

Epidemiología de las lesiones metastásicas cerebrales en los Servicios de Neurocirugía y Patología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el período 2000 al 2012

Epidemiology of brain metastatic lesions in the Departments of Neurosurgery and Pathology of the Hospital Dr. Rafael Angel Calderon Guardia in the period 2000 to 2012

Alexander Petgrave Pérez¹, Lindy González Solís², José Díaz Mazariegos³, Fernando Alvarado Calderón⁴, Alejandro Vargas Román⁵

1. Médico Residente de Neurocirugía, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

2. Enfermera Profesional, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

3. Médico Epidemiólogo, Área de Salud de Puerto Viejo de Sarapiquí, Heredia.

4. Fernando Alvarado Calderón, Médico Asistente Especialista Patólogo, Servicio de Patología, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

5. Médico Asistente Especialista en Neurocirugía, Sección de Neurociencias, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. Coordinador Nacional Posgrado Neurocirugía.

Correspondencia: garrypetgrave@hotmail.com.

Resumen

Objetivo: Describir el perfil epidemiológico de los pacientes con lesiones metastásicas cerebrales que fueron operados por el servicio de Neurocirugía en el Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia (HCG), en el período 2000 al 2012.

Antecedentes: Las metástasis cerebrales originadas de neoplasias primarias extraneurales son cada vez más frecuentes en el sistema de salud costarricense, debido probablemente al incremento en la sobrevivencia de los pacientes que presentan alguna enfermedad neoplásica. Por otra parte, es común que el diagnóstico de una lesión metastásica cerebral sea la primera manifestación de la presencia de un tumor primario.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal y con análisis retrospectivo, en los servicios de Neurocirugía y de Patología del HCG, en donde se incluyeron a todos los pacientes con lesiones metastásicas cerebrales operados durante el período 2000 al 2012. Se utilizaron como fuente los registros médicos de la población definida, cuyo diagnóstico histopatológico confirmara una lesión metastásica.

Resultados: La población estudiada fue de 84 pacientes con metástasis. De ellos, un 54,8% fueron varones y 45,2% fueron mujeres. La edad mínima registrada fue de 16 años, la máxima de 79 años. Los sitios de metástasis más frecuentes fueron: pulmón,

Abstract

Objective: To describe the epidemiological profile of patients with metastatic brain lesions who were operated in the Department of Neurosurgery in the Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia (HCG), in the period 2000-2012.

Background: Brain metastatic lesions are becoming more frequent in the Costa Rican health system, probably due to the increase in the survival of patients who have neoplastic disease. Moreover, it is common that the diagnosis of the brain lesion be the first evidence of the presence of a primary malignancy.

Methods: An observational, descriptive, cross-sectional and retrospective trial was performed by the Departments of Neurosurgery and Pathology of the HCG. All the patients with brain metastatic lesions operated during the period 2000 to 2012 were included. The source for the information was the medical records of the defined population, with a histopathological confirmation of a metastatic lesion.

Results: The studied population included 84 patients with brain metastasis. Of those ones, 54.8% were male and 45.2% were female. The younger patient was 16 years old and the oldest was 79. The more frequent sources of primary cancers were lungs, hematic, breasts and skin. It was not possible to determine the origin of the neoplasm in 26.2% of the individuals, due to lack of records of these patients. The most prevalent location was supratentorial. Regarding

hematopoyético, mama y piel. No se logró determinar el origen primario en un 26,2% de la población, por falta de los expedientes clínicos de los individuos. En cuanto a localización encefálica, fue más prevalente la supratentorial. Con respecto a la clasificación por el diagnóstico obtenido en biopsias, en su mayoría correspondieron a carcinomas.

Conclusiones: El análisis de los datos obtenidos demuestra que el origen de las metástasis cerebrales son, con mayor frecuencia, originadas en el pulmón, sistema hematopoyético o mama. Con respecto a la distribución por género, se encontró un ligero predominio del sexo masculino. Un porcentaje importante de lesiones se diagnosticaron en pacientes con síntomas neurológicos, en los que se desconocía la presencia de alguna lesión maligna previamente.

Palabras clave: metástasis, epidemiología, neoplasia cerebral.

diagnosis according to the biopsy results, the most prevalent lineage corresponded to carcinomas.

Conclusions: Analysis of the obtained data shows that the origin of brain metastasis is more frequent from the lung, hematopoietic system or breast. Regarding gender, there is a slight male predominance in this study. A significant percentage of lesions were diagnosed in patients with neurological symptoms who had no previously diagnosed malignancy.

Keywords: metastasis, epidemiology, brain cancer.

Introducción

Las lesiones metastásicas cerebrales (MC) son tumores que se originan fuera del sistema nervioso central (SNC) y se diseminan a este por vía hematogena, por invasión directa desde los tejidos adyacentes o por embolismos tumorales. Se considera que las MC constituyen la complicación neurológica más frecuente del cáncer, así como una importante causa de morbimortalidad.¹⁻⁵

Los tumores metastásicos son las neoplasias más comunes del SNC en adultos, se considera que son de cinco a diez veces más comunes que los cánceres cerebrales primarios y por lo general, su pronóstico es reservado.^{1,2,4,6,7}

Debido al subdiagnóstico o por inexactitud en el registro médico, se calcula que la incidencia real es mayor a la reportada en la literatura general (alrededor de 11 casos

por 100 000 habitantes por año). Las autopsias de pacientes que mueren por cáncer arrojan una incidencia de hasta un 25% de metástasis al SNC. La incidencia de MC se incrementa desde <1 caso por 100 000 en menores de 25 años, hasta >30 por 100 000 alrededor de los 60 años. Alrededor de un 30% de los pacientes adultos y 6-10% de los niños con cáncer presentarán MC.¹

Un impacto directo en la estadística de aumento de diagnósticos de las metástasis en SNC se produce por la utilización de la resonancia magnética (RM), con la cual hay incluso hallazgos incidentales. Otro elemento que influye en los números es el tratamiento multimodal para el cáncer sistémico, así como de las mismas metástasis, pues se prolonga el promedio de supervivencia de estos pacientes.¹

En Costa Rica, no hay estudios relacionados con el comportamiento epidemiológico de los tumores cerebrales

y como consecuencia, tampoco hay información con respecto a la epidemiología de las lesiones metastásicas a nivel de encefálico. Sin embargo, en el año 2000, Lozada y colaboradores describieron, en el Hospital México (HM), los resultados histopatológicos de todos los tumores intracraneales operados en ese centro, desde enero hasta noviembre del año 1999. Hubo un total de 75 pacientes operados, de los cuales solo el 4% correspondieron a lesiones metastásicas. Además, Escoc y colaboradores, en 2009, reportaron un caso de metástasis de melanoma.¹⁴⁻¹⁵

El origen primario más frecuente de las MC en adultos, según la Organización Mundial de la Salud, (OMS), en orden decreciente es: cáncer de pulmón (30-60% de los casos), cáncer de mama (10-30%), melanoma (5-21%), tumores renales y de colon. En niños, en orden decreciente, corresponden: leucemia, linfoma, sarcoma osteogénico, rhabdomioma y sarcoma de Ewing.¹

La localización más frecuente de las MC son los hemisferios cerebrales, principalmente en zonas arteriales limítrofes y en la unión entre la corteza y la sustancia blanca, sobretodo en el lóbulo parietal. Este nivel supratentorial representa alrededor de un 80% de los casos; cerca de un 15% de las lesiones se encuentran en el cerebelo y aproximadamente un 5% en tallo cerebral. Otros sitios intracraneales menos frecuentes incluyen la duramadre y las leptomeninges. Un poco menos de la mitad de los casos son lesiones encefálicas únicas.^{1,7}

De las MC provenientes de cáncer de pulmón, la variante histológica predominante fue el carcinoma epidermoide, presente en una tercera parte de estos cánceres metastásicos, seguido por el carcinoma

mixto, en alrededor de un 24%. Finalmente, el carcinoma epidermoide combinado con adenocarcinoma representa alrededor de un 17%.⁶

Los síntomas y signos clínicos de las lesiones metastásicas generalmente se producen por el aumento de la presión intracraneana (cefalea, náuseas, vómitos en proyectil, VI par falsamente localizador), o por el efecto local de compresión sobre el tejido cerebral sano (déficit o focalización neurológica, crisis convulsivas).^{1,7}

A pesar de representar lesiones ocupantes de espacio, las MC no son los tumores intracraneales que se operen con mayor frecuencia. Se estima que solamente alrededor del 20-25% de las metástasis llegan a tener indicación quirúrgica.^{2,3,5,7,8}

La sobrevida de los pacientes con MC depende del control que se tenga de la enfermedad neoplásica primaria, así como el diagnóstico y el abordaje oportuno de los sitios de metástasis. Esta sobrevida está directamente relacionada con las terapias complementarias a la cirugía, como por ejemplo, la radioterapia y la braquiterapia, así como de la mejor comprensión existente sobre el comportamiento biológico y epidemiológico de los tumores metastásicos.^{5,6,10-13}

