



---

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

# METÁSTASIS CEREBRALES: CARACTERIZACIÓN DE LAS LESIONES Y SU IMPACTO EN LA SALUD DE LOS PACIENTES.

### *BRAIN METASTASES: LESION CHARACTERISTICS AND ITS IMPACT ON AFFECTED PATIENTS.*

Karla Contreras<sup>1</sup>, Karina Torres<sup>1</sup>, Gabriela Verdugo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Interna de medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile.

---

## RESUMEN

---

**Introducción:** Las metástasis cerebrales tienen un gran impacto en la vida de los pacientes que las padecen, lo que hace fundamental conocerlas y realizar una pesquisa activa.

**Cuerpo de la Revisión: Epidemiología y caracterización.** Su incidencia va en aumento. Se piensa que se debe al aumento de la sobrevivencia de los pacientes con cáncer y a un aumento en la pesquisa. Los cánceres primarios que más frecuentemente metastatizan a cerebro son pulmón, mama y melanoma, los que a su vez tienen alta incidencia y mortalidad en Chile. **Fisiopatología.** Ocurren por diseminación hematogéna. De acuerdo a ello se han encontrado zonas en las que se suelen localizar con mayor frecuencia, como en la unión de sustancia gris-blanca. **Clínica.** Es variada. Depende de la zona donde se encuentre y su tamaño. Incluyen déficit neurológico focal, cefalea, náuseas, vómitos, convulsiones, entre otros. **Diagnóstico.** Se suele realizar durante el estudio de etapificación de un tumor primario conocido, a través de tomografía computada o resonancia magnética, siendo esta última de mayor sensibilidad. **Impacto de la patología.** El cáncer genera grandes problemas tanto a nivel personal como social, por lo que es fundamental brindar tratamiento adecuado a este tipo de pacientes. Se ha visto que dependiendo del tratamiento realizado y del estatus previo del paciente se puede aumentar la sobrevivencia.

**Discusión:** Las metástasis cerebrales cada vez cobran más importancia, es por ello que deben ser materia de estudio, con el objetivo final de aumentar la sobrevivencia y calidad de vida de los pacientes y reducir el impacto de esta patología en la sociedad.

**PALABRAS CLAVE:** *neoplasias cerebrales; metastasis; tumor; tumores malignos; detección temprana del cáncer.*

---

## ABSTRACT

---

**Introduction:** Cerebral (brain) metastases have great impact on patient's lives, which is the reason why it's fundamental to know them and actively search for them.

**Review's Body: Epidemiology and Characterization.** Their incidence is rising. It is thought to be due to the increasing lifespan of cancer patients, as well as an increase in findings. Primary cancers that commonly metastasize to the brain are lung, breast and skin (melanoma) cancer, among others, which also have high incidence and mortality rates in Chile. **Pathophysiology.** Their occurrence is due to hematogenous dissemination. Accordingly, frequent affected areas have been found, like the gray-white substance limit. **Clinical manifestations.** It varies. It depends on the area in which it is found and it's size. They include focal neurological deficit, headache, nausea, vomits, seizures, among others. **Diagnosis.** Often during staging studies of a known primary tumor, through computed tomography or magnetic resonance, having the latter greater sensitivity. **Impact.** Cancer is the cause of many personal and social issues, which is why it's



fundamental to provide appropriate treatment to these patients. It has been seen that depending on the treatment and basal status of the patient, lifespan could increase.

**Discussion:** Brain metastases become more important by the day, which is why they ought to be studied, with the objective of increasing the lifespan of affected patients and decreasing its impact on society.

