

Artículo de revisión

Metástasis Cerebrales

Yassir Ruiz Guardia*

Palabras clave:

Metástasis cerebrales, células neoplásicas, cáncer, tratamientos oncológicos.

*Médico. Centro de Tratamiento Novalis, Hospital Punta Pacífica. Oncología y Radioterapia, Medicina Interna.

Correspondencia:
Yassir Ruiz Guardia
yassirruiz@radiocirugiapanama.com

Resumen

Las metástasis cerebrales son la siembra de células neoplásicas en el parénquima cerebral y ocurrirán en 40% de los pacientes con cáncer; serán responsables del 40% de las muertes. En Panamá hubo 5432 casos nuevos de cáncer en 2009. En Estados Unidos se reportan cerca de 200,000 casos anuales. El 20% de los pacientes con cáncer debutan con síntomas neurológicos asociados. El desarrollo de metástasis cerebrales no es una condición sine qua non de muerte inmediata; existen por lo menos cuatro sistemas de clasificación pronósticos que toman en cuenta factores clínicos y de tratamiento, que se utilizan como herramientas para la elección del tratamiento óptimo. Es necesario conocer los sitios primarios frecuentes, los mecanismos de patogenia, las modalidades óptimas para el diagnóstico temprano y los tratamientos médicos, quirúrgicos y oncológicos disponibles, así como los resultados y los efectos colaterales asociados para obtener un balance adecuado beneficio-complicaciones. La Radioterapia en cualquiera de sus modalidades es el tratamiento principal, ya que los pacientes candidatos a cirugía comprenden sólo un 10% del total.

Se define metástasis cerebrales (MC) como la siembra de células cancerosas en el parénquima cerebral, demostrable por estudios de imágenes o histopatológicos; en esta revisión excluyo las otras regiones del Sistema Nervioso Central (SNC) como meninges, base del cráneo, pares craneales y médula espinal. MC única es cuando existe una sola lesión en el cerebro; metástasis solitaria significa una lesión única, sin evidencia de enfermedad sistémica; oligometástasis es la presencia de dos o tres lesiones cerebrales; metástasis múltiples se utiliza cuando hay cuatro o más lesiones.

Según el Registro Nacional del Cáncer del Ministerio de Salud de la República de Panamá, en el 2009 se registraron 5432 casos nuevos de cáncer [1]. Las MC son los tumores cerebrales más comunes y comprenden hasta el 50% de los tumores cerebrales. Un 20 a un 40% de los pacientes con cáncer desarrollarán MC durante el curso de su enfermedad y son responsables de un 40% de las muertes por cáncer; guardan una estrecha relación con la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

En Estados Unidos se reportan 170 a 200 mil casos anuales. La incidencia está en aumento constante debido al desarrollo de mejores tratamientos oncológicos, mejores métodos de imágenes y mayor conocimiento de

la historia natural de la enfermedad [2]. La incidencia de estudios postmortem es superior a los antemortem.

Los primarios que producen MC con mayor frecuencia son presentados en la siguiente tabla:

Tabla N°1. Frecuencia de MC según sitio primario

Sitio primario	Rango (%)	Media (%)
Pulmón	18 – 64	20
Melanoma	4 – 16	7
Células renales	1 – 10	7
Mama	2 – 21	5
Colorrectal	12-Feb	2

Fuente: Barnholtz-Sloan. J Clin Oncol 2004; 22: 2865[3], Jemal. CA Cancer J Clin 2003 53: 5[22], Lassman. Neurol Clin 2003; 21: 1[23].

Este grupo de cinco sitios primarios constituye la fuente del 46.9% de las MC [3]. Otros primarios frecuentes son la tiroides (1–10%) y las neoplasias de primario desconocido (1–18%). En la población pediátrica los tumores que con más frecuencia presentan MC son los Sarcomas, los Tumores de Wilms, Nefroblastomas y Tumores de Células Germinales. Los sitios primarios que producen metástasis cerebrales con menos frecuencia son: próstata, esófago, orofaringe y los carcinomas

R M P

2013; Volumen 33(1): 43-49.

de piel. El intervalo medio de desarrollo de metástasis desde su diagnóstico es de doce meses, pero se extiende de dos a tres años cuando separamos los subgrupos de mama, melanomas, células renales y tumores ginecológicos [24,25].

Las metástasis sincrónicas son las que se demuestran dentro de un mes de realizado el diagnóstico y comprenden del 20 al 33% del total. Las múltiples son más frecuentes en la actualidad, pues comprenden el 70% de las metástasis, ya que ha ocurrido una inversión de la tasa en el tiempo, debido a la introducción y disponibilidad de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), que permiten la detección más temprana de ellas; las metástasis únicas son más frecuentes en primarios de células renales, tumores gastrointestinales o de primario desconocido [26,27].

Cuando analizamos los sitios primarios más frecuentes, vemos que dada la incidencia de cáncer de mama, éste toma un lugar predominante en comparación a la tabla anterior.

Tabla N°2. Frecuencia de sitio primario según MC

Sitio primario	Media (%)
Pulmón	60
Mama	15
Melanoma	10
Primario desconocido	7
Células renales, colorectal, ginecológicos	Resto

Fuente: Delattre. Arch Neurol 1988; 45: 741[28].

Etiopatogenia

La vía de diseminación más común hacia el SNC es la hematogena, aunque también puede darse mediante la extensión perineuronal o la extensión directa desde los huesos del cráneo. Se conoce que el diámetro de los émbolos celulares es de 100 a 200 μm y el calibre capilar en la unión de la zona gris y blanca del cerebro es de 50 μm ; la irrigación cerebral depende del Polígono de Willis a través de la circulación carotídea anterior y la circulación basilar posterior; por lo tanto, las zonas más frecuentes están relacionadas a la irrigación arterial: hemisferios 80%, cerebelo 15% y tallo cerebral 5%. Los émbolos celulares se adhieren al endotelio y ocurre una serie de fenómenos de evasión de respuestas inmunes y no inmunes, que les permiten atravesar los diferentes componentes de la barrera hematoencefálica, a saber: endotelio vascular, encargado de la filtración de macromoléculas, líquido cefalorraquídeo, que filtra las moléculas hidrofóbicas, Glia Limitans, prolongaciones astrocíticas, las uniones intercelulares, proteínas de la membrana ce-

lular y los diferentes canales iónicos; una vez evadidas estas barreras, los émbolos celulares proliferarán en el parénquima [29].

Sintomatología y diagnóstico diferencial

Los síntomas se darán en base a la localización de la lesión, al volumen y a la extensión del edema circundante. Son de desarrollo insidioso, producidos por la expansión de la masa y al desarrollo de edema adyacente; son menos comunes las hemorragias, hidrocefalia o eventos embólicos. La importancia del conocimiento de la sintomatología radica en el hecho que 20% de los pacientes con cáncer debutan con síntomas neurológicos, asociados a metástasis.

Se presenta cefalea en 25 a 50% de los casos, la que es común cuando hay compromiso de fosa posterior, de presentación matutina y empeora al realizar maniobras de Valsalva; puede asociarse a náuseas y vómitos. Del 15 a 40% de los casos presentarán focalización neurológica, además de alteraciones cognitivas (memoria y comportamiento); la causa más frecuente de deterioro de funciones superiores es la encefalopatía metabólica. Ocurren convulsiones en 15 a 25%, usualmente debido a compromiso supratentorial en áreas epileptógenas, como la corteza cerebral. Las apoplejías ocurren en 10% de los casos, asociadas a hemorragias parenquimatosas; comunes a su vez en melanomas, hipernefomas, coriocarcinomas o carcinomas testiculares. Pueden deberse a trombosis venosa por hipercoagulabilidad paraneoplásica, embolización arterial o compresión por edema o efecto de masa. Hay ataxia hasta en 20% de los casos. Es importante señalar que existe hasta un 10% de casos de pacientes con imágenes sugestivas, completamente asintomáticos.

Sólo 16% de los pacientes con cáncer y síntomas neurológicos tienen MC, por lo que el diagnóstico diferencial cobra importancia. Las manifestaciones neurológicas pueden ser debidas a causas degenerativas, infecciosas o vasculares: abscesos, neurocisticercosis u otras parasitosis, Enfermedad Cerebrovascular, émbolos sépticos; puede ser consecuencia de tratamientos previos, como radionecrosis (cada vez menos frecuente) o síndromes paraneoplásicos como Leucoencefalopatías progresivas multifocales o segundos primarios del sistema nervioso central, como Gliomas, Meningiomas o Linfomas [21,30].

Abordaje Diagnóstico

La RMN es el estudio inicial recomendado, debido a su mayor sensibilidad, especialmente en Tallo Cerebral y Fosa Posterior. Ofrece mejor definición de la sustancia

gris y blanca, las lesiones y estructuras adyacentes y caracteriza mejor el edema circundante; presenta una tasa de falsos positivos de 11%, al compararlo con estudios histológicos. Se recomienda secuencias T1 y T2 sin Gadolinio, T1 con Gadolinio y Flair post Gadolinio. La tasa de detección de MC aumenta en 33% en comparación con las Tomografías Computadas (TC) cerebrales. Si no hay RMN disponible, se recomienda TC de cerebro. Hay características imagenológicas que las diferencian de otras lesiones: suelen ser múltiples, se localizan en la unión de la materia gris y blanca, presentan márgenes circunscritos y se asocian a edema vasogénico desproporcionado en relación al tamaño de la lesión.

Primario Desconocido

La historia clínica y el examen físico contribuyen en un 25 a 30% del diagnóstico del primario; la biopsia (en los casos indicados) contribuye al 33 % de los diagnósticos, sobre todo al realizar paneles de inmunohistoquímica. En casos en los que no se logre determinar el primario se recomienda Tomografía de Emisión de Positrones (PET). En un 25 a 30% de los casos de MC no se determinará el sitio primario.

Factores Pronósticos

La supervivencia media (SVM) es doce meses en los primarios de pulmón, mama y células renales, en comparación con las metástasis por melanoma y cánceres colorectales, con una SVM de ocho meses.

La escala de Karnofsky (KPS por Karnofsky Performance Status), es una herramienta desarrollada en 1948, en un estudio de tratamientos paliativos y nos mide la capacidad de los pacientes con cáncer para realizar tareas rutinarias; es una herramienta útil en toma de decisiones oncológicas.

Tabla N°3. Escala de Karnofsky

Puntaje (%)	Descripción
100%	Asintomático.
90%	Actividades normales con signos y síntomas de enfermedad.
80%	Actividad normal con esfuerzo con signos y síntomas de enfermedad.
70%	Autocuidado, no puede realizar actividades normales ni trabajo activo.
60%	Autocuidado, requiere asistencia ocasional.
50%	Requiere atención médica, encamado menos de 50% del día.
40%	Discapitado, encamado más del 50% del día.

Yates. Cancer 1980; 45: 2220 [32].

Tabla N°4. RTOG – RPA

Grado	Características	SVM
I	KPS \geq 70%, primario controlado, edad < 65 años, metástasis cerebrales solitarias	7.1 meses
II	KPS \geq 70%, primario no controlado y metástasis cerebrales no solitarias	4.2 meses
III	KPS < 70 %	2.3 meses

Fuente: Gaspar. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 745[5].

Tabla N°5. SVM (meses) según los niveles o puntajes de las escalas pronósticas en pacientes con MC

Pronóstico	RTOG – RPA	SIRI	BSBM2	GPA3
Bueno	1: 7.7 meses	8-10: 8.8 meses	0: 7 meses	3.5-4: 11 meses
Intermedio	2: 4.5 meses	4-7: 6 meses	1: 5.1 meses 2: 3.4 meses	3: 6.9 meses 1.5-2.5: 3.8 meses
Malo	3: 2.3 meses	1-3: 2.1 meses	3: 2.2 meses	0-1: 2.6 meses
	p<0.0001	p=0.029	p=0.0003	p<0.0001

1: Score Index for Radiosurgery 2: Basic Score for Brain Metastases 3: Graded Prognostic Assessment

Fuente: Sperduto. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70: 510[6].

En 1997 se estableció la primera escala pronóstica por un grupo conjunto de investigación en Radio-Oncología: el Radiation Therapy Oncology Group – Recursive Partitioning Analysis (RTOG-RPA) establece tres diferentes combinaciones de factores clínicos y SVM.

Fuente: Gaspar. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 745[5].

Existen nuevas escalas pronósticas que toman en cuenta factores como número de lesiones y factores asociados al tratamiento y se comparan entre ellas; sin embargo, al revisar las SVM podemos clasificar a nuestros pacientes en pronóstico bueno, malo e intermedio con el objetivo de elegir el tratamiento oncológico correspondiente.

TRATAMIENTO

Corticoides

El manejo inicial en los pacientes con MC es crítico. Los corticoides producen mejoría neurológica en el 70% de los casos [7] y la Dexametasona es la elección tradicional por su bajo efecto mineralocorticoide, vida media larga y probabilidad baja de inducción de psicosis. El esquema actual está en discusión; un estudio de 89 participantes [8] comparó 4 mg contra 16 mg y 8 mg contra 16 mg diarios y señaló mejoría en KPS a los siete días en todos los grupos; sin embargo, en el grupo de

4 mg hubo mayor necesidad de aumentar la dosis. Es necesario individualizar las dosis [9], ya que ocurren miopatías proximales de miembros inferiores que pueden ser confundidas con nuevos déficits neurológicos, e interacciones metabólicas, al combinar Fenitoína con corticoides. Vecht [10] recomienda 4 a 8 mg para síntomas leves, 8 a 16 mg para síntomas severos y 16 mg diarios si hay datos de aumento de presión intracraneal; estas recomendaciones son evidencia tipo tres, ya que no se comparó con un grupo control.

Anticonvulsivantes

El riesgo de convulsiones en paciente con MC es de 10%; este porcentaje aumenta en los subgrupos que presentan compromiso de áreas de alta epileptogenicidad vg. corteza motora, en los pacientes con estirpes con predilección a la invasión de corteza vg. Melanoma y cuando hay compromiso cerebral y meníngeo simultáneo. Desafortunadamente, se ha observado que los anticonvulsivantes disminuyen la función cognitiva ya deteriorada por el efecto tumoral y el efecto de la radiación sobre el Hipocampo.

Aunque no se ha demostrado superioridad de un anticonvulsivante sobre otro, hay que tomar en cuenta que, dada la polifarmacia, existen anticonvulsivantes que no alteran el metabolismo del citocromo P450 como la Pregabalina, Lamotrigina o Topiramato [34].

Existe múltiples artículos [11,12,13], en los que no recomiendan anticonvulsivantes profilácticos, dado el riesgo de 40% de efectos adversos, que supera la probabilidad de convulsiones. En el escenario postoperatorio tampoco se han encontrado beneficios.

Manejo Oncológico

Hay varios factores a considerar en el tratamiento oncológico: estirpe del primario, tamaño, número y localización de las lesiones, síntomas, estado de la enfermedad extracraneal, proyección de supervivencia, edad y estado funcional del paciente; hay que tomar en cuenta los tratamientos previos y las toxicidades asociadas a los tratamientos [14].

Cirugía

Es la norma de manejo en el paciente de buen pronóstico; los estudios muestran los mejores resultados en control local y supervivencia, sobre todo al añadir adyuvancia con radioterapia holocerebral [15,16]. La cirugía ofrece múltiples ventajas: obtener muestras para estudios histopatológicos, alivio inmediato del efecto de masa y

la posibilidad de discontinuar corticoides a corto plazo; en el 80% de los pacientes se logra resección completa, pero está asociada a un aumento del déficit de hasta 10%, con una tasa de mortalidad del 2%. El subgrupo de pacientes que obtienen mayor beneficio de la cirugía son los pacientes KPS \geq 70%, < 60 años de edad y expectativa de vida > dos meses con lesión única abordable [17]. El papel de la cirugía en pacientes oligometastásicos es discutible.

Radioterapia y sus Modalidades

Tomando en cuenta que la edad media de diagnóstico de cáncer está en la séptima década de la vida, la mayoría de los pacientes padecen comorbilidades; los pacientes con metástasis únicas son menos del tercio y que los pacientes RTOG – RPA grado I sólo constituyen el 20% según el estudio pionero [5], la cantidad de pacientes candidatos a cirugía se reduce al 10%; por lo tanto, el manejo definitivo con Radioterapia en cualquiera de sus modalidades o combinaciones cobra un rol protagónico.

Generalidades en Radioterapia Holocerebral

La Radioterapia Holocerebral (RTHC) es la aplicación de radiación al encéfalo para inactivar el crecimiento de lesiones metastásicas, reducir el edema circundante y tratar la enfermedad microscópica. Se utiliza una máscara de fijación de material termolábil, se establecen dos campos paralelos opuestos y aplicamos un esquema de 30 Gray (Gy) divididos en diez sesiones; ofreciendo un mejor balance entre paliación y toxicidad con mayor tasa de supervivientes a largo plazo.

Hay mejoría de los síntomas en un 70 a 90% de los casos, con resolución completa hasta un 50%; el tiempo medio de duración de mejoría de síntomas es aproximadamente cuatro meses. Puede ser adyuvante, es decir, luego de cirugía, o de manera definitiva. Ofrece múltiples ventajas: su naturaleza ambulatoria, bajo costo en comparación a los procedimientos quirúrgicos y buenos resultados paliativos al utilizarse como modalidad única.

Generalidades en Radiocirugía Estereotáctica (RC)

Término acuñado hace más de 40 años, combina principios de radioterapia con estereotaxia; es el resultado de avances en el campo de las neuroimágenes, la localización estereotáctica y conceptos en física de la radiación. Comprende la aplicación de múltiples haces de radiación convergentes, en una a cinco sesiones; por lo tanto requiere el uso de más de un tipo de imagen para la localización en tres dimensiones (RMN, TC cerebral

y Angiografía cerebral). En la actualidad existen cuatro dispositivos para la aplicación de la técnica: el Gammaknife desarrollado por Lars Leksell, sistema más común y con más literatura disponible, el Acelerador Lineal que utiliza fotones, con o sin marco estereotáctico para la fijación, la Tomoterapia y el Acelerador de Protones.

La dosis de radiación muestra una disminución brusca del gradiente de dosis, lo que permite protección de las estructuras neurológicas adyacentes; es un tratamiento ambulatorio y con una buena relación costo-beneficio al compararse con cirugía abierta y debido a las altas dosis potencialmente aplicables, es utilizada en estirpes menos sensibles a la radiación como los Melanomas e Hipernefromas.

Tiene un rol predominante en el manejo de MC. Es la indicación más frecuente de radiocirugía en una a tres lesiones menores de 4 cm de diámetro, con una tasa de control local de 85% a dosis superiores a 18 Gy.

Existe amplia literatura respecto a las diferentes combinaciones entre cirugía, RTHC y RC. Sin embargo, dada la amplitud de escenarios clínicos, se sugiere la evaluación de cada caso por medio del equipo de Radiocirugía comprendido por el Radio-Oncólogo, el Neurocirujano y el Físico Médico, tal como se establece en las sociedades académicas internacionales.

Quimioterapia

Tiene un papel escaso, debido a la imposibilidad de cruzar la BHC; existen estudios fase 2 que evalúan el rol de la Temozolamida, sin beneficio neurológico ni en supervivencia. Actualmente, se prueban otros medicamentos como Gefitinib, Motexafin y Efavoxiral [33].

Toxicidad Asociada a la Radiación Cerebral

Los efectos colaterales estarán dados por la dosis aplicada, diámetro de la lesión y debido al efecto de la radiación en la microvasculatura. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares serán sometidos a monitorización más intensiva.

Dentro de las complicaciones agudas y subagudas tenemos la radiodermatitis producida por la interacción de la radiación con la membrana basal de la piel, alopecia en los campos de radiación y con menor frecuencia mareos. Las náuseas y vómitos son raros. Entre las tardías (aparición luego de dos años) se encuentran la leucoencefalopatía, alteraciones neuroendocrinas y radionecrosis, cada vez menos frecuente debido a los avances en posicionamiento y precisión.

La función neurocognitiva (FNC) es importante en la calidad de vida de los supervivientes. Por esto, muchos autores [18] no recomiendan la radioterapia, debido a su asociación con demencia; sin embargo, la mayoría de los estudios no muestran pruebas basales y en ellos se utilizaron fraccionamientos de radiación no convencionales.

En el estudio RTOG 91-04, Regine [19] señala que la disminución en el Mini Mental Status Exam (MMSE) es menor en pacientes con metástasis controladas al compararlos con los que no responden. Estos hallazgos sugieren que la progresión tumoral tiene una participación en el deterioro de la FNC.

Existe un estudio fase tres [20] con 208 participantes y MC irreseccables, KPS \geq 70% en el que se aplicó 30 Gy en diez sesiones, se evaluó la memoria, fluencia verbal, coordinación motora fina y función ejecutoria, y se clasificó de buenos respondedores a los que presentaban una reducción de volumen de 45% en dos meses.

La supervivencia fue mayor y estadísticamente significativa en los buenos respondedores, así como en la respuesta motora, fluencia verbal y coordinación, sin embargo, hubo deterioro en la memoria en ambos grupos lo que apunta hacia la radiosensibilidad del Hipocampo; se sugiere establecer medidas de protección al hipocampo en los tratamientos con RTHC.