Metodología

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y de corte transversal en los servicios de neurocirugía y patología del Hospital Calderón Guardia (HCG), de todos los pacientes con MC operados durante el período 2000 al 2012. Se utilizaron como fuente los registros médicos de todos los pacientes operados por el servicio de neurocirugía, cuyo diagnóstico de

egreso fue MC, durante el período de estudio definido, con un reporte histopatológico que confirmara el diagnóstico (lesión metastásica cerebral definida o inespecífica, Clasificación Internacional de Enfermedades CIE 793 o CIE 794, respectivamente).

Se estableció como criterio de exclusión el registro médico incompleto del caso, que no permitiera la recolección de toda la información clínica, quirúrgica o histopatológica de interés. La población total después de la localización, revisión, inclusión y exclusión de expedientes fue de 84 casos.

Con respecto a las variables de estudio, se recolectaron datos demográficos como edad y género, el año del diagnóstico de MC, sitio anatómico de las metástasis (separadas como supratentoriales e infratentoriales). Las lesiones infratentoriales se registraron como lesiones de fosa posterior, mientras que las lesiones supratentoriales se dividieron según el lóbulo cerebral afectado. Se incluyó además el diagnóstico obtenido en la biopsia, así como la localización del tumor primario.

El procesamiento estadístico se realizó con los sistemas SpSS 7.0 para Windows 7, con el cual se analizaron las variables a través de estadística descriptiva simple, mediante el uso de distribuciones de frecuencias absolutas y relativas.

Resultados

De los 84 pacientes con MC incluidos en el estudio, el 54.8% fueron varones y 45.2% mujeres, lo cual no representó una diferencia por género significativa. La edad promedio del grupo fue de 55 años, con un rango entre los 16 y los 79 años. Con respecto a la edad del diagnóstico, la mínima registrada fue de 16 años, mientras que la edad máxima fue de 79 años. Según el grupo etáreo, un 8.3% de

los casos se encontraban entre 15 y 35 años, un 39.3% entre los 36 y 55 años, en tanto que el grupo de 56 a 79 años constituyó un 52.4%. (Ver Gráfico #1).

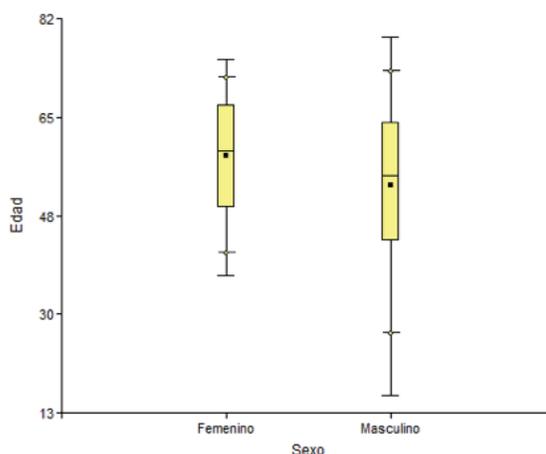


Gráfico 1. Distribución de las de las lesiones metastásicas cerebrales por edades Servicio de Neurociencias y de Patología, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2000 al 2012

En la Tabla número 1 se revisa la distribución de frecuencia de los diagnósticos de MC por cuatrienios, donde se divide el período de estudio en tres tramos. Se aprecia como se mantiene similar la incidencia del diagnóstico en estos segmentos de tiempo.

Año	n	%
2000-2004	30 3	5.7
2005-2008	24 2	8.6
2009-2012	30 3	5.7
Total	84 1	00

Tabla 1. Distribución de la frecuencia de diagnóstico de las MC según año del diagnóstico, Servicio de Neurociencias y de Patología, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2000 al 2012.

Al analizar la frecuencia de MC según el origen del tumor primario, se encontró que la fuente identificada predominante correspondió a pulmón, en un 17.9% de los casos, seguido por el sistema hematopoyético, en un 14.3%. Mama representó el tercer lugar, con un 10.7%; mientras que piel tuvo un 8.3% de responsabilidad. No se logró determinar el origen del tumor primario en un 26.2% de los casos, principalmente por falta de un registro adecuado. Ver Tabla 2.

Origen del tumor n	%	
No determinado	22	6.2
Pulmón 1	5	17.9
Hematopoyético 1	2	14.3
Mama 9	1	0.7
Piel 7	8	.3
Riñón	4	4.8
Testículo	4	4.8
Gastrointestinal y colon 3	3	.6
Tiroides 2	2	4
Útero	2	2.4
Timo 1	1	.2
Rinofaringe	1	1.2
Hueso	1	1.2
Ovario 1	1	.2
Total	84	00

Tabla 2. Distribución de las MC según origen del tumor primario, Servicio de Neurociencias y de Patología, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2000 al 2012.

Con respecto a la localización anatómica de las lesiones metastásicas, se encontró que un 86.9% se ubicaron a nivel hemisférico o supratentorial, mientras que un 13.1% fueron infratentoriales, es decir, en fosa posterior. De las lesiones supratentoriales, se observó un predominio de localización en lóbulo frontal, en el 32.1% de los casos, seguido por el lóbulo parietal, en un 31%, en tanto que el tercer lugar en frecuencia le correspondió al

lóbulo temporal, con un 10,7%. Hubo un solo caso de localización capsular y otro aislado en el septum pellucidum. Ver Tabla 3.

Localización n	%	
Frontal	27	2.1
Parietal 2	6	31
Temporal 9	1	0.7
Occipital	6	7.1
Hemisférico	1	1.2
Supratentorial extraaxial	2	2.4
Septum pellucidum	1	1.2
Capsular 1	1	.2
Infratentorial 1	1	13.1
Total	84	00

Tabla 3. Distribución de las MC según sitio de localización encefálica, Servicio de Neurociencias y de Patología, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2000 al 2012.

En lo que atañe a la distribución de casos por diagnóstico histopatológico, un 31% correspondieron a carcinomas, un 21.4% fueron adenocarcinomas y un 11.9% linfomas (Ver Tabla 4). De los carcinomas, el de mama presentó un 7.1% de las MC analizadas, mientras que el carcinoma epidermoide poco diferenciado de células grandes tuvo la misma frecuencia de presentación. En el grupo de los linfomas, sobresale el linfoma de células grandes fenotipo B, que estuvo presente en un 9.5% de los individuos de la población revisada. Finalmente, dentro de los adenocarcinomas, el de pulmón predominó, con un 8.3% de los casos, seguido por el adenocarcinoma papilar, con un 2.4%. (Ver Tabla 5).

Resultado histopatológico	n	%
Carcinoma	34	1
Adenocarcinoma 2	4	21.4
Linfoma	12	1.9
Melanoma 6	7	.1
Tumor germinal de testículo	2	2.4
Tumor de células gigantes de hueso	1	1.2
Histiocitoma fibroso maligno de pulmón	1	1.2
Metástasis de neoplasia de probable origen tímico	1	1.2
Sarcoma del estroma endometrial	1	1.2
Tumor de células gigantes del hueso	1	1.2
Tumor maligno de origen epitelial, probablemente metastásico	1	1.2
Total	84	100

Tabla 4. Distribución de las MC según resultado histopatológico, Servicio de Neurociencias y de Patología, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2000 al 2012.

Diagnósticos específicos n	%	%
Adenocarcinoma no tipificado 1	3	14.3
Adenocarcinoma de colon	1	1.2
Adenocarcinoma de mama 1	1	.2
Adenocarcinoma de pulmón 7	8	.3
Adenocarcinoma papilar 2	2	.4
Carcinoma no tipificado 8	9	.5
Carcinoma de células claras de riñón 3	3	.6
Carcinoma de mama	6	7.1
Carcinoma de ovario 1	1	.2
Carcinoma de pulmón	1	1.2
Carcinoma de tiroides 1	1	.2
Carcinoma embrionario	1	1.2
Carcinoma epidermoide	4	4.8
Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado 1	1	.2
Carcinoma epidermoide poco diferenciado de células grandes	6	7.1
Carcinoma indiferenciado 2	2	.4
Linfoma de células grandes fenotipo B	8	9.5
LNH B con patrón difuso	1	1.2
LNH de células pequeñas no hendidas	1	1.2
LNH linfocítico de células pequeñas	1	1.2
LNH inmunofenotipo B de alto grado tipo BURKITT	1	1.2
Melanoma 6	7	.1
Tumor germinal de testículo	2	2.4
Metástasis de neoplasia de probable origen tímico	1	1.2
Sarcoma del estroma endometrial	1	1.2
Tumor de células gigantes del hueso	1	1.2
Tumor maligno de origen epitelial probablemente metastásico	1	1.2
Histiocitoma fibroso maligno de pulmón 1	1	.2
Total	84	100

Tabla 5. Distribución de las MC

según diagnóstico específico, Servicio de Neurociencias y de Patología, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2000 al 2012. LNH: Linfoma No Hodgkin.