**KEYWORDS:** brain neoplasms; neoplasm metastasis; tumor; malignant tumors; early detection of cancer.

---

## INTRODUCCIÓN

---

Las metástasis cerebrales (MC) son la neoplasia cerebral más común<sup>(1)</sup>. Su incidencia exacta es desconocida<sup>(2)</sup>, pero se sabe que ha ido en alza a través del tiempo<sup>(1)</sup>; he ahí la importancia que esta patología ha ido tomando, ya que es algo con lo que todo médico debe lidiar, ya sea como primera manifestación de un cáncer a distancia no diagnosticado o de uno que ya se tiene conocimiento. Es por esto que en este artículo se realiza una revisión bibliográfica no sistemática acerca de esta patología, puesto que resulta fundamental tener mayor conocimiento acerca de cuáles son los cánceres primarios más frecuentes, sus síntomas, diagnóstico, y una visión amplia del impacto que puede tener el tratamiento en la sobrevida de los pacientes.

---

## EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERIZACIÓN DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES

---

En Estados Unidos se estima que la incidencia de las MC es alrededor de 150.000–200.000 casos por año<sup>(2)</sup>. En Chile no fue factible encontrar datos acerca de ello. Es muy difícil estimar esta cifra, puesto que mediante autopsias de pacientes que sufren diferentes tipos de cáncer primario se han descubierto MC asintomáticas, que hacen que la real incidencia de estas últimas sea mayor a la conocida<sup>(3)</sup>. Cerca de un 20-40% de los pacientes con cáncer desarrolla MC<sup>(4)</sup>, he ahí la importancia de su detección precoz, puesto que se han vuelto bastante comunes en estos pacientes, mermando de manera significativa la calidad de vida por su potencial de producir serios síntomas neurológicos y neurocognitivos<sup>(5)</sup>.

Es difícil precisar la causa del aumento en la incidencia de esta patología, pero se piensa que en gran parte se debe a que han surgido nuevos tratamientos para el cáncer que

alargan la sobrevida, aumentando con ello la posibilidad de desarrollar metástasis en distintas localizaciones a mediano y largo plazo<sup>(6)</sup>. También se atribuye parte del fenómeno al envejecimiento de la población y a una mejora en las imágenes diagnósticas permitiendo mayor pesquisa de MC<sup>(2)</sup>. Otro factor que ha contribuido es el hecho de que muchos agentes utilizados en quimioterapia no cruzan bien la barrera hemato-encefálica (BHE), lo que da la posibilidad de crecimiento a las células tumorales; además por otro lado hay agentes que debilitan la BHE, permitiendo la siembra del sistema nervioso central con células tumorales<sup>(7)</sup>.

Cabe hacer notar que los gliomas son 10 veces menos frecuentes que las MC, y el número de trabajos publicados sobre gliomas es 4 veces mayor según un estudio que revisó este aspecto entre los años 1967-2013<sup>(5)</sup>. En este sentido, es fundamental recalcar la importancia de la investigación de la naturaleza de estas lesiones cerebrales secundarias, su comportamiento y manejo, para saber enfrentar de mejor manera la enfermedad de nuestros pacientes.

Para lo anteriormente expuesto, se debe conocer cuáles son los cánceres que más frecuentemente metastatizan a cerebro, para de esa forma estar más atentos a pacientes potencialmente afectados (“pesquisa activa”). Las MC se originan principalmente de cáncer de pulmón, mama, melanoma, carcinoma de células renales, colon, y ginecológicos. El cáncer de pulmón da cuenta de la mayoría de las MC<sup>(2)</sup> con aproximadamente un 40% del total de éstas, seguida por el cáncer de mama con 17% y de melanoma con 11%<sup>(8)</sup>, siendo este último el más propenso a diseminarse al cerebro<sup>(9)</sup> con un riesgo de 40%, para cáncer de testículo este es de 46%, pulmón 21%, riñón 21%<sup>(8)</sup>. En niños las MC son poco frecuentes, los tumores sólidos que más metastatizan a cerebro son el osteosarcoma, tumores de células germinales, neuroblastoma y el sarcoma de Ewing<sup>(10)</sup>.



Como se señaló anteriormente, no se encontraron cifras chilenas al respecto, pero es importante recalcar que, en nuestro país, según GLOBOCAN (*International Agency for Research on Cancer*, de *World Health Organization*), el cáncer con mayor tasa de incidencia en mujeres es el de mama (20.4%), seguido por el de colon-recto (9.6%) y cérvico-uterino (7.2%); en hombres la incidencia es mayor en próstata (27.9%), estómago (12%) y pulmón (8.8%). La mortalidad en mujeres es mayor en mama (12.1%), vesícula (11.1%) y pulmón (9.8%); en hombres en estómago (17.1%), próstata (15.6%) y pulmón (13.8%)<sup>(11)</sup> (**Figuras 1 y 2**). Si vemos estas cifras y las comparamos con los primarios que originan MC con mayor frecuencia, nos percataremos que hay coincidencias en el cáncer de pulmón, mama, colon y ginecológicos; lo anterior toma relevancia puesto que los mencionados son los cánceres que vemos con mayor frecuencia en nuestra población, o bien son los que causan una mayor mortalidad. Por todo lo anteriormente expuesto podemos deducir que es un problema relevante con el cual se debe lidiar y, por ende, estar atento a su presencia.

Respaldao lo antes dicho, se pueden apreciar cifras del DEIS (Departamento de Estadísticas e Información de Salud), en las que se ha visto un aumento en la mortalidad por cáncer de pulmón al año 2013 con respecto a 1997 (hombres: 1.187 fallecimientos en 1997/1.809 en 2013; mujeres 591 v/s 1.225), lo mismo ocurre con el cáncer de mama (885 fallecimientos v/s 1.389)<sup>(12)</sup> (**Figuras 3 y 4**).

---

## FISIOPATOLOGÍA

---

Para entender la asociación entre MC y cáncer primario, es necesario tener en claro que la mayoría de estas ocurren por diseminación hematogena de las células cancerosas, las que posteriormente proliferan en alguna parte del sistema nervioso central, induciendo en este lugar un proceso de neovascularización<sup>(6)</sup>.

Delattre estudió la localización topográfica de las MC mediante tomografía computada en 288 pacientes, encontrando: lóbulo frontal 21%, parietal 19%, temporal 10.5%, occipital 5.5%, cerebelo 15% y el resto en zonas intermedias. Cabe destacar que la mayoría se encuentran

localizadas en la unión córtico-subcortical que corresponde a una zona de circulación arterial superficial distal. El autor concluye que la distribución no es al azar y depende de las condiciones del flujo sanguíneo cerebral<sup>(13)</sup>.

En la misma línea de pensamiento, se ha visto que efectivamente las lesiones se encuentran más comúnmente en zonas de unión de la sustancia blanca-gris, sobre todo en el territorio de arteria cerebral media (ACM), probablemente debido al repentino estrechamiento luminal o a la forma espiralada de los vasos en ese punto, lo que puede servir para atrapar a las células tumorales que pasan a través del torrente sanguíneo<sup>(14)</sup>.

Otras zonas frecuentemente afectadas son territorios de circulación arterial terminal, especialmente en territorio entre ACM y arteria cerebral posterior<sup>(15)</sup>.

---

## CLÍNICA

---

Es difícil de precisar debido a la amplia gama de síntomas que pueden darse en las MC. Dependiendo del lugar en donde se encuentren pueden generar un déficit neurológico focal como hemiparesia, afasia, dismetría, entre otros<sup>(7)</sup>.

A grandes rasgos los signos y síntomas incluyen: cefalea, náuseas y vómitos, convulsiones (15% de los casos), síntomas que simulan un accidente isquémico transitorio (TIA) debido a oclusión de un vaso por células tumorales, o por hemorragia dentro del tumor<sup>(7)</sup>, debilidad focal, alteración en funciones cognitivas y ataxia<sup>(16)</sup>.

En general, a las lesiones de gran tamaño se encuentra asociado un importante edema perilesional, o bien éstas pueden obstruir el flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR); lo anterior puede hacer que se produzca hipertensión endocraneana, dando como síntoma cardinal la cefalea<sup>(7)</sup>. Fenómenos ictales (epilepsia secundaria) son una forma frecuente de manifestación, especialmente en aquellas metástasis de localización vecina a la corteza cerebral<sup>(7)</sup>.

