

# Supervivencia en pacientes con metástasis cerebrales tratados con radioterapia holoencefálica en el Instituto Nacional de Cancerología

## Survival in Patients with Brain Metastases Treated with Whole Brain Radiotherapy at the Instituto Nacional de Cancerología

Rosalba Ospino<sup>1</sup>, Ricardo Cendales<sup>1</sup>, Jaime Triana<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Radioterapia, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

### Resumen

**Objetivo:** Describir la supervivencia global de pacientes con metástasis cerebrales tratados con radioterapia holoencefálica en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) en el periodo 2004-2006. **Métodos:** Se incluyeron todos los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radioterapia holoencefálica en el periodo descrito. Se emplearon frecuencias y medidas de tendencia central y dispersión para resumir las variables categóricas y numéricas, respectivamente. El análisis de supervivencia se realizó con el método de Kaplan-Meier. **Resultados:** Se trataron 109 pacientes en el período descrito. Se logró actualizar el estado vital de 85 pacientes (80%). La mediana de seguimiento fue de 2,76 meses. Se documentaron 78 muertes; la mediana de supervivencia fue de 5,2 meses y la probabilidad acumulada de supervivencia global a un año fue de 25,5%. El análisis de Kaplan-Meier demostró que el índice de Karnofsky, la presencia de metástasis extracraneales, el tipo de lesión y la clasificación según el análisis recursivo fragmentario son factores pronósticos significativos. La mediana de supervivencia global para la clase I fue de 7,2 meses; para la clase II, 6,9 meses, y para la clase III, 1,8 meses. **Conclusión:** Los resultados de supervivencia global en el INC son similares a los reportados en la literatura internacional en las clases I y III, mientras que fueron superiores en la clase II.

**Palabras clave (DeCS):** análisis de supervivencia, metástasis de la neoplasia, sistema nervioso central, radioterapia, estudios de seguimiento, Colombia.

### Abstract

**Objective:** To describe the overall survival among patients with brain metastases treated with whole brain radiation therapy at the Instituto Nacional de Cancerología (INC) during 2004-2006. **Methods:** A survival study was conducted. All patients with brain metastases treated with whole brain radiotherapy were included. Frequencies, central tendency, and dispersion measures were used to describe discrete and continuous variables. Survival analysis was performed by the Kaplan-Meier method. **Results:** 109 patients were included and the vital status was updated in 85 patients (80%). The median follow-up time was 2.76 months. 78 deaths were observed; the median survival time was 5.2 months and the cumulated one-year overall survival 25.5%. Karnofsky index, extra-cranial metastases, type of lesion, and

#### Correspondencia

Rosalba Ospino, Grupo de Radioterapia, Instituto Nacional de Cancerología, Av. 1ª No. 9-85, Bogotá, Colombia.

Teléfono: (571) 334 1997.

Correos electrónicos: rospino@cancer.gov.co; rosalba\_ospino@hotmail.com.

Fecha de recepción: 30 de julio del 2009. Fecha de aprobación: 22 de septiembre del 2009.

recursive partitioning analysis (RPA) were significant prognostic factors. The overall median survival for recursive partitioning analysis class I was 7.2 months; class II 6.9 months; class III 1.8 months. **Conclusion:** Overall survival INC are similar than previous international series for RPA class I and III, while it was better in RPA class II.

**Keywords (MeSH):** Survival analysis, neoplasm metastasis, central nervous system, radiotherapy, follow-up studies, Colombia.

## Introducción

Las metástasis cerebrales son los tumores intracra-neales más comunes en los adultos. Se presentan en, aproximadamente, un 25% de los pacientes con cáncer (1). Se cree que su incidencia está en ascenso, por diferentes razones, como el aumento de la esperanza de vida de la población, mejores tratamientos sistémicos y el advenimiento de medios imaginológicos, como la resonancia nuclear magnética, capaces de detectar metástasis más pequeñas en pacientes asintomáticos (2).

Entre un 60% y un 80% de todas las metástasis cerebrales del adulto son causadas en orden descendente por cáncer de pulmón, mama, melanoma, colon o riñón (1). En la población pediátrica, en general, el riesgo de metástasis cerebrales es menor; las leucemias son la causa más frecuente de metástasis cerebrales en niños, mientras que entre las neoplasias sólidas las más frecuentes son los sarcomas y los tumores de células germinales (3).