Discusión

El análisis de esta casuística revela que en la población analizada, el origen más frecuente de las MC son las neoplasias de pulmón, sistema hematopoyético, piel y mama. Existe una correlación con la epidemiología descrita en la literatura, con respecto a que el cáncer de pulmón es el más frecuente en originar metástasis a SNC. También coincide este estudio con que las neoplasias de mama y de piel son sitios frecuentes de origen para las MC. No obstante, se aprecia una diferencia interesante, pues en otras series de casos, las neoplasias de riñón son bastante frecuentes y no aparecen las del sistema hematopoyético, lo cual fue contrario para nuestros hallazgos.^{1,4,6-8,15-17}

Con respecto a la distribución según género, se encontró un ligero predominio de varones (54.8)% en comparación con las mujeres, que no representa diferencia estadísticamente significativa, por el tamaño de la muestra. Esto coincide con otras series de casos reportadas, en donde las MC no tienen diferencia importante de presentación según género.¹⁻³

Cuando se dividió el período de estudio en tres tramos cuatrienales, con el objetivo de revisar diferencias de incidencia de MC, se encontró que entre 2000 y 2004 fueron operados un 35.7% de los casos, al igual que en el tramo entre 2009 y 2012. Entre 2005 y 2008 hubo una menor frecuencia (28.6%) de intervenciones, pero sin diferencia estadísticamente significativa, por el tamaño de la muestra.

La mayoría de las MC se diagnosticaron por el efecto de masa que producen, pues se manifiestan como un síndrome de hipertensión intracraneal, con cefalea, mareos, vómitos y deterioro de la función neurocognitiva; o bien por la lesión focal del tejido nervioso, tal como convulsiones, déficit motor, sensitivo o hemorragia en el sitio de la lesión. (1,4). Muy rara vez se encuentran cuadros de meningitis carcinomatosa, (18) así como la pérdida súbita de la agudeza auditiva, que orienta a pensar en una invasión leptomenígea. (19) Sin embargo, en este estudio no fue posible valorar la información clínica de presentación de las MC debido a la ausencia de esta información en los registros médicos, lo que revela una deficiente recolección de datos clínicos de los casos operados analizados.^{1,4,18,19}

En relación con la ubicación de las MC a nivel del encéfalo, la gran mayoría fueron las supratentoriales, que ocuparon un 86.9% del total, mientras que las infratentoriales fueron el restante 13.1%. Lo anterior va acorde con lo reportado en otras casuísticas. De las lesiones supratentoriales, la incidencia de afectación de los lóbulos frontales (32.1%) y parietales (31%) fue prácticamente igual. En otras series se describe una preponderancia por la ubicación parietal. Los sitios de menor localización de MC fueron la cápsula interna y el septum pellucidum (1.2% en ambos casos).^{1,3,6}

Sobre el diagnóstico histopatológico, los carcinomas y adenocarcinomas ocuparon los primeros lugares, con un 34% y un 24% respectivamente. Dentro del grupo de los adenocarcinomas, el de pulmón ocupó el primer lugar, lo cual concuerda con lo publicado por Patnayak y colaboradores. En el grupo de los carcinomas, el de mama representó la mayor frecuencia dentro de este grupo. En este estudio se encontró una baja frecuencia de tumores germinales de testículo, así como de tumores de células gigantes de hueso, como fuentes primarias de metástasis al cerebro.^{16,20,21}

Conclusión

Este estudio permite establecer un perfil clínico y epidemiológico sobre el

comportamiento natural de las MC operadas en el HCG durante el período 2000-2012. Es una casuística organizada que permite obtener datos originales sobre una parte de la población nacional que ha sido atendida en este hospital público durante el período definido. Se ha podido demostrar el predominio de MC provenientes de pulmón y mama, pero sobretodo, describir como en nuestro medio las neoplasias hematopoyéticas constituyen el segundo lugar de fuentes de metástasis, a diferencia de las casuísticas de otros sitios y estudios.

Se describen además los rangos de edad de presentación de estas lesiones, con un promedio alrededor de los 55 años de edad; las ubicaciones anatómicas frontales y parietales dominantes, así como los subtipos histopatológicos preponderantes, como lo son los adenomas y carcinomas. Así, se establece una base para futuros estudios de comparación en otros centros nacionales, como también para planificar los manejos de los casos nacionales de MC.