No debemos olvidar que muchas veces serán los síntomas secundarios a las MC los primeros en manifestarse, por lo



que gracias a su pesquisa seremos capaces de indagar el primario que originó la metástasis. En pacientes asintomáticos de su cáncer primario, un 15% da síntomas de sus MC<sup>(7)</sup>.

---

## DIAGNÓSTICO

---

Cada vez con mayor frecuencia se diagnostican lesiones asintomáticas, usualmente como hallazgo en el estudio de etapificación o como diseminación de un cáncer conocido mediante tomografía computada (TC) y, especialmente, resonancia magnética (RM) de cerebro<sup>(6)</sup>.

En la TC, las metástasis aparecen como masas que a menudo se encuentran en la unión de la sustancia gris-blanca, causando edema de la sustancia blanca que se introduce de manera digitiforme en el cerebro<sup>(7)</sup>.

La RM es más sensible que la TC; detecta múltiples metástasis en alrededor de un 20% de los pacientes en que el TC detectó solo una<sup>(7)</sup>.

Es por lo antes señalado, que la RM con contraste es el método más usado en la evaluación de MC, ya que puede precisar el número y tamaño del tumor, su localización exacta, y el impacto de éste en las estructuras cercanas<sup>(17)</sup>.

El diagnóstico de MC puede realizarse solo a través de imágenes, pero si no hay una certeza en cuanto a la etiología de la masa, el diagnóstico histológico se hace necesario (biopsia excisional, citología de LCR)<sup>(17)</sup>.

---

## IMPACTOS DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES Y SU TRATAMIENTO

---

A pesar de los avances en medicina, el cáncer sigue incidiendo en la mortalidad de la población mundial, repercutiendo además en la calidad de vida de los pacientes y en el aspecto económico tanto a nivel familiar como de la sociedad<sup>(6)</sup>. He aquí la importancia de tratar esta enfermedad a cabalidad, en sus distintas etapas, incluyendo las metástasis que da.

La media entre el diagnóstico del cáncer primario y la MC según un estudio de Nussbaum es de 12 meses, siendo de 3 meses para el cáncer de pulmón, y de 40 meses para el de

mama. La media de duración entre el diagnóstico de MC y la muerte fue de 4 meses, siendo de 3 meses para el cáncer de pulmón de células pequeñas y de 8 para el cáncer de ovario<sup>(18)</sup>.

La sobrevida mediana en aquellos casos sintomáticos no tratados es de alrededor de 1 a 2 meses<sup>(6)</sup>. En un estudio que abarcó a 1.292 pacientes del *Daniel den Hoed Cancer Center* de Rotterdam, se estableció que la media de sobrevida de los pacientes fue de 3.4 meses con una sobrevida a 6 meses de 36%, a 1 año de 12% y a 2 años de 4%. Un factor fundamental en esta fue el tratamiento recibido por los pacientes: sobrevida de 1.3 meses al ser tratados con esteroides, 3.6 meses con radioterapia y 8.9 meses neurocirugía con radioterapia post operatoria<sup>(19)</sup>.

Como se pudo ver, es importante la terapia que se da al paciente, ya que marca diferencias en la sobrevida. Otros factores pronósticos serían la edad, el sitio donde se localiza el tumor primario, el número de metástasis cerebrales<sup>(19)</sup>, *status* del tumor primario, presencia de metástasis extracraneales, *performance status* del paciente, localización, volumen y número de metástasis, respuesta a tratamiento<sup>(17)</sup>; además el tipo histológico del tumor (por ejemplo el cáncer de pulmón de células pequeñas y el de mama responden mejor a las terapias), y la biología de este basado en test moleculares y genéticos<sup>(20)</sup>.

Se han creado escalas que analizan los factores antes mencionados, dando medianas de sobrevida para los pacientes según las características que esté presente:

- *Recursive Partitioning Analysis Classification System*: Escala desarrollada con 1.200 pacientes, quienes recibieron radioterapia cerebral. Evalúa edad, *status* funcional, *status* del tumor primario (activo o no) y la presencia de metástasis extracraneales. A partir de ello categoriza en 3 clases: I tiene una mediana de sobrevida de 7.1 meses; II, 4.2 meses; III, 2.3 meses. Los pacientes que se encuentran en la categoría I son los mejores candidatos para tratamiento quirúrgico o radioquirúrgico<sup>(2)</sup>. **Tabla 1.**

- o *Karnofsky Performance Scale* (KPS): se utiliza para evaluar el *status* funcional de los pacientes, asignando un puntaje de acuerdo a ello: 100 puntos para una persona normal, sin evidencia de enfermedad; <70 en paciente no autovalente completamente, y que necesita ayuda para actividades diarias; 0 muerte<sup>(2)</sup>. **Tabla 2.**



- *Graded Prognostic Scoring System*: escala realizada con 1.960 pacientes sometidos a radioterapia. Como parámetros incluye la escala KPS subdividida en categorías (<70 / 70-80/90-100), edad del paciente (<50 años / >60 años), presencia de enfermedad extracraneal y número de metástasis, asignando puntaje de acuerdo a ello. Si este va entre 3.5-4 puntos, la mediana de supervivencia es de 11 meses según los datos analizados de *Radiation Oncology Group Database* (ROGD) y de 21.7 meses según *Minnesota Database* (MD); y si es de 0-1 punto de 2.6 meses en ROGD/3 meses en MD<sup>(2)</sup>. **Tabla 3.**

---

## DISCUSIÓN

---

Las MC son una patología cuya incidencia va en aumento, todo esto debido a múltiples factores entre los cuales se encuentran los adelantos que se han hecho en el ámbito de la oncología. Es por ello que es importante saber acerca de cuáles son los cánceres primarios más frecuentes, para que cuando estemos frente a un paciente con alguno de ellos, seamos capaces de indagar a través de signos, síntomas e imágenes si las metástasis cerebrales existen. Del mismo modo, en caso de que pacientes consulten espontáneamente por estas manifestaciones clínicas, podamos ser capaces de tener entre los diagnósticos diferenciales la presencia de una neoplasia.

Todo esto puede ayudarnos, en conjunto con una mayor investigación acerca del tratamiento de las MC, a aumentar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes, y reducir el impacto de esta patología en la sociedad.



Clase	Características clínicas	Mediana de sobrevida (meses)
I	KPS <sup>1</sup> ≥70 Edad < 65 años Tumor primario controlado Sin metástasis extracraneales	7.1
II	Pacientes no pertenecientes a las otras dos categorías	4.2
III	KPS < 70	2.3

**Tabla 1.** <sup>(1)</sup> *KPS: Karnofsky Performance Scale*. Recursive Partitioning Analysis Classification System: Escala desarrollada con 1200 pacientes, quienes recibieron radioterapia cerebral. Evalúa una serie de parámetros, con los cuales se categoriza a los pacientes en 3 clases, y de acuerdo a cada una de estas, se asigna una mediana de sobrevida. Los pacientes que se encuentran en la categoría I son los mejores candidatos para tratamiento quirúrgico o radio – quirúrgico<sup>(7)</sup>.

Puntaje	Características clínicas
100	Normal, sin evidencia de enfermedad
90	Capaz de realizar actividades normalmente; síntomas mínimos
80	Realiza actividades normales con esfuerzo; con algunos síntomas y signos de la enfermedad
70	Es capaz de cuidarse a si mismo; incapaz de realizar actividades o trabajo normalmente.
60	Requiere ocasionalmente asistencia, pero es capaz de cubrir sus necesidades
50	Requiere considerable asistencia y frecuentemente de cuidados médicos
40	Discapacitado; requiere cuidados especiales y asistencia
30	Severamente discapacitado; la hospitalización está indicada, muerte no inminente
20	Muy enfermo, hospitalizado, necesidad de tratamiento activo
10	Moribundo, progreso rápido hacia la muerte
0	Muerte

**Tabla 2.** Karnofsky Performance Scale: se utiliza para evaluar el estatus funcional de los pacientes, asignando un puntaje de acuerdo a ello, este es utilizado en Recursive Partitioning Analysis Classification System y Graded Prognostic Scoring System<sup>(7)</sup>.



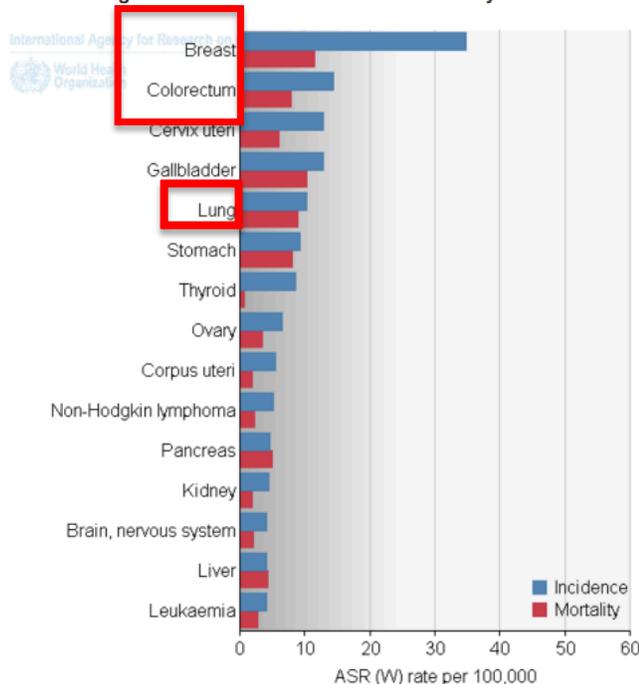
Puntaje	Características clínicas			
	KPS	Edad (años)	Presencia de enfermedad extracraneal	Nº de metástasis
1	90-100	<50	No	1
0.5	70-80	51-59	No se sabe	2-3
0	<70	>60	Si	>3

Puntaje total	Mediana de sobrevida (meses)
3.5-4	11.0 <sup>2</sup> /21.7 <sup>3</sup>
3	8.9/17.5
1.5-2.5	3.8/5.9
0-1	2.6/3.0

**Tabla 3.** Graded Prognostic Scoring System: escala realizada con 1960 pacientes sometidos a radioterapia. De similares características que Recursive Partitioning Analysis Classification System, pero subdivide sus categorías asignándoles diferente puntaje. Se suman estos, y de acuerdo al total, se ve la mediana de sobrevida del paciente. Se analizaron 2 bases de datos: Radiation Oncology Group Database<sup>(2)</sup> (a la izquierda del recuadro) y Minnesota Database<sup>(3)</sup> (a la derecha), los cuales asignan distintas medianas de vida para igual puntaje.

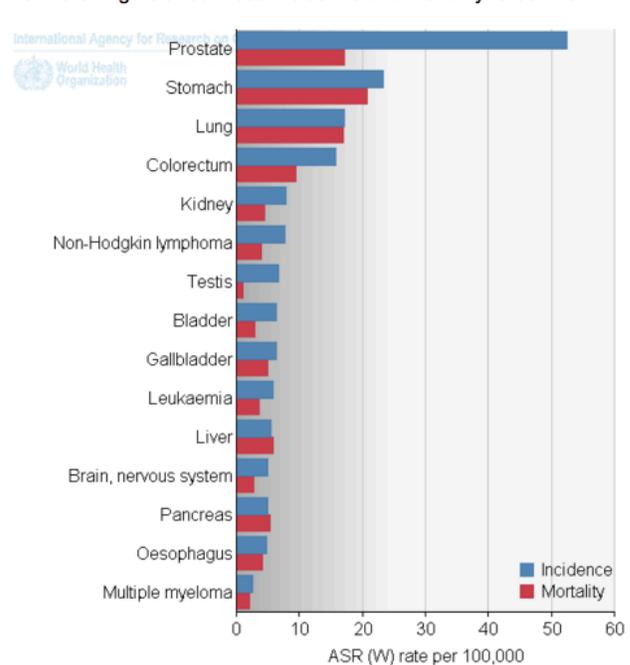
A.