El síntoma más frecuente de la enfermedad es la cefalea, que ocurre en cerca del 40%-50% de los pacientes, seguida de un déficit neurológico focal, hasta en un 40%, y convulsiones, en un 15%-25%. Hasta un 65% de los pacientes tienen alteraciones en la función cognitiva (4).

El mejor examen diagnóstico empleado para la detección de metástasis cerebrales es la resonancia magnética nuclear con contraste, que junto con una historia clínica logran hacer un diagnóstico definitivo. El diagnóstico de metástasis cerebrales es claro en pacientes con un primario establecido no controlado, asociado con clínica e imágenes múltiples sugestivas de metástasis. Otra situación ocurre en pacientes con un primario controlado y

una lesión imaginológica compatible, pero única, en la que deben descartarse otros diagnósticos, como tumores primarios cerebrales benignos, tumores malignos, infartos o hemorragias.

El pronóstico de los pacientes con metástasis cerebrales es ominoso, con una supervivencia media sin tratamiento de, aproximadamente, un mes (5). Entre las alternativas terapéuticas se encuentra el manejo médico para pacientes que no pueden ser sometidos a cirugía o radioterapia; éste se enfoca en el cuidado sintomático, usando fármacos como anticonvulsivantes y esteroides; la media de supervivencia de estos pacientes es de, apenas, dos meses. En los casos de pacientes con metástasis cerebrales únicas resecables se debe considerar la cirugía como primera alternativa, acompañada de radioterapia holoencefálica adyuvante. La radioterapia adyuvante es efectiva en cuanto a la mejoría en el control local, ya que el riesgo de recaída en cualquier parte del sistema nervioso central (SNC) entre los pacientes que reciben radioterapia holoencefálica es del 18%, comparado con el 70% entre quienes no reciben radioterapia (6).

El tratamiento empleado más frecuentemente para pacientes con metástasis cerebrales múltiples es la radioterapia holoencefálica; su uso fue descrito por primera vez en 1954, por Chao, y su beneficio ha sido confirmado posteriormente en múltiples reportes. El uso apropiado de esta terapia puede obtener una rápida atenuación de los síntomas neurológicos, mejora la calidad de vida y cumple un papel primordial en pacientes con metástasis irresecables o que tengan alguna contraindicación para cirugía (7,8). Datos de estudios retrospectivos han demostrado que más de la mitad de los pacientes tratados con

radioterapia holoencefálica mueren por progresión de su enfermedad y no como resultado directo de sus metástasis cerebrales (5). La radiocirugía como refuerzo a la radioterapia holoencefálica demostró beneficios en el control local en pacientes con una a tres metástasis; también demostró beneficios en supervivencia global en pacientes con metástasis únicas (9).

Existen varios índices pronósticos desarrollados con el propósito de aproximarse a la esperanza de vida de los pacientes con metástasis cerebrales. Quizá el más conocido es el análisis de partición de recursos (RPA, por sus siglas en inglés *recursive partitioning analysis*), desarrollado por el Grupo de Radioterapia Oncológica (RTOG, por sus siglas en inglés Radiotherapy Oncology Group), el cual describe tres clases pronósticas basándose en la edad, el índice de Karnofsky y el estado de la enfermedad (10). Esta clasificación fue validada posteriormente y se consideró útil para la estratificación de pacientes en el contexto del desarrollo de ensayos clínicos (11).

El SIR (por sus siglas en inglés *score index for radiosurgery*) hace una suma de puntajes individuales de cinco factores pronósticos: la edad, el índice de Karnofsky, el estado de la enfermedad, el número de lesiones y el volumen de la lesión más grande (12). El BSBM (por sus siglas en inglés *basic score for brain metastases*) suma los puntajes individuales de tres factores pronósticos: el índice de Karnofsky, el estado del primario y la presencia de metástasis extracraneales (13). El GPA (por sus siglas en inglés *grade prognostic assessment*) es un nuevo índice que suma los puntajes individuales de cuatro factores pronósticos: la edad, el índice de Karnofsky, la presencia de metástasis extracraneales y el número de metástasis cerebrales. Se argumenta que el índice GPA tiene tanto valor pronóstico como el RPA, con la ventaja de que se basa en criterios que están sujetos a un menor grado de subjetividad (14).

Este artículo presenta los resultados de supervivencia global de los pacientes tratados con radioterapia holoencefálica en el Instituto Nacional de Cancerología, entre el 1° de enero del 2004 y el 31 de diciembre del 2006, haciendo uso de la clasificación RPA propuesta por el RTOG.

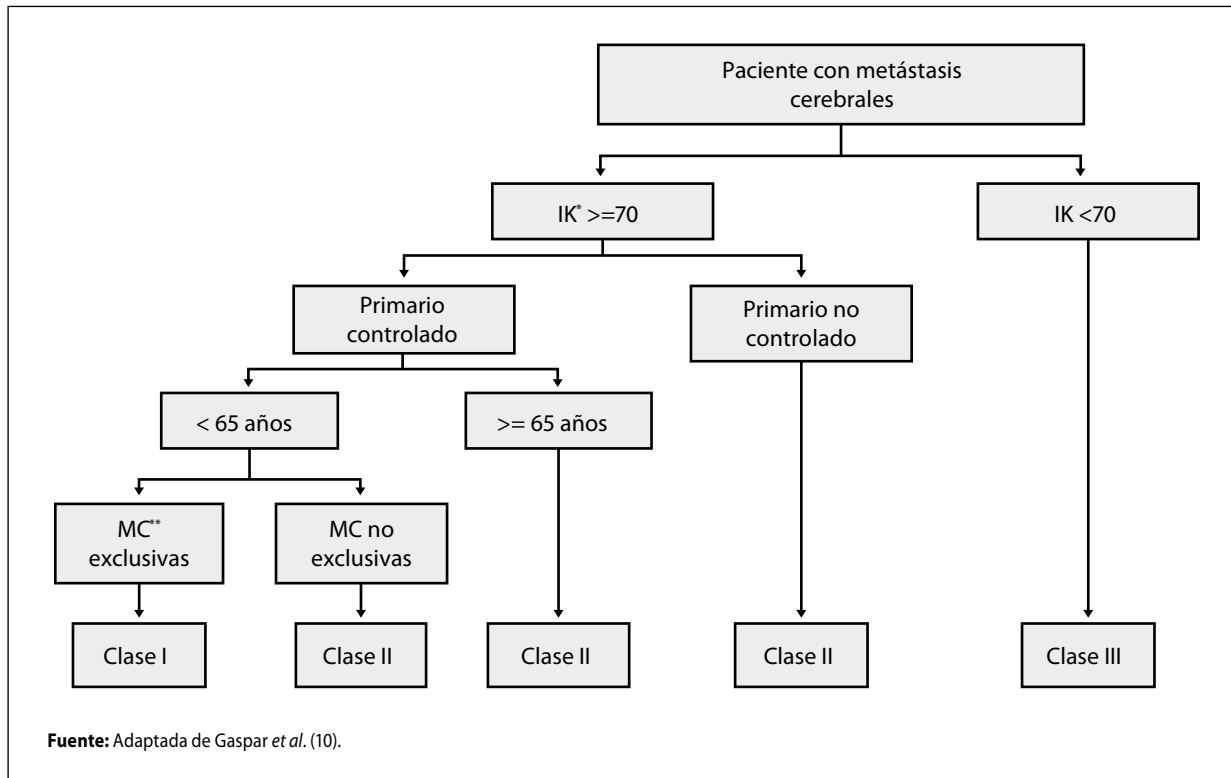
## Métodos

El universo de pacientes elegibles se identificó a partir de la revisión manual del archivo del servicio de radioterapia. Se incluyeron todos los pacientes que habían recibido radioterapia holoencefálica para el tratamiento de metástasis cerebrales, entre enero del 2004 y diciembre del 2006. Se identificó y revisó la historia clínica, con el fin de obtener información demográfica y de contacto (sexo, edad, teléfonos), clínica (neoplasia primaria, síntomas iniciales, examen neurológico inicial, método imaginológico empleado para el diagnóstico, índice de Karnofsky, presencia de metástasis craneales únicas o múltiples y presencia de metástasis extracraneales), de tratamiento (fecha de valoración por el servicio de radioterapia, fecha de inicio y terminación de tratamiento con radioterapia, uso de esteroides durante radioterapia, tipo de energía empleada, fraccionamiento y dosis recibida) y de seguimiento (fecha de último control vivo en el instituto y fecha de muerte establecida según el certificado de defunción o el contacto telefónico). La clasificación RPA empleada se presenta de manera esquemática en la Figura 1, junto con las medianas de supervivencia que fueron originalmente reportadas.

