global de los pacientes, realizando en este último caso un estudio comparativo con series históricas de pacientes tratados con radiocirugía para identificar factores pronósticos en la supervivencia de estos pacientes.

4°. Determinar la presencia de epilepsia relacionada con la presencia de tumores intracraneales en esta cohorte de pacientes, llevando a cabo para ello el estudio de: prevalencia de crisis epilépticas secundarias a la presencia de metástasis cerebrales, fenotipo de crisis epilépticas, tratamiento farmacológico de las crisis epilépticas y comorbilidad neuropsiquiátrica de los pacientes.

5°. Valorar las diferentes posibilidades farmacológicas para el tratamiento de las crisis epilépticas de los pacientes con epilepsia secundaria a la presencia de tumores cerebrales, sobre todo teniendo en cuenta las principales comorbilidades tanto de la esfera somática como neuropsiquiátrica, debido a las características particulares de nuestra cohorte de pacientes.

III. MATERIAL Y MÉTODO.

III. MATERIAL Y MÉTODO.

3.1. MATERIAL.

a) Unidad de tratamiento.

La unidad de tratamiento con la que se han llevado a cabo los tratamientos de radiocirugía estereotáxica, consiste en dos aceleradores lineales de electrones (Linac, por sus siglas en inglés), modelo iX, y de la marca comercial Varian (Varian Medical System, California, USA), localizadas en el Servicio de Oncología Radioterápica del Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena, perteneciente al Servicio Murciano de Salud (Murcia, España) (figura 7).



Fig. 7. Acelerador lineal de electrones (LINAC) del Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena (Varian Medical System, California, EEUU). Serna et al. (2015).

El núcleo del funcionamiento de este VMAT-LINAC, se basa la aceleración de los electrones desde el cátodo hasta el ánodo, hasta velocidades próximas a la de la luz, alcanzando energías de 10 MeV, y empleando para ello campos de microondas de radiofrecuencia en la banda S (2856 MHz).

La aceleración de estos electrones, siguiendo trayectorias rectas en el vacío, se lleva a cabo a través de las denominadas guías de onda de aceleración (figura 8), que en el caso de las unidades de las que se disponen en nuestro centro presentan estructura de onda estacionaria.

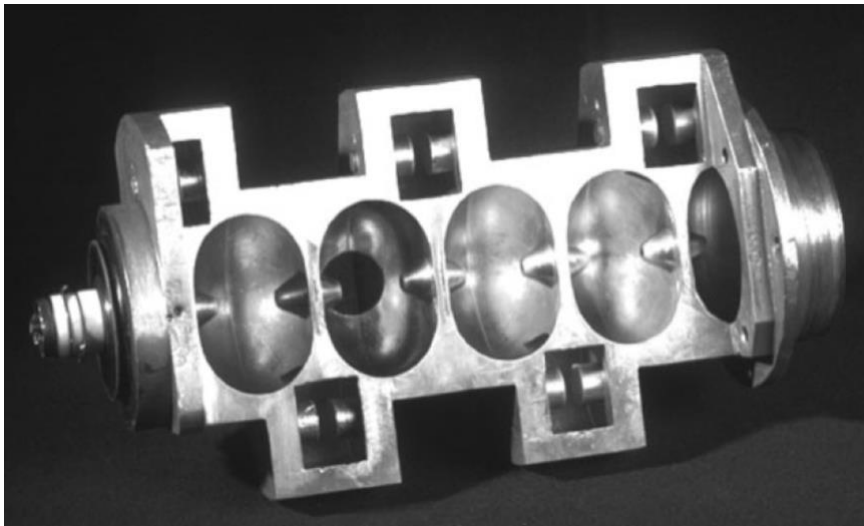


Figura 8. Corte longitudinal de una guía de ondas de aceleración para un LINAC de 6MV. Las cavidades aceleradoras en el eje central, y las cavidades de acoplamiento dispuestas periféricamente. Serna et al. (2015).

Una vez que los electrones han sido acelerados en la guía de ondas, se les hace impactar contra un *target* de wolframio, siendo decelerados bruscamente produciéndose la radiación de frenado; los fotones de radiación X así producidos serán finalmente modulados por el colimador multiláminas permitiendo conformar un haz de radiación centrado en la morfología de la lesión metastásica (figura 9).

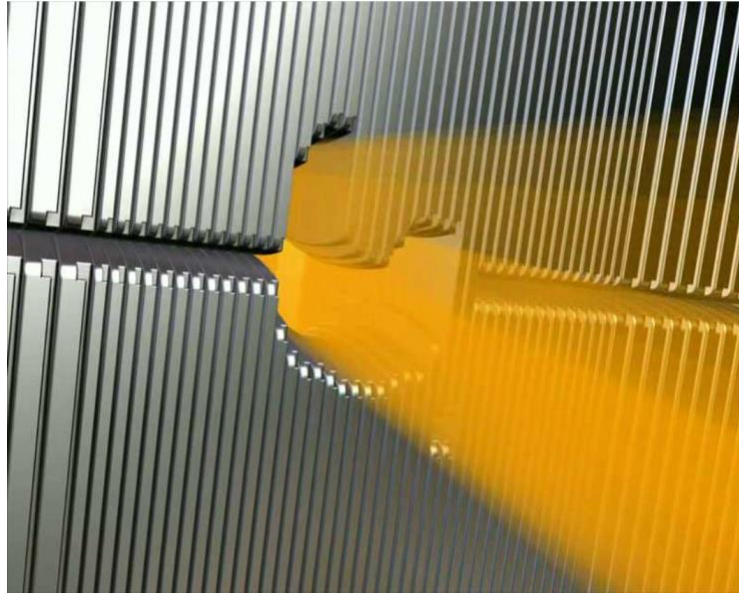


Figura 9. Colimador multiláminas Millenium 120 (Varian Medical System, California, EEUU). Serna et al. (2015).

Por lo tanto, los componentes más destacables en la producción de haces clínicos de rayos X serían:

- 1°. Estructura *target* de RX:** donde los electrones son frenados contra un material de elevado número atómico para favorecer la producción de rayos X.
- 2°. Filtro aplanador:** posteriormente, se homogeniza su distribución espacial interponiendo un material con bajo número atómico y morfología cónica.
- 3°. Colimación primaria y secundaria:** donde se define el campo máximo de radiación.
- 4°. Colimador multiláminas (MLC, por sus siglas en inglés):** es un dispositivo de colimación compuesto por un número de láminas rectangulares de material de alta densidad con movimiento independiente, que permite dar cualquier forma al campo de radiación (figura 9).

b) Sistema de guiado por imagen.

El ajuste preciso de los márgenes del tratamiento al volumen tumoral es un elemento de especial relevancia para la realización del tratamiento radioquirúrgico en los pacientes oncológicos. Así, en caso de posicionamiento subóptimo del paciente (por falta de alineamiento o movimiento del propio enfermo), podría ocurrir un incremento de radiación (toxicidad) en tejidos sanos, o bien una falta de control tumoral (Verellen et al., 2007). En el caso concreto del LINAC empleado en nuestro centro, el sistema de guiado por imagen se denomina OBI (On-Board Imaging), y consta de un tubo de rayos X y un panel plano de silicio instalados en los brazos robotizados del equipo. Ello permite la obtención de una imagen de tomografía computarizada de haz cónica o CBCT (Cone Beam CT), consistente en una serie de proyecciones radiográficas 2D posteriormente reconstruidas en una imagen 3D (Serna-Berna, 2015).

c) Técnica de tratamiento.

Para llevar a cabo el delineamiento de las metástasis cerebrales, así como de los órganos en riesgo, se emplea de forma preferente las imágenes de resonancia magnética (RM) potenciadas en T1 tras administración de contraste paramagnético (gadolinio). En primer lugar y tras la obtención de la imagen, el volumen tumoral total es contorneado (GTV, gross tumor volume). También son delimitados: tronco encefálico, quiasma óptico, nervios ópticos, cristalinos y ojos. Posteriormente, se genera el volumen de planificación diana (PTV, planning target volume) con 2 mm de margen (GTV-PTV), para poder corregir posibles imprecisiones tanto en la delimitación del GTV como en el posicionamiento del paciente. En el momento de la radiocirugía, los pacientes son inmovilizados mediante una máscara termoplástica, un sistema de fijación sin marco de estereotaxia. Todos los pacientes son tratados mediante una técnica VMAT consistente en 5 arcos no coplanares y 6 MV de rayos X, utilizando una administración optimizada rotacional para evitar la colisión entre el gantry y el paciente y, al mismo tiempo, minimizar el tiempo de tratamiento (tabla 3) (Serna et al., 2015). En este estudio se incluyeron tanto pacientes tratados con una sola fracción, así como aquellos sometidos a esquemas de tratamiento fraccionado (fSRS). Así, mientras que la planificación tenía como objetivo una isodosis al 100% de la dosis prescrita para cubrir al menos el 99%

del PTV y el 100% del GTV para los tratamientos mediante SRS de fracción única, los pacientes tratados con fSRS recibieron una dosis del 98% del PTV y del 98% del GTV. El proceso de optimización de la planificación del tratamiento se llevó a cabo utilizando el software Eclipse 10.0 y las dosis se calcularon mediante el Algoritmo Analítico Anisotrópico con una cuadrícula de 1,2 mm. El tratamiento se administró utilizando un acelerador lineal Varian iX equipado con un colimador multilámina con una anchura de hoja central de 5 mm en el isocentro y una anchura de hoja de 10 mm en el campo exterior. El posicionamiento del paciente se realizó con ayuda del CBCT antes del primer arco y después del tercer arco, con la camilla situada en posición neutra. En cuanto a las dosis de tratamiento prescritas para cada MC, en general, para los pacientes que habían recibido previamente radioterapia de todo el cerebro, la dosis prescrita fue de 12 a 15 Gy, mientras que, para el resto, la dosis prescrita osciló entre 16 y 20 Gy. La figura 10 muestra un ejemplo de planificación del tratamiento para un paciente con tres MCs tratadas con un único isocentro.

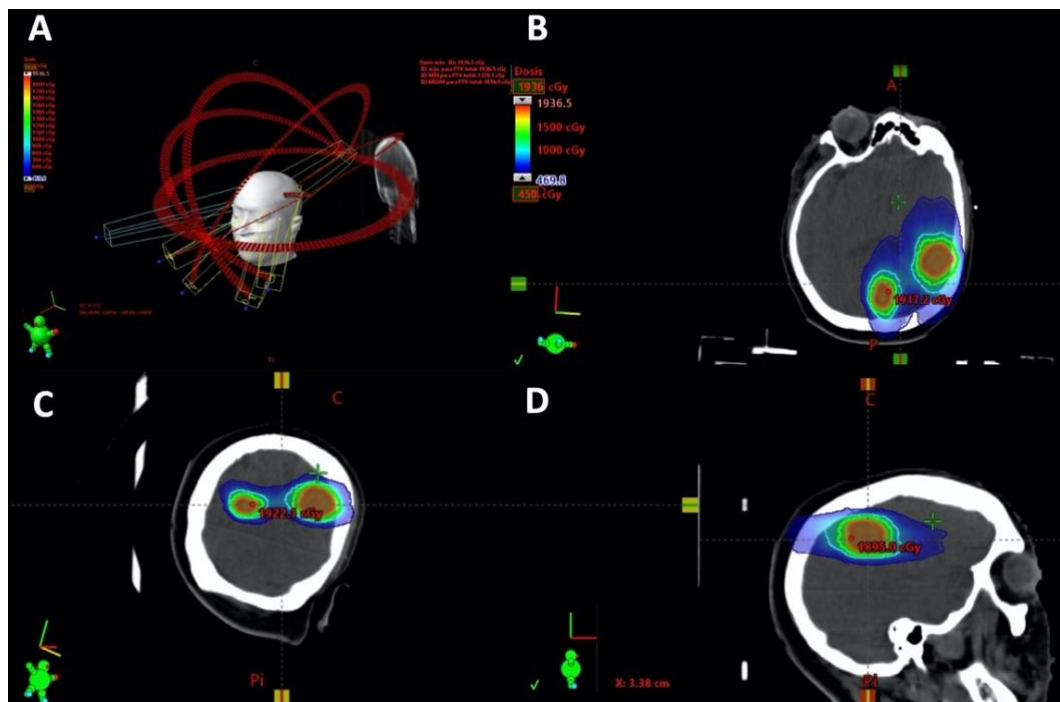


Figura 10. Ejemplo de planificación de un paciente con metástasis cerebrales, tratado con 18 Gy. Las imágenes B, C y D, representan las proyecciones en los planos axial, coronal y sagital respectivamente. Contorno del PTV en rojo, isodosis de 12 Gy en verde, isodosis de 9 Gy en azul claro y 4,5 Gy en azul oscuro. La isodosis de 18 Gy no se muestra porque prácticamente coincide con el contorno del PTV y, de lo contrario, dificultaría la visualización. Sánchez-Villalobos et al. (2021b).

Arc	Table rotation: degrees	Initial gantry angle: degrees	Final gantry angle: degrees
1	60	30	181
2	30	30	181
3	0	181	179
4	330	330	179
5	300	330	179

Tabla 3. Características de los arcos VMAT de nuestra técnica de radiocirugía (Serna et al., 2015).

3.2. MÉTODO.

a) Cohorte de estudio.

Se seleccionan los pacientes con MCs tratados con radiocirugía estereotáxica VMAT tanto los tratados en fracción única como aquellos que han recibido tratamiento fraccionado (fSRS) entre Octubre de 2012 y Enero de 2018. Para ello se ha llevado a cabo la recogida de los datos a partir de la revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes empleando principalmente los sistemas electrónicos de documentación de historia clínica Selene (Siemens, Múnich, Alemania) y Aria (Varian Medical System, California, USA).

b) Variables de estudio.

1. Variables clínico-oncológicas:

El sexo, la edad, el tumor primario, la presencia de enfermedad metastásica extracraneal, el número total de MCs en el momento del tratamiento de radiocirugía, los tratamientos locales antes y/o después del tratamiento de SRS (WBRT, SRS y/o metastasectomía), la puntuación en la escala de Karnofsky (KPS, por sus siglas en inglés) y el tiempo medio de supervivencia (MST, por sus siglas en inglés) (calculado desde la fecha de radiocirugía hasta la fecha de fallecimiento o el último seguimiento clínico). Para los tumores de mama, pulmón (NSCLC adenocarcinoma y NSCLC no adenocarcinoma), carcinoma de células renales, melanoma y tumores gastrointestinales se utilizó la Evaluación Pronóstica Graduada (GPA) actualizada (Sperduto et al., 2020). Para todos los demás tumores primarios, se utilizó el GPA (2008) (Sperduto et al.,

2008). Por último, se enumeran los principales biomarcadores moleculares de los diferentes tipos de tumores primarios encontrados en nuestra cohorte de estudio. En cuanto al cáncer de mama, analizamos, por un lado, el estado del receptor hormonal (RH), que se refiere a la presencia o ausencia de positividad del receptor de estrógenos/progesterona; y por otro, el estado del HER2. En el caso del cáncer de pulmón, los pacientes se agruparon en carcinoma pulmonar de células pequeñas (SCLC), carcinoma pulmonar de células no pequeñas (NSCLC, non small cell lung cancer) adenocarcinoma y NSCLC no adenocarcinoma. Por último, en el caso de los pacientes con melanoma, se analizó la presencia de la mutación BRAF.

2. Variables relacionadas con la epilepsia relacionada con las MCs.

Prevalencia de crisis epilépticas en la población de pacientes, FAE de primer y segunda línea de tratamiento para el control de las crisis, frecuencia de crisis epilépticas según tipo de neoplasia primaria, fenotipo de crisis epilépticas, comorbilidad neuropsiquiátrica de los pacientes con epilepsia agrupadas en ansiedad, irritabilidad, depresión e ideación autolítica.

3. Variables relacionadas con cada MC.

Para cada una de las MCs se recogieron las localizaciones anatómicas en el SNC, clasificándose según ubicación en lóbulos: frontal, parietal, temporal, occipital, ganglios basales, tronco cerebral y cerebelo. También se recogieron el volumen tumoral total (GTV), el volumen diana de planificación (PTV) (figura 11), la dosis de tratamiento prescrita y el esquema de fraccionamiento de la dosis.

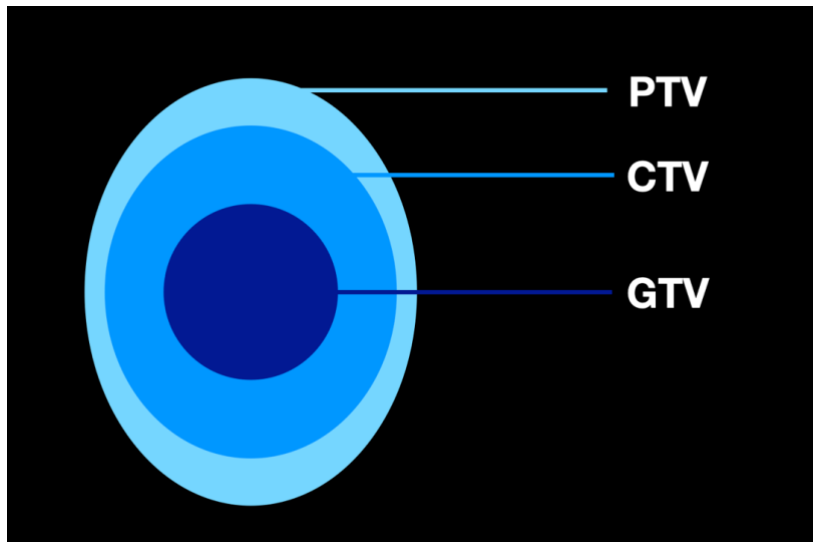


Figura 11. Representación de los volúmenes de tratamiento. GTV (*gross tumor volume*), PTV (*planning target volume*), CTV (*clinical tumor volume*). Fuente: elaboración propia.

Por último, analizamos la dosis biológica efectiva (BED, *biological effective dose*) de los diferentes esquemas de tratamiento para todos los pacientes tratados (Ecuación 1).

$$BED = nd \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

Eq. 1. Dosis biológica efectiva (BED, d = dosis administrada en cada sesión de tratamiento, n = número de sesiones de tratamiento, α y β son los coeficientes de radiosensibilidad).