Estimated age-standardised incidence and mortality rates: women



B.

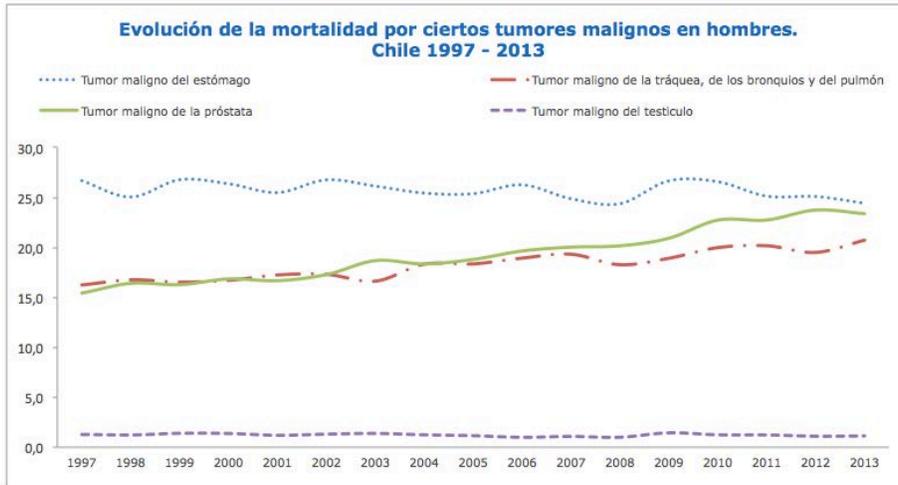
Estimated age-standardised incidence and mortality rates: men



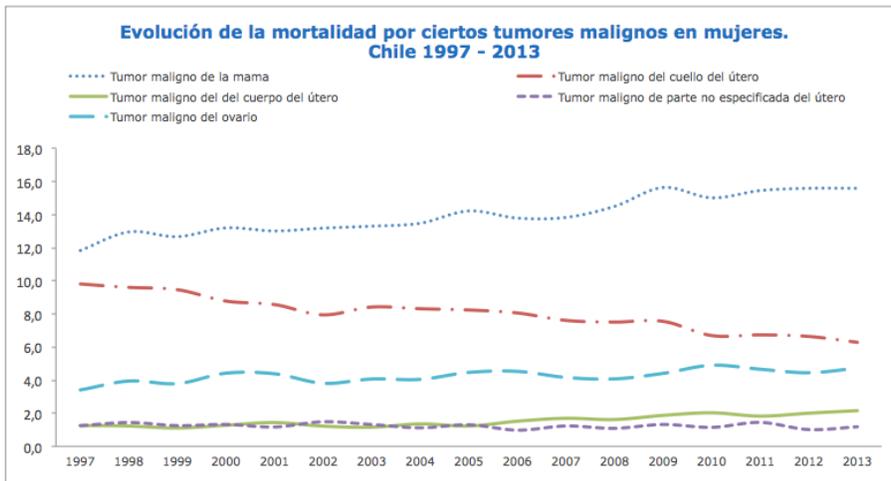
**Figura 1.** A y B. Cifras de GLOBOCAN - International Agency for Research on cancer, de World Health Organization (19). La mayoría de los cánceres con alta tasa de incidencia y mortalidad (mama, colon, cérvico-uterino, pulmón) coinciden con los sitios de tumor primario de MC, por lo que es un problema relevante en nuestra sociedad, que todo médico debe tener presente.