Se emplearon medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas; frecuencias simples y porcentajes, para las variables categóricas. La descripción de la mediana y la probabilidad acumulada de supervivencia se realizó por medio del método de Kaplan-Meier. La exploración de factores pronósticos se hizo comparando curvas de supervivencia, por medio de la prueba del rango logarítmico. Se usaron pruebas a dos colas y se consideraron estadísticamente significativas aquellas pruebas con un valor  $p$  inferior a 0,05.

## Resultados

Entre el 1° de enero del 2004 y el 31 de diciembre del 2006 se encontraron 119 registros de pacientes tratados por metástasis cerebrales en los diarios de tratamiento de radioterapia. Se excluyeron, en total, a 10 pacientes del análisis; 2 porque a pesar de haber sido programados no recibieron el tratamiento por causas desconocidas y 8 pacientes que recibieron radioterapia holoencefálica como parte del tratamiento de un tumor primario del sistema nervioso central no metastásico.



**Figura 1.** Esquema RPA empleado en la clasificación de los pacientes con metástasis cerebrales tratados en el INC con radioterapia holoencefálica, 2004-2006

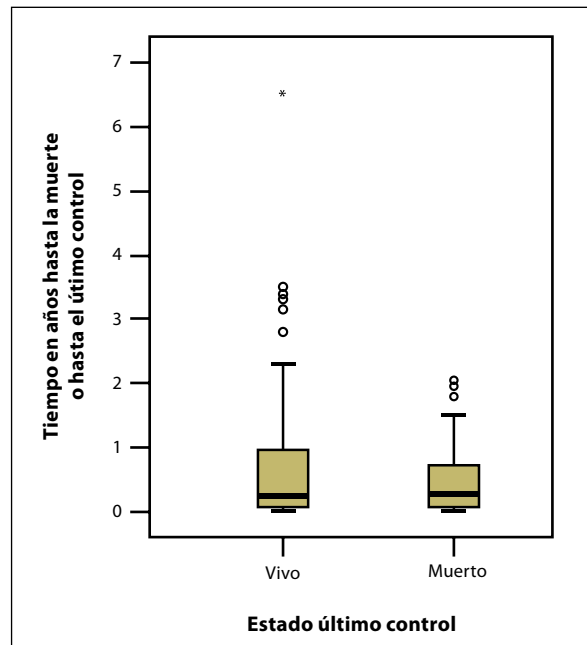
\*IK: Abreviatura para Índice de Karnofsky

\*\*MC: Abreviatura para Metástasis Cerebrales

Se logró actualizar a julio del 2007 el estado vital de 85 pacientes (80%); los 24 pacientes restantes se perdieron durante el seguimiento y no fue posible localizarlos por vía telefónica. La Figura 2 describe el tiempo de seguimiento o el tiempo hasta el evento para todos los pacientes del estudio. La mediana de seguimiento para el grupo de pacientes vivos fue de 2,76 meses; para el grupo de pacientes que murieron la mediana de tiempo hasta la muerte fue de 3,6 meses.

### Características clínicas

La media de edad fue de 52,3 años, con una desviación estándar de 15,8 años, un valor mínimo de 3 años y un valor máximo de 84 años. De los 109 pacientes estudiados, 82 fueron de sexo femenino (75,2%) y 27 (24,8%), masculinos, lo cual está relacionado con los primarios causantes de las metástasis, que correspondieron con mayor frecuencia a cáncer de mama, 38,5%, y pulmón, 17,4%, seguido por melanoma, 8,3%; cuello uterino, 4,6%, y primarios desconocidos, 3,7%.



**Figura 2.** Tiempo de seguimiento de pacientes con metástasis cerebrales tratados en el INC con radioterapia holoencefálica, 2004-2006

Las metástasis fueron más frecuentemente de tipo múltiple, en un 67% de los casos. Los pacientes tenían, en general, una buena escala funcional, con índices de Karnofsky iguales o superiores a 70. Un porcentaje importante de los pacientes tenían metástasis extracraneales y primarios no controlados. En términos de la clase establecida según el RTOG, la mayoría de los pacientes eran clase II (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes con metástasis cerebrales, tratados en el INC con radioterapia holoencefálica, 2004-2006

Variable	Niveles	n	%
Tipo de lesión	Única	36	33,0
	Múltiple	73	66,9
Índice de Karnofsky	Menos de 70	25	22,9
	70 o más	84	77,1
Metástasis extracraneales	Sí	67	61,5
	No	42	38,5
Primario controlado	Sí	53	48,6
	No	56	51,4
Edad	Menor de 65 años	84	77,1
	De 65 o más años	25	22,9
Clase RPA	I	17	15,6
	II	67	61,5
	IIIA	1	0,9
	IIIB	20	18,3
	IIIC	4	3,7

El síntoma más frecuente fue la cefalea, seguido de alteraciones de la fuerza muscular, vómito, alteraciones cognitivas y convulsiones; el diagnóstico se hizo a partir de tomografía computarizada exclusiva en la mayoría de los pacientes; la metástasis se confirmó por biopsia en la menor parte de los pacientes (Tabla 2).

### Características del tratamiento

Cerca de la mitad de los pacientes recibieron tratamiento con esteroides antes y durante la radioterapia; de acuerdo con los protocolos establecidos para tratamientos de tipo paliativo, la energía más frecuentemente empleada fueron los fotones de 1,25 MV, y el fraccionamiento más frecuentemente utilizado fue el de diez fracciones de 300 cGy.

**Tabla 2.** Características del diagnóstico de los pacientes con metástasis cerebrales tratados en el INC con radioterapia holoencefálica, 2004-2006

Variable	Niveles	n	%
Síntoma	Cefalea	57	52,8
	Alteraciones de la fuerza	47	43,5
	Emesis	24	22,2
	Alteraciones cognitivas	22	20,4
	Convulsiones	21	19,4
	Alteraciones de pares craneanos	19	17,6
	Vértigo	15	13,9
	Disartria	11	10,2
	Diplopía	9	8,3
	Alteraciones de la sensibilidad	8	7,4
	Síntomas cerebelosos	8	7,4
	Síncope	2	1,8
	Imaginología	TAC y RNM	20
TAC exclusiva		80	73,4
RNM exclusiva		9	8,3
Biopsia	Sí	25	22,9
	No	84	77,1

No todos los pacientes recibieron el esquema prescrito; los esquemas incompletos se debieron al deterioro clínico del paciente, lo cual impidió administrar el tratamiento. La media de duración del tratamiento fue de 10,3 días, con un mínimo de 1 día y un máximo de 50 días (Tabla 3).

**Tabla 3.** Características del tratamiento de los pacientes con metástasis cerebrales tratados en el INC con radioterapia holoencefálica, 2004-2006

Variable	Niveles	n	%
Esteroides previos al inicio de RT	Sí	53	48,6
	No	54	49,5
	Sin información	2	1,8
Esteroides durante la RT	Sí	55	50,5
	No	49	45,0
	Sin información	5	4,6
Energía	1,25 MV	78	71,6
	6 MV	31	28,4
Esquema completo	Sí	98	89,9
	No	11	10,1
Fraccionamiento	10/300	73	67,0
	5/400	34	31,2
	15/200	1	0,9
	20/200	1	0,9

Aunque en general se utilizaron esquemas de cinco fracciones en pacientes con clase RPA III y esquemas de diez fracciones en pacientes con clase RPA I y II, también se administraron esquemas de cinco fracciones en pacientes con clase RPA I y de diez fracciones en pacientes con clase RPA III (Tabla 4).

**Tabla 4.** Esquema de fraccionamiento prescrito, según clase RPA, de los pacientes con metástasis cerebrales tratados en el INC con radioterapia holoencefálica, 2004-2006

Esquema prescrito	Clase RPA					Total
	I	II	IIIA	IIIB	IIIC	
10/300	15	49		6	3	73
15/200		1				1
20/200		1				1
5/400	2	16	1	14	1	34
<b>Total</b>	17	67	1	20	4	109

### Análisis de supervivencia

Se documentaron 78 muertes; 31 pacientes estaban vivos al finalizar el seguimiento. La mediana de supervivencia fue de 5,2 meses y la probabilidad acumulada de supervivencia a un año fue de 25,5%. El análisis de Kaplan-Meyer demostró que el índice de Karnofsky, la presencia de metástasis extracraniales, el tipo de lesión y la clase RPA son factores pronósticos significativos en la supervivencia global de pacientes con metástasis cerebrales. Llama la atención que tener el primario controlado, la edad y el uso de esteroides no resultaron significativos para el pronóstico (Tabla 5 y Figura 3).

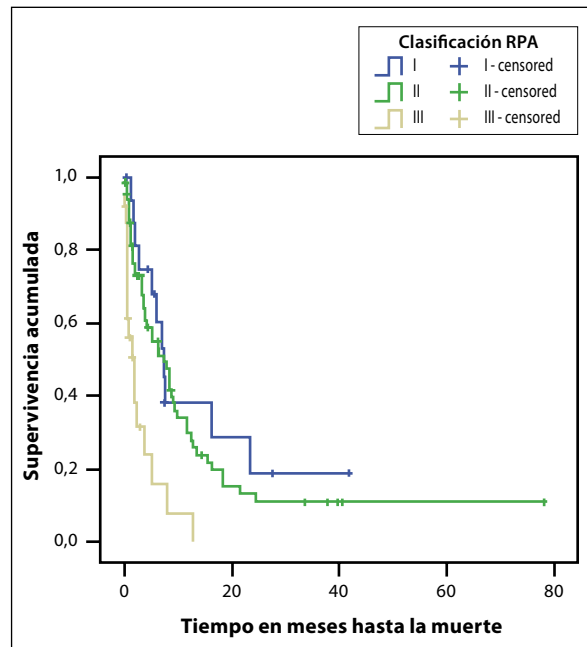
### Discusión

El Instituto Nacional de Cancerología cada año trata cerca de cuatro mil casos nuevos de cáncer diferentes a tumores de piel; sin embargo, el número de pacientes tratados con radioterapia holoencefálica por metástasis cerebrales durante estos tres años parece pequeño; una razón que podría explicar parcialmente dicho comportamiento puede estar relacionada con el hecho de que solamente se hayan identificado a los pacientes con metástasis cerebrales susceptibles de ser tratados con radioterapia.

**Tabla 5.** Medianas de supervivencia en meses según factores pronósticos de los pacientes con metástasis cerebrales tratados en el INC con radioterapia holoencefálica, 2004-2006

Factor	Niveles	n	Mediana de supervivencia (meses)	p*
Clase RPA	I	17	7,2	< 0,001
	II	67	6,9	
	III	25	1,8	
Primario controlado	Sí	53	6,3	0,352
	No	56	5,1	
IK	70 o más	84	7,2	< 0,001
	Menor de 70	25	1,8	
Metástasis extracraniales	Sí	67	3,7	0,04
	No	42	12,6	
Edad	Menor de 65 años	84	6,5	0,575
	De 65 o más años	25	3,3	
Tipo de lesión	Única	36	9,8	0,019
	Múltiple	73	4	
Esteroides antes o durante el tratamiento	Sí	60	4,2	0,349
	No	49	7,1	

\* Valor p de la prueba del rango logarítmico.



**Figura 3.** Función de supervivencia discriminada, según clasificación RPA, de los pacientes con metástasis cerebrales tratados en el INC con radioterapia holoencefálica, 2004-2006

Entre los adultos, los tumores primarios más frecuentes coinciden en su mayoría con los descritos en la literatura, aunque en este estudio el cáncer de mama resulta ser más relevante que el de pulmón y aparece el cáncer de cuello uterino como una localización causante de metástasis cerebrales; esto quizá se deba a las diferencias en las tasas de incidencia de estas localizaciones entre países desarrollados y en vía de desarrollo. Solamente se identificaron dos pacientes pediátricos tratados con radioterapia holoencefálica por metástasis cerebrales; ambos tenían un retinoblastoma como tumor primario, lo cual difiere de lo reportado en la literatura. Sin embargo, el número de pacientes pediátricos es muy pequeño y no permite llegar a conclusiones válidas.

La cefalea, el déficit neurológico focal y las convulsiones fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes, lo cual es consistente con lo reportado en la literatura. El reporte de alteraciones cognitivas es mucho menos frecuente que el de la literatura, quizá debido a que esta manifestación no se explora de manera consistente en la evaluación clínica del paciente con metástasis cerebrales.

En términos generales, los pacientes del Instituto se presentan en peores condiciones que los de países desarrollados, como lo indica la menor frecuencia de metástasis cerebrales únicas (33% frente a 41%); una mayor frecuencia de metástasis extracraneales (61% frente a 36%); mayor frecuencia de primarios no controlados (51% frente a 33%) y menor desempeño funcional (índices de Karnofsky  $\geq 70$  de 77% frente a 88%); la única característica que sugiere un mejor pronóstico entre el grupo de pacientes del Instituto fue la edad, ya que en general los pacientes fueron más jóvenes (edad < 65 años 78% frente a 67%). La presentación de los pacientes, de acuerdo con la clasificación RPA, fue similar a la reportada en países desarrollados, aunque el porcentaje de pacientes en clase III resultó ser también mayor al descrito en el reporte del grupo RTOG. Todo ello puede explicarse por la presentación de la enfermedad en pacientes más jóvenes con pobres condiciones socioeconómicas y en estadios más avanzados de la enfermedad.

La supervivencia en clases I y III del RPA fue bastante similar a la reportada en la literatura (7,2 frente a 7,7 meses para clase I; 1,8 meses frente a 2,3 meses para la clase III), pero la supervivencia de la clase II

fue mayor a la reportada (6,9 frente a 4,5 meses). Esta falta de concordancia puede deberse a la clasificación incorrecta derivada de la presunta subjetividad que tiene la clasificación RPA, en lo que concierne a la evaluación del control del primario. Sin embargo, se debe considerar el efecto que tiene el tamaño de muestra del estudio en las estimaciones puntuales de la probabilidad acumulada de supervivencia.

El esquema de radiación más frecuentemente empleado fue el de 30 Gy en diez fracciones de 3 Gy diarios, lo cual coincide con el esquema más usado a escala mundial. Entre pacientes con estados funcionales bajos se observó un mayor uso de esquemas de tratamiento cortos con cinco fracciones de 4 Gy cada una.

Dada la falta de correspondencia entre la supervivencia observada en la clase II de Gaspar con la reportada en la literatura, se propone evaluar la factibilidad de empleo de la clasificación GPA, con el fin de comparar el desempeño de esta clasificación contra el de la clasificación RPA, por medio de un nuevo estudio de seguimiento. Se recomienda mejorar el registro en la historia clínica de la toxicidad asociada y el impacto clínico del tratamiento de radioterapia sobre los síntomas y condiciones neurológicas, con el propósito de incluir estos desenlaces en futuros estudios.

## Agradecimientos

A Marcos Venegas, del Grupo Epidemiología Clínica; Erik Segura, tecnóloga del Servicio de Radioterapia; José Vicente Romero, coordinador de Archivo de Historias Clínicas, y Miriam Lombo, del Archivo de Historias Clínicas.

## Referencias

1. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol*. 1988;45(7):741-4.
2. Norden A, Wen PY, Kesari S. Brain metastases. *Curr Opin Neurol*. 2005;18(6):654-61.
3. Graus F, Walker RW, Allen JC. Brain metastases in children. *J Pediatr*. 1983;103(4):558-61.
4. Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH, Rao A, Suh J, Roa W, et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol*. 2003;21(13):2529-36.

5. Broadbent AM, Hruby G, Tin MM, Jackson M, Firth I. Survival following whole brain radiation treatment for cerebral metastases: an audit of 474 patients. *Radiother Oncol.* 2004;71(3):259-65.
6. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA.* 1998;280(17):1485-9.
7. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev.* 2003;29(6):533-40.
8. Bradley KA, Metah MP. Management of brain metastases. *Semin Oncol.* 2004;31(5):693-701.
9. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(1):37-46.
10. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(4):745-51.
11. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(4):1001-6.
12. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Moraes Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(5):1155-61.
13. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, David P, Ruiz S, Vanderlinden B, et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(1):218-24.
14. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(2):510-4.