4. Evaluación del control local al tratamiento radioquirúrgico de las MC tratadas.

La evaluación del control local al tratamiento se realizó aplicando los criterios mRECIST 1.1 (Qian et al., 2017) individualmente para cada MC, clasificándose en una de las siguientes categorías: enfermedad progresiva, enfermedad estable, respuesta parcial y respuesta completa (tabla 4).

	mRECIST	RECIST 1.1	RANO-HGG	RANO-BM
Measureable lesions	≥5 mm in one diameter	≥10 mm in one diameter	≥10 mm in two diameters	≥10 mm in one diameter
Target lesions	5	2	5	5
Complete response (CR)	Complete disappearance of all lesions		Complete disappearance of all lesions No steroid use Clinical status stable/improved	
Partial response (PR)	≥30% decrease in SLD compared to baseline		≥50% decrease in SPD compared to baseline Stable/less steroids Clinical status stable/improved	≥30% decrease in SLD compared to baseline Stable/less steroids Clinical status stable/improved
Progressive disease (PD) ^a	≥20% increase in SLD compared to nadir new lesions	≥20% increase in SLD compared to nadir, with minimum absolute increase of 5 mm new lesions	≥25% increase in SPD compared to nadir Significant T2 signal increase New lesions Clinical status worse	≥20% increase in SLD compared to nadir, with minimum absolute increase of 5 mm in one lesion Significant T2 signal increase Clinical status worse
Stable disease	Does not meet criteria for CR, PR, or PD			
Confirmation	Confirmation by consecutive scans at least 4 weeks apart required for CR and PR			

Tabla 4. Resumen de las diferencias entre los criterios de evaluación mRECIST, RECIST 1.1, RANO-HGG y RANO-BM. Fuente: Qian et al. (2017).

c) Análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó mediante el software IBM SPSS versión 25 (IBM, Nueva York, USA) para Mac. Las curvas de supervivencia se realizaron según el modelo de Kaplan-Meier. La supervivencia global se calculó tomando como referencia el primer tratamiento con SRS/fSRS. Se realizó la prueba no paramétrica de log-rank para analizar las diferencias en la supervivencia global entre subgrupos de pacientes. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionados de Cox univariantes y multivariantes para identificar potenciales factores predictivos de la supervivencia. Para evaluar las variables categóricas se utilizaron la prueba de la chi-cuadrado de Pearson así como el test exacto de Fischer. La comparación de medias se llevó a cabo mediante la prueba t de Student para muestras independientes. Cuando se compararon más de dos medias, se realizó el test de Kruskal-Wallis. Se realizó la prueba de Levene para evaluar la homocedasticidad de las muestras. Se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas cuando los valores p fueron inferiores a 0.05 ($p < 0.05$).

d) Resumen del tratamiento de radiocirugía de los pacientes con MCs en el Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena (figura 12).

1. Los pacientes son presentados en el comité de tumores, dependiendo de la localización/especialidad correspondiente. Si el paciente presenta ECOG > 2 Se evalúa la posibilidad de realizar WBRT con intención paliativa. Si el paciente, presenta un ECOG ≤ 2, el paciente es candidato a SRS.

2. El tratamiento con SRS se realiza si el número de MCs es < 4 y el tamaño máximo de cualquiera de ellas es inferior a 30 mm en diámetro máximo. En caso contrario, se realiza WBRT con reevaluación posterior a los 2 meses.

3. Si el diámetro de la metástasis es > de 30 mm, si es accesible quirúrgicamente y la enfermedad primaria está controlada se indica cirugía. Tras esta, se valora WBRT o SRS de lecho quirúrgico. Si se descarta metastasectomía, se revaloran a los 2 meses y se realiza SRS sobre las lesiones restantes (si las hubiera).

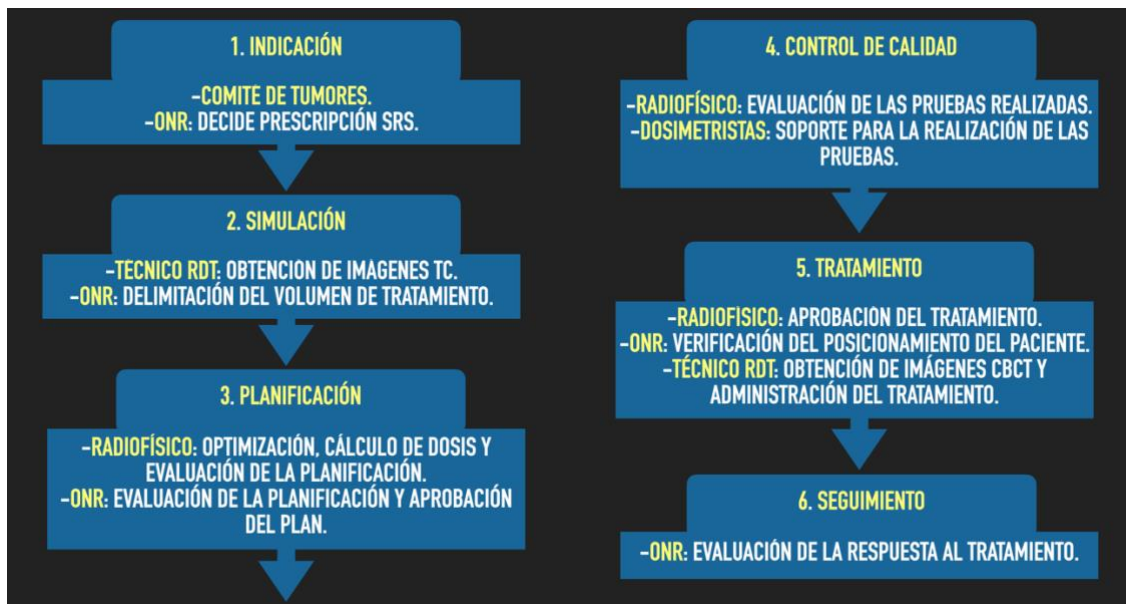


Figura 12. Diagrama de flujo del tratamiento radioquirúrgico en el Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena. ONR: Oncólogo radioterápico, RDT: radioterapia. Fuente: elaboración propia.

IV. RESULTADOS.

IV. RESULTADOS.

Las publicaciones que conforman la unidad temática presentada en esta Tesis Doctoral defendida en la modalidad por compendio de publicaciones son las siguientes:

PUBLICACIÓN 1:

Título: Volumetric modulated arc radiosurgery for brain metastases from breast cancer: A single-center study.

Autores: José Manuel Sánchez Villalobos, Alfredo Serna Berna, Juan Salinas Ramos, Pedro Pablo Escolar Pérez, Emma Martínez Alonso, Daniel G Achel, Miguel Alcaraz Baños.

Revista: Colombia Médica (2021).

Indexación: WOS (JCR) Q3 (Medicine, General & Internal, 125/172), IF: 1.741.

doi: 10.25100/cm.v52i3.4567

URL: <https://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/4567>

Volumetric modulated arc radiosurgery for brain metastases from breast cancer: A single-center study

Radiocirugía con arcoterapia volumétrica modulada para el tratamiento de metástasis cerebrales de cáncer de mama: Un estudio monocéntrico.

José Manuel Sánchez-Villalobos^{1,2}  Alfredo Serna-Berna³  Juan Salinas-Ramos⁴  Pedro Pablo Escolar-Pérez¹  Emma Martínez-Alonso⁵  Daniel G. Achel⁶  Miguel Alcaraz¹ 
jmsvillalobos.nrl@gmail.com

1 University of Murcia, Faculty of Medicine/Dentistry, Department of Radiology and Physical Medicine, Biomedical Research Institute of Murcia (IMIB-Arixaca), Murcia, Spain., 2 University Hospital Complex of Cartagena (Santa Lucia University Hospital - Santa María del Rosell University Hospital), Department of Neurology, Murcia, Spain., 3 University Hospital Complex of Cartagena (Santa Lucia University Hospital - Santa María del Rosell University Hospital), Department of Medical Physics and Radiation Protection, Murcia, Spain., 4 University Hospital Complex of Cartagena (Santa Lucia University Hospital - Santa María del Rosell University Hospital), Department of Radiation Oncology, Murcia, Spain. 5 University of Murcia, Faculty of Medicine/Dentistry, Department of Cell Biology and Histology, Biomedical Research Institute of Murcia, Murcia, Spain., 6 Ghana Atomic Energy Commission, Radiological and Medical Sciences Research Institute, Applied Radiation Biology Centre, Legon-Accra, Ghana.

 OPEN ACCESS

Citation: .Sánchez-Villalobos JM, Serna-Berna A, Salinas-Ramos J, Escolar-Pérez PP, Martínez-Alonso E, Achel DG, Alcaraz M. **Volumetric modulated arc radiosurgery for brain metastases from breast cancer: A single-center study** Colomb Méd (Cali), 2021; 52(3):e2004567 <http://doi.org/10.25100/cm.v52i3.4567>

Received: 24 Sep 2020

Revised: 03 Nov 2020

Accepted: 05 May 2021

Published: 09 Jun 2021

Keywords:

VMAT, stereotactic radiosurgery, brain metastases, breast cancer, molecular subtypes, overall survival

Palabras clave:

VMAT, radiocirugía estereotáctica, metástasis cerebrales, cáncer de mama, subtipos moleculares, supervivencia promedio

Abstract

Background:

Whole-brain radiation therapy (WBRT) and stereotactic radiosurgery (SRS) are two treatment modalities commonly utilized to treat brain metastases (BMs).

Aim:

The purpose of this study is to analyse retrospectively the local control and survival of patients with BMs of breast cancer (BC) treated via radiosurgery using Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT-RS).

Methods:

18 patients with 41 BMs of BC and treated by VMAT-RS were studied. They were classified according to the molecular subtype of BC and the modified breast graded prognostic assessment -GPA- index. Patients presented 1-4 BMs, which were treated with 5 non-coplanar VMAT arcs. The spatial distribution of BMs, the influence of receptor status on the location of the lesions and survival assessed via the Kaplan-Meier model were analyzed.

Results:

The median survival time (MST) was 19.7 months. Statistically significant differences were determined in the MST according to the Karnofsky performance status ($p= 0.02$) and the HER2 status ($p= 0.004$), being more prolonged in the HER2+ patients. Finally, our results showed that the cerebellum is the predominant site of breast cancer BMs, and also suggested that HER2+BMs had a predilection for some structures of the posterior circulation, such as the cerebellum, brainstem and occipital lobes ($p= 0.048$).

RESUMEN:

Antecedentes: La radioterapia holocraneal (WBRT) y la radiocirugía estereotáctica (SRS) son dos modalidades de tratamiento comúnmente empleados para el tratamiento de las metástasis cerebrales (MCs).

Objetivo: El propósito de este estudio es analizar de forma retrospectiva el control local y la supervivencia de los pacientes con MCs de cáncer de mama tratados mediante radiocirugía empleando arco terapia volumétrica modulada (VMAT-RS).

Métodos: Se analizaron 18 pacientes con 41 MCs de cáncer de mama tratados mediante VMAT-RS. Se clasificaron según el subtipo molecular de cáncer de mama y el GPA (Graded Prognostic Assessment) modificado de cáncer de mama. Los pacientes presentaron de 1-4 MCs, las cuales fueron tratadas con 5 arcos VMAT no coplanares. Se analizó la distribución espacial de las MCs, la influencia del status del receptor en la localización de las lesiones y la supervivencia evaluada mediante el modelo de Kaplan-Meier.

Resultados: La mediana del tiempo de supervivencia (MST) fue de 19.7 meses. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el MST según el índice de Karnofsky ($p=0.02$) y el status de HER2 ($p=0.004$), siendo más prolongado en las pacientes HER2+. Por último, nuestros resultados mostraron que el cerebelo es el lugar predominante de las MCs de cáncer de mama, y también sugirieron que las MCs HER2+ presentaban una predilección por algunas estructuras de la circulación posterior, como el cerebelo, el tronco cerebral y los lóbulos occipitales ($p=0.048$).

Conclusiones: VMAT-RS es una técnica con una supervivencia global comparable a otras técnicas de radiocirugía. La situación basal en el momento del tratamiento, el GPA modificado de cáncer de mama, así como los subtipos moleculares de cáncer de mama, son factores que influyen de forma significativa en la supervivencia de los pacientes.

PUBLICACIÓN 2:

Título: Antiseizure medication for brain metastasis-related epilepsy: Findings of optimal choice from a retrospective cohort.

Autores: José Manuel Sánchez Villalobos, Ángel Aledo Serrano, Alfredo Serna Berna, Juan Salinas Ramos, Emma Martínez Alonso, José Antonio Pérez Vicente, Miguel Alcaraz Baños.

Revista: Epilepsy research (2021).

Indexación: WOS (JCR) Q3 (Clinical Neurology, 134/212), IF: 2.991.

doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106812

URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920121121002679?via%3Dihub>



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/epilepsyres



Short communication

Antiseizure medication for brain metastasis-related epilepsy: Findings of optimal choice from a retrospective cohort

José Manuel Sánchez-Villalobos^{a,b,*}, Ángel Aledo-Serrano^c, Alfredo Serna-Berna^d,
Juan Salinas-Ramos^e, Emma Martínez-Alonso^f, José Antonio Pérez-Vicente^b,
Miguel Alcaraz-Baños^a

^a Department of Radiology and Physical Medicine, Faculty of Medicine/Dentistry, University of Murcia, Biomedical Research Institute of Murcia (IMIB-Arrixaca), Murcia, Spain

^b Department of Neurology, University Hospital Complex of Cartagena (Santa Lucía University Hospital - Santa María del Rosell University Hospital), Murcia, Spain

^c Epilepsy Program, Department of Neurology, Ruber International Hospital, Madrid, Spain

^d Department of Medical Physics and Radiation Protection, University Hospital Complex of Cartagena (Santa Lucía University Hospital - Santa María del Rosell University Hospital), Murcia, Spain

^e Department of Radiation Oncology, University Hospital Complex of Cartagena (Santa Lucía University Hospital - Santa María del Rosell University Hospital), Murcia, Spain

^f Department of Cell Biology and Histology, Faculty of Medicine/Dentistry, University of Murcia, Biomedical Research Institute of Murcia (IMIB-Arrixaca), Murcia, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Antiepileptic drug
Sodium channel blockers
Seizure
Brain metastases
VMAT radiosurgery
Mood disorder

ABSTRACT

Objective: To analyze the prevalence of antiseizure medication (ASM) in patients with brain metastasis-related epilepsy (BMRE) treated with radiosurgery and the relationship between ASM and psychiatric comorbidity.

Material and methods: This is a cross-sectional observational design study with retrospective review of medical records of all patients with brain metastases treated with volumetric modulated arc therapy radiosurgery (VMAT-RS) between 2012 and 2018 in a tertiary oncology center. We included those patients with BMRE, analyzing the clinical and demographic data, with special attention to psychiatric comorbidities and the use of ASM.

Results: Of the 121 patients with brain metastases included for treatment with VMAT-RS, a total of 38 presented BMRE. The most widely used ASM as first-line treatment was levetiracetam (89%). Only 8% of the patients received sodium channel blockers. The most common psychiatric comorbidity was depression (42.1%).

Conclusions: Levetiracetam is the most widely used ASM in patients with BMRE treated with VMAT-RS. Nevertheless, common psychiatric comorbidities in this population might change the decision-making of ASM choice.

RESUMEN:

Objetivo: Analizar la prevalencia de los fármacos antiepilépticos (FAEs) en pacientes con epilepsia relacionada con la presencia de metástasis cerebral (BMRE, por sus siglas en inglés) tratados con radiocirugía y la relación entre los FAEs y la comorbilidad psiquiátrica.

Material y métodos: Se trata de un estudio de diseño observacional transversal con revisión retrospectiva de las historias clínicas de todos los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía mediante arco terapia volumétrica modulada (VMAT-RS) entre 2012 y 2018 en un centro oncológico terciario. Se incluyeron aquellos pacientes con BMRE, analizando los datos clínicos y demográficos, con especial atención a las comorbilidades psiquiátricas y el uso de FAEs.

Resultados: De los 121 pacientes con metástasis cerebrales incluidos para tratamiento con VMAT-RS, un total de 38 presentaron BMRE. El FAE más utilizado como tratamiento de primera línea fue el levetiracetam (89%). Sólo el 8% de los pacientes recibieron bloqueantes de los canales de sodio. La comorbilidad psiquiátrica más frecuente fue la depresión (42,1%).

Conclusiones: Levetiracetam es el FAE más utilizado en pacientes con BMRE tratados con VMAT-RS. Sin embargo, las comorbilidades psiquiátricas comunes en esta población podrían sugerir un cambio en la elección del FAE.

PUBLICACIÓN 3:

Título: Epilepsy treatment in neuro-oncology: A rationale for drug choice in common clinical scenarios.

Autores: José Manuel Sánchez Villalobos, Ángel Aledo Serrano, Irene Villegas Martínez, Mohd Farooq Shaikh, Miguel Alcaraz.

Revista: Frontiers in Pharmacology (2022).

Indexación: WOS (JCR) Q1 (Pharmacology & Pharmacy, 50/279), IF: 5.988.

doi: 10.3389/fphar.2022.991244

URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.991244/ful>



OPEN ACCESS

EDITED BY
Rita Citraro,
University Magna Graecia of Catanzaro,
Italy

REVIEWED BY
Jyotirmoy Banerjee,
All India Institute of Medical Sciences,
India

*CORRESPONDENCE
Ángel Aledo-Serrano,
aaledo@neurologiaclinica.es

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Neuropharmacology,
a section of the journal
Frontiers in Pharmacology

RECEIVED 11 July 2022
ACCEPTED 14 September 2022
PUBLISHED 06 October 2022

CITATION
Sánchez-Villalobos JM,
Aledo-Serrano Á, Villegas-Martínez I,
Shaikh MF and Alcaraz M (2022),
Epilepsy treatment in neuro-oncology:
A rationale for drug choice in common
clinical scenarios.
Front. Pharmacol. 13:991244.
doi: 10.3389/fphar.2022.991244

COPYRIGHT
© 2022 Sánchez-Villalobos, Aledo-
Serrano, Villegas-Martínez, Shaikh and
Alcaraz. This is an open-access article
distributed under the terms of the
[Creative Commons Attribution License
\(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or
reproduction in other forums is
permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s) are
credited and that the original
publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic
practice. No use, distribution or
reproduction is permitted which does
not comply with these terms.

Epilepsy treatment in neuro-oncology: A rationale for drug choice in common clinical scenarios

José Manuel Sánchez-Villalobos^{1,2}, Ángel Aledo-Serrano^{3*},
Irene Villegas-Martínez¹, Mohd Farooq Shaikh⁴ and
Miguel Alcaraz⁵

¹Department of Neurology, University Hospital Complex of Cartagena, Murcia, Spain, ²Department of Cell Biology and Histology, School of Medicine, Regional Campus of International Excellence, "Campus Mare Nostrum", IMIB-Arrixaca, University of Murcia, Murcia, Spain, ³Epilepsy Program, Department of Neurology, Ruber International Hospital, Madrid, Spain, ⁴Neuropharmacology Research Laboratory, Jeffrey Cheah School of Medicine and Health Sciences, Monash University Malaysia, Bandar Sunway, Selangor, Malaysia, ⁵Department of Radiology and Physical Medicine, School of Medicine, Regional Campus of International Excellence, "Campus Mare Nostrum", IMIB-Arrixaca, University of Murcia, Murcia, Spain

Epilepsy represents a challenge in the management of patients with brain tumors. Epileptic seizures are one of the most frequent comorbidities in neuro-oncology and may be the debut symptom of a brain tumor or a complication during its evolution. Epileptogenic mechanisms of brain tumors are not yet fully elucidated, although new factors related to the underlying pathophysiological process with possible treatment implications have been described. In recent years, the development of new anti-seizure medications (ASM), with better pharmacokinetic profiles and fewer side effects, has become a paradigm shift in many clinical scenarios in neuro-oncology, being able, for instance, to adapt epilepsy treatment to specific features of each patient. This is crucial in several situations, such as patients with cognitive/psychiatric comorbidity, pregnancy, or advanced age, among others. In this narrative review, we provide a rationale for decision-making in ASM choice for neuro-oncologic patients, highlighting the strengths and weaknesses of each drug. In addition, according to current literature evidence, we try to answer some of the most frequent questions that arise in daily clinical practice in patients with epilepsy related to brain tumors, such as, which patients are the best candidates for ASM and when to start it, what is the best treatment option for each patient, and what are the major pitfalls to be aware of during follow-up.