A.



B.



**Figura 3.** A y B. Cifras del DEIS. Se ha visto un aumento en la mortalidad por cáncer de pulmón comparando cifras de 1997 con 2013 al igual que con el cáncer de mama (20), lo cual respalda que la importancia de las MC irá en aumento, ya que probablemente su incidencia también lo hará.



## Información sobre el artículo

Recibido el 16 de septiembre de 2016.

Aceptado el 25 de septiembre de 2016.

Publicado el 29 de noviembre de 2016.

Autor corresponsal: Karla Javiera Contreras Miranda, karlitajcm@gmail.com.

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo

Citar de la siguiente forma en formato de la National Library of Medicine (Vancouver):

Contreras K, Torres K, Verdugo G. Metástasis cerebrales: caracterización de las lesiones y su impacto en la salud de los pacientes. Rev Chil Estud Med. 2016 Nov; 9(3):515-524.

## Referencias

1. LM DeAngelis. Brain tumors. N Engl J Med 2001; 344:114-123.
2. Lu-Emerson C, Eichler AF. Brain Metastases. Neuro Oncol 2012;18(2):295-311.
3. Shojania KG, Burton EC, McDonald KM, Goldman L. Changes in rates of autopsy-detected diagnostic errors over time: a systematic review. JAMA 2003;289:2849-56.
4. Kamp MA, Slotty PJ, Cornelius JF, Steiger H-J, Rapp M, Sabel M. The impact of cerebral metastases growth pattern on neurosurgical treatment. Neurosurg Rev. 2016 Jul;1-10.
5. Preusser M, Weller M. Brain metastasis research: a late awakening. Chin Clin Oncol 2015;4(2):17.
6. Sajama C, Lorenzoni J, Tagle P. Diagnóstico y tratamiento de las metástasis encefálicas. Rev Méd Chil 2008;136:1321-1326.
7. Greenberg MS. Tumor, Cerebral Metastases. In: Handbook of Neurosurgery. Tampa, Florida, United States: Thieme; 2010.p.702-10.
8. Brem S, Panatier JG. An era of rapid advancement: diagnosis and treatment of metastatic brain cancer. Neurosurgery. 2015;57(5).
9. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2011;29:1239-46.
10. Kebudi R, Ayan I, Görgün O, et al. Brain metastasis in pediatric extracranial solid tumors: survey and literature review. J Neurooncol. 2005;71:43-8.
11. GLOBOCAN, international Agency for Research on cancer [página principal en internet]. Lyon, France: GLOBOCAN; c2012 [actualizado 2012; citado 13 nov 2016] [aprox 3 pantallas]. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx#](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx#)
12. DEIS, departamento de estadísticas e información de salud [página principal en internet]. Santiago, Chile: [actualizado 2013; citado 13 nov 2016] [aprox 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.deis.cl/series-y-graficos-de-mortalidad/>
13. Delantree JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. Arch Neurol. 1988; 45:741-4.
14. Nonaka H, Akima M, Hatori T, et al. The microvascular of the cerebral white matter: arteries of the subcortical white matter. J Neuropathol Exp Neurol. 2003;62:154-61.
15. Hwang TL, Close TP, Grego JM, et al. Predilection of brain metastasis in gray and white matter junction and vascular border zones. Cancer. 1996;77:1551-5.
16. Nguyen T, DeAngelis LM. Treatment of brain metastases. J Support Oncol. 2004;2:405-10.
17. Takei H, Rouah E, Ishida Y. Brain metastasis: clinical characteristics, pathological findings and





- molecular subtyping for therapeutic implications. *Brain Tumor Pathol.* 2016;33(1):1-12.
18. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Wall WA. Brain metastases: histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer.* 1996;18:1781-8.
  19. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens P, Schmitz P. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(4):95-803.
  20. Hardesty DA, Nakaji P. The Current and Future Treatment of Brain Metastases. *Front Surg.* 2016;3: 30.

