



Instituto Nacional
de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer

Revista Colombiana de Cancerología

www.elsevier.es/cancerologia



ORIGINAL

Supervivencia en pacientes con metástasis cerebrales tratados con radioterapia holocraneal



Jorge Ávila

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador

Recibido el 7 de diciembre de 2017; aceptado el 9 de julio de 2018

Disponible en Internet el 14 de agosto de 2018

PALABRAS CLAVE

Cáncer;
Metástasis
cerebrales;
Radioterapia;
Supervivencia

Resumen

Objetivo: Describir la supervivencia global en los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radioterapia holocraneal en el período 2015-2016 en el Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil.

Métodos: Esta investigación siguió un modelo observacional descriptivo longitudinal. La muestra fue de 48 pacientes; se utilizó la curva de Kaplan-Meier y se corroboró los resultados con tests no paramétricos.

Resultados: La mediana global de supervivencia fue 5,8 meses, y los factores que indicaban un mayor tiempo de supervivencia fueron: edad menor de 65 años, índice Karnofsky mayor o igual a 70, tumor primario controlado, metástasis provenientes de mama, clase 1 del análisis de particionamiento recursivo (RPA) y calificación 3,5- 4 en el *graded prognostic assessment* (GPA). Así mismo, se describió la mediana de supervivencia dependiendo del tumor primario; la mayor fue de 10,3 meses y la menor de 0,5 meses en aquellas provenientes de mama y cérvix respectivamente.

Conclusión: La mediana de supervivencia de los pacientes de este estudio según la escala RPA fue mayor que la expuesta en la literatura para todos los pacientes. La mediana de supervivencia según la calificación GPA fue menor en los pacientes con calificación 0-1, y mayor en el resto.

© 2018 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cancer;
Brain metastases;
Radiotherapy;
Survival

Survival in patients with brain metastases treated with whole-brain radiotherapy

Abstract

Objective: To describe the overall survival in patients with cerebral metastases treated with holocraneal radiotherapy in the period 2015-2016 in the *Dr. Teodoro Maldonado Carbo* hospital in the city of Guayaquil.

Correo electrónico: jorgeavila@uees.edu.ec

<https://doi.org/10.1016/j.rccan.2018.07.002>

0123-9015/© 2018 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Methods: An observational longitudinal study was conducted on a sample of 48 patients. The Kaplan-Meier curve was used and the results were corroborated with non-parametric tests.

Results: The overall median survival was 5.8 months, and the factors that indicated a longer survival time were: age less than 65 years, Karnofsky index greater or equal to 70, primary tumour control, metastases from the breast, class 1 of the recursive partitioning analysis (RPA), and a score of 3.5-4 in the graded prognostic assessment (GPA). The median survival of the primary tumour is also described, with the highest being 10.3 months and the lowest 0.5 months in those of the breast and cervix, respectively.

Conclusion: The median survival of patients in this study, according to the RPA scale, was higher than that reported in the literature for all patients. The median survival, according to the GPA score, was lower in patients with a 0-1 score, and higher in the remainder.

© 2018 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las metástasis cerebrales (MC) son unas de las complicaciones neurológicas más comunes y de peor pronóstico en el paciente oncológico, por lo que representan una causa importante tanto de morbilidad como mortalidad en estos pacientes. La incidencia de las metástasis cerebrales ha aumentado en los últimos treinta años como consecuencia del incremento de supervivencia en los diferentes tipos de neoplasias y el desarrollo de las técnicas imagenológicas diagnósticas que permiten la detección temprana de las mismas. Diferentes estudios han demostrado que entre el 20-40% de los pacientes con cáncer tiene alta probabilidad de desarrollar metástasis en el cerebro, siendo sintomáticos entre el 60-75%¹.

Debido a su agresividad, las metástasis cerebrales deben ser tratadas en todos los casos que se presenten. El tratamiento más utilizado es la radioterapia holocraneal, que mejora la sintomatología, reduce el tamaño del tumor y aumenta el tiempo de supervivencia de los pacientes².

En los adultos los tumores primarios que de forma más frecuente causan metástasis en el cerebro se localizan en: pulmón (50%), mama (15-25%), melanoma (5-20%), colon y riñón³. Sin embargo, cualquier tumor maligno tiene la capacidad de diseminarse al cerebro y aproximadamente de todos los pacientes con esta complicación solamente el 15% de ellos presentan tumores primarios de origen desconocido⁴.

El tratamiento de las MC tiene dos ejes: el primero es el control de la sintomatología con el uso de corticoesteroides, fármacos antiepilépticos y tratamiento anticoagulante; y el segundo es la terapia dirigida al tumor con quimioterapia, agentes biológicos, radioterapia y cirugía. Dentro de la radioterapia se encuentran dos técnicas: la radioterapia holocraneal y la radiocirugía estereotáctica⁵.

La dosis recomendada y más utilizada para la radioterapia holocraneal es de 30 Gy repartida en 10 días, durante dos semanas con una dosis diaria de 3 Gy⁶. Aunque hay otros esquemas, se considera que la exposición a radiación de más de 30 Gy puede causar toxicidad aguda

y subaguda, afectar la capacidad neurológica y cognitiva de los pacientes y empeorar el edema cerebral propio del proceso inflamatorio.

Anteriormente, el pronóstico para los pacientes con MC era tan pobre que poco se podía determinar individualmente de cada caso y mucho menos evaluar los resultados de un tratamiento óptico. Los primeros datos aparecieron al final de la década de 1970, pero fueron publicados hasta 1997 cuando la *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) creó un análisis de particionamiento recursivo (RPA) en el que los pacientes se dividieron en tres subgrupos basados en las características clínicas y biológicas que presentaban. Mediante estas características se pudo predecir la supervivencia de los pacientes en 7,1 meses, 4,2 meses y 2,3 meses dependiendo de la clase a la que pertenezcan (1,2 y 3 respectivamente) para así posteriormente dirigir una terapéutica óptima y brindar opciones específicas para los pacientes⁷.

Los factores predictivos favorables obtenidos por el RPA de la RTOG fueron definidos como: edad < 65 años, índice Karnofsky ≥ 70 , control del tumor primario y la ausencia de metástasis extracraneales⁸.

Años después esta misma organización creó otro índice llamado *Graded Prognostic Assessment* (GPA) basado en características más objetivas y otorgando una calificación (del 0 al 2) a cada una de ellas. Además, se incluyó como variable el número de metástasis cerebrales. Los resultados obtenidos fueron superiores a los del RPA y se dividió a los pacientes en cuatro grupos dependiendo de la puntuación total⁹. Los factores predictivos favorables identificados por el GPA de la RTOG fueron definidos como: edad < 65 años, índice Karnofsky ≥ 70 , presencia de lesión metastásica única y la ausencia de metástasis extracraneales. Mediante estas características se pudo predecir la supervivencia de los pacientes en 2,6 meses, 3,8 meses, 6,9 meses, y 11 meses dependiendo de la clase a la que pertenezcan (1, 2, 3 y 4 respectivamente)¹⁰.

La presente investigación tiene como propósito describir el tiempo de supervivencia de los pacientes diagnosticados con metástasis cerebrales y que fueron tratados con

radioterapia holocraneal. También busca clasificar (mediante características clínicas y biológicas) a los pacientes dentro de diferentes grupos establecidos por índices pronósticos ya existentes. Posteriormente, se comparará los resultados obtenidos con los resultados de aquellas escalas y se determinará si son parecidos o no a la población de este estudio.

Materiales y métodos

El presente trabajo sigue un modelo de investigación observacional descriptivo longitudinal de supervivencia. Fue realizado en el Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil e incluye a todos los pacientes con metástasis cerebrales que recibieron radioterapia holocraneal en este centro desde enero de 2015 a diciembre de 2016.

El universo de pacientes elegibles se seleccionó a partir de la revisión manual de los archivos del servicio de radioterapia. Los criterios de inclusión fueron: edad ≥ 18 años, tener diagnóstico de metástasis cerebrales (ya sea imagenológico o histológico), y haber recibido el esquema de 30 Gy repartidos en 3 Gy diarios durante 10 días para el tratamiento de metástasis cerebrales. Se incluyeron 48 pacientes que cumplían con estas características y se excluyó: pacientes con tratamiento radioterápico incompleto, pacientes con tratamiento profiláctico con radioterapia holocraneal y pacientes con un esquema diferente al indicado anteriormente. Todos los pacientes intervenidos recibieron dosis de 4 mg/día de dexametasona durante el tratamiento radioterápico.

Se identificó y revisó la historia clínica con el fin de obtener: información demográfica (sexo, edad); datos clínicos (neoplasia primaria, métodos diagnósticos, índice Karnofsky, presencia de metástasis únicas o múltiples); la presencia o la ausencia de metástasis extracraneales (se consideró como metástasis extracraneal a todo tipo de metástasis que, además de presentarse en el cráneo, afecte a otros órganos); tratamiento (fecha de inicio y finalización del tratamiento con radioterapia), y seguimiento (fecha de último control vivo en el hospital y fecha de muerte establecida). El tiempo de seguimiento fue de 32 meses (enero 2015-agosto 2017); la mediana de seguimiento para los pacientes vivos fue de 12,3 meses, mientras que para los fallecidos fue de 3,15 meses.

La base de datos fue creada en SPSS versión 22.0 para Windows, y se utilizó el mismo programa para realizar el análisis de supervivencia. Luego se realizó una curva de Kaplan-Meier para la interpretación de la supervivencia de los pacientes posterior al tratamiento con radioterapia y se utilizó el test de Log Rank para la comparación de las curvas, puesto que en este se estudian las variables independientes que afectaron la curva de mortalidad con su correspondiente intervalo de confianza del 95%.

Finalmente, se comparó los resultados obtenidos con dos escalas pronósticas de tiempo de supervivencia en pacientes con metástasis cerebral. La primera fue la *Recursive Partitioning Analysis* (RPA) de la RTOG creada en 1997 y la segunda la *Graded Prognostic Assessment* (GPA) creada por la RTOG en el protocolo 9508.

Resultados

De los 48 pacientes estudiados, la media de edad fue de 56,9, con un rango de 21 años en el paciente más joven, y 81 en el paciente de mayor edad. Los pacientes también fueron clasificados según su edad en 2 grupos: menores de 65 años, y mayores o iguales de 65 años, perteneciendo 30 (62,5%) al primer grupo, y 18 (27,5%) al segundo. De estos pacientes, 16 (33,3%) fueron de sexo masculino y 32 (66,7%) de sexo femenino (la población femenina fue el doble que la masculina en este estudio). Estos datos se relacionan directamente al tipo de tumor primario causante de las metástasis cerebrales, ya que 17 (35,4%) eran provenientes de mama, 10 (20,8%) de pulmón, 4 (8,3%) de cérvix, 4 (8,3%) de colon, 4 (8,3%) de origen desconocido, y 9 (18,8%) de otro órgano. Las metástasis cerebrales únicas fueron más comunes (30 pacientes que representan el 37,5%) que las múltiples (18 pacientes que representan el 37,5%). Asimismo, la presencia de metástasis extracraneales fue presente en 25 pacientes (52,1%), mientras que 23 pacientes (48,9%) no presentaron este tipo de lesión. El número de pacientes con tumor primario controlado fue de 25 (52,1%), mientras que los que presentaban tumores no controlados fue 23 (48,9%). Los pacientes en general presentaron un buen índice Karnofsky a pesar de su condición oncológica. En cuanto a la clasificación RPA, el grupo con mayor número de pacientes fue la clase II, y respecto a la calificación GPA, los pacientes mayormente presentaron una calificación de 1,5-2,5 (tabla 1).

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes con metástasis cerebrales, tratados en el Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo con radioterapia holocraneal, 2015-2016

Variable	Niveles	n	%
Sexo	Masculino	16	33,3
	Femenino	32	66,7
Edad	Menor de 65 años	30	62,5
	Mayor o igual a 65 años	18	37,5
Tipo de lesión	Única	30	62,5
	Múltiple	18	37,5
Índice Karnofsky	Menor de 70	15	31,3
	Mayor o igual a 70	33	68,8
Metástasis extracraneales	Sí	25	52,1
	No	23	47,9
Clase RPA	I	14	29,2
	II	19	39,6
	III	15	31,3
Calificación GPA	0-1	10	20,8
	1,5-2,5	29	60,4
	3	3	6,3
	3,5-4	6	12,5
Tumor primario	Mama	17	35,4
	Pulmón	10	20,8
	Colon	4	8,3
	Cérvix	4	8,3
	Origen desconocido	4	8,3
	Otro	9	18,8
Estado del tumor	Controlado	25	52,1
	No controlado	23	47,9

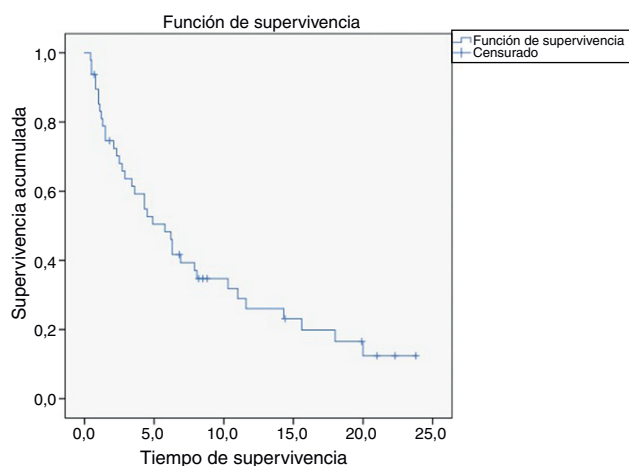


Figura 1 Curva de Kaplan-Meier indicando tiempo de supervivencia de pacientes tratados con radioterapia holocraneal.

Durante el tiempo en que se realizó esta investigación, 37 pacientes fallecieron; el resto fue considerado como censurado debido a que el evento esperado no ocurrió hasta la finalización del estudio. La mediana global de supervivencia de todos los pacientes fue de 5,8 meses (IC95% 3,6-8) (fig. 1). El análisis de Kaplan-Meier determinó que los factores que afectaban significativamente el tiempo de supervivencia fueron: edad, origen del tumor primario, control del tumor primario, KPS, clasificación RPA y calificación GPA (tabla 2).

Discusión

Las MC son los tumores primarios más comunes del sistema nervioso central, superando en frecuencia a los tumores primarios originados en cerebro, y se presentan en el 20-40% de pacientes oncológicos. La literatura estadounidense indica que los principales órganos de los cuales se originan las MC en orden de frecuencia son: pulmón, mama, melanoma, colon y riñón. Además un número importante es clasificado como proveniente de origen desconocido¹¹.

Sin embargo, el presente estudio ubicó como principal tumor causante de MC al cáncer de mama, y al mismo tiempo incluyó al cáncer de cuello uterino como órgano generador de MC con una mayor frecuencia que la reflejada en investigaciones norteamericanas. Estas características fueron presentadas también en Colombia por Ospino *et al.*, quienes investigaron 109 pacientes con MC y de estos, el principal tumor generador de metástasis fue en mama; al mismo tiempo, el cáncer de cervix se ubicó en cuarto lugar de frecuencia¹². Otro estudio presentado en Colombia por Luján indicó que el cáncer de mama es el principal causante de MC en ese país. Esto puede deberse a la diferencia de incidencia de estos tumores en países desarrollados y aquellos en vías de desarrollo¹³.

Los resultados obtenidos en este estudio indicaron que los pacientes participantes obtuvieron un tiempo de supervivencia mayor al que refiere la literatura. Para la escala RPA el promedio de tiempo de supervivencia fue 2,2 meses superior⁷, mientras que en la puntuación GPA fue 4,1 meses superior¹⁴.

Tabla 2 Medianas de supervivencia en meses según factores pronósticos de los pacientes con metástasis cerebrales tratados en el Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo con radioterapia holocraneal, 2015-2016

Variable	Niveles	Mediana de supervivencia	P
Sexo	Masculino	4,3	0,32
	Femenino	6,3	
Edad	Menor de 65 años	6,9	0,005
	Mayor o igual a 65 años	2,1	
Tipo de lesión	Única	6,2	0,106
	Múltiple	4,5	
Índice Karnofsky	Menor de 70	8	0,004
	Mayor o igual a 70	2,9	
Metástasis extracraneales	Sí	5,8	0,642
	No	6,3	
Clase RPA	I	11	0,007
	II	6,3	
	III	2,9	
Calificación GPA	0-1	2,3	0,008
	1,5-2,5	4,3	
	3	6	
	3,5-4	18	
Tumor primario	Mama	10,3	0,006
	Pulmón	2,3	
	Colon	1	
	Cérvix	0,5	
	Origen desconocido	6,2	
	Otro	5,8	
Estado del tumor	Controlado	11,6	0,001
	No controlado	2,7	

Esto se puede atribuir a las diferencias clínicas entre los pacientes de ambos estudios y los de esta investigación. La variable tumor primario obtuvo un valor p significativo (0,006), por lo tanto, se puede inferir que el órgano del cual se origina la metástasis influye directamente al tiempo de supervivencia, siendo mayor en aquellos pacientes con cáncer de mama y menor en cáncer de pulmón. En el estudio RPA (Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials) del RTOG publicado en 1997, se indicaba que el tumor primario más común era el de pulmón (61%), mientras que el de cáncer de mama era presentado por un número mucho menor de pacientes (12%)⁷. En el estudio del GPA (*Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial*) del RTOG publicado en el 2004, se indicaba que el tumor primario más común era el de pulmón también (63,7%), mientras que el de mama ocupaba el tercer lugar en cuanto a presentación (10,2%). En el presente estudio, el tumor primario más común fue el de mama (35,4%), mientras que el de pulmón ocupó el segundo lugar (20,8%).

La mediana de supervivencia de pacientes con metástasis cerebrales provenientes de mama fue 8 meses superior a aquellos originados en el pulmón, por lo que se puede inferir que este estudio, al incluir un número mayor de pacientes con características clínicas favorables, refleja un mayor tiempo de supervivencia global.

Los resultados pueden ser comparados a otros estudios basados únicamente en pacientes con cáncer de mama o pulmón. En cuanto al primer grupo, en 2007 Viani *et al.* describieron la supervivencia global de 174 pacientes con metástasis cerebrales provenientes de cáncer de mama y los clasificaron según la escala RPA, los resultados obtenidos fueron 2,4 meses superiores a los presentados en la bibliografía¹⁵. Asimismo, Nieder *et al.* en 2009 describieron la supervivencia global de 83 pacientes con metástasis cerebrales provenientes de cáncer de mama y los clasificaron según la escala RPA, los resultados obtenidos fueron 3,8 meses superiores a los presentados en la bibliografía¹⁶. En 2010 Niwinska *et al.* describieron la supervivencia global en 222 pacientes con metástasis cerebrales provenientes de mama y la clasificaron según la escala RPA, los resultados obtenidos fueron 5,1 meses superiores a los presentados en la bibliografía¹⁷. En 2012 Kalakota *et al.* describieron la supervivencia global en 205 pacientes con metástasis cerebrales provenientes de mama y la clasificaron según la calificación GPA, los resultados obtenidos fueron 6,5 meses superiores a los presentados en la bibliografía¹⁸. Otro ejemplo fue presentado en 2012 por Sperduto *et al.* cuando describieron la supervivencia global en 400 pacientes con metástasis cerebrales provenientes de mama y la clasificaron según la calificación GPA, los resultados obtenidos fueron 6,8 meses superiores a los presentados en la bibliografía¹⁹. Del mismo modo en 2016 Laakmann *et al.* describieron la supervivencia global en 139 pacientes con metástasis cerebrales provenientes de mama y los clasificaron según la calificación GPA, los resultados obtenidos fueron 17,4 meses superiores a los presentados en la bibliografía²⁰.

En cuanto a las metástasis provenientes de cáncer de pulmón, varios estudios basados en poblaciones únicamente con este tipo de tumor primario reflejaron un tiempo de supervivencia menor al expresado en la bibliografía. Entre ellos están los resultados de Kepka *et al.* quienes en 2005 describieron la supervivencia global en 322 pacientes con metástasis cerebrales provenientes de pulmón y los clasificaron según la escala RPA, los resultados obtenidos fueron 0,6 meses inferiores a los presentados en la bibliografía²¹. De igual manera, Tibdewal *et al.* en 2016 describieron la supervivencia global en 221 pacientes con metástasis cerebrales provenientes de pulmón y los clasificaron según la calificación GPA, los resultados obtenidos fueron 0,6 meses inferiores a los presentados en la bibliografía²².

Si bien múltiples estudios indican que características como el número de metástasis y la presencia de metástasis extracraneales afectan al tiempo de supervivencia, los resultados de esta investigación no fueron significativos para esa afirmación. Sin embargo, Damiens *et al.* en 2012 publicaron resultados que coinciden con que el número de metástasis no afecta la supervivencia²³. Del mismo modo Lippitz *et al.* en 2014 indicaron que el número de metástasis no era significativo para el tiempo de supervivencia en los pacientes con MC²⁴. En cuanto a las metástasis extracraneales, Andrade *et al.* presentaron resultados que demostraban

que la presencia de metástasis extracraneales no afectaba significativamente la supervivencia de los pacientes²⁵.

En conclusión, la mediana global de supervivencia en los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radioterapia holocraneal en el período 2015-2016 en el Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo fue de 5,8 meses; mientras que la media fue de 8,4 meses.

Las características clínicas asociadas a un mayor tiempo de supervivencia fueron la edad menor de 65 años, el índice Karnofsky mayor o igual de 70, las metástasis cerebrales provenientes de cáncer de mama, la clase RPA I, y la calificación GPA 3,5-4.

De acuerdo con el índice pronóstico RPA, la mediana de supervivencia fue mayor en los pacientes del grupo I, mientras que con la calificación GPA la mediana de supervivencia fue mayor en los pacientes con puntuaciones de 3,5-4; aquellos que tenían una puntuación de 0-1 tuvieron el menor tiempo de supervivencia.

La mediana de supervivencia de los pacientes de este estudio según la escala RPA fue mayor que la expuesta en la literatura para todos los pacientes. La mediana de supervivencia según la calificación GPA fue menor en los pacientes con calificación 0-1, y mayor en el resto.

En relación con el tumor primario, el mayor tiempo de supervivencia fue presentado en aquellos provenientes de mama y el menor en aquellos procedentes de cérvix.

Fuente de financiación

La presente investigación no recibió ningún tipo de financiamiento.

Conflicto de interés

No existe conflicto de interés.

Agradecimientos

Agradezco al Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil, a la Dra. Isis Solís y al Dr. Dennis Layana.

Bibliografía

- Soffiatti R, Cornu P, Delattre J, Grant R. Brain Metastases. In: Gilhas N. European Handbook of Neurological Management. Paris: Blackwell Publishing; 2011. p. 437-45.
- McTyre E, Scott J, Chinnaiyan P. Whole brain radiotherapy for brain metastasis. *Surg Neurol Int.* 2013;4:236-44.
- Campos S, Davey P, Hird A, Pressnail B, Bilbao J, Aviv RI. Brain metastases from an unknown primary, or primary brain tumor? A diagnostic dilemma. *Curr Oncol.* 2009;16:62-6.
- Matos J. Importancia de la detección de metástasis cerebrales en carcinomas de estadios avanzados. *Rev Invest Med Sur Mex.* 2012;19:222-7.
- Lin X. Treatment of Brain Metastases. *J Clin Oncol.* 2015;33:3475-84.
- Ahluwalia M, Vogelbaum M, Chao S, Mehta M. Brain metastasis and treatment. *F1000 Prime Rep.* 2014;6:114.
- Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:745-51.

8. Biswas G, Bhagwat R, Khurana R, Menon H, Prasad N, Parikh PM. Brain metastasis-Evidence based management. *J Cancer Res Ther.* 2006;2:5–13.
9. Andrews D, Scott C, Sperduto P, Flanders A, Gaspar L, Shell M, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet.* 2004;363:1665–72.
10. Sperduto P, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2011;30:419–25.
11. Tsao M, Xu W, Wong R, Lloyd N, Laperriere N, Sahgal A, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD003869.
12. Ospino R, Cendales R, Triana J. Supervivencia en pacientes con metástasis cerebrales tratados con radioterapia holoencefálica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Colomb Cancerol.* 2010;14:29–36.
13. Luján M. Enfoque diagnóstico y manejo básico de las metástasis cerebrales. *Rev Colomb Cancerol.* 2005;10:61–6.
14. Sperduto P, Berkey B, Gaspar L, 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;70:510–4.
15. Viani G, Castilho M, Salvajoli J, Pellizzon A, Novaes P, Guimaraes F, et al. Whole brain radiotherapy for brain metastases from breast cancer: estimation of survival using two stratification system. *BMC Cancer.* 2007;7:53.
16. Nieder C, Marienhagen K, Astner S, Molls M. Prognostic scores in brain metastases from breast cancer. *BMC Cancer.* 2009;9:105.
17. Niwinska A, Murawska M, Pogoda K. Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT). *Ann Oncol.* 2010;21:942–8.
18. Kalakota K, Helenowski I, Schumacher A, Marymont MH, Gradishar W, Chandler J, et al. Validation of the Breast Cancer-specific Graded Prognostic Assessment (GPA) for Patients With Breast Cancer With Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:117–8.
19. Sperduto P, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *Intl J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:2111–7.
20. Laakmann E, Riecke K, Goy Y, Kersten J, Krüll A, Müller V, et al. Comparison of nine prognostic scores in patients with brain metastases of breast cancer receiving radiotherapy of the brain. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142:325–32.
21. Kepka L, Cieslak E, Bujko K, Fijuth J, Wierzchowski M. Results of the whole-brain radiotherapy for patients with brain metastases from lung cancer: the RTOG RPA intra-classes analysis. *Acta Oncol.* 2005;44:389–98.
22. Tibdewal A, Pathak R, Laskar S, Agarwal J. Prognostic factors and survival outcomes of lung cancer patients with brain metastasis: experience of a tertiary cancer centre. *J Brain Tumors Neurooncol.* 2016;1:106.
23. Damiens K, Ayoub J, Lemieux B, Aubin F, Saliba W, Campeau M, et al. Clinical features and course of brain metastases in colorectal cancer: an experience from a single institution. *Curr Oncol.* 2012;19:254–8.
24. Lippitz B, Linquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beaney R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer Treat Rev.* 2014;40:48–59.
25. Andrade F, Aguiar P, Fontes RB, Nakagawa E, Teixeira JA, Miura F, et al. Clinical presentation, treatment and outcome of patients with cerebral metastases: the University of São Paulo series. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62(3B):808–14.