KEYWORDS

antiseizure medication, brain tumor, glial tumor, seizure, sodium channel blockers, precision medicine

Abbreviations: AMPA, alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid; ASM, antiseizure medication; BM, brain metastasis; BTRE, brain metastasis-related epilepsy; DNET, disembryoplastic neuroepithelial tumors; GABA, gamma-aminobutyric acid; IDH, isocitrate dehydrogenase; LEATs, low-grade epilepsy-associated tumors; NMDA, N-methyl-D-aspartate; SCBs, sodium channel blockers; SRS, stereotactic radiosurgery; SV2a, synaptic vesicle protein 2a.

RESUMEN:

La epilepsia representa un reto en el manejo de los pacientes con tumores cerebrales. Las crisis epilépticas son una de las comorbilidades más frecuentes en neuro-oncología y pueden ser el síntoma debut de un tumor cerebral o aparecer como una complicación durante su evolución. Los mecanismos epileptogénicos de los tumores cerebrales aún no han sido dilucidados en su totalidad, aunque se han descrito nuevos factores relacionados con el proceso fisiopatológico subyacente y sus posibles implicaciones en el tratamiento. En los últimos años, el desarrollo de nuevos fármacos antiepilépticos (FAEs), con mejores perfiles farmacocinéticos y menores efectos secundarios, ha supuesto un cambio de paradigma en muchos escenarios clínicos en neuro-oncología, pudiendo, por ejemplo, personalizar el tratamiento de la epilepsia a las características específicas de cada paciente. Esto es crucial en diversas situaciones, como pacientes con comorbilidad cognitiva/psiquiátrica, el embarazo o la edad avanzada, entre otras. En esta revisión narrativa, proporcionamos una justificación para la toma de decisiones en la elección de los FAEs para pacientes neuro-oncológicos, destacando las fortalezas y debilidades de cada uno. Además, de acuerdo con la evidencia actual, tratamos de dar respuesta a algunas de las preguntas más frecuentes que surgen en la práctica clínica diaria en pacientes con epilepsia relacionada con tumores cerebrales, tales como, qué pacientes son los mejores candidatos para recibir un FAE concreto y cuándo iniciarlo, cuál es la mejor opción de tratamiento para cada paciente, y cuáles son los principales problemas a tener en cuenta durante el seguimiento.

PUBLICACIÓN 4:

Título: Volumetric Modulated Arc Therapy for Radiosurgery of Brain Metastases: A Single-Center Study.

Autores: José Manuel Sánchez Villalobos, Alfredo Serna Berna, Juan Salinas Ramos, Pedro Pablo Escolar Pérez, Marina Andreu Gálvez, Emma Martínez Alonso, José Antonio Pérez Vicente, Miguel Alcaraz.

Revista: Applied Sciences (2023).

Indexación: WOS (JCR) Q2 (Physics applieds, 77/159; Engineering, multidisciplinary 42/90), IF: 2.7.

doi: 10.3390/app131810097

URL: <https://www.mdpi.com/2076-3417/13/18/10097>

Article

Volumetric Modulated Arc Therapy for Radiosurgery of Brain Metastases: A Single-Center Study

 José Manuel Sánchez-Villalobos ^{1,2,*}, Alfredo Serna-Berna ³, Juan Salinas-Ramos ⁴, Pedro Pablo Escolar-Pérez ⁴, Marina Andreu-Gálvez ^{5,6}, Emma Martínez-Alonso ², José Antonio Pérez-Vicente ¹ and Miguel Alcaraz ^{6,*}

- ¹ Department of Neurology, University Hospital Complex of Cartagena, 30202 Cartagena, Murcia, Spain; josea.perez7@carm.es
- ² Department of Cell Biology and Histology, School of Medicine, Regional Campus of International Excellence, "Campus Mare Nostrum", IMIB-Pascual Parrilla, University of Murcia, 30100 Murcia, Spain; emma@um.es
- ³ Department of Medical Physics and Radiation Protection, University Hospital Complex of Cartagena, 30202 Cartagena, Murcia, Spain; alfredo.serna@carm.es
- ⁴ Department of Radiation Oncology, University Hospital Complex of Cartagena, 30202 Cartagena, Murcia, Spain; juan.salinas@carm.es (J.S.-R.); pedrop.escolar@carm.es (P.P.E.-P.)
- ⁵ Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Reina Sofia University Hospital, 30003 Murcia, Spain; marina.andreu@um.es
- ⁶ Department of Radiology and Physical Medicine, School of Medicine, Regional Campus of International Excellence, "Campus Mare Nostrum", IMIB-Pascual Parrilla, University of Murcia, 30100 Murcia, Spain
- * Correspondence: josemanuel.sanchez3@um.es (J.M.S.-V.); mab@um.es (M.A.)



Citation: Sánchez-Villalobos, J.M.; Serna-Berna, A.; Salinas-Ramos, J.; Escolar-Pérez, P.P.; Andreu-Gálvez, M.; Martínez-Alonso, E.; Pérez-Vicente, J.A.; Alcaraz, M. Volumetric Modulated Arc Therapy for Radiosurgery of Brain Metastases: A Single-Center Study. *Appl. Sci.* **2023**, *13*, 10097. <https://doi.org/10.3390/app131810097>

Academic Editor: Ioanna Kyriakou

Received: 1 August 2023

Revised: 3 September 2023

Accepted: 4 September 2023

Published: 7 September 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Whole-brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery are two treatment modalities commonly utilized to treat brain metastases (BMs). The aim of this study is to retrospectively analyze the main radio-oncologic and clinical-demographic aspects of a cohort of BM patients treated with Volumetric Modulated Arc Therapy for radiosurgery (VMAT-RS). This is a cross-sectional observational design study with a retrospective review of the medical records of patients with brain metastases treated with VMAT-RS between 2012 and 2018. Clinical and demographic data, with special attention to sex, age, primary tumor, brain tumor-related epilepsy (BTRE), number and brain location of BMs, Karnofsky Performance Status (KPS), the updated DS-GPA prognostic index, and the survival estimated according to the Kaplan–Meier model from the date of radiosurgery, were analyzed. One hundred and twenty-one patients with 229 BMs were treated with VMAT-RS. Patients presented 1–4 BMs, which were treated with five non-coplanar VMAT arcs. Sixty-eight percent of the patients had lung cancer, and 35% of the BMs were in the frontal lobe. The proportion of local control was 88.5%. BTRE prevalence was 30.6%. The median survival time (MST) was 7.7 months. In the multivariate analysis of the Cox regression model, $KPS \geq 70$ ($HR_{KPS < 70} = 2.59$; $p = 0.001$) and higher DS-GPA ($HR_{DS-GPAII} = 0.55$, $p = 0.022$; $HR_{DS-GPAIII-IV} = 0.38$, $p = 0.006$) were associated with improved survival. In the univariate analysis, primary tumor, age, and the presence of metastases in the posterior fossa (PFBMs) were also significant. In conclusion, the VMAT-RS is a technique with an overall survival rate comparable to other radiosurgery techniques. The median survival is significantly longer for those with higher KPS and DS-GPA. Other variables, such as the type of primary tumor, age, and PFBMs, could also influence survival, although further studies are needed.

Keywords: VMAT; stereotactic radiosurgery; brain tumor-related epilepsy; overall survival; brain metastasis; brain location

1. Introduction

Currently, brain metastases (BMs) represent the most frequent intracranial tumor, occurring in about 20–40% of cancer patients [1,2]. Improved diagnostic imaging techniques (e.g., magnetic resonance imaging), as well as more effective treatment regimens, have contributed to the increased incidence of BMs, making the therapeutic approach to BMs an

RESUMEN

La radioterapia holocraneal y la radiocirugía estereotáctica son dos modalidades de tratamiento comúnmente utilizadas para tratar las metástasis cerebrales (MCs). El objetivo de este estudio es analizar retrospectivamente los principales aspectos radio-oncológicos y clínico-demográficos de una cohorte de pacientes con MCs tratados con radiocirugía mediante arco terapia volumétrica modulada (VMAT-RS, por sus siglas en inglés). Se trata de un estudio de diseño observacional transversal con revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con VMAT-RS entre 2012 y 2018. Se analizaron los datos clínicos y demográficos, con especial atención al sexo, la edad, el tumor primario, la epilepsia relacionada con el tumor cerebral (BTRE, por sus siglas en inglés), el número y la localización cerebral de las MCs, el índice de Karnofsky (KPS, por sus siglas en inglés), el índice pronóstico DS-GPA actualizado y la supervivencia estimada según el modelo de Kaplan-Meier desde la fecha de la radiocirugía. Ciento veintiún pacientes con 229 BM fueron tratados con VMAT-RS. Los pacientes presentaron de 1 a 4 MCs, que se trataron con cinco arcos VMAT no coplanares. El 68% de los pacientes presentaban cáncer de pulmón, y el 35% de las MCs se localizaron en el lóbulo frontal. La proporción de control local fue del 88,5%. La prevalencia de BTRE fue del 30,6%. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 7,7 meses. En el análisis multivariante del modelo de regresión de Cox, el $KPS \geq 70$ ($HR_{KPS < 70} = 2,59$; $p = 0,001$) y un mayor DS-GPA ($HR_{DS-GPA II} = 0,55$; $p = 0,022$; $HR_{DS-GPA III-IV} = 0,38$; $p = 0,006$) se asociaron con una mayor supervivencia. En el análisis univariante, el tumor primario, la edad y la presencia de metástasis en la fosa posterior también fueron estadísticamente significativos. En conclusión, la VMAT-RS es una técnica con una tasa de supervivencia global comparable a otras técnicas de radiocirugía. La mediana de supervivencia es significativamente mayor para aquellos pacientes con KPS y DS-GPA mayores. Otras variables, como el tipo de tumor primario, la edad y la presencia de MCs localizadas en la fosa posterior, también podrían influir en la supervivencia, aunque serían necesarios más estudios.

V. DISCUSIÓN.

V. DISCUSIÓN.

El empleo de la técnica VMAT para la realización de radiocirugía estereotáxica en el tratamiento de las MCs, ha visto incrementado su uso en los últimos años, debido especialmente a su alto nivel de eficiencia respecto a otras técnicas de IMRT (Quan et al., 2012). Con anterioridad, varios estudios analizaron tanto los tiempos de procedimiento como los parámetros dosimétricos, mostrando cómo el uso de arcos VMAT no coplanares presentaban altos niveles de conformidad de dosis con bajos niveles de exposición del parénquima cerebral sano a la radiación (Audet et al., 2011), así como, tiempos de procedimiento reducidos en comparación con otras técnicas para la realización de radiocirugía cerebral (Serna et al., 2015; Sánchez-Villalobos et al., 2021b).

Por otra parte, una de las principales ventajas de la radiocirugía VMAT respecto a la WBRT convencional es el menor impacto en la esfera cognitiva de los pacientes tratados (Chang et al., 2009; Brown et al., 2015, 2016), un aspecto de creciente interés dado el aumento de la esperanza de vida de los pacientes. En este contexto, la SRS ha adquirido una importancia cada vez mayor, ya que permite administrar altas dosis de radiación sobre la lesión tumoral con un gradiente de dosis significativo, minimizando los efectos adversos sobre el parénquima sano circundante, como pudieran ser el de algunas de las estructuras del SNC claves en el procesamiento de la memoria, como los hipocampos (Fortin et al., 2002; Bird and Burgess, 2008; Serna et al., 2015).

En primer lugar, respecto al análisis de nuestra cohorte de estudio desde el punto de vista clínico-demográfico, el tumor primario más frecuente encontrado fue el cáncer de pulmón (67,8%), seguido del cáncer de mama (13,2%), siendo esto similar a lo descrito previamente en la literatura (Sacks and Rahman, 2020). En cuanto a la distribución por sexo, la prevalencia encontrada de hombres fue superior a la de mujeres. Esto quizás se encuentra en relación con la mayor proporción de hombres en la cohorte de pacientes con cáncer de pulmón (74,4% frente a 25,6%, $p < 0,001$). Respecto a la distribución etaria, en nuestro estudio también se ha objetivado cómo los pacientes con cáncer de mama y melanoma eran más jóvenes que aquellos con cáncer gastrointestinal o tumores de próstata ($p = 0,006$).

En cuanto a la distribución de las MCs en el SNC, el lóbulo frontal fue la principal localización de las MCs (34,9%), de forma similar a lo reportado previamente en otros estudios (Cacho-Díaz et al., 2019). Por el contrario, sólo el 16,1% de las MCs se encontraban en estructuras de la fosa posterior del SNC (tronco cerebral y/o cerebelo), siendo las metástasis de cáncer de mama las más frecuentes en esta última localización. Varios estudios han encontrado que el cerebelo es el lugar predominante de metástasis en pacientes con cáncer de mama (Tsukada et al.; Quattrocchi et al., 2012; Hengel et al., 2013; Kyeong et al., 2017; Cacho-Díaz et al., 2019; Sánchez-Villalobos et al., 2021b). Aunque tradicionalmente se ha tomado como referencia la teoría de la "semilla y el suelo" (*seed and soil*) para explicar la localización en áreas específicas del cerebro (Ribatti et al., 2006), en la actualidad se han propuesto otras posibles explicaciones para justificar la afectación preferente del cerebelo por las MCs del cáncer de mama, que incluyen tanto aspectos anatómicos como hemodinámicos (Kyeong et al., 2017). En relación con este último, Kyeong et al. (2017), objetivaron cómo las MCs del cáncer de mama triple negativo se distribuían uniformemente en el cerebro, mientras que en el caso de aquellas provenientes de neoplasias con biotipos HER2+ y HR+/HER2- se localizaban preferentemente en estructuras cerebrales de la circulación posterior, como los lóbulos occipitales y el cerebelo. En nuestro estudio (Sánchez-Villalobos et al., 2021b), determinamos cómo las metástasis cerebrales de las pacientes con cáncer de mama HER2+ eran más frecuentes en la región del SNC comprendida por el tronco encefálico, el cerebelo y los lóbulos occipitales (circulación posterior o vertebrobasilar). Sin embargo, a diferencia del trabajo de Kyeong et al. (2017), encontramos cómo las MCs de cáncer de mama del subtipo HR+/HER2- se localizan con mayor frecuencia fuera de esta región, aunque en este último caso no se alcanzó significación estadística, posiblemente debido al pequeño tamaño muestral de nuestra cohorte de estudio. En este sentido, y de acuerdo con Kyeong et al. (2017), nuestros resultados podrían sugerir cómo la distribución espacial de las MCs en el SNC podría diferir en función de las características genéticas (subtipo molecular) del cáncer de mama, lo cual podría ser de importancia para la planificación de diferentes estrategias de tratamiento en el cáncer de mama metastásico en el futuro (Sánchez-Villalobos et al., 2021b).

En segundo lugar, para la evaluación de la respuesta local de las MCs al tratamiento radioquirúrgico, se utilizaron los criterios mRECIST (Goldberg et al., 2016; Qian et al., 2017), que representan una modificación institucional de los criterios RECIST 1.1 (Eisenhauer et al., 2009). Una de las principales diferencias entre ambos criterios se centra en la definición de lesiones medibles (Qian et al., 2017). De esta forma, en los criterios mRECIST se incluyen las lesiones metastásicas con un diámetro mínimo de 5 mm en lugar de 10 mm, como postulan los criterios RECIST 1.1 (Eisenhauer et al., 2009). Esto permite incrementar el número MCs potencialmente estudiadas pudiendo incluso ser más sensible para la detección de la progresión local de la enfermedad que con los criterios anteriores. Esto se debe también, a que no requiere un aumento absoluto mínimo de 5 mm, sino sólo un aumento $\geq 20\%$ en la suma de los diámetros mayores de las metástasis en comparación con el valor nadir (Qian et al., 2017). En nuestro trabajo (Sánchez-Villalobos et al., 2023), los criterios mRECIST 1.1 se aplicaron individualmente a cada MC, obteniéndose un porcentaje de control local del 88,5% a los 2,9 meses de media desde la fecha de radiocirugía (desviación estándar 1,4 meses). Esta proporción de control local es comparable a la obtenida en nuestro estudio previo centrado en el estudio de las MCs del cáncer de mama, donde se consiguió un control local de 90,9% y 88,5%, en el primer y segundo control de neuroimagen respectivamente (Sánchez-Villalobos et al., 2021b). Además de los criterios RECIST para la evaluación de la respuesta local al tratamiento existen otros criterios como son, los criterios de Macdonald (históricamente utilizados para la evaluación de gliomas de alto grado) y los criterios estandarizados de respuesta propuestos por el grupo de trabajo *Response Assessment in Neuro-Oncology* (BM-RANO, por sus siglas en inglés) (Chukwueke and Wen, 2019). Entre otras diferencias, respecto a los criterios RECIST 1.1, estos dos últimos también consideran el estado clínico y el tratamiento con corticosteroides para la valoración de la respuesta al tratamiento. No obstante, estudios recientes han observado un alto grado de concordancia entre algunos de estos criterios (mRECIST, RECIST 1.1 y BM-RANO) (Qian et al., 2017).

En tercer lugar, se analizó la supervivencia de los pacientes tratados tanto con SRS como fSRS. En ambos casos, el tiempo de supervivencia fue calculado desde la fecha del tratamiento, hasta la fecha de exitus o bien hasta el último seguimiento clínico de los pacientes. Así, la supervivencia (mediana, MST) desde la fecha de la radiocirugía

fue de 7,7 meses para el total de la cohorte. Este resultado, es comparable al global obtenido en el ensayo RTOG 9508 (Andrews et al., 2004). Estos resultados también son comparables a los de otros estudios previos que analizaron la supervivencia de pacientes con MCs tratados con radiocirugía, aunque se puede encontrar cierta variabilidad con relación a los tiempos de la supervivencia en la literatura: Bashir et al. (2014) (MST 8 meses), Serna et al. (2015) (7,2 meses), Kim et al. (2021) (8,2 meses), Park et al. (2021) (9,3 meses) o Mangesius et al. (2021) (11 meses). En el modelo de regresión de Cox multivariante, dos variables fueron estadísticamente significativas: KPS y el DS-GPA actualizado. En cuanto al KPS, nuestros resultados mostraron que un KPS<70 en el momento del tratamiento radioquirúrgico se relaciona con un incremento de la mortalidad de aproximadamente 4 y 2,5 veces, según el análisis univariante ($p<0,001$) y multivariante ($p=0,001$), respectivamente. Esto se encuentra en línea con otros estudios previos, que aunque utilizando otras técnicas diferentes de radiocirugía, el KPS demostró ser un factor pronóstico de supervivencia destacable (Wegner et al., 2011; Bashir et al., 2014).

