

# Beyin metastazıyla başvuran primeri bilinmeyen kanserli hastalarda palyatif entansif hipofraksiyone tüm beyin radyoterapisi sonuçları

The results of palliative intensive hypofractionated radiotherapy from patients having brain metastases with unknown primary tumour

Mustafa İZMİRLİ,<sup>1</sup> Süleyman ALTIN,<sup>2</sup> M. Yakup BÜYÜKPOLAT,<sup>2</sup> M. Ferhan ADATEPE,<sup>2</sup> Mustafa ÜNSAL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı;

<sup>2</sup>SSK Okmeydan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

## AMAÇ

Bu çalışmada beyin metastazı ile tanı konulmuş ve primeri bilinmeyen 24 hastaya uygulanan palyatif amaçlı hipofraksiyone radyoterapi sonuçları retrospektif olarak incelendi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Yirmi dört hastaya (20 erkek (%83.4), 4 kadın (%16.6)); ort. yaş 61; dağılım 24-75 yıl) radyoterapi, 10 Gy fraksiyon dozlarında, 10 gün arayla; 3 fraksiyonda 30 Gy tümör dozu verilecek şekilde uygulandı. Tüm hastalara antiödem tedavi verildi. Bir hastada Karnofsky Performans Statüsü 70, diğer hastalarda 70'in altında idi. Hastaların %79.2'sinde multipl metastaz vardı; %20.8'inde tek lezyon mevcuttu ve yalnızca bu hastaların histopatolojik tanısı vardı. Hastaların %50'sinde hemipleji, %45.8'inde hemiparezi ve %4.2'sinde quadripleji ile 6 hastada (%25) bunlara ek patolojiler vardı. Tedaviye 13 hastada başvuruda buldukları gün başlandı.

## BULGULAR

Radyoterapi sonrası değerlendirmede hastaların %8.3'ünde nörolojik semptomlarda tam düzelme, %37.5'inde parsiyel düzelme, toplamda %45.8'inde nörolojik semptomlarda iyileşme görüldü. Sağkalım oranları ort. 2.87 ay olup altı aylık sağkalım %33.3, bir ve iki yıllık sağkalım %8.33 idi. Sonuçlarımız kötü performanslı hastalarda uygulanan diğer radyoterapi şemalarıyla benzer oldu (KPS<70).

## SONUÇ

Kötü performanslı, sağkalım beklentisi düşük olan hastalara kısa süreli tedaviler önerilebilir.

**Anahtar sözcükler:** Beyin neoplazisi/radyoterapi; doz fraksiyonu; beyin metastazı/prognoz/sağkalım analizi/sağkalım oranları.

## OBJECTIVES

We retrospectively examined the results of hypofractionated radiotherapy from 24 patients having brain metastases with unknown primary.

## METHODS

Radiotherapy was administered to 24 patients (20 males (83.4%), 4 females (16.6%)), age range 24-75 years) as 10 Gy fraction doses with 10 days intervals for a total of 30 Gy tumour dose in 3 fractions. Antiedema treatment was given to all patients. Karnofsky performance status was 70 for one patient and below 70 for the rest of the patients. Multiple metastases were present in 79.2% of the patients, in 20.8% of the patients there was single lesion and histopathologic diagnosis was present only for this group. 50% of the patients had hemiplegia, 45.8% had hemiparesia, 4.2% had quadriplegia and 6 patients (25%) had other additional pathologies. Treatment was started at the day of admission for 13 patients.

## RESULTS

The total and partial reliefs in neurological symptoms were seen in 8.3% and 37.5% of patients, respectively. Median survival from diagnosis of brain lesions was 2.87 months. The six months, 1 and 2 years survival rates were 33.3%, 8.33%, and 8.33%, respectively. The prognosis of patients with brain metastases is poor and have similar survival rates from the other poor performance patients (KPS<70).

## CONCLUSION

As a conclusion, short course hypofractionated radiotherapy might be advised to the patients with poor prognosis.

**Key words:** Brain neoplasms/radiotherapy; dose fractionation; brain metastases/prognosis/survival analysis/survival rate.

Beyin metastazları tüm kanser hastalarının yaklaşık %20-40'ında<sup>[1,2]</sup> gelişen hasta ve yakınları için önemli bir sağlık sorunudur. Bu oranlar manyetik rezonans görüntülemenin kullanımının artması sonucu hastaların sağ kalımlarının uzamasıyla daha da artmıştır.<sup>[2,3]</sup> Beyin metastazı, çoğu hastada kanser tanısından sonra evrelendirme veya takip aşamasında görülmekle beraber bazı hastalarda tümör tanısı almadan veya primer tümör tanısı ile eş zamanlı olarak ortaya çıkmaktadır. Beyin metastazları herhangi bir primer kanserden gelişebilir, ancak en yaygın metastaz yapan primer tümör akciğer, daha sonra memedir. Ancak olguların %15'inde primer kanser bulunamaz.<sup>[1-5]</sup>

Beyin metastazlı hastaların prognozu kötüdür. Tedavi edilmemiş beyin metastazlı hastalarda medyan sağkalım bir aydır, kortikosteroidlerle tedavi edilmişlerse iki aya kadar uzayabilir.<sup>[6,7]</sup> En yaygın kullanılan tedavi olan tüm beyin radyoterapisi (TBRT) ile medyan sağkalım yaklaşık 3-6 aydır.<sup>[8,9]</sup> Beyin metastazlarında tanımlanmış en önemli prognostik faktörler yaş, performans statüsü ve ektrakranial hastalığın durumudur.<sup>[8,9]</sup>

Bu çalışmamızda beyin metastazı ile tanı konulmuş ve primeri bilinmeyen 24 hastaya uygulanan palyatif amaçlı hipofraksiyone TBRT sonuçları retrospektif olarak incelendi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimize 1 Ocak 1997 - 31 Ağustos 1998 tarihleri arasında başvuran beyin metastazı ile tanı konulmuş, primeri bilinmeyen 24 hasta (20 erkek (%83.4), 4 kadın (%16.6)); ort. yaş 61; dağılım 24-75 yıl) değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, Karnofsky Performans Statüsü (KPS), nörolojik muayene bulguları, tanı tarihi, başvuru tarihi, radyoterapiye başlama tarihi, cerrahi uygulanıp uygulanmadığı, histopatolojik tipi, kemoterapi uygulanmışsa tipi, lezyonun tek-multipl olup olmadığı ve son kontrol tarihleri kaydedildi. Başlangıçta, her fraksiyon öncesi, TBRT tamamlandıktan 15 gün sonra ve devam eden kontrollerde nörolojik ve klinik bulgular değerlendirildi.

Radyoterapi Kobalt-60 teleterapi cihazıyla (Picker, ATC-C9, Neutron Products Inc., Maryland, ABD) yapıldı. Tüm beyin karşılıklı pa-

raley iki yan alandