





Expuesta a todas las perdiciones, ella
canta junto a una niña extraviada que es ella:
su amuleto de la buena suerte. Y a pesar de la
niebla verde en los labios y del frío gris en los
ojos, su voz corroe la distancia que se abre entre
la sed y la mano que busca el vaso.

ALEJANDRA PIZARNIK

Mujeres entre rosas y espinas

María Isabel Medina de Bedout, Pilar Fierro Lavao

Introducción

En el siguiente capítulo presentamos las manifestaciones más frecuentes de los tumores intracraneanos y las complicaciones neurológicas que son propias del género femenino, con particular énfasis en relación de esta condición con los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC), anticonceptivos orales (ACO), factores hormonales, complicaciones de neoplasias propias de los órganos femeninos y síndromes paraneoplásicos, además de las complicaciones asociadas a la terapia.

Es importante que las mujeres en edad fértil y embarazadas tienen condiciones especiales desde el punto de vista hormonal, tanto en la génesis de ciertos tumores como en el tratamiento.

Epidemiología

Ser mujer no es considerado como factor de riesgo para desarrollar cáncer en el sistema nervioso, la incidencia de gliomas en hombres es de 9,2 y en mujeres 8,7 por 100.000 habitantes; en algunas series se ha descrito que la frecuencia es más alta hasta en 40 % en el sexo masculino, con una relación mujeres:hombres de 1:2 (1). Una investigación reciente mostró que el pico de aparición de glioblastoma multiforme en mujeres era más alto antes de la menarquia y después de la menopausia, lo que sugiere un probable efecto hormonal protector que aún está en estudio (2). Los meningiomas, en cambio, se presentan hasta dos veces más frecuentemente en mujeres (3) y algunos tipos histológicos de meningiomas y adenomas pituitarios se observan con mayor frecuencia en mujeres embarazadas, lo que demuestra la presencia de receptores de estrógenos y progestágenos en las células tumorales del meningioma (4).

Tumores primarios del sistema nervioso central

Los tumores del SNC son clasificados en grupos histológicos de la siguiente forma: tumores neuroepiteliales (astrocitoma, astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, ependimoma), tumores del cráneo y nervios paraespinales, tumores de las meninges, linfomas y neoplasias hematopoyéticas, tumores de células germinales, tumores de la región selar, tumores metastásicos (5, 6).

Gliomas

Los tumores gliales son los tumores más frecuentes del SNC en adultos, con una incidencia de 14,4 por 100.000 habitantes; ésta aumenta con la edad especialmente después de los 50 años y decrece después de los 80 años. En cuanto a la distribución por sexo, la incidencia en hombres es de 7/100.000 y en mujeres 5,2/100.000 (3).

Clínicamente se manifiesta como un cuadro de déficit neurológico focal progresivo, que según el tipo histológico puede ser de lenta o rápida progresión, siendo el más agresivo el glioblastoma multiforme; en ocasiones puede asociarse a convulsiones y a síndrome de hipertensión endocraneana.

Cuando se presentan en mujeres los síntomas del embarazo (náusea, vómito, cefalea, somnolencia) pueden ser confundidos con los síntomas iniciales de una neoplasia en el sistema nervioso central; también se encuentra descrito que la incompetencia de los vasos en la uniones endoteliales de los vasos neoplásicos permiten una mayor producción de edema perilesional, condición que puede agravarse con el embarazo dada la retención de líquidos y por tanto presentan una clínica más agresiva (7).

Se ha demostrado que el crecimiento tumoral está directamente relacionado con los ciclos hormonales como factor protector (8).

Diagnóstico. Cuando se sospecha una lesión intracraneana el examen de elección es la resonancia nuclear magnética contrastada porque nos da información precisa acerca de la conción de la lesión, el componente quístico, sangrado, vascularización e hidrocefalia, con la ventaja de que la resonancia nuclear magnética de cerebro no está contraindicada durante el embarazo (9).

Tratamiento. Cuando un tumor es accesible y su resección no involucra la pérdida de funciones cerebrales esenciales, se recomienda el tratamiento quirúrgico, ya que da el diagnóstico histológico y aumenta la sobrevida. En tumores profundos la biopsia por estereotaxia es la indicación; la radioterapia convencional está indicada en tumores gliales agresivos como coadyuvante después de la cirugía y en aquellos tumores no accesibles quirúrgicamente; recientemente la radiocirugía utilizando gamma nife se ha utilizado como alternativa a la cirugía en el tratamiento de lesiones pequeñas y profundas.

En caso de manifestarse durante el embarazo se prefiere llevar a cirugía únicamente en caso de hidrocefalia o hipertensión endocraneana, de lo contrario se debe esperar hasta después del parto para proceder con el tratamiento. Mientras tanto, si es necesario, se puede dar tratamiento médico (esteroides y anticonvulsivantes), teniendo en cuenta los efectos sobre el feto como el hipoadrenalismo y la teratogenicidad de algunos antiepilépticos.

En cuanto a la radioterapia, la dosis mayor a 100 rads desde la semana 15 representa un riesgo para aborto, retardo mental o trastornos congénitos en el embrión que sobreviva; sin embargo, dada la larga distancia entre el cerebro materno y el feto, si se utiliza protección se puede disminuir el riesgo.

La quimioterapia con carmustina está indicada después del parto, aunque, es importante tener en cuenta que se excreta por la leche materna, por lo cual la lactancia está excluida. La temozolamida está contraindicada en mujeres en embarazo y durante la lactancia.

Para las mujeres en edad fértil se recomienda estricta abstinencia sexual o control de la natalidad, ya que una vez se inicie la radioterapia y la quimioterapia puede ser lesiva para el feto (10).

Tumores hipofisarios

Los adenomas hipofisarios son las lesiones intraselares frecuentes y abarcan el 5 - 8 % de los tumores intracraneanos (3).

El pico de incidencia en mujeres aumenta en la edad fértil y sus manifestaciones clínicas pueden ser síntomas de efecto de masa por compresión de las estructuras vecinas y endocrinopatías.

Los adenomas funcionantes producen síntomas característicos: amenorrea - galactorrea e infertilidad con aumento de la prolactina o acromegalia con aumento de hormona de crecimiento y síndrome de Cushing por ACTH.

Los adenomas no funcionantes usualmente se manifiestan como compresión directa de estructuras vecinas, hemianopsia bitemporal por compromiso quiasmático, alteraciones de oculomotores por compromiso del seno cavernoso y cefalea.

Es raro encontrarlo durante el embarazo, sin embargo, en pacientes con antecedente de adenoma pituitario, especialmente macroadenoma, puede aumentar de tamaño durante el segundo y tercer semestre. Al parecer no se ha asociado a apoplejía pituitaria, pero es importante tenerlo en cuenta pues se presenta con cefalea severa, vómito y déficit visual; es una urgencia quirúrgica que puede llegar a comprometer la vida de la madre y la del feto.

Diagnóstico. Una evaluación endocrina (niveles de prolactina, cortisol, gonadotropinas, volumen urinario, electrolitos, osmolaridad y perfil tiroideo) y neurooftalmológica es necesaria para el diagnóstico; la imagen de elección es la resonancia magnética de la silla turca con gadolinio, especialmente para evaluación de microadenomas y la relación del tumor con estructuras vecinas. En la evaluación preoperatoria un TAC (tomografía axial computarizada) de alta resolución puede ser útil para evaluación de las estructuras óseas cuando se va emplear la resección transesfenoidal.

Tratamiento. El tratamiento médico es útil para los adenomas secretores de prolactina y la medicación de elección es la bromocriptina, que puede regular nuevamente el ciclo ovulatorio y la paciente puede quedar en embarazo; se debe suspender durante el primer trimestre para disminuir los efectos sobre el feto.

Otras terapias para adenomas hiperfuncionantes incluye análogos de somatostatina para acromegalia y ciproheptadina y ketoconazol para enfermedad de Cushing.

La resección transesfenoidal está indicada cuando los pacientes no responden al tratamiento médico, con síntomas de compresión de estructuras vecinas o apoplejía pituitaria. La radioterapia se utiliza como terapia coadyuvante después de la cirugía si hay tumor residual.

En caso de crecimiento durante el embarazo, se recomienda una evaluación neurooftalmológica estricta. Sólo una pequeña parte de las pacientes requieren cirugía después del parto (11).

Meningiomas

Los meningiomas son tumores benignos originados en las meninges, generalmente son de crecimiento lento y son más comunes en las mujeres con una relación de 3:1.

Con relación a esta distribución, se han encontrado receptores de progesterona y en menor proporción receptores de estrógenos que al parecer regulan en forma directa el crecimiento tumoral, con un mayor crecimiento antes de la menarquía y en mujeres postmenopáusicas (12).

Las manifestaciones clínicas varían según la localización con déficit neurológico focal, cambios en la esfera mental o convulsiones. En las mujeres embarazadas el tamaño tumoral puede aumentar por crecimiento de la vascularización que ocurre durante el embarazo (4, 12).

El examen de elección para el diagnóstico es la resonancia magnética con contraste y se debe realizar una angiografía convencional o por resonancia para evaluar la vascularización del tumor especialmente si la paciente va a ser llevada a cirugía.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica; la radiocirugía o la radioterapia se utiliza sólo en caso en que el tumor no sea resecable por la localización; en caso de recurrencia es necesario llevar a cirugía nuevamente, y si está contraindicada se puede realizar radiocirugía o radioterapia (13).

Otros tumores, como el ependimoma, hemangioblastoma, meduloblastoma y papiloma del plexo coroideo, son de baja incidencia y no hay ninguna consideración con respecto al sexo o al estado de embarazo y la recomendación terapéutica es igual para ambos sexos.

Complicaciones del cáncer sistémico

Las complicaciones del cáncer sistémico pueden ser por invasión directa de las células tumorales al parénquima cerebral, cráneo, duramadre, leptomeninges, médula espinal y estructuras neuromusculares. Las complicaciones indirectas son la enfermedad cerebrovascular y los síndromes paraneoplásicos (14).

En las mujeres se hará el énfasis en las complicaciones del cáncer de seno, tumor de células germinales y del tracto genital femenino (útero, ovario, trompa de Falopio).

Complicaciones directas del cáncer

Metástasis. Las metástasis cerebrales ocurren en un 20-40 % de todos los pacientes con cáncer y depende directamente del tipo de tumor, su incidencia en la población general y su respuesta al tratamiento.

En orden de frecuencia los tumores más frecuentemente asociados a metástasis cerebrales son: pulmón (30-60 %), seno (10-30 %), melanoma (5-20 %), colon y riñón (15) (Figura 1).

En el caso de las mujeres es importante tener en cuenta que los tumores de células germinales como el coreocarcinoma con baja su incidencia en la población general, es típico de mujeres en edad media y es frecuente la presencia de metástasis asociadas a hemorragias.

Los tumores de órganos genitales femeninos se asocian a metástasis en fosa posterior por diseminación por el plexo venoso de Batson (16).

El cáncer de seno, pulmón, melanoma, tumores de la nasofaringe, órbita y el escamocelular también tiene compromiso de base de cráneo y duramadre.

La meningitis carcinomatosa o invasión de las leptomeninges es frecuente en cáncer de seno, linfoma no-Hodgking, leucemias y cáncer de pulmón de células pequeñas hasta en un 20 %.



Figura 1. Paciente de 26 años con diagnóstico de cáncer de seno (A.) Resonancia cerebral FLAIR lesión hiperintensa temporal derecha, con edema perilesional (B) T1 + contraste lesión temporal derecha y cerebelosa derecha compatible con metástasis (C) Resonancia magnética cervical T1 + contraste con que muestra realce meníngeo compatible con carcinomatosis leptomenínea.

Las metástasis espinales con compresión epidural, entre las cuales se encuentran, linfoma, cáncer de seno, pulmón y de órganos genitales o por metástasis intramedular, son frecuentemente asociadas a cáncer de pulmón de célula pequeña, linfoma, cáncer de seno y de riñón de células claras.

Las complicaciones neuromusculares están asociadas a manifestaciones paraneoplásicas o de la terapia; sin embargo, en las mujeres se debe tener en cuenta que en el cáncer de seno, pulmón, tiroides y de ovario pueden presentarse infiltración directa de las células cancerosas manifestándose como enfermedad de motoneurona, ganglionitis, radiculopatías, plexopatías y neuropatías (17).

Hasta en un 15 % de los casos, el compromiso del SNC es la primera manifestación del cáncer, por lo cual, además de los exámenes de extensión en busca del tumor primario, es recomendable realizar marcadores tumorales en sangre y el líquido cefalorraquídeo (Tabla 1).

Tabla 1. Marcadores tumorales en suero y L.C.R.

Antígeno carcinoembrionario	Cáncer colorrectal, melanoma, linfoma y cáncer de seno, pulmón, páncreas, estómago, cuello uterino, vejiga, riñón, tiroides, hígado y ovario.
Gonadotropina coriónica humana	Coriocarcinoma, tumor de células germinales, carcinoma de células embrionarias
Alfa-fetoproteína	Teratocarcinoma, tumor del seno endodérmico, carcinoma embrionario
CA-125	Ca de ovario
CA 15-3	Ca de seno
Melanina	Melanoma
LDH, B-microglobulina, B- glucuronidasa	No específicos

Complicaciones indirectas del cáncer

Ataque cerebrovascular (ACV). En los pacientes con cáncer la enfermedad cerebrovascular es debida a otro tipo de factores diferentes a los de la población general. El ACV isquémico puede estar asociado a estados de hipercoagulabilidad por alteraciones de las proteínas de coagulación o por hiperviscosidad en caso de las neoplasias hematológicas, comprensión vascular directa, endocarditis trombotica no bacteriana asociada a cáncer de colon, vesicular, gástrico, ovario, pulmón, páncreas, paraproteinemias y síndromes mieloproliferativos o a neoplasias intracardiacas con embolismo a SNC.

El ACV hemorrágico está asociado a cierto tipo de tumores con menor producción de metaloproteasas, como son el melanoma, cáncer de tiroides, cáncer renal de células claras, pulmón, seno y coriocarcinoma. En las neoplasias hematológicas se puede presentar secundaria a la trombocitopenia; en los tumores primarios del sistema nervioso central el oligoastrocitoma es el que más se asocia a hemorragias intracraniales.

La enfermedad cerebrovascular relacionada con el cáncer, no sólo afecta la circulación arterial, sino también se puede presentar como trombosis de senos venosos, en especial con cáncer de origen ginecológico o que esté asociado a estados de hipercoagulabilidad (18).

Síndromes paraneoplásicos. Los síndromes paraneoplásicos se definen como una respuesta autoinmune al cáncer, con aparición de anticuerpos contra algunas células específicas del sistema nervioso central y periférico (Tabla 2). Muchos de ellos se asocian exclusivamente a órganos femeninos y son relativamente raros, aproximadamente uno de cada 10.000 pacientes con cáncer sistémico lo presentan como primera manifestación de una neoplasia; de allí la importancia de su reconocimiento para un diagnóstico y tratamiento oportuno (19, 20).

El diagnóstico es clínico, depende del tumor primario y del compromiso neurológico, aunque cuando se trata de la primera manifestación suele ser difícil, ya que puede confundirse con otras patologías o complicaciones nutricionales, metabólicas o terapéuticas del cáncer. Por esto es necesario cada vez que se sospecha un síndrome paraneoplásico, una historia clínica completa, y en el caso especial de las mujeres, TAC de tórax y abdominopélvico, mamografía y, si es posible, un PET en busca de neoplasia oculta. Según del compromiso neurológico, se debe solicitar resonancia magnética de cerebro con contraste, estudio de electromiografía y neuroconducciones y estudio de líquido cefalorraquídeo. Hoy en día, con la disponibilidad de anticuerpos específicos para ciertos tipos de neoplasias y según el cuadro neurológico. En la mujer toman vital importancia pues muchos de éstos son marcadores de cáncer de seno y neoplasias de origen ginecológico, especialmente el de ovario (Tabla 3) (21, 22).

El tratamiento es específico para el tumor primario, por tanto la terapia coadyuvante con inmunomoduladores para el control de los síntomas es muy discutida (20).

Complicaciones neurológicas de la terapia oncológica

Las complicaciones neurológicas de la terapia oncológica no difieren entre ambos sexos en cuanto a predilección o severidad; en las mujeres hay que tener en cuenta las complicaciones del cáncer de seno, neoplasias de origen ginecológico y la relación de la terapia con el embarazo y la fertilidad.

Tabla 2. Síndromes paraneoplásicos en el sistema nervioso.

Central	Periférico
Encefalitis límbica	Neuropatía crónica sensitivomotora
Degeneración cerebelosa	Neuropatía aguda sensitivomotora (plexitis, Guillain Barré)
Encefalomiелitis: encefalitis de tallo, mielitis	Vasculitis de músculo y nervio
Neuronopatía sensitiva	Neuromiotonía
Síndrome de motoneurona	Neuropatía autonómica
Opsoclonus-Mioclonus	Miastenia Gravis
Síndrome de hombre rígido	Síndrome de Lambert-Eaton
Mielopatía necrotizante	Polimiositis/Dermatomiositis
	Miopatía aguda necrotizante
	Miopatía caquéctica
	Miopatía carcinoide
	Miotonía

Tabla 3. Síndromes paraneoplásicos en el sistema nervioso central.

Anticuerpos	Síndrome	Célula blanco	Neoplasias
Anti-Yo	Degeneración cerebelosa	Células de Purkinge	Ovario, seno, pulmón
Anti-Ri	Opsoclonus - mioclonus		
Ataxia	Neuronas	Seno, ginecológico, vejiga	
Anti-Retina	Retinopatía	Fotorreceptores	Ginecológico, pulmón, melanoma
Anti-canales k+	Lambert- Eaton	Unión neuromuscular presináptica	Ca de pulmón de célula pequeña
Anti-Hu	Encefalomiелitis, neuropatía sensitiva, degeneración cerebelosa	Neuronas	Pulmón, próstata
Anti-amfifisina	Stiff-man syndrome	Terminales presinápticas	Seno, pulmón
Anti-MAI/2	Encefalitis límbica, degeneración cerebelosa	Neuronas	Pulmón, testículo
Anti-MAG	Neuropatía periférica	Nervio periférico	Macroglobulinemia de Waldenströms

Complicaciones de la quimioterapia

En los últimos años, con los nuevos avances en la terapia oncológica que incluye los clásicos agentes citotóxicos, terapia hormonal, biológica, anticuerpos monoclonales e inhibidores de transducción, se ha modificado la sobrevida de los pacientes con cáncer, pero se han observado también complicaciones a corto, mediano y largo plazo.

En cuanto a la neurotoxicidad, ésta depende directamente del mecanismo de acción, el tiempo de exposición, vía de administración de la terapia, lesión previa del sistema nervioso y, lo más importante, el paso de la barrera hematoencefálica (23).

Las manifestaciones clínicas son muy variadas e incluyen delirium, síndrome cerebeloso, demencia, convulsiones, cefalea, vasculopatías, síndrome extrapiramidal, pérdida de la visión, focalización, neuropatías craneales, mielopatía, meningitis aséptica y polineuropatías (24).

En el cáncer de seno, la quimioterapia con metotrexate, especialmente en administración intratecal, produce déficit cognoscitivo, cuadros de delirium y con mayor frecuencia leucoencefalopatía; los taxoides (paclitaxel y docetaxel) producen cuadros de polineuropatías sensitivomotoras; se han descrito neuropatías craneales, especialmente neuropatía óptica con los agentes hormonales como el tamoxifen (25).

En cuanto a las neoplasias de origen ginecológico, especialmente cáncer de cérvix y ovario, la quimioterapia con ifosfamida es altamente neurotóxica y produce cuadros de encefalopatía severa. La terapia con cisplatino puede producir cuadros de polineuropatías de predominio sensitivo y el paclitaxel puede causar polineuropatías de predominio motor (26).

Complicaciones de la radioterapia

Dependen directamente del área irradiada, de la dosis, que regularmente se asocia a dosis mayores de 1000 neuret (dosis* n. de fracciones* tiempo) y el tiempo de exposición. Pueden ser agudas (días a cuatro semanas) como la encefalopatía aguda; tempranas (uno a seis meses) como el déficit cognoscitivo transitorio, romboencefalitis y el síndrome de somnolencia extrema; y tardías (seis meses en adelante), que son las más frecuentes, como la radionecrosis cerebral, la leucoencefalopatía con déficit cognoscitivo mínimo hasta la demencia franca, tumores inducidos por radioterapia, mielopatía, neuropatías craneales, plexitis y disfunción del eje hipotálamo-hipofisario.

Su fisiopatología aún no es muy clara, pero se sabe que causa disfunción de la barrera hematoencefálica, afectación de las células neuronales y de la glia, especialmente oligodendrocitos y zonas extensas de desmielinización que pueden ser reversibles o irreversibles, teniendo en cuenta los factores anteriormente mencionados (27).

En el caso de neoplasias de origen ginecológico, es importante tener en cuenta la plexitis lumbosacra y en el caso de cáncer de seno la plexopatía braquial, el síndrome de la cabeza caída, pseudotabes y mielopatía necrotizante.

Referencias

1. FRANCIS ALI-OSMAN. Brain tumors. Humana Press. 2005
2. RADHAKRESHNAN K, BOHMEN NI, KURLAND LT. Brain tumors. In: Morantz RA, Walsh JM, (eds.) Epidemiology of brain tumors. New York: Marcel Dekker, 1994;1-8
3. FISHER JL, SCHWARTZBAUM JA, WRENSCH M, WIEMELS JL. Epidemiology of Brain Tumors. *Neural Clin* 2007;25(4):867-890.
4. WIGERTZ A, LÖNN S, HALL P, AUVINEN A, CHRISTENSEN HC, JOHANSEN C, ET AL. Reproductive factors and risk of menin-

- glioma and glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(10):2663-2670.
5. LOUIS DN, OHGAKI H, WIESTLER OD, CAVENEE WK, BURGER PC, ET AL. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114(2):97-109.
 6. BRAT DJ, SCHEITHAUER BW, FULLER GN, TIHAN T. Newly Codified glial neoplasm of the 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system: angiocentric glioma, pilomixoid astrocytoma and pituicytoma. *Brain Pathol* 2007;17(3):319-324.
 7. PETER W. Kaplan. Neurologic disease in women. Baltimore, Maryland. Demos Medical Publishing, 2006.
 8. WEN PY, KESARI S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 2008;359(5):492-507.
 9. YOUNG GS. Advanced MRI of adult brain tumors. *Neural Clin* 2007;25:947-973.
 10. CAVALIERE R, WEN PY, SCHIFF D. Novel therapies for malignant gliomas. *Neural Clin* 2007;25:1141-1171.
 11. JAGANNATHAN J, KANTER AS, SHEEHAN JP, JANE JA JR, LAWS ER JR. Benign brain tumors: sellar/parasellar tumors. *Neural Clin* 2007;25(4):1231-1249.
 12. KORHONEN K, SALMINEN T, RAITANEN J, AUVINEN A, ISOLA J, HAAPASALO H. Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *J Neurooncol* 2006;80(1):1-7.
 13. ASTHAGIRI AR, HELM GA, SHEEHAN JP. Current concepts in management of meningiomas and schwannomas. *Neural Clin* 2007;25(4):1209-1230.
 14. REIFENBERGER G, BLÜMCKE I, PIETSCH T, PAULUS W. Pathology and classification of tumors of the nervous system. In: Tonn JC, Westphal M, Rutka JT, Sae G, editors. *Neuro-Oncology of CNS-Tumors*. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2006:3-72.
 15. NGUYEN TD, DEANGELIS LM. Brain Metastases. *Neural Clin* 2007;25(4):1173-1192.
 16. NAGAR YS, SHAH N, RAWAT S, KATARIA T. Intracranial metastases from adenocarcinoma of cervix: a case report. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(3):561-563.
 17. RAIZER JJ, ABREY LE (EDS.). *Brain metastases*. Norwell: Springer, 2007.
 18. ROGERS LR. Cerebrovascular complications in cancer patients. *Neural Clin* 2003;21(1):167-192.
 19. BATALLER L DALMAU J. Paraneoplastic neurologic syndromes. *Neural Clin* 2003;21(1):221-247.
 20. TOOTHAKER TB, RUBIN M. Paraneoplastic neurological syndromes: a review. *Neurologist* 2009;15(1):21-33.
 21. SCHULZ U, RANDALLS B, COUNSELL C. Anti-Hu syndrome: a rare presentation and a very difficult decision. *Pract Neural* 2007;7:336-341.
 22. TÖZÖN E, DALMAU J. Limbic Encephalitis and Variants: Classification, Diagnosis and Treatment. *Neurologist* 2007;13: 261-271.
 23. PLOTKIN SR, WEN PY. *Cancer Neurology in Clinical Practice*. Totowa, NJ: Humana Press; 2003. 24. Schiff D, Wen P, eds. Neurologic complications of cancer therapy. *Neural Clin* 2003;21(1):279-318.
 25. LASSMAN AB, ABREY LE, SHAH GD, PANAGEAS KS, BEGEMANN M, MALKIN MG, ET AL. Systemic high-dose intravenous methotrexate for central nervous system metastases. *J Neurooncol* 2006;78(3):255-260.
 26. VAN DEN BENT MJ. The role of chemotherapy in brain metastases. *Eur J Cancer* 2003;39(15):2114-2120.
 27. CROSS NE, GLANTZ MJ. Neurologic complications of radiation therapy. *Neural Clin* 2003;21 (1):249-277.