En cuanto al DS-GPA, nuestros resultados mostraron una reducción de la mortalidad de los pacientes con DS-GPA Clase II del 42% ($p=0,018$) y de los pacientes con DS-GPA Clase III-IV de casi el 70% ($p<0,001$) respecto a los pacientes con DS-GPA Clase I. Sperduto et al. (2020), en un estudio de 6.984 pacientes encontraron diferencias significativas entre los grupos DS-GPA descritos, con DS-GPA Clase I (5 meses), Clase II (11 meses), Clase III (20 meses) y Clase IV (33 meses). En nuestro estudio, las medianas de supervivencia estimadas relativas a cada subgrupo fueron: Clase I (3 meses, $n=38$), Clase II (8 meses, $n=43$), Clase III-IV (14 meses, $n=40$). En este último caso, dado el escaso tamaño de la muestra de la Clase IV (23 meses, $n=8$), se decidió agrupar junto con la Clase III. Por otro lado, en el análisis univariante, otros factores como la edad, el tumor primario (mama vs. pulmón) y la presencia de metástasis cerebrales localizadas en estructuras de la fosa posterior, se relacionaron significativamente con la supervivencia. En cuanto a la edad, estudios previos han mostrado una correlación inversa entre la edad y la supervivencia de pacientes con MCs (Sperduto et al., 2008b, 2020). En nuestro estudio, se obtuvo un aumento del riesgo de mortalidad del 60% (HR 1,6; $p=0,014$) para el subgrupo de pacientes mayores de 65 años de edad. La presencia de metástasis en la fosa posterior y de cáncer de mama como tumor primario fueron estadísticamente significativas en el análisis univariante

($p=0,031$ y $p=0,017$, respectivamente), pero no en el análisis multivariante. Dada la elevada prevalencia de metástasis de fosa posterior en pacientes con cáncer de mama, es posible que exista un efecto sinérgico entre ambas variables. Por último, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia en relación con la epilepsia relacionada con el tumor cerebral, aunque debido al tamaño de la muestra no se realizó un estudio comparativo entre pacientes con epilepsia previa o posterior al tratamiento radioquirúrgico.

En cuarto lugar, las consecuencias de la epilepsia como comorbilidad asociada en el paciente neuro-oncológico, en este caso secundario a la presencia de MCs, sigue dejando algunas incógnitas pendientes de resolver en la actualidad. Primero, en lo referente a la prevalencia de crisis epilépticas en esta población de pacientes, en nuestro estudio (Sánchez-Villalobos et al., 2021a), objetivamos un 31% aprox. de epilepsia relacionada con la presencia de tumores cerebrales, siendo la proporción relativa mayor en aquellos pacientes con melanoma como tumor primario (66,7%). Esta prevalencia se encuentra en relación con la descrita previamente en la literatura (20-35%). Entre los principales factores reportados que contribuirían a incrementar el riesgo de crisis epilépticas podríamos destacar: la localización supratentorial y en la unión córtico-subcortical de las MCs o la presencia de componente hemorrágico, esto último más frecuente también las MCs originados por melanoma (van Breemen et al., 2007; Englot et al., 2016; Goldstein and Feyissa, 2018; Singh et al., 2020; Wolpert et al., 2020; Sánchez-Villalobos et al., 2021a). La etiología más frecuente en la cohorte global de pacientes con epilepsia de origen tumoral fue la de origen pulmonar (51,35%). Por otro lado, han sido analizados previamente en la literatura la relación entre determinados aspectos demográficos con la probabilidad de aparición de crisis epilépticas en el paciente neuro-oncológico, aunque sin un claro consenso entre los diferentes estudios. Así, mientras Puri et al. (2020) observan que la edad es la única variable que se correlaciona negativamente con la aparición de crisis epilépticas en los pacientes con tumores cerebrales, otros autores como Witteler et al. (2020) y Maschio et al. (2022) no observaron correlación alguna entre la edad y el riesgo de crisis. En nuestro estudio, por otra parte, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al sexo ($p=0,061$) o la edad ($p=0,753$).

En quinto lugar, uno de los aspectos de mayor importancia e interés creciente en los últimos años, se centra en el manejo terapéutico de las crisis epilépticas en el paciente neuro-oncológico. Su importancia radica en el impacto que la adecuada elección de los fármacos antiepilépticos tiene tanto en el control óptimo de las crisis como en el potencial impacto en la calidad de vida de los pacientes. De esta forma, la elección del FAE en esta compleja población de pacientes debe aunar tanto fortalezas en el perfil farmacocinético (buscando la menor interacción farmacológica con los tratamientos antineoplásicos, principalmente), así como la menor tasa posible de efectos secundarios en esferas somática y neuropsiquiátrica.

Para analizar esta cuestión, se llevó a cabo el análisis de los FAEs empleados tanto en primera como en segunda línea de tratamiento en nuestra cohorte de pacientes con epilepsia secundaria a la presencia de MCs, así como un análisis de las principales comorbilidades psiquiátricas de los pacientes. Estudios previos habían estimado una prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos del 25-50% entre las personas con epilepsia (Lin et al., 2012), y de trastornos anímicos en los pacientes oncológicos del 38,2%, maximizándose este aspecto en aquellos en situación clínica de marco paliativo (Mitchell et al., 2011).

En nuestro estudio, LEV fue el FAE prescrito con mayor frecuencia en primera línea de tratamiento (89%) (Sánchez-Villalobos et al., 2021a), y más del 90% de los pacientes lo recibieron en algún momento de la evolución de su enfermedad. Otros estudios realizados con pacientes con epilepsia relacionada con tumores cerebrales, como el de Maschio et al. (2017), también mostraron que levetiracetam era el FAE más empleado, aunque en menor proporción que en nuestro estudio (Maschio et al., 2017). Como se ha documentado en la literatura de forma amplia, LEV es un FAE que exhibe ventajas notables farmacocinéticas como un alto índice terapéutico, buen perfil de seguridad, posibilidad de administración intravenosa y baja interacción farmacológica, lo que resulta especialmente útil para pacientes polimedicados (como por ejemplo los pacientes oncológicos) (Fröscher et al., 2016; Liguori et al., 2018). Además LEV, goza de amplia experiencia de uso clínico en esta población de pacientes, tanto en monoterapia (Dinapoli et al., 2009; Rosati et al., 2010; Usery et al., 2010; Merrell et al., 2010; De Groot et al., 2011; Maschio et al., 2011b; Bähr et al., 2012; Rossetti et al., 2014; Berntsson et al., 2018; Cardona et al., 2018; Casas Parera et al., 2019; Kerkhof et

al., 2019; Solomons et al., 2020; Ius et al., 2020) como en politerapia (Wagner et al., 2003; Maschio et al., 2006; Newton et al., 2006; Van Breemen et al., 2009; Haggiagi and Avila, 2019; Chonan et al., 2020; Rudà et al., 2020). Por el contrario, unas de las principales debilidades que puede presentar LEV, son las relacionadas con la comorbilidad neuropsiquiátrica, como la presencia de síntomas psiquiátricos yatrógenos (hasta en el 25% de los casos) (Kanner and Bicchi, 2022), entre los que destacan depresión, ansiedad o clínica psicótica (Dinkelacker et al., 2003; Weintraub et al., 2007; Dannaram et al., 2012; Lin et al., 2012; Chen et al., 2016; Thelengana et al., 2019).

En este escenario, disponemos en la actualidad de alternativas farmacológicas con menor impacto en esfera psiquiátrica como sería el caso de los bloqueadores de canales de sodio (SCB, por sus siglas en inglés) (Kanner, 2016). En este grupo podemos diferenciar por un lado las dibenzazepinas (CBZ, OXC, ESL), y, por otro lado, la LCM. En nuestro trabajo, de forma global representaron un 8% del total de FAEs de primera línea, y un 29% de los FAEs en segunda línea de tratamiento (LCM). Este resultado resulta significativo, dado que la epilepsia relacionada con la presencia de tumores cerebrales, es de inicio focal, y siendo estos FAEs considerados como primera línea de tratamiento según algunas guías actuales (López-González et al., 2020). En el caso de LCM, presenta un efecto neutro en esfera psiquiátrica, y un buen perfil farmacocinético (no inhibe/induce enzimas del sistema microsomal hepático a niveles clínicamente significativos, presenta baja unión a proteínas plasmáticas), y presenta posibilidad de administración intravenosa, lo que podría concederle una ventaja adicional en situaciones de urgencia como el status epiléptico (Saria et al., 2013; Villanueva et al., 2016; Sepúlveda-Sánchez et al., 2017). Otra ventaja de este FAE sería el potencial efecto beneficioso para el control del dolor neuropático (esto último también de potencial utilidad en esta población de pacientes, que presenta uso habitual y significativo de analgésicos) (Sánchez-Villalobos et al., 2018). Por otro lado, LCM también presenta experiencia de uso en esta población de pacientes, aunque menor que LEV (Maschio et al., 2011a, 2017; Saria et al., 2013; Villanueva et al., 2016; Rudà et al., 2018, 2020). Por el contrario, LCM presenta como principales efectos adversos la somnolencia y el mareo, aunque suelen ser leves y frecuentemente dosis-dependiente (Mo et al., 2022), y la contraindicación para los pacientes con bloqueo atrio-ventricular de 2º/3º grado.

En el otro lado de los SCB, estarían las dibenzazepinas. Con ellas se han reportado efectos positivos en esfera psiquiátrica (eutimizante) en la literatura (Kanner, 2016). Su principal problema lo presentan en el plano farmacocinético, donde exhiben capacidad de inducción enzimática, la cual es menos pronunciada en OXC y ESL que en CBZ, aunque esta última con un menor riesgo de hiponatremia (Aledo-Serrano and Gil-Nagel, 2020).

Entre los demás FAEs, podemos destacar: BRV, un FAE parecido a LEV en cuanto a características farmacodinámicas (SV2a ligando), aunque estructuralmente con características lipofílicas, lo que le permite atravesar la barrera hematoencefálica con mayor facilidad, siendo esto un aspecto a considerar en situaciones de gravedad como el status epiléptico (Niespodziany et al., 2017; Santamarina et al., 2019). Presenta además un bajo riesgo de interacciones farmacológicas, aunque dado su metabolismo hepático será necesario ajustar la posología en pacientes con hepatopatía (de Biase et al., 2020). PER, presenta una leve capacidad de inhibición enzimática, además de aspectos positivos como la posología en única dosis diaria y los efectos beneficiosos sobre la arquitectura del sueño (Rocamora et al., 2020), sin embargo presenta como principal inconveniente los efectos adversos en esfera neuropsiquiátrica. En cambio otros FAEs, previamente más empleados y con mayor experiencia de uso, como el VPA, presenta como inconvenientes, el de ser un fármaco con capacidad de inhibición enzimática o el riesgo de trombocitopenia (12-18% de los pacientes), ambos de interés dado el potencial tratamiento concomitante con agentes antineoplásicos en esta población de pacientes (Buoli et al., 2018). Otros FAEs más antiguos como la fenitoína o el fenobarbital, no serían aconsejables debido al elevado poder de inducción enzimática que presentan.

Finalmente, también se debería realizar una adecuación óptima de los FAEs a otras condiciones clínicas de los pacientes. Primero, respecto a la edad, se debe destacar que el envejecimiento se acompaña de cambios fisiológicos que afectan tanto a las características farmacocinéticas como farmacodinámicas de los FAEs. Por un lado, la disminución en el aclaramiento renal hace que éstos deban ajustarse a la función renal. Por otro lado, debido a la disminución de la función hepática (y la consiguiente reducción de albúmina sérica), ésta podría conducir a una elevación de la fracción libre de algunos FAEs, aumentando potencialmente el riesgo de efectos adversos. Los FAEs con mayor perfil de inducción enzimática deberían ser evitados en esta población de

pacientes, debido a potenciales interacciones con otros fármacos empleados frecuentemente en este grupo etario como los anticoagulantes o los antimicrobianos, así como aquellos con mayor impacto en esfera neurocognitiva (fenitoína, topiramato o zonisamida) (Seo et al., 2020). Segundo, respecto a los pacientes con comorbilidad neuropsiquiátrica asociada, debido a la elevada prevalencia de presentación concomitante de las alteraciones del estado anímico tanto en el paciente oncológico (Mitchell et al., 2011), como en el paciente con epilepsia (Lin et al., 2012). Esto último, es especialmente relevante en aquellos pacientes con tumores cerebrales localizados en el lóbulo frontal, donde la aparición de síntomas prefrontales debería ser vigilados de forma estrecha. Finalmente, la gestación/deseo genésico, entraña una dificultad añadida a la adecuada elección del FAE en esta población. Así, deben tenerse en consideración tanto los potenciales efectos teratógenos sobre el feto, como los efectos del no control de crisis epilépticas sobre la madre y el feto. VPA, asocia los mayores riesgos malformativos, así como efectos a nivel cognitivo, por lo que no debe emplearse en primera línea siempre que sea posible en mujeres en edad fértil. Otros FAEs como TPM, presentan un riesgo intermedio de malformaciones, y otros como LTG y LEV, se asocian con los riesgos más bajos de malformaciones (Tomson et al., 2019). Así, previo a la concepción sería recomendable una adecuada planificación para la elección óptima del FAE, iniciar suplementación vitamínica (ácido fólico), así como llevar a cabo la monitorización de los niveles del FAE durante la gestación, si éste presenta cambios significativos en su aclaramiento (LTG, LEV u OXC).

En base a estos datos, la individualización podría ser aconsejable en la población de pacientes con BTRE, realizando un adecuado análisis de las potenciales interacciones farmacocinéticas (especialmente con fármacos antineoplásicos) y monitorizando de forma periódica los niveles séricos de los FAEs.

VI. CONCLUSIONES.

VI. CONCLUSIONS.

The conclusions that can be drawn from our work are as follows:

1^a. The most frequently found primary tumor in this cohort was lung cancer followed by breast cancer. Regarding the distribution by sex and age, the prevalence in men was higher than in women, and patients with breast cancer and melanoma were younger than those with gastrointestinal cancer or prostate tumors.

2^a. The frontal lobe was the main location of brain metastases, whereas brain metastases from breast cancer were preferentially located in structures of the posterior fossa. Furthermore, our results suggest that metastases in patients with HER2+ breast cancer are more frequently located in structures of the posterior circulation, in contrast to HER2- patients. Therefore, this differential central nervous system distribution according to primary tumor could be of importance for the planning of treatment schemes in the future.

3^a. Almost nine out of ten brain metastases present local control in the first neuroimaging control. The median survival of patients was 7.7 months, being significantly longer in those with better baseline situation at the time of treatment (KPS) as well as those with higher DS-GPA. Other variables such as the type of primary tumor, age and the presence of metastases in the posterior fossa could also influence survival, although further studies, with a larger sample size, are needed to answer these questions.

4^a. Nearly one in three patients developed brain metastasis-related epilepsy. Levetiracetam was the most prescribed antiseizure medication in our study sample with the representation of SCBs being notably lower among first-line treatments. Psychiatric depression was the most common and was slightly more frequent in the men, while anxiety was more common in the women. Given the high prevalence of psychiatric comorbidity in this population, as well as the profile of adverse effects in the psychiatric sphere of some of the most commonly used antiseizure medications, other pharmacological alternatives should be considered in order to improve the patients' quality of life.

5^a. The choice of the antiseizure medication in brain tumor related epilepsy patients represents a complex decision determined by many factors. These include pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, tolerability, efficacy, patient characteristics and comorbidities, galenic formulations or the clinician's experience. Rational polytherapy with pharmacodynamic synergies could be an interesting option to consider in case of monotherapy failure. Some ASMs like levetiracetam, lacosamide, brivaracetam or perampanel would be preferable options to classical ASMs given their greater pharmacological interactions.

VII. RESUMEN.

VII. RESUMEN.

Introducción: en la actualidad, las MCs representan el tumor intracraneal más frecuente, y se presentan en aproximadamente el 20-40% de los pacientes con cáncer. La mejora de las técnicas de diagnóstico por imagen y la mayor eficacia de los regímenes de tratamiento han contribuido al aumento en la incidencia de las MCs, por lo que el abordaje terapéutico de las mismas representa en un nuevo desafío. La radioterapia holocraneal y la radiocirugía estereotáxica son dos modalidades de tratamiento utilizadas habitualmente para el tratamiento de las MCs. La técnica de radiocirugía consiste en la administración de una dosis de radiación concentrada en la lesión, con un elevado gradiente de dosis en la zona circundante con la finalidad de minimizar los efectos secundarios en el tejido cerebral sano así como un menor impacto neurocognitivo.

Objetivo: esta memoria de tesis a modo de compendio de publicaciones pretende analizar la respuesta al tratamiento radioquirúrgico en una población de pacientes con MCs, y el manejo terapéutico de la epilepsia relacionada con los tumores cerebrales.

Material y métodos: Se trata de un estudio de diseño observacional transversal con revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes con metástasis cerebrales tratados con VMAT-RS. Se analizaron los datos clínicos y demográficos, con especial atención al tumor primario, la epilepsia relacionada con tumores cerebrales (BTRE), la comorbilidad psiquiátrica, el tipo de crisis epilépticas, los fármacos antiepilépticos (FAEs) utilizados, el número y la localización cerebral de las MCs, el índice de Karnofsky (KPS), el índice pronóstico DS-GPA actualizado y la supervivencia estimada según el modelo de Kaplan-Meier desde la fecha de la radiocirugía.

Resultados: Las publicaciones que conforman la unidad temática presentada en esta Tesis Doctoral defendida en la modalidad por compendio de publicaciones son las siguientes:

1°. Sánchez-Villalobos JM, Serna-Berna A, Salinas-Ramos J, Escolar-Pérez PP, Martínez-Alonso E, Achel DG, Alcaraz M. Volumetric modulated arc radiosurgery for brain metastases from breast cancer: A single-center study. *Colomb Méd (Cali)*, 2021; 52(3):e2004567.

2°. Sánchez-Villalobos JM, Aledo-Serrano Á, Serna-Berna A, Salinas-Ramos J, Martínez-Alonso E, Pérez-Vicente JA, Alcaraz-Baños M. Antiseizure medication for brain metastasis-related epilepsy: Findings of optimal choice from a retrospective cohort. *Epilepsy Res.* 2021 Dec;178:106812.

3°. Sánchez-Villalobos JM, Aledo-Serrano Á, Villegas-Martínez I, Shaikh MF, Alcaraz M. Epilepsy treatment in neuro-oncology: A rationale for drug choice in common clinical scenarios. *Epilepsy treatment in neuro-oncology: A rationale for drug choice in common clinical scenarios*. *Front Pharmacol*. 2022; 13:991244.

4°. Sánchez-Villalobos, JM, Serna-Berna, A, Salinas-Ramos, J, Escolar-Pérez, PP, Andreu-Gálvez, M, Martínez-Alonso, E, Pérez-Vicente, JA, Alcaraz M. Volumetric Modulated Arc Therapy for Radiosurgery of Brain Metastases: A Single-Center Study. *Appl. Sci*. 2023; 13(18):10097.

Conclusión: La VMAT-RS es una técnica con una supervivencia global comparable a otras técnicas de radiocirugía. La situación basal en el momento del tratamiento, el DS-GPA y los subtipos moleculares del cáncer de mama, son factores que influyen significativamente en la supervivencia de los pacientes. En cuanto al tratamiento farmacológico en pacientes con BTRE, el levetiracetam es el FAE más utilizado en pacientes con BTRE tratados con VMAT-RS. Sin embargo, la presencia de comorbilidades psiquiátricas, comunes en esta población, podrían cambiar la toma de decisiones sobre la elección del FAE. Por último, el tratamiento antiepiléptico debe personalizarse en función de las características del paciente, especialmente en algunas situaciones especiales como pacientes con comorbilidad psiquiátrica, pacientes de edad avanzada y mujeres con deseos genésicos o en situación de embarazo.

Palabras clave: VMAT, radiocirugía, metástasis cerebrales, epilepsia relacionada con tumores cerebrales, fármacos antiepilépticos, bloqueadores de canales de sodio.

ABSTRACT:

Introduction: Currently, brain metastases (BMs) represent the most frequent intracranial tumor, occurring in about 20-40% of cancer patients. Improved diagnostic imaging techniques as well as more effective treatment regimens, have contributed to the increased incidence of BMs, making the therapeutic approach to BMs an emerging challenge. Whole-brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery are two treatment modalities commonly utilized to treat BMs. The radiosurgery technique consists of the administration of a concentrated dose of radiation to the lesion, with a high dose gradient in the surrounding area in order to minimize side effects on healthy brain tissue as well as a lower neurocognitive impact.

Aim: This thesis memorandum as a compendium of publications aims to analyze the response to radiosurgical treatment in a population of patients with BMs, and the therapeutic management of brain tumor-related epilepsy.

Material and methods: This is a cross-sectional observational design study with retrospective review of medical records of patients with brain metastases treated with VMAT-RS. Clinical and demographic data, with special attention to primary tumor, brain tumor-related epilepsy (BTRE), psychiatric comorbidity, type of epileptic seizures, antiseizure medication (ASM) used, number and brain location of BMs, Karnofsky Performance Status (KPS), the updated DS-GPA prognostic index and the survival estimated according to the Kaplan-Meier model from the date of radiosurgery were analyzed.

Results: The publications that make up the thematic unit presented in this Doctoral Thesis defended in the form of a compendium of publications are the following:

1°. Sánchez-Villalobos JM, Serna-Berna A, Salinas-Ramos J, Escolar-Pérez PP, Martínez-Alonso E, Achel DG, Alcaraz M. Volumetric modulated arc radiosurgery for brain metastases from breast cancer: A single-center study. *Colomb Méd (Cali)*, 2021; 52(3):e2004567.

2°. Sánchez-Villalobos JM, Aledo-Serrano Á, Serna-Berna A, Salinas-Ramos J, Martínez-Alonso E, Pérez-Vicente JA, Alcaraz-Baños M. Antiseizure medication for brain metastasis-related epilepsy: Findings of optimal choice from a retrospective cohort. *Epilepsy Res.* 2021;178:106812.

3°. Sánchez-Villalobos JM, Aledo-Serrano Á, Villegas-Martínez I, Shaikh MF, Alcaraz M. Epilepsy treatment in neuro-oncology: A rationale for drug choice in common

clinical scenarios. Epilepsy treatment in neuro-oncology: A rationale for drug choice in common clinical scenarios. *Front Pharmacol.* 2022; 13:991244.

4°. Sánchez-Villalobos, JM, Serna-Berna, A, Salinas-Ramos, J, Escolar-Pérez, PP, Andreu-Gálvez, M, Martínez-Alonso, E, Pérez-Vicente, JA, Alcaraz M. Volumetric Modulated Arc Therapy for Radiosurgery of Brain Metastases: A Single-Center Study. *Appl. Sci.* 2023; 13(18):10097.

Conclusion: The VMAT-RS is a technique with an overall survival comparable to other radiosurgery techniques. The baseline situation at the time of treatment, the updated DS-GPA and the molecular subtypes of breast cancer, are factors that significantly influence patient survival. Regarding to the pharmacological treatment in BTRE patients, levetiracetam is the most widely used ASM in patients with BMRE treated with VMAT-RS. Nevertheless, common psychiatric comorbidities in this population might change the decision-making of ASM choice. Finally, antiepileptic treatment should be personalized to the patient's characteristics, especially in some special situations such as patients with psychiatric comorbidity, elderly patients and women with reproductive desires or pregnancy.

Keywords: VMAT, radiosurgery, brain metastasis, brain tumor related epilepsy, antiseizure medications, sodium channel blockers.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

- Alcántara-Montero, A., and Sánchez-Carnerero, C. I. (2016). Lacosamide and neuropathic pain, a review. *Rev. Neurol.* 62, 223–229. doi:10.33588/rn.6205.2015498.
- Aledo-Serrano A., Gil-Nagel A. (2020). Anticonvulsant agents: Carbamazepine, oxcarbazepine, and eslicarbazepine acetate. In *NeuroPsychopharmacotherapy*. Editors Peter R., Gerd L., Nagatsu T., Le W., Christian R. (Manhattan, New York: springerlink). 1-8. doi:10.1007/978-3-319-56015-1.
- Andrews, D. W., Scott, C. B., Sperduto, P. W., Flanders, A. E., Gaspar, L. E., Schell, M. C., et al. (2004). 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 (London, England)* 363, 1665–1672. doi:10.1016/S0140-6736(04)16250-8.
- Audet, C., Poffenbarger, B. A., Chang, P., Jackson, P. S., Lundahl, R. E., Ryu, S. I., et al. (2011). Evaluation of volumetric modulated arc therapy for cranial radiosurgery using multiple noncoplanar arcs. *Med. Phys.* 38, 5863–5872. doi:10.1118/1.3641874.
- Bähr, O., Hermisson, M., Rona, S., Rieger, J., Nussbaum, S., Körtvelyessy, P., et al. (2012). Intravenous and oral levetiracetam in patients with a suspected primary brain tumor and symptomatic seizures undergoing neurosurgery: the HELLO trial. *Acta Neurochir. (Wien)*. 154, 229–235. doi:10.1007/S00701-011-1144-9.
- Barnholtz-Sloan, J. S., Sloan, A. E., Davis, F. G., Vigneau, F. D., Lai, P., and Sawaya, R. E. (2004). Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J. Clin. Oncol.* 22, 2865–2872. doi:10.1200/JCO.2004.12.149.
- Bashir, A., Hodge, C. J., Dababneh, H., Hussain, M., Hahn, S., and Canute, G. W. (2014). Impact of the number of metastatic brain lesions on survival after Gamma

- Knife radiosurgery. *J. Clin. Neurosci.* 21, 1928–1933. doi:10.1016/j.jocn.2014.03.026.
- Becco, P., Gallo, S., Poletto, S., Frascione, M. P. M., Crotto, L., Zaccagna, A., et al. (2020). Melanoma Brain Metastases in the Era of Target Therapies: An Overview. *Cancers (Basel)*. 12, 1640. doi:10.3390/cancers12061640.
- Berntsson, S. G., Merrell, R. T., Amirian, E. S., Armstrong, G. N., Lachance, D., Smits, A., et al. (2018). Glioma-related seizures in relation to histopathological subtypes: a report from the glioma international case-control study. *J. Neurol.* 265, 1432–1442. doi:10.1007/S00415-018-8857-0.
- Bird, C. M., and Burgess, N. (2008). The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 182–194. doi:10.1038/nrn2335.
- Bobustuc, G. C., Baker, C. H., Limaye, A., Jenkins, W. D., Pearl, G., Avgeropoulos, N. G., et al. (2010). Levetiracetam enhances p53-mediated MGMT inhibition and sensitizes glioblastoma cells to temozolomide. *Neuro. Oncol.* 12, 917–927. doi:10.1093/NEUONC/NOQ044.
- Boczkowski A., Kelly P., Meeks S.L., Erhart K., Bova F.J., Willoughby T.R. (2020). Proton vs Hyperarc™ radiosurgery: A planning comparison. *J Appl Clin Med Phys.* 21, 96-108. doi: 10.1002/acm2.13075.
- Bonney, P. A., Boettcher, L. B., Conner, A. K., Glenn, C. A., Briggs, R. G., Santucci, J. A., et al. (2016). Review of seizure outcomes after surgical resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *J. Neurooncol.* 126, 1–10. doi:10.1007/S11060-015-1961-4.
- Brown, P., Asher, A., Ballman, K., Farace, E., Cerhan, J., Anderson, S. K., et al. (2015). BMET-05NCCTG 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. *Neuro. Oncol.* 17, v45. doi:10.1093/NEUONC/NOV208.05.
- Brown, P. D., Jaeckle, K., Ballman, K. V., Farace, E., Cerhan, J. H., Anderson, S. K., et al. (2016). Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain

- Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases. *JAMA* 316, 401–409. doi:10.1001/jama.2016.9839.
- Buoli, M., Serati, M., Botturi, A., and Altamura, A. C. (2018). The Risk of Thrombocytopenia During Valproic Acid Therapy: A Critical Summary of Available Clinical Data. *Drugs R. D.* 18, 1. doi:10.1007/S40268-017-0224-6.
- Cacho-Díaz, B., Lorenzana-Mendoza, N. A., Chávez-Hernandez, J. D., González-Aguilar, A., Reyes-Soto, G., and Herrera-Gómez, Á. (2019). Clinical manifestations and location of brain metastases as prognostic markers. *Curr. Probl. Cancer* 43, 312–323. doi:10.1016/J.CURRPROBLCANCER.2018.06.002.
- Cardona, A. F., Rojas, L., Wills, B., Bernal, L., Ruiz-Patiño, A., Arrieta, O., et al. (2018). Efficacy and safety of Levetiracetam vs. other antiepileptic drugs in Hispanic patients with glioblastoma. *J. Neurooncol.* 136, 363–371. doi:10.1007/S11060-017-2660-0.
- Casas Parera, I., Gonzalez Roffo, M. A., Báez, A., Quintans, F., Castellanos Oropeza, P., and Sánchez Retamar, M. C. (2019). Characterization of seizures (ILAE 1981 and 2017 classifications) and their response to treatment in a cohort of patients with glial tumors: A prospective single center study. *eNeurologicalSci* 14, 51–55. doi:10.1016/J.ENSCI.2018.12.006.
- Chang, E. L., Wefel, J. S., Hess, K. R., Allen, P. K., Lang, F. F., Kornguth, D. G., et al. (2009). Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 10, 1037–1044. doi:10.1016/S1470-2045(09)70263-3.
- Chang, S., Liu, G., Zhao, L., Zheng, W., Yan, D., Chen, P., et al. (2022). Redefine the Role of Spot-Scanning Proton Beam Therapy for the Single Brain Metastasis Stereotactic Radiosurgery. *Front. Oncol.* 12, 804036. doi:10.3389/FONC.2022.804036/FULL.

- Chen, D. Y., Chen, C. C., Crawford, J. R., and Wang, S. G. (2018). Tumor-related epilepsy: Epidemiology, pathogenesis and management. *J. Neurooncol.* 139, 13–21. doi:10.1007/s11060-018-2862-0.
- Chen, Z., Lusicic, A., O'Brien, T. J., Velakoulis, D., Adams, S. J., and Kwan, P. (2016). Psychotic disorders induced by antiepileptic drugs in people with epilepsy. *Brain* 139, 2668–2678. doi:10.1093/brain/aww196.
- Chonan, M., Saito, R., Kanamori, M., Osawa, S. I., Watanabe, M., Suzuki, H., et al. (2020). Experience of Low Dose Perampanel to Add-on in Glioma Patients with Levetiracetam-uncontrollable Epilepsy. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 60, 37–44. doi:10.2176/NMC.OA.2018-0245.
- Chukwueke, U. N., and Wen, P. Y. (2019). Use of the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice. *CNS Oncol.* 8, CNS28. doi:10.2217/cns-2018-0007.
- Clark, S. B., and Alsubait, S. (2022). Non-Small Cell Lung Cancer. *PET/MR Imaging A Case-Based Approach*, 81–82. doi:10.1007/978-3-319-65106-4_35.
- Contreras-García, I. J., Gómez-Lira, G., Phillips-Farfán, B. V., Pichardo-Macías, L. A., García-Cruz, M. E., Chávez-Pacheco, J. L., et al. (2021). Synaptic vesicle protein 2a expression in glutamatergic terminals is associated with the response to levetiracetam treatment. *Brain Sci.* 11, 531. doi:10.3390/brainsci11050531.
- Crivellari, D., Pagani, O., Veronesi, A., Lombardi, D., Nolè, F., Thürlimann, B., et al. (2001). High incidence of central nervous system involvement in patients with metastatic or locally advanced breast cancer treated with epirubicin and docetaxel. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 12, 353–356. doi:10.1023/A:1011132609055.
- Crowder, K. M., Gunther, J. M., Jones, T. A., Hale, B. D., Zhang, H. Z., Peterson, M. R., et al. (1999). Abnormal neurotransmission in mice lacking synaptic vesicle protein 2A (SV2A). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 15268–15273. doi:10.1073/pnas.96.26.15268.

- Dannaram, S., Borra, D., Pulluri, M., Jindal, P., and Sharma, A. (2012). Levetiracetam-induced acute psychotic episode. *Innov. Clin. Neurosci.* 9, 10–2.
- Davis, F. G., Dolecek, T. A., McCarthy, B. J., and Villano, J. L. (2012). Toward determining the lifetime occurrence of metastatic brain tumors estimated from 2007 United States cancer incidence data. *Neuro. Oncol.* 14, 1171–7. doi:10.1093/neuonc/nos152.
- De Biase, S., Gigli, G. L., and Valente, M. (2020). Brivaracetam for the treatment of focal-onset seizures: pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 16, 853–863. doi:10.1080/17425255.2020.1813277.
- De Bruin, M. E., Van Der Meer, P. B., Dirven, L., Taphoorn, M. J. B., and Koekkoek, J. A. F. (2021). Efficacy of antiepileptic drugs in glioma patients with epilepsy: A systematic review. *Neuro-Oncology Pract.* 8, 501–517. doi:10.1093/nop/npab030.
- De Groot, M., Aronica, E., Heimans, J. J., and Reijneveld, J. C. (2011). Synaptic vesicle protein 2A predicts response to levetiracetam in patients with glioma. *Neurology* 77, 532–539. doi:10.1212/WNL.0B013E318228C110.
- Delanty, N., Jones, J., and Tonner, F. (2012). Adjunctive levetiracetam in children, adolescents, and adults with primary generalized seizures: Open-label, noncomparative, multicenter, long-term follow-up study. *Epilepsia* 53, 111–119. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03300.x.
- Desai, R., and Rich, K. M. (2020). Therapeutic Role of Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery in Neuro-Oncology. *Mo. Med.* 117, 33-38.
- Dinapoli, L., Maschio, M., Jandolo, B., Fabi, A., Pace, A., Sperati, F., et al. (2009). Quality of life and seizure control in patients with brain tumor-related epilepsy treated with levetiracetam monotherapy: preliminary data of an open-label study. *Neurol. Sci.* 30, 353–359. doi:10.1007/S10072-009-0087-X.
- Dinkelacker, V., Dietl, T., Widman, G., Lengler, U., and Elger, C. E. (2003). Aggressive behavior of epilepsy patients in the course of levetiracetam add-on

- therapy: report of 33 mild to severe cases. *Epilepsy Behav.* 4, 537–47. doi:10.1016/j.yebeh.2003.07.008.
- Dolgushin, M., Kornienko, V., and Pronin, I. (2018). Etiology, Pathogenesis, Symptoms and Treatment of Brain Metastases. In: *Brain Metastases. Advanced Neuroimaging* (Switzerland: Springer, Cham). doi:10.1007/978-3-319-57760-9.
- Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., et al. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45, 228–247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- Englot, D. J., Chang, E. F., and Vecht, C. J. (2016). Epilepsy and brain tumors. *Handb. Clin. Neurol.* 134, 267–85. doi:10.1016/B978-0-12-802997-8.00016-5.
- Englot, D. J., Magill, S. T., Han, S. J., Chang, E. F., Berger, M. S., and McDermott, M. W. (2016b). Seizures in supratentorial meningioma: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurosurg.* 124, 1552–1561. doi:10.3171/2015.4.JNS142742.
- Ertürk Çetin, Ö., İşler, C., Uzan, M., and Özkara, Ç. (2017). Epilepsy-related brain tumors. *Seizure* 44, 93–97. doi:10.1016/j.seizure.2016.12.012.
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., et al. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 58, 522–530. doi:10.1111/EPI.13670.
- Forsyth, P. A., Weaver, S., Fulton, D., Brasher, P. M. A., Sutherland, G., Stewart, D., et al. (2003). Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can. J. Neurol. Sci.* 30, 106–112. doi:10.1017/S0317167100053361.
- Fortin, N. J., Agster, K. L., and Eichenbaum, H. B. (2002). Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events. *Nat. Neurosci.* 5, 458. doi:10.1038/NN834.
- Fox, B. D., Cheung, V. J., Patel, A. J., Suki, D., and Rao, G. (2011). Epidemiology of Metastatic Brain Tumors. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 22, 1–6. doi:10.1016/J.NEC.2010.08.007.

- Fox, J., Ajinkya, S., Houston, P., Lindhorst, S., Cachia, D., Olar, A., et al. (2019). Seizures in patents with primary central nervous system lymphoma: Prevalence and associated features. *J. Neurol. Sci.* 400, 34–38. doi:10.1016/J.JNS.2019.03.011.
- Franchino, F., Rudà, R., and Soffietti, R. (2018). Mechanisms and Therapy for Cancer Metastasis to the Brain. *Front Oncol.* 8, 161. doi:10.3389/fonc.2018.00161.
- Fröscher, W., Kirschstein, T., and Rösche, J. (2016). Anticonvulsant therapy in brain-tumor related epilepsy. *J. Epileptol.* 24, 41–56. doi:10.1515/joepe-2016-0004.
- García-García, M. E., García-Morales, I., and Matías-Guiu, J. (2010). Modelos experimentales en epilepsia. *Neurología.* 25, 181–188. doi:10.1016/S0213-4853(10)70007-4.
- Gavrilovic, I. T., and Posner, J. B. (2005). Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J. Neurooncol.* 75, 5–14. doi:10.1007/S11060-004-8093-6.
- Glantz, M. J., Cole, B. F., Forsyth, P. A., Recht, L. D., Wen, P. Y., Chamberlain, M. C., et al. (2000). Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 54, 1886–1893. doi:10.1212/WNL.54.10.1886.
- Goldberg, S. B., Gettinger, S. N., Mahajan, A., Chiang, A. C., Herbst, R. S., Sznol, M., et al. (2016). A Phase II trial of pembrolizumab for patients with melanoma or non-small cell lung cancer and untreated brain metastases. *Lancet. Oncol.* 17, 976–983. doi:10.1016/S1470-2045(16)30053-5.
- Goldstein, E. D., and Feyissa, A. M. (2018). Brain tumor related-epilepsy. *Neurol. Neurochir. Pol.* 52, 436–447. doi:10.1016/j.pjnns.2018.06.001.
- Govindan, R., Page, N., Morgensztern, D., Read, W., Tierney, R., Vlahiotis, A., et al. (2006). Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J. Clin. Oncol.* 24, 4539–4544. doi:10.1200/JCO.2005.04.4859.

- Grosu, A. L., Grosu, A. L., Frings, L., Frings, L., Bentsalo, I., Oehlke, O., et al. (2020). Whole-brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on metastases: Neurocognitive testing and biological imaging (HIPPORAD) - A phase II prospective randomized multicenter trial (NOA-14, ARO 2015-3, DKTK-ROG). *BMC Cancer* 20, 1–13. doi:10.1186/S12885-020-07011-Z/TABLES/4.
- Haggiagi, A., and Avila, E. K. (2019). Seizure response to temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II oligodendroglioma: a single-institution descriptive study. *Neuro-oncology Pract.* 6, 203–208. doi:10.1093/NOP/NPY029.
- Happold, C., Gorlia, T., Chinot, O., Gilbert, M. R., Nabors, L. B., Wick, W., et al. (2016). Does Valproic Acid or Levetiracetam Improve Survival in Glioblastoma? A Pooled Analysis of Prospective Clinical Trials in Newly Diagnosed Glioblastoma. *J. Clin. Oncol.* 34, 731–739. doi:10.1200/JCO.2015.63.6563.
- Hengel, K., Sidhu, G., Choi, J., Weedon, J., Nwokedi, E., Axiotis, C. A., et al. (2013). Attributes of brain metastases from breast and lung cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 18, 396–401. doi:10.1007/S10147-012-0392-X.
- Hinke, M., Skovran, A., Dusini, N., and Azim, S. (2022). Leptomeningeal Carcinomatosis: A Case Report and Literature Review. *Cureus* 14, e26790. doi:10.7759/CUREUS.26790.
- Hovinga, C. A. (2001). Levetiracetam: A novel antiepileptic drug. *Pharmacotherapy* 21, 1375–1388. doi:10.1592/phco.21.17.1375.34432.
- Ius, T., Pauletto, G., Tomasino, B., Maieron, M., Budai, R., Isola, M., et al. (2020). Predictors of Postoperative Seizure Outcome in Low Grade Glioma: From Volumetric Analysis to Molecular Stratification. *Cancers (Basel)*. 12, 397. doi:10.3390/CANCERS12020397.
- Kanner, A. M. (2016). Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat. Rev. Neurol.* 12, 106–116. doi:10.1038/nrneuro.2015.243.
- Kanner, A. M., and Bicchi, M. M. (2022). Antiseizure Medications for Adults With Epilepsy: A Review. *JAMA* 327, 1269–1281. doi:10.1001/JAMA.2022.3880.

- Kaplan, M. A., Arslan, U. Y., Işıkdoğan, A., Dane, F., Oksuzoglu, B., Inanc, M., et al. (2016). Biological Subtypes and Distant Relapse Pattern in Breast Cancer Patients After Curative Surgery (Study of Anatolian Society of Medical Oncology). *Breast Care (Basel)*. 11, 248–252. doi:10.1159/000448186.
- Kased, N., Huang, K., Nakamura, J. L., Sahgal, A., Larson, D. A., McDermott, M. W., et al. (2008). Gamma knife radiosurgery for brainstem metastases: the UCSF experience. *J. Neurooncol.* 86, 195–205. doi:10.1007/S11060-007-9458-4.
- Kerkhof, M., Dielemans, J. C. M., Van Breemen, M. S., Zwinkels, H., Walchenbach, R., Taphoorn, M. J., et al. (2013). Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro. Oncol.* 15, 961–967. doi:10.1093/NEUONC/NOT057.
- Kerkhof, M., Koekkoek, J. A. F., Vos, M. J., van den Bent, M. J., Taal, W., Postma, T. J., et al. (2019). Withdrawal of antiepileptic drugs in patients with low grade and anaplastic glioma after long-term seizure freedom: a prospective observational study. *J. Neurooncol.* 142, 463–470. doi:10.1007/S11060-019-03117-Y.
- Kim, G. J., Buckley, E. D., Herndon, J. E., Allen, K. J., Dale, T. S., Adamson, J. D., et al. (2021). Outcomes in Patients With 4 to 10 Brain Metastases Treated With Dose-Adapted Single-Isocenter Multitarget Stereotactic Radiosurgery: A Prospective Study. *Adv. Radiat. Oncol.* 6, 100760. doi:10.1016/j.adro.2021.100760.
- Kim, Y. H., Kim, J. W., Chung, H. T., Paek, S. H., Kim, D. G., and Jung, H. W. (2012). Brain metastasis from renal cell carcinoma. *Prog. Neurol. Surg.* 25, 163–175. doi:10.1159/000331190.
- Kim, Y. H., Kim, T., Joo, J. D., Han, J. H., Kim, Y. J., Kim, I. A., et al. (2015). Survival benefit of levetiracetam in patients treated with concomitant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with temozolomide for glioblastoma multiforme. *Cancer* 121, 2926–2932. doi:10.1002/CNCR.29439.

- Kotecki, N., Lefranc, F., Devriendt, D., and Awada, A. (2018). Therapy of breast cancer brain metastases: challenges, emerging treatments and perspectives. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 10, 1–10. doi:10.1177/1758835918780312.
- Krauze, A. V., Myrehaug, S. D., Chang, M. G., Holdford, D. J., Smith, S., Shih, J., et al. (2015). A Phase 2 Study of Concurrent Radiation Therapy, Temozolomide, and the Histone Deacetylase Inhibitor Valproic Acid for Patients With Glioblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 92, 986–992. doi:10.1016/j.IJROBP.2015.04.038.
- Kruser, T. J., Chao, S. T., Elson, P., Barnett, G. H., Vogelbaum, M. A., Angelov, L., et al. (2008). Multidisciplinary management of colorectal brain metastases: a retrospective study. *Cancer* 113, 158–165. doi:10.1002/CNCR.23531.
- Kyeong, S., Cha, Y. J., Ahn, S. G., Suh, S. H., Son, E. J., and Ahn, S. J. (2017). Subtypes of breast cancer show different spatial distributions of brain metastases. *PLoS One* 12, e0188542. doi:10.1371/journal.pone.0188542.
- Lee, D. S., Kim, Y. S., Kay, C. S., Kim, S. H., Yeo, C. D., Kim, J. W., et al. (2016). Distinctive Patterns of Initially Presenting Metastases and Clinical Outcomes According to the Histological Subtypes in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 95, e2795. doi:10.1097/MD.0000000000002795.
- Lee, J. W., Wen, P. Y., Hurwitz, S., Black, P., Kesari, S., Drappatz, J., et al. (2010). Morphological characteristics of brain tumors causing seizures. *Arch. Neurol.* 67, 336–42. doi:10.1001/archneurol.2010.2.
- Leksell, L. (1951). The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* 13, 316–9.
- Leksell, L. (1983). Stereotactic radiosurgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 46, 797–803.
- Liguori, C., Izzi, F., Manfredi, N., D’Elia, A., Mari, L., Mercuri, N. B., et al. (2018). Efficacy and tolerability of perampanel and levetiracetam as first add-on therapy in patients with epilepsy: A retrospective single center study. *Epilepsy Behav.* 80, 173–176. doi:10.1016/j.yebeh.2018.01.001.

- Lin, J. J., Mula, M., and Hermann, B. P. (2012). Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet* 380, 1180–1192. doi:10.1016/S0140-6736(12)61455-X.
- Lin, N. U., Bellon, J. R., and Winer, E. P. (2004). CNS Metastases in Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 22, 3608–3617. doi:10.1200/JCO.2004.01.175.
- Lin, N. U., and Winer, E. P. (2007). Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clin. Cancer Res.* 13, 1648–1655. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2478.
- Linskey, M. E., Andrews, D. W., Asher, A. L., Burri, S. H., Kondziolka, D., Robinson, P. D., et al. (2010). The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J. Neurooncol.* 96, 45–68. doi:10.1007/s11060-009-0073-4.
- Loeffler, J. (2022). Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of brain metastases. In Patrick Y Wen, (Ed.), *UpToDate*. Retrieved 08 July, 2023, from https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-brain-metastases?search=breastcancerbrainmetastases&topicRef=775&source=see_link.
- López-González, F. J., Villanueva Haba, V., Falip Centelles, M., Toledo Argany, M., Campos Blanco, D., and Serratos Fernández, J. (2020). *Spanish Society of Neurology 's official clinical practice guidelines for Epilepsy*. In López-González, F. J. et al. (Ed Luzon 5).
- Löscher, W., and Klein, P. (2021). The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs* 35, 935–963. doi:10.1007/S40263-021-00827-8.
- Lynch, B. A., Lambeng, N., Nocka, K., Kensel-Hammes, P., Bajjalieh, S. M., Matagne, A., et al. (2004). The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 9861–9866. doi:10.1073/pnas.0308208101.

- Mainwaring, W., Bowers, J., Pham, N., Pezzi, T., Shukla, M., Bonnen, M., et al. (2019). Stereotactic Radiosurgery Versus Whole Brain Radiation Therapy: A Propensity Score Analysis and Predictors of Care for Patients With Brain Metastases From Breast Cancer. *Clin. Breast Cancer* 19, e343–e351. doi:10.1016/j.clbc.2018.11.001.
- Mangesius, J., Seppi, T., Bates, K., Arnold, C. R., Minasch, D., Mangesius, S., et al. (2021). Hypofractionated and single-fraction radiosurgery for brain metastases with sex as a key predictor of overall survival. *Sci. Reports* 11, 8639. doi:10.1038/s41598-021-88070-5.
- Maschio, M. (2012). Brain tumor-related epilepsy. *Curr. Neuropharmacol.* 10, 124–33. doi:10.2174/157015912800604470.
- Maschio, M., Albani, F., Baruzzi, A., Zarabla, A., Dinapoli, L., Pace, A., et al. (2006). Levetiracetam therapy in patients with brain tumour and epilepsy. *J. Neurooncol.* 80, 97–100. doi:10.1007/s11060-006-9162-9.
- Maschio, M., Dinapoli, L., Mingoia, M., Sperati, F., Pace, A., Pompili, A., et al. (2011a). Lacosamide as add-on in brain tumor-related epilepsy: preliminary report on efficacy and tolerability. *J. Neurol.* 258, 2100–4. doi:10.1007/s00415-011-6132-8.
- Maschio, M., Dinapoli, L., Sperati, F., Pace, A., Fabi, A., Vidiri, A., et al. (2011b). Levetiracetam monotherapy in patients with brain tumor-related epilepsy: seizure control, safety, and quality of life. *J. Neurooncol.* 104, 205–214. doi:10.1007/S11060-010-0460-X.
- Maschio, M., Dinapoli, L., Sperati, F., Pace, A., Fabi, A., Vidiri, A., et al. (2012). Effect of pregabalin add-on treatment on seizure control, quality of life, and anxiety in patients with brain tumour-related epilepsy: a pilot study. *Epileptic Disord.* 14, 388–397. doi:10.1684/EPD.2012.0542.
- Maschio, M., Maialetti, A., Giannarelli, D., Koudriavtseva, T., Galiè, E., and Fabi, A. (2022). Impact of epilepsy and its treatment on brain metastasis from solid

- tumors: A retrospective study. *Front. Neurol.* 13, 2082. doi:10.3389/FNEUR.2022.967946/BIBTEX.
- Maschio, M., Zarabla, A., Maialetti, A., Fabi, A., Vidiri, A., Villani, V., et al. (2017). Quality of life, mood and seizure control in patients with brain tumor related epilepsy treated with lacosamide as add-on therapy: A prospective explorative study with a historical control group. *Epilepsy Behav.* 73, 83–89. doi:10.1016/j.yebeh.2017.05.031.
- Mehta, M. P., Tsao, M. N., Whelan, T. J., Morris, D. E., Hayman, J. A., Flickinger, J. C., et al. (2005). The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63, 37–46. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.05.023.
- Merrell, R. T., Anderson, S. K., Meyer, F. B., and Lachance, D. H. (2010). Seizures in patients with glioma treated with phenytoin and levetiracetam. *J. Neurosurg.* 113, 1176–1181. doi:10.3171/2010.5.JNS091367.
- Michelucci, R., Pasini, E., Meletti, S., Fallica, E., Rizzi, R., Florindo, I., et al. (2013). Epilepsy in primary cerebral tumors: The characteristics of epilepsy at the onset (results from the PERNO study – Project of Emilia Romagna Region on Neuro-Oncology). *Epilepsia* 54, 86–91. doi:10.1111/EPI.12314.
- Miller, K. D., Weathers, T., Haney, L. G., Timmerman, R., Dickler, M., Shen, J., et al. (2003). Occult central nervous system involvement in patients with metastatic breast cancer: prevalence, predictive factors and impact on overall survival. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 14, 1072–1077. doi:10.1093/ANNONC/MDG300.
- Mitchell, A. J., Chan, M., Bhatti, H., Halton, M., Grassi, L., Johansen, C., et al. (2011). Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol.* 12, 160–174. doi:10.1016/S1470-2045(11)70002-X.
- Mo, F., Meletti, S., Belcastro, V., Quadri, S., Napolitano, M., Bello, L., et al. (2022). Lacosamide in monotherapy in BTRE (brain tumor-related epilepsy): results

- from an Italian multicenter retrospective study. *J. Neurooncol.* 157, 551–559. doi:10.1007/S11060-022-03998-6.
- Mongan, J. P., Fadul, C. E., Cole, B. F., Zaki, B. I., Suriawinata, A. A., Ripple, G. H., et al. (2009). Brain metastases from colorectal cancer: Risk factors, incidence, and the possible role of chemokines. *Clin. Colorectal Cancer* 8, 100–105. doi:10.3816/CCC.2009.n.016.
- Morgensztern, D., Waqar, S., Subramanian, J., Gao, F., and Govindan, R. (2009). Improving survival for stage IV non-small cell lung cancer: a surveillance, epidemiology, and end results survey from 1990 to 2005. *J. Thorac. Oncol.* 4, 1524–1529. doi:10.1097/JTO.0B013E3181BA3634.
- Mujoomdar, A., Austin, J. H. M., Malhotra, R., Powell, C. A., Pearson, G. D. N., Shiau, M. C., et al. (2007). Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. *Radiology* 242, 882–888. doi:10.1148/RADIOL.2423051707.
- Myall, N. J., Yu, H., Soltys, S. G., Wakelee, H. A., and Pollom, E. (2021). Management of brain metastases in lung cancer: evolving roles for radiation and systemic treatment in the era of targeted and immune therapies. *Neuro-oncology Adv.* 3, v52–v62. doi:10.1093/NOAJNL/VDAB106.
- Neal, A., Yuen, T., Bjorksten, A. R., Kwan, P., O'Brien, T. J., and Morokoff, A. (2016). Peritumoural glutamate correlates with post-operative seizures in supratentorial gliomas. *J. Neuro-Oncology* 129, 259–267. doi.org/10.1007/s11060-016-2169-y
- Newton, H. B., Goldlust, S. A., and Pearl, D. (2006). Retrospective analysis of the efficacy and tolerability of levetiracetam in brain tumor patients. *J. Neurooncol.* 78, 99–102. doi:10.1007/s11060-005-9070-4.
- Niespodziany, I., Rigo, J. M., Moonen, G., Matagne, A., Klitgaard, H., and Wolff, C. (2017). Brivaracetam does not modulate ionotropic channels activated by glutamate, γ -aminobutyric acid, and glycine in hippocampal neurons. *Epilepsia* 58, e157–e161. doi:10.1111/epi.13890.

- Noh, T., and Walbert, T. (2018). Brain metastasis: clinical manifestations, symptom management, and palliative care. *Handb. Clin. Neurol.* 149, 75–88. doi:10.1016/B978-0-12-811161-1.00006-2.
- Otto, K. (2008). Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med. Phys.* 35, 310–317. doi:10.1118/1.2818738.
- Paganetti, H. (2012). Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. *Phys. Med. Biol.* 57, R99–R117. doi:10.1088/0031-9155/57/11/R99.
- Pallud, J., Le Van Quyen, M., Bielle, F., Pellegrino, C., Varlet, P., Labussiere, M., et al. (2014). Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic activities around human glioma. *Sci. Transl. Med.* 6, 244ra89. doi:10.1126/SCITRANSLMED.3008065.
- Pallud, J., Huberfeld, G., Dezamis, E., Peeters, S., Moiraghi, A., Gavaret, M., et al. (2021). Effect of Levetiracetam Use Duration on Overall Survival of Isocitrate Dehydrogenase Wild-Type Glioblastoma in Adults: An Observational Study. *Neurology*, 98, e125–e140. doi.org/10.1212/WNL.00000000000013005.
- Pan, H.-C., Sun, M.-H., Chen, C. C.-C., Chen, C.-J., Lee, C.-H., and Sheehan, J. (2008). Neuroimaging and quality-of-life outcomes in patients with brain metastasis and peritumoral edema who undergo Gamma Knife surgery. *J. Neurosurg.* 109 Suppl, 90–8. doi:10.3171/JNS/2008/109/12/S15.
- Park, K., Bae, G. H., Kim, W. K., Yoo, C. J., Park, C. W., Kim, S. K., et al. (2021). Radiotherapy for brain metastasis and long-term survival. *Sci. Rep.* 11, 8046. doi:10.1038/S41598-021-87357-X.
- Perucca, E., and Tomson, T. (2011). The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet. Neurol.* 10, 446–456. doi:10.1016/S1474-4422(11)70047-3.
- Puri, P. R., Johannsson, B., Seyedi, J. F., Halle, B., Schulz, M., Pedersen, C. B., et al. (2020). The risk of developing seizures before and after surgery for brain metastases. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 193, 105779. doi:10.1016/J.CLINEURO.2020.105779.

- Qian, J. M., Mahajan, A., Yu, J. B., Tsiouris, A. J., Goldberg, S. B., Kluger, H. M., et al. (2017). Comparing available criteria for measuring brain metastasis response to immunotherapy. *J. Neurooncol.* 132, 479–485. doi:10.1007/s11060-017-2398-8.
- Quan, E. M., Li, X., Li, Y., Wang, X., Kudchadker, R. J., Johnson, J. L., et al. (2012). A Comprehensive Comparison of IMRT and VMAT Plan Quality for Prostate Cancer Treatment. *Int. J. Radiat. Oncol.* 83, 1169–1178. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.09.015.
- Quattrocchi, C. C., Errante, Y., Gaudino, C., Mallio, C. A., Giona, A., Santini, D., et al. (2012). Spatial brain distribution of intra-axial metastatic lesions in breast and lung cancer patients. *J. Neurooncol.* 110, 79–87. doi:10.1007/S11060-012-0937-X.
- Ribatti, D., Mangialardi, G., and Vacca, A. (2006). Stephen Paget and the “seed and soil” theory of metastatic dissemination. *Clin. Exp. Med.* 6, 145–149. doi:10.1007/S10238-006-0117-4.
- Rocamora, R., Álvarez, I., Chavarría, B., and Principe, A. (2020). Perampanel effect on sleep architecture in patients with epilepsy. *Seizure* 76, 137–142. doi:10.1016/J.SEIZURE.2020.01.021.
- Rosati, A., Buttolo, L., Stefani, R., Todeschini, A., Cenzato, M., and Padovani, A. (2010). Efficacy and safety of levetiracetam in patients with glioma: a clinical prospective study. *Arch. Neurol.* 67, 343–346. doi:10.1001/ARCHNEUROL.2009.335.
- Rosenow, F., and Lüders, H. (2001). Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain.* 124, 1683–1700. doi:10.1093/BRAIN/124.9.1683.
- Rossetti, A. O., Jeckelmann, S., Novy, J., Roth, P., Weller, M., and Stupp, R. (2014). Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study. *Neuro. Oncol.* 16, 584–588. doi:10.1093/NEUONC/NOT170.

- Rudà, R., Bello, L., Duffau, H., and Soffietti, R. (2012). Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. *Neuro. Oncol.* 14 Suppl 4, iv55–iv64. doi:10.1093/NEUONC/NOS199.
- Rudà, R., Houillier, C., Maschio, M., Reijneveld, J. C., Hellot, S., De Backer, M., et al. (2020). Effectiveness and tolerability of lacosamide as add-on therapy in patients with brain tumor-related epilepsy: Results from a prospective, noninterventional study in European clinical practice (VIBES). *Epilepsia* 61, 647–656. doi:10.1111/epi.16486.
- Rudà, R., Pellerino, A., Franchino, F., Bertolotti, C., Bruno, F., Mo, F., et al. (2018). Lacosamide in patients with gliomas and uncontrolled seizures: results from an observational study. *J. Neurooncol.* 136, 105–114. doi:10.1007/s11060-017-2628-0.
- Sacks, P., and Rahman, M. (2020). Epidemiology of Brain Metastases. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 31, 481–488. doi:10.1016/J.NEC.2020.06.001.
- Sánchez-Villalobos, J. M., Aledo-Serrano, Á., Serna-Berna, A., Salinas-Ramos, J., Martínez-Alonso, E., Pérez-Vicente, J. A., et al. (2021a). Antiseizure medication for brain metastasis-related epilepsy: Findings of optimal choice from a retrospective cohort. *Epilepsy Res.* 178, 106812. doi:10.1016/j.eplepsyres.2021.106812.
- Sánchez-Villalobos, J. M., Aledo-Serrano, Á., Villegas-Martínez, I., Shaikh, M. F., and Alcaraz, M. (2022). Epilepsy treatment in neuro-oncology: A rationale for drug choice in common clinical scenarios. *Front. Pharmacol.* 13. doi:10.3389/FPHAR.2022.991244.
- Sánchez-Villalobos, J. M., Serna-Berna, A., Salinas-Ramos, J., Escolar-Pérez, P. P., Martínez-Alonso, E., Achel, D. G., et al. (2021b). Volumetric modulated arc radiosurgery for brain metastases from breast cancer: A single-center study. *Colomb. Med.* 52, e2004567. doi:10.25100/cm.v52i3.4567.
- Sánchez-Villalobos, J.M., Villegas-Martínez, I., and Pérez-Vicente, J. A. (2018). A Well-Tolerated and Effective Antiepileptic Drug for Patients With Myasthenia

Gravis at Last? *Clin. Neuropharmacol.* 41, 80–81.
doi:10.1097/WNF.0000000000000267.

Sánchez-Villalobos, J.M., Serna-Berna, A., Salinas-Ramos, J., Escolar-Pérez, P.P., Andreu-Gálvez, M., Martínez-Alonso, E., et al. (2023). Volumetric Modulated Arc Therapy for Radiosurgery of Brain Metastases: A Single-Center Study. *Appl. Sci.* 13, 10097. doi:10.3390/app131810097.

Santamarina, E., Parejo Carbonell, B., Sala, J., Gutiérrez-Viedma, Á., Miró, J., Asensio, M., et al. (2019). Use of intravenous brivaracetam in status epilepticus: A multicenter registry. *Epilepsia* 60, 1593–1601. doi:10.1111/EPI.16094.

Saria, M. G., Corle, C., Hu, J., Rudnick, J. D., Phuphanich, S., Mrugala, M. M., et al. (2013). Retrospective analysis of the tolerability and activity of lacosamide in patients with brain tumors: clinical article. *J. Neurosurg.* 118, 1183–7. doi:10.3171/2013.1.JNS12397.

Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., et al. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 58, 512–521. doi:10.1111/epi.13709.

Schlesinger, D. (2014). Historical and Technical Overview of Gamma Knife Radiosurgery. 56th American Association of Physicists in Medicine (AAPM).

Seidel, S., Wehner, T., Miller, D., Wellmer, J., Schlegel, U., and Grönheit, W. (2022). Brain tumor related epilepsy: pathophysiological approaches and rational management of antiseizure medication. *Neurol. Res. Pract.* 4, 45. doi:10.1186/s42466-022-00205-9.

Sepúlveda-Sánchez, J. M., Conde-Moreno, A., Barón, M., Pardo, J., Reynés, G., and Belenguer, A. (2017). Efficacy and tolerability of lacosamide for secondary epileptic seizures in patients with brain tumor: A multicenter, observational retrospective study. *Oncol. Lett.* 13, 4093–4100. doi:10.3892/ol.2017.5988.

Serna-Berna, A. (2015). Radiocirugía con Arco Terapia de Intensidad Modulada: Comparaciones Dosimétricas y Resultados Clínicos en el Tratamiento de

- Metástasis Intracraneales. Doctoral Thesis, University of Murcia, Murcia, Spain, 1–94.
- Serna, A., Escolar, P. P., Puchades, V., Mata, F., Ramos, D., Gómez, M. A., et al. (2015). Single fraction volumetric modulated arc radiosurgery of brain metastases. *Clin. Transl. Oncol.* 17, 596–603. doi:10.1007/s12094-015-1282-2.
- Seo, J. G., Cho, Y. W., Kim, K. T., Kim, D. W., Yang, K. I., Lee, S. T., et al. (2020). Pharmacological treatment of epilepsy in elderly patients. *J. Clin. Neurol.* 16, 556–561. doi:10.3988/JCN.2020.16.4.556.
- Shindorf, M. L., Jafferji, M. S., and Goff, S. L. (2020). Incidence of Asymptomatic Brain Metastases in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin. Colorectal Cancer* 19, 263–269. doi:10.1016/J.CLCC.2020.09.002.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., and Jemal, A. (2016). Cancer statistics, 2016. *CA. Cancer J. Clin.* 66, 7–30. doi:10.3322/CAAC.21332.
- Singh, R., Stoltzfus, K. C., Chen, H., Louie, A. V., Lehrer, E. J., Horn, S. R., et al. (2020). Epidemiology of synchronous brain metastases. *Neuro-oncology Adv.* 2, 1–10. doi:10.1093/NOAJNL/VDAA041.
- Slimane, K., Andre, F., Delalogue, S., Dunant, A., Perez, A., Grenier, J., et al. (2004). Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 15, 1640–1644. doi:10.1093/ANNONC/MDH432.
- Solomons, M. R., Jaunmuktane, Z., Weil, R. S., El-Hassan, T., Brandner, S., and Rees, J. H. (2020). Seizure outcomes and survival in adult low-grade glioma over 11 years: Living longer and better. *Neuro-Oncology Pract.* 7, 196–201. doi:10.1093/NOP/NPZ056.
- Sperduto, P. W., Berkey, B., Gaspar, L. E., Mehta, M., and Curran, W. (2008a). 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.* 70, 510–4. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.074.

- Sperduto, P. W., Mesko, S., Li, J., Cagney, D., Aizer, A., Lin, N. U., et al. (2020). Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. *J. Clin. Oncol.* 38, 3773–3784. doi:10.1200/JCO.20.01255.
- Stöhr, T., Krause, E., and Selve, N. (2006). Lacosamide displays potent antinociceptive effects in animal models for inflammatory pain. *Eur. J. Pain* 10, 241. doi:10.1016/j.ejpain.2005.04.002.
- Sundermeyer, M. L., Meropol, N. J., Rogatko, A., Wang, H., and Cohen, S. J. (2005). Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer. *Clin. Colorectal Cancer* 5, 108–113. doi:10.3816/CCC.2005.N.022.
- Tabouret, E., Bauchet, L., and Carpentier, A. F. (2013). Brain metastases epidemiology and biology. *Bull. Cancer* 100, 57–62. doi:10.1684/bdc.2012.1681.
- Tham, Y. L., Sexton, K., Kramer, R., Hilsenbeck, S., and Elledge, R. (2006). Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer* 107, 696–704. doi:10.1002/CNCR.22041.
- Thelengana, A., Shukla, G., Srivastava, A., Singh, M. B., Gupta, A., Rajan, R., et al. (2019). Cognitive, behavioural and sleep-related adverse effects on introduction of levetiracetam versus oxcarbazepine for epilepsy. *Epilepsy Res.* 150, 58–65. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.01.004.
- Tobias, C. A., Lawrence, J. H., Born, J. L., McCombs, R. K., Roberts, J. E., Anger, H. O., et al. (1958). Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report. *Cancer Res.* 18, 121–134.
- Tsukada, Y., Fouad, A., Pickren, J. W., and Lane, W. W. (1983). Central Nervous System Metastasis From Breast Carcinoma Autopsy Study. *Cancer* 52, 2349–2354. doi:10.1002/1097-0142.
- Turkalp, Z., Karamchandani, J., and Das, S. (2014). IDH mutation in glioma: new insights and promises for the future. *JAMA Neurol.* 71, 1319–1325. doi:10.1001/JAMANEUROL.2014.1205.

- Usery, J. B., Michael, L. M., Sills, A. K., and Finch, C. K. (2010). A prospective evaluation and literature review of levetiracetam use in patients with brain tumors and seizures. *J. Neurooncol.* 99, 251–260. doi:10.1007/S11060-010-0126-8.
- Van Breemen, M. S. M., Rijsman, R. M., Taphoorn, M. J. B., Walchenbach, R., Zwinkels, H., and Vecht, C. J. (2009). Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J. Neurol.* 256, 1519–1526. doi:10.1007/S00415-009-5156-9.
- Van Breemen, M. S. M., Wilms, E. B., and Vecht, C. J. (2007). Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet. Neurol.* 6, 421–30. doi:10.1016/S1474-4422(07)70103-5.
- Vanderwaeren, L., Dok, R., Verstrepren, K., and Nuyts, S. (2021). Clinical Progress in Proton Radiotherapy: Biological Unknowns. *Cancers* 13, 604. doi:10.3390/CANCERS13040604.
- Verellen, D., Ridder, M. De, Linthout, N., Tournel, K., Soete, G., and Storme, G. (2007). Innovations in image-guided radiotherapy. *Nat. Rev. Cancer* 7, 949–960. doi:10.1038/NRC2288.
- Villano, J. L., Durbin, E. B., Normandeau, C., Thakkar, J. P., Moirangthem, V., and Davis, F. G. (2015). Incidence of brain metastasis at initial presentation of lung cancer. *Neuro. Oncol.* 17, 122. doi:10.1093/NEUONC/NOU099.
- Villanueva, V., Saiz-Diaz, R., Toledo, M., Piera, A., Mauri, J. A., Rodriguez-Uranga, J. J., et al. (2016). NEOPLASM study: Real-life use of lacosamide in patients with brain tumor-related epilepsy. *Epilepsy Behav.* 65, 25–32. doi:10.1016/j.yebeh.2016.09.033.
- Wagner, G., EB, W., CA, V. D., and ChJ, V. (2003). Levetiracetam: preliminary experience in patients with primary brain tumours. *Seizure* 12, 585–586. doi:10.1016/S1059-1311(03)00096-7.
- Wegner, R. E., Olson, A. C., Kondziolka, D., Niranjan, A., Lundsford, L. D., and Flickinger, J. C. (2011). Stereotactic Radiosurgery for Patients With Brain

- Metastases From Small Cell Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* 81, e21–e27. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.01.001.
- Weintraub, D., Buchsbaum, R., Resor, S. R., and Hirsch, L. J. (2007). Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 10, 105–110. doi:10.1016/J.YEBEH.2006.08.008.
- Weller, M., Gorlia, T., Cairncross, J. G., Van Den Bent, M. J., Mason, W., Belanger, K., et al. (2011). Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology* 77, 1156–1164. doi:10.1212/WNL.0B013E31822F02E1.
- Wilson, R. R. (1946). Radiological use of fast protons. *Radiology* 47, 487–491. doi:10.1148/47.5.487.
- Wirsching, H. G., Morel, C., Gmür, C., Neidert, M. C., Baumann, C. R., Valavanis, A., et al. (2016). Predicting outcome of epilepsy after meningioma resection. *Neuro. Oncol.* 18, 1002–1010. doi:10.1093/NEUONC/NOV303.
- Witteler, J., Kjaer, T. W., Tvilsted, S., Schild, S. E., and Rades, D. (2020). Pre-Treatment Seizures in Patients With 1-3 Cerebral Metastases Receiving Local Therapies Plus Whole-brain Radiotherapy. *In Vivo* 34, 2727–2731. doi:10.21873/INVIVO.12094.
- Witzel, I., Oliveira-Ferrer, L., Pantel, K., Müller, V., and Wikman, H. (2016). Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. *Breast Cancer Res.* 18, 8. doi:10.1186/s13058-015-0665-1.
- Wolpert, F., Lareida, A., Terziev, R., Grossenbacher, B., Neidert, M. C., Roth, P., et al. (2020). Risk factors for the development of epilepsy in patients with brain metastases. *Neuro. Oncol.* 22, 718. doi:10.1093/NEUONC/NOZ172.
- Xu, T., and Bajjalieh, S. M. (2001). SV2 modulates the size of the readily releasable pool of secretory vesicles. *Nat. Cell Biol.* 3, 691–698. doi:10.1038/35087000.
- Yau, T., Swanton, C., Chua, S., Sue, A., Walsh, G., Rostom, A., et al. (2006). Incidence, pattern and timing of brain metastases among patients with advanced

breast cancer treated with trastuzumab. *Acta Oncol. (Madr)*. 45, 196–201. doi:10.1080/02841860500486630.

You, G., Sha, Z. Y., Yan, W., Zhang, W., Wang, Y. Z., Li, S. W., et al. (2012). Seizure characteristics and outcomes in 508 Chinese adult patients undergoing primary resection of low-grade gliomas: a clinicopathological study. *Neuro. Oncol.* 14, 230–241. doi:10.1093/NEUONC/NOR205.

Yu, C. X. (1995). Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy. *Phys. Med. Biol.* 40, 1435–1449. doi:10.1088/0031-9155/40/9/004.

IX. ANEXOS.

IX. ANEXOS.

1. Carta de aceptación para la estancia formativa en el laboratorio del Dr. González-Sulser, en el Centre for Discovery of Brain Sciences (Edimburgo, Escocia), Reino Unido.



March 10th, 2023

Dr. Alfredo Gonzalez-Sulser
Simons Initiative for the
Developing Brain Fellow
Centre for Discovery Brain Sciences
The University of Edinburgh
1 George Square
Edinburgh, EH8 9XD
United Kingdom
Telephone: +44-1316511903
Website: gonzalezsulserlab.com
Email: agonzal2@ed.ac.uk

To Whom It May Concern at Universidad de Murcia,

It is my pleasure to invite Dr. José Manuel Sánchez-Villalobos to complete a 3-month internship in my laboratory at the Centre for Discovery Brain Sciences at the University of Edinburgh. We have agreed on the internship to occur between March 21st and June 21st 2023.

As a lab, we study genetic and chemically or electrically induced in vivo animal models of epileptic encephalopathies and temporal lobe epilepsy utilizing cutting edge electrophysiological recording techniques. We are focused on deciphering how seizures emerge and propagate throughout the brain and how these events relate to other behavioural phenotypes. We use multi-site chronic in vivo electrophysiology in combination with automated sleep and seizure classifying software to identify the neuronal circuits responsible for seizure generation and propagation throughout the brain.

I am certain that the experience in the lab will complement Dr. Sánchez-Villalobos' doctoral and clinical training. He will observe animal surgery and experimental techniques and perform both histological techniques on animal model brain samples and computation analysis on previously acquired data.

All the best,

Alfredo Gonzalez-Sulser, PhD

2. Certificado de estancia de investigación fuera de España para optar a mención de «doctorado internacional».



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

**CERTIFICADO DE ESTANCIA DE INVESTIGACIÓN FUERA DE
ESPAÑA PARA OPTAR A MENCIÓN DE
«DOCTORADO INTERNACIONAL»**
INTERNATIONAL Ph.D. VISITING RESEARCH CERTIFICATE

1. DATOS DEL DOCTORANDO QUE HA REALIZADO LA ESTANCIA / Ph.D. STUDENT'S PERSONAL DATA

Nombre y apellidos del doctorando/a / Ph.D. student name and surname: José Manuel Sánchez Villalobos
Centro de origen / Institution of origin: Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia
Programa de Doctorado / Doctoral Programme: Integración y modulación de señales en biomedicina.
Título de la tesis / Thesis title: Arco terapia volumétrica modulada para el abordaje de metástasis cerebrales: aspectos radio-oncológicos y manejo terapéutico de la epilepsia en el paciente neuro-oncológico.

2. DATOS DEL CENTRO EN EL QUE SE HA REALIZADO LA ESTANCIA / HOST INSTITUTION

Nombre del Centro de Educación Superior o Instituto de Investigación / Name of the host institution: Centre for Discovery Brain Sciences (CDBS).
Departamento/Centro / Department/Centre: University of Edinburgh.
Dirección del Centro / Address: Hugh Robson Building, 15 George Square, Edinburgh EH8 9XD.
Localidad y país / City and country: Edinburgh, Scotland (United Kingdom).

3. DATOS DEL TUTOR/INVESTIGADOR RESPONSABLE DE LA ESTANCIA / RESEARCH SUPERVISOR AT HOST INSTITUTION

Nombre y apellidos del tutor/investigador / Research supervisor name and surname: Alfredo González Sulser.
DNI/Pasaporte nº. / I.D. / Passport nº: [REDACTED]
E-mail: agonzal2@exseed.ed.ac.uk
Departamento/Centro al que pertenece / Department/Centre: Centre for Discovery Brain Sciences (CDBS), University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland, United Kingdom.

4. CERTIFICADO DE LA ESTANCIA / VISITING RESEARCH CERTIFICATE ⁽¹⁾:

(1) A cumplimentar por el tutor investigador responsable de la estancia / To complete by the research supervisor.

El abajo firmante certifica que el doctorando/a arriba mencionado/a ha realizado una estancia en este Centro bajo mi supervisión en las siguientes fechas: desde el 21 de 03 de 2023 hasta el 21 de 06 de 2023, realizando un proyecto centrado en el estudio de los mecanismos subyacentes al origen y la propagación de las crisis epilépticas en el cerebro a partir de algunos de los principales modelos animales para el estudio de la epilepsia (Grin2b, Syngap1, Neurologina3 y kainato).



**COMISIÓN GENERAL DE DOCTORADO DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA
(España)**



Además, ha participado en el estudio de sistemas de identificación de crisis epilépticas mediante deep-learning (neural network video analysis) como alternativa a registro convencional de electroencefalograma con implante de electrodos profundos (stereo EEG, SEEG) en modelos de epilepsia genética de rata (Grin2b). Finalmente, se han analizado los potenciales mecanismos de convergencia en la epileptogénesis entre diferentes modelos de estudio de epilepsia (encefalopatía epiléptica y epilepsia tumoral, entre otros), en aras de encontrar nuevas dianas terapéuticas para el control de la epilepsia refractaria a tratamiento.

(indicar la investigación realizada en relación con su tesis doctoral)

The person who sign this document certify that the Ph.D. student above-mentioned has visited this institution under my supervision in the following dates: from **21/03/2023** y, carrying out **21/06/2023**.

(research carried out related to the thesis)

En/In 22 of June of 2023.

Firmado y sellado / Signed and stamped*. Dr/a D^o./D^a.: Alfredo González-Sulser



() Debe firmar y sellar todas las hojas del informe / You must sign and seal all the pages of the report*



COMISIÓN GENERAL DE DOCTORADO DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA
(España)

3. Concesión de ayuda para estancias en el exterior y en España EIDUM-CMN 2023 (R-693/2023).



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

Asiento: R-1075/2023

Fecha-Hora: 04/07/2023 12:47:08

RESOLUCIÓN DEL RECTOR DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA POR LA QUE SE PUBLICA LISTADO DEFINITIVO DE AYUDAS CONCEDIDAS PARA ESTANCIAS EN EL EXTERIOR Y EN ESPAÑA EIDUM-CMN 2023, CONVOCADAS SEGÚN R-693/2023

Con fecha 3 de mayo de 2023 se firma la Resolución del Rector de la Universidad de Murcia por la que se convocan Ayudas para la Realización de Estancias en el Exterior y en España EIDUM-CMN 2023 (R-693/2023).

El 16 de junio de 2023, finalizado el plazo de solicitud de las mencionadas ayudas, se hace público, mediante resolución del Vicerrectorado de Estudios y del Vicerrectorado de Internacionalización, el listado provisional de solicitudes admitidas a trámite, desestimadas o que requieren subsanación que se han recibido en el marco de la convocatoria arriba mencionada. Además, se estipula un plazo de 10 días para la presentación de reclamaciones y subsanaciones.

Transcurrido dicho plazo, visto que no se han recibido ni alegaciones ni subsanaciones de las personas solicitantes; puesto que todas las solicitudes cumplen con los requisitos establecidos; comprobada la existencia de fondos suficientes para cubrir el monto total de las solicitudes recibidas, el Rector de la Universidad de Murcia

RESUELVE

PRIMERO. AYUDAS CONCEDIDAS.

Conceder las siguientes ayudas:

Apellidos	Nombre	Destino	Fechas de la estancia		Duración		Importe	
[...]								
Sánchez Villalobos	José Manuel	Edimburgo	Reino Unido	21/03/23	21/06/23	3	0	3.000 €

[...]

4. **Comunicación oral titulada “Radiocirugía estereotáxica con arco terapia volumétrica modulada para el abordaje de metástasis cerebrales: análisis de respuesta local, supervivencia y manejo terapéutico de la epilepsia secundaria”.** Realizada por: José Manuel Sánchez-Villalobos, Alfredo Serna-Berna, Emma Martínez-Alonso, Ángel Aledo-Serrano, Juan Salinas-Ramos y Miguel Alcaraz-Baños. Presentada por **José Manuel Sánchez-Villalobos** el día 15 de febrero de 2023 en el **I Congreso nacional de estudiantes de Radiología y Medicina Física (APURF)**, celebrado en la Universidad de Murcia los días 14, 15 y 16 de febrero de 2023.



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

CERTIFICADO

La comunicación oral titulada **RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁXICA CON ARCO TERAPIA VOLUMÉTRICA MODULADA PARA EL ABORDAJE DE METÁSTASIS CEREBRALES: ANÁLISIS DE RESPUESTA LOCAL, SUPERVIVENCIA Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LA EPILEPSIA SECUNDARIA** y realizada por **José Manuel Sánchez-Villalobos, Alfredo Serna-Berna, Emma Martínez-Alonso, Ángel Aledo-Serrano, Juan Salinas-Ramos y Miguel Alcaraz-Baños**

ha sido presentada por **José Manuel Sánchez-Villalobos** el día 15 de febrero de 2023 en el

I CONGRESO NACIONAL DE ESTUDIANTES DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA (APURF),

celebrado en la Universidad de Murcia los días 14, 15 y 16 de febrero de 2023

Prof. Francisco Sendra Portero
Presidente Asociación de Profesores de Radiología
Y Medicina Física



Prof. Miguel Alcaraz Baños
Presidente del Comité Organizador
Universidad de Murcia

Murcia, 17 de febrero de 2023

Ref: 13971 H6.

RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁXICA CON ARCO TERAPIA VOLUMÉTRICA MODULADA PARA EL ABORDAJE DE METÁSTASIS CEREBRALES: ANÁLISIS DE RESPUESTA LOCAL, SUPERVIVENCIA Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LA EPILEPSIA SECUNDARIA.

José Manuel Sánchez-Villalobos^{1,2}, Alfredo Serna-Berna³, Emma Martínez-Alonso², Ángel Aledo-Serrano⁴, Juan Salinas-Ramos⁵ y Miguel Alcaraz-Baños⁶.

1. Department of Neurology, University Hospital Complex of Cartagena, Murcia, Spain. 2. Department of Cell Biology and Histology, School of Medicine, Regional Campus of International Excellence, “Campus Mare Nostrum”, IMIB-Pascual Parrilla, University of Murcia, Murcia, Spain. 3. Department of Medical Physics and Radiation Protection, University Hospital Complex of Cartagena, Murcia, Spain. 4. Neuroscience Institute, Vithas Madrid La Milagrosa University Hospital, Vithas Hospital Group, Madrid, Spain. 5. Department of Radiation Oncology, University Hospital Complex of Cartagena, Murcia, Spain. 6. Department of Radiology and Physical Medicine, School of Medicine, Regional Campus of International Excellence, “Campus Mare Nostrum”, IMIB-Pascual Parrilla, University of Murcia, Murcia, Spain.

E-mail address: jmsvillalobos.nrl@gmail.com (José Manuel Sánchez-Villalobos).

RESUMEN

La radiocirugía estereotáctica mediante arco terapia volumétrica modulada (VMAT) ha supuesto un paso adelante en el abordaje radioterápico de los tumores cerebrales respecto a la radioterapia holocraneal (WBRT) convencional. Ello deriva tanto por la menor duración del tiempo de tratamiento, como por el menor impacto neurocognitivo y la mejora en la calidad de vida secundaria. Conducimos un estudio donde se analizaron como variables principales la respuesta local y la supervivencia de aquellos pacientes con metástasis cerebrales (BMs) tratados con VMAT-RS en nuestro centro. Inicialmente el análisis se centró en aquellos pacientes con BMs de origen mamario, obteniéndose una supervivencia media de 19,7 meses, siendo estadísticamente significativas para la misma un KPS > 70 ($p=0,02$) y el biotipo molecular HER2+ ($p=0,004$). En segundo lugar, se analizó el uso de los fármacos antiepilépticos (ASM) en aquellos pacientes con epilepsia secundaria a BMs (BTRE), y la prevalencia de comorbilidad neuropsiquiátrica en nuestra cohorte de pacientes. Así, de los 121 pacientes con BMs incluidos para el tratamiento con VMAT-RS, un total de 38 presentaron BTRE, siendo levetiracetam el ASM más empleado en primera línea (89%). Sólo el 8% de los pacientes recibieron bloqueantes de los canales de sodio. La comorbilidad psiquiátrica más frecuente fue la depresión (42,1%). A partir de los resultados del estudio, se ha llevado a cabo una revisión narrativa de la literatura, analizando las diferentes posibilidades terapéuticas para el tratamiento de la epilepsia secundaria a los tumores cerebrales.

5. **Comunicación tipo póster titulada: “Radiocirugía estereotáxica mediante arcoterapia volumétrica modulada para el tratamiento de metástasis cerebrales de cáncer de mama: Análisis retrospectivo de respuesta local y supervivencia”.** Autores: J.M. Sánchez-Villalobos, A. Serna-Berna, J. Salinas-Ramos, P.P. Escolar-Pérez, E. Martínez-Alonso, A. Olivares-Rueda y M. Alcaraz-Baños. **V Jornadas Doctorales.** Universidad de Murcia. Fecha: 29-31 mayo 2019.



V JORNADAS DOCTORALES

UNIVERSIDAD DE MURCIA
29-30-31 MAYO '19

CAMPUS MARE NOSTRUM
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO UM
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO UPCT

**LA ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA**

Hace constar que,
**J.M. Sánchez-Villalobos, A. Serna-Berna, J. Salinas-Ramos,
P.P. Escolar-Pérez, E. Martínez-Alonso,
A. Olivares-Rueda y M. Alcaraz-Baños**

Han participado presentando el póster:
**Radiocirugía estereotáxica mediante arcoterapia volumétrica modulada
para el tratamiento de metástasis cerebrales de cáncer de mama:
Análisis retrospectivo de respuesta local y supervivencia**
Murcia, 31 de mayo de 2019



Fdo. María Dolores Hidalgo Montesinos
SECRETARIA ACADÉMICA DE LA ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO DE LA UM



Radiocirugía estereotáxica mediante arcoterapia volumétrica modulada para el tratamiento de metástasis cerebrales de cáncer de mama: Análisis retrospectivo de respuesta local y supervivencia.

J.M. Sánchez-Villalobos¹, A. Serna-Berna², J. Salinas-Ramos³, P.P. Escolar-Pérez², E. Martínez-Alonso⁴, A. Olivares-Rueda¹ y M. Alcaraz-Baños¹.

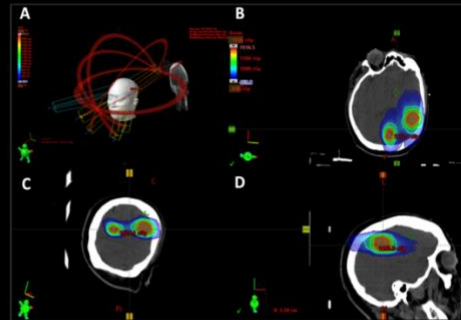
¹ Departamento de Radiología y Medicina Física, Facultad de Medicina/Odontología, Universidad de Murcia, 30100 Espinardo, Murcia, España; email: jmvillalobos@um.es; ² Servicio de Física Médica y Protección Radiológica, Hospital Universitario Santa Lucía, 30202 Cartagena, Murcia, España; ³ Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Santa Lucía, 30202 Cartagena, Murcia, España; ⁴ Departamento de Biología Celular e Histología, Facultad de Medicina/Odontología, Universidad de Murcia, 30100 Espinardo, Murcia, España.

OBJETIVOS

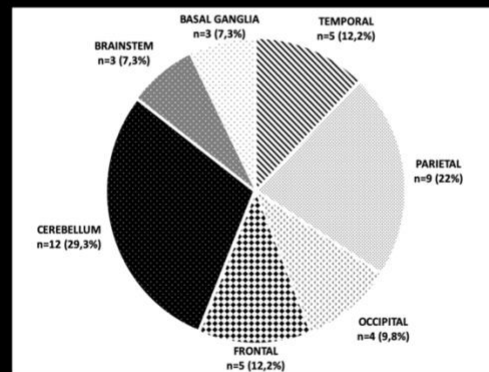
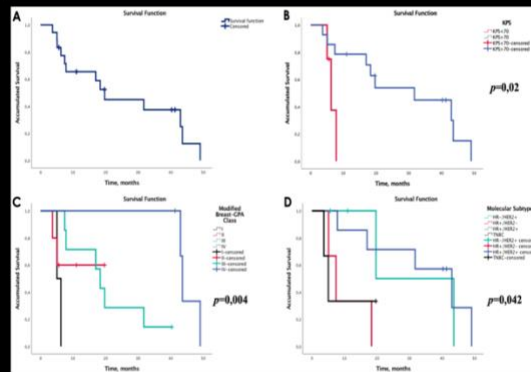
Analizar el control local de la enfermedad y la supervivencia de pacientes con metástasis cerebrales (MC) de cáncer de mama tratados mediante radiocirugía estereotáxica mediante arcoterapia volumétrica modulada (VMAT-RS).

MATERIAL Y MÉTODO

Se recogen un total de 18 pacientes con MC de Ca de mama tratados mediante VMAT-RS desde octubre de 2012 hasta julio de 2018. Los pacientes son clasificados en función del subtipo molecular del cáncer de mama y el GPA modificado de cáncer de mama (1). Los pacientes presentaron de 1-4 MC y fueron tratados con 5 arcos VMAT no co-planares (2). La dosis de tratamiento se encontró entre 12-20 Gy para las MC tratadas mediante SRS, mientras que para las tratadas con γ SRS fue entre 30-35 Gy (5-6 fracciones). De forma secundaria se analizó la distribución espacial de las MC, así como la posible influencia del *status del receptor* en la localización de las lesiones. La supervivencia fue evaluada mediante modelos Kaplan-Meier.



RESULTADOS



En base al subtipo molecular de Ca de mama, se obtuvo la siguiente distribución de pacientes: HR-/HER2- 17,70%, HR+/HER2- 17,70%, HR-/HER2+ 23,50% y HR+/HER2+ 41,10%. El MST global, fue 19,7 meses. Se hallaron diferencias significativas entre el MST de los distintos subtipos moleculares ($p=0,042$), siendo mayor en los pacientes HR+/HER2+ y menor en aquellos HR-/HER2-. También se encontraron diferencias significativas entre el MST de los pacientes HER2+ versus HER2- ($p=0,004$), siendo mayor para los primeros (HER2+). Finalmente se hallaron diferencias en el MST de acuerdo con la clase (I-IV) relativa al GPA modificado de ca de mama ($p=0,004$) así como con el con el KPS ($p=0,02$) (fig. 1).

Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas entre el volumen de lesión tumoral total (estableciendo previamente un punto de corte de 2cc), en el número de MC (única versus múltiple) o en la presencia de MC de localización infratentorial en los pacientes. La localización más frecuente en el sistema nervioso de las metástasis cerebrales tratadas fue el cerebelo (fig. 2).


CONCLUSIÓN

VMAT-RS es una técnica eficiente y segura para el tratamiento radioquirúrgico de las MC de ca de mama. Presenta resultados comparables en términos de supervivencia a los de otras técnicas de radiocirugía como el Gamma-Knife. Entre los factores que influyen de forma significativa en la supervivencia global de los pacientes destacan la situación basal en el momento del tratamiento (KPS, ECOG), el GPA modificado para ca de mama, así como el subtipo molecular de ca de mama.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Subbiah IM, Lei X, Weinberg JS, Sulman EP, Chavez-MacGregor M, Tripathy D, et al. Validation and Development of a Modified Breast Graded Prognostic Assessment As a Tool for Survival in Patients With Breast Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 10;33(20):2239-45.
- Serna A, Escolar PP, Puchades V, Mata F, Ramos D, Gómez MA, et al. Single fraction volumetric modulated arc radiosurgery of brain metastases. *Clin Transl Oncol*. 2015 Aug 17;17(8):596-603.



6. **Comunicación tipo póster titulada “Análisis retrospectivo del uso de fármacos antiepilépticos en una cohorte de pacientes con epilepsia secundaria a metástasis cerebrales tratados mediante radiocirugía”.** Autores: J.M. Sánchez-Villalobos, Á. Aledo-Serrano, A. Serna-Berna, J. Salinas-Ramos, E. Martínez-Alonso, J.A. Pérez-Vicente, M. Alcaraz-Baños. Congreso o reunión científica: **"VII Jornadas IMIB"**, organizado por la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia y el Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, e incluido en el Plan Integrado del IMIB 2022, celebrado en Murcia el 22 de noviembre de 2022.



ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL USO DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON EPILEPSIA SECUNDARIA A METÁSTASIS CEREBRALES TRATADOS MEDIANTE RADIOCIRUGÍA.

José Manuel Sánchez-Villalobos^{1,4}, Ángel Aledo-Serrano¹, Alfredo Serna-Berna¹, Juan Salinas-Ramos¹, Emma Martínez-Alonso⁵, José Antonio Pérez-Vicente⁶, Miguel Alcaraz-Baños¹

¹ Department of Neurology, University Hospital Complex of Cartagena, Murcia, Spain. ² Department of Cell Biology and Histology, School of Medicine, Regional Campus of International Excellence, "Campus Mare Nostrum", IMB, Antofagasta, University of Murcia, Murcia, Spain. ³ Epilepsy Program, Department of Neurology, Ruber International Hospital, Madrid, Spain. ⁴ Department of Medical Physics and Radiation Protection, University Hospital Complex of Cartagena, Murcia, Spain. ⁵ Department of Radiation Oncology, University Hospital Complex of Cartagena, Murcia, Spain. ⁶ Department of Radiology and Physical Medicine, School of Medicine, Regional Campus of International Excellence, "Campus Mare Nostrum", IMB-Antofagasta, University of Murcia, Murcia, Spain.

ANTECEDENTES

La epilepsia representa un problema creciente en los pacientes con metástasis cerebrales (BMs), debido tanto al incremento en la incidencia de éstas como a la mayor supervivencia de los pacientes oncológicos. Sin embargo, en lo que respecta al tratamiento de la epilepsia secundaria a BMs, actualmente no existen directrices generales para la elección del fármaco antiepiléptico. Esta situación es relevante dada la comorbilidad neuropsiquiátrica y el perfil de efectos adversos de los diferentes fármacos. Por tanto, el objetivo del presente trabajo es analizar la prevalencia de los fármacos antiepilépticos empleados en pacientes con epilepsia secundaria a BMs tratados con radiocirugía, y la relación entre éstos y la comorbilidad psiquiátrica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de diseño observacional transversal con revisión retrospectiva de historias clínicas de los pacientes con BMs tratados mediante radiocirugía con arcoterapia volumétrica modulada (VMAT-RS) entre 2012 y 2018. Posteriormente, se seleccionaron aquellos pacientes con epilepsia secundaria a la presencia las BMs. Se analizaron los datos clínicos y demográficos, con especial atención a las comorbilidades psiquiátricas y al uso de los fármacos antiepilépticos empleados.

RESULTADOS

De los 121 pacientes con BMs incluidos para el tratamiento con VMAT-RS, un total de 38 presentaron epilepsia relacionada con el tumor. El fármaco antiepiléptico más empleado en primera línea fue el levetiracetam (89%). Sólo el 8% de los pacientes fueron tratados con bloqueadores de los canales de sodio. La depresión fue la comorbilidad psiquiátrica más frecuente (42.1%).

Psychiatric comorbidity	Male N (%)		Female N (%)		Total N (%)
	N	%	N	%	
Depression	8 (44.4)	8 (40)	16 (42.1%)		24 (62.5%)
Anxiety/ Irritability	4 (22.2)	10 (50)	14 (36.8%)		18 (46.9%)
Both (depression and anxiety)	2 (10.5)	5 (25)	7 (18.4%)		9 (23.3%)
Anxiety/ Irritability (with/without depression)	1 (5.4)	0	1 (2.6%)		2 (5.2%)
Total	15	75	37	95.5	52 (136.5%)

CONCLUSIÓN

El levetiracetam es el fármaco antiepiléptico más empleado en los pacientes con epilepsia secundaria a metástasis cerebrales tratadas con radiocirugía. Sin embargo, las comorbilidades psiquiátricas comunes en esta población podrían plantear el uso de otras alternativas terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.- Sánchez-Villalobos JM, Aledo-Serrano Á, Serna-Berna A, Salinas-Ramos J, Martínez-Alonso E, Pérez-Vicente JA, Alcaraz-Baños M. Antiepileptic medication for brain metastasis-related epilepsy: Findings of optimal choice from a retrospective cohort. *Epilepsy Res.* 2021;178:106812. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2021.106812.
2.- Sánchez-Villalobos JM, Aledo-Serrano Á, Villego-Martínez I, Shalh MF, Alcaraz M. Epilepsy treatment in neuro-oncology: A rationale for drug choice in common clinical scenarios. *Front Pharmacol.* 2022;13. doi: 10.3389/fphar.2022.991244.

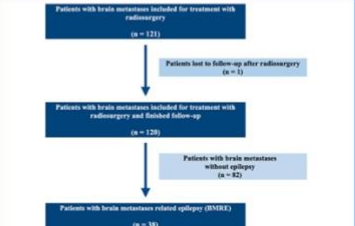


Fig. 1. Study patient flow chart. 121 patients with brain metastases included for treatment with radiotherapy were analyzed in the study. Of the total sample, two patients did not complete longitudinal treatment due to clinical worsening. Thus, the present study does not evaluate antiepileptic treatment of BMs. From the patients included in the sample, 30 patients developed brain metastasis-related epilepsy. The patient flow was as follows during the BMs.

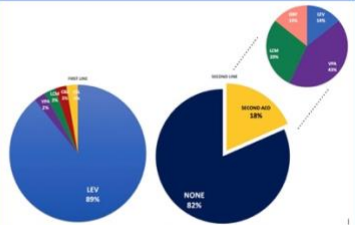


Fig. 2. Use of antiepileptic drugs in the first and second-line treatment: OXC, oxcarbazepine; VPA, valproic acid; CBZ, clobazepam; LCM, lacosamide; LEV, levetiracetam; SPM, sodium phenytoin; VPM, vigabatrin.