CONCLUSIONES

La historia natural de las MC ha sufrido un cambio debido a la aparición de tratamientos más efectivos. Sin embargo, los estudios disponibles son escasos, probablemente debido a que la heterogeneidad de los sitios primarios dificulta la realización de estudios y el análisis de la información.

La Radioterapia es el estándar del tratamiento en esta condición, ya que aunque la cirugía tiene mejores resultados, pocos son los pacientes candidatos a la misma.

La rapidez con la que se inicien los tratamientos tiene un impacto en los resultados medibles como supervivencia, control local y calidad de vida.

Se recomienda evaluación por el equipo de Radiocirugía para la elección de tratamiento que mejor convenga en cada caso.

REFERENCIAS

- [1] República de Panamá. Ministerio de Salud. Registro Nacional del Cáncer. Disponible en: <http://190.34.154.93/mcp/sites/all/files/BOLETIN%20PUBLICADO-%20TUMORES%20OFICIALES%202009.pdf>
- [2] Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, Suki D, Rao G. Epidemiology of metastatic brain tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2011; 22: 1.
- [3] Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignea FD, Lai P, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2865
- [4] Okunieff P in Metastatic disease: bone, spinal cord, brain, liver and lung. In Gunderson L, Tepper J. *Clinical Radiation Oncology*. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007. p. 421-442.
- [5] Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 745.
- [6] Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 510.
- [7] Dietrich J, Rao K, Pastorino S, Kesari S. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011; 4: 233.
- [8] Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994; 44: 675.
- [9] Hempen C, Weiss E, Hess CF. Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects? *Support Care Cancer* 2002; 10: 322.
- [10] Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96: 103.
- [11] Sirven JI, Wingerchuk DM, Draskowski JF, Lyons MK, Zimmerman RS. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1489.
- [12] Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD004424.
- [13] Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, Brasher PM, Sutherland G, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci* 2003; 30: 106.
- [14] Ramakrishna N. Management of brain metastases. In De Salles AAF. *Shaped Beam Radiosurgery*. Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 139-148.
- [15] Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280: 1485.
- [16] Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494.
- [17] Pollock BE, Brown PD, Foote RL, Stafford SL, Schomberg PJ. Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease. *J Neurooncol* 2003; 61: 73.
- [18] DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989; 39: 789.
- [19] Regine WF, Scott C, Murray K, Curran W. Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs. accelerated-hyperfractionated radiotherapy: an analysis from Radiation Therapy Oncology Group Study 91-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 711.
- [20] Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1260.
- [21] Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 1992; 31: 268.
- [22] Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics 2003. *CA Cancer J Clin* 2003 53: 5.
- [23] Lassman AB, DeAngelis LM. Brain Metastases. *Neurol Clin* 2003; 21: 1.
- [24] Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases histology, multiplicity, surgery, survival. *Cancer* 1996; 78: 1781.
- [25] Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney and lung and melanoma *Cancer* 2002; 94: 2698.

- [26] Sneed PK, Kased N, Huang K, Rubenstein J. Brain Metastases and neoplastic meningitis. In Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, McKenna WG. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2008. Chapter 56.
- [27] Scellinger PD, Meinck HM, Tron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CT in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 1999; 44: 275.
- [28] Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988; 45: 741.
- [29] Hwang TL, Close TP, Grego JM, Brannon WL, Gonzales F. Predilection of brain metastases in gray and white matter junction and vascular border zones. *Cancer* 1996; 77: 1551.
- [30] Franzini A, Leocata F, Giorgi C, Allegranza A, Servello D, Broggi G. Role of stereotactic biopsy in multifocal brain lesions: considerations on 100 consecutive cases. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 957
- [31] ACR-ASTRO Practice guideline for the performance of stereotactic radiosurgery. Visto en: http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PCTS/guidelines/Stereotactic_Radiosurgery.pdf
- [32] Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer* 1980; 45: 2220.
- [33] Olson JJ, Paleologos NA, Gaspar LE, Robinson PD, Morris RE, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Cobbs CS, Kondziolka D, Linskey ME, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Patchell RA, Ryken TC, Kalkanis SN. The role of emerging and investigational therapies for metastatic brain tumors: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline of selected topics. *J Neurooncol*. 2010; 96:115. Epub 2009 Dec 3.
- [34] Armijo JA, Sánchez MB, Campos C, Adín J. Interacciones de los antiepilépticos en la práctica oncológica. *Rev N*