Contribuciones:

APP, LGS y JDM realizaron la localización y revisión de expedientes, recolección de datos, análisis y presentación de resultados, así como revisión de la literatura citada. FAC y AVR colaboraron con la revisión del material y las recomendaciones de modificaciones, así como con el conocimiento histórico de los procedimientos realizados en el HCG a lo largo de la historia de los procedimientos descritos.

Conflicto de Intereses

Nada por declarar.

Referencias

1. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O et al. WHO Classification of tumors of central nervous system. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2007. P: 248.
2. Winn H, Brem H, Sawaya R et al. Youman's Neurological Surgery. Elsevier 2011. P: 1410.

3. Newton H, Jolesz F. Handbook of Neuro-Oncology and Neuroimaging. Elsevier 2008. P: 485.
4. Ruiz JL, García R. Metástasis cerebrales. Resultados de tratamiento y factores pronósticos. *Gacet Mex Oncol* 2006; 5(3): 65.
5. Poblete T, Donoso M, Holzer F. Caracterización de operados de metástasis cerebral en el Instituto de Neurocirugía Asenjo (INCA). *Rev Chil NeuroPsiq* 2008; 46(2): 101-106.
6. Caballero J, Felipe A, Toledo C et al. Consideraciones anatomopatológicas y demográficas de la metástasis intracraneal. *Rev Cubana Neurol Neurocir* 2012; 2(1): 23-7.
7. Luján M. Enfoque diagnóstico y manejo básico de las metástasis cerebrales. *Rev Colomb Cancerol* 2005; 10 (1): 61-6.
8. Lovo E, Torrealba G, Villanueva P et al. Metástasis cerebral y sobrevida. *Rev Med Chile* 2005; 133(2): 190-4.
9. Svokos K, Salhia B, Toms SA. Molecular Biology of Brain Metastasis. *Int J Molecular Sci* 2014; 15: 9519-30.
10. Gavrilovic IT. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol* 2005; 75(1): 5-14.
11. Solheim O, Torsteinsen M, Borge T. Effects of cerebral magnetic resonance imaging in outpatients on observed incidence of intracranial tumors and patient survival: a national observational study. *J Neurosurg* 2014; 120: 827-32.
12. Wernicke AG, Yondorf M, Peng L. Phase I/II study of resection and intraoperative cesium-131 radioisotope brachytherapy in patients with newly diagnosed brain metastases. *J Neurosurg* 2014; 121(2): 338-48.
13. Smith T, Lall R, Abecaissis IJ. Survival after surgery and stereotactic radiosurgery for patients with multiple intracranial metastases: results of a single-center retrospective study. *J Neurosurg* 2014; 121(4): 839-45.
14. Lozada A, Mejía M. Tumores intracraneales: frecuencia de presentación y tratamiento quirúrgico en el Hospital México Enero-Noviembre 1999. *Neuroeje* 2000; 14(2): 65-75.
15. Escoc K, Molina Y, Palavicini V. Tratamiento de metástasis cerebral tardía de melanoma maligno: presentación de un caso y revisión de literatura. *Neuroeje* 2009; 23: 10-12.
16. Patnayak R, Jena A. Metastasis in central nervous system: Clinicopathological study with review of literature in a tertiary care center in South India. *South Asian J Cancer* 2013; 2(4): 245-49.
17. Shuch B. Brain Metastasis From Renal Cell Carcinoma. *Am Cancer Soc* 2008; 113(7): 1641-46.
18. Santhosh KD. Carcinomatous meningitis in non-small lung cancer: Palliation with intrathecal treatment. *Ind J Med Ped Oncol* 2014; 35(1): 75-8.
19. Chang-Hee K. Sudden hearing loss due to internal auditory canal metastasis of Her2-positive gastric cancer: A case report. *Oncol Lett* 2014; 8(1): 394-396.
20. Girones R, Aparicio J, Roure P. Synchronous versus metachronous brain metastasis from testicular germ cell tumors (TGCT): an analysis from the Spanish Germ Cell Cancer Group data base. *Clin Trans Oncol* 2014; 16(11): 959-65.
21. Shweikeh F, Bukavina L, Saeed K et al. Brain Metastasis in Bone and Soft Tissue Cancers: A Review of Incidence, Interventions, and Outcomes. *Sarcoma* 2014; Artic ID: 475175.
22. Peterson H, Larson E, Fairbanks R et al. Gamma Knife Treatment of Brainstem Metastases. *Int J Mol Sci* 2014; 15(6): 9748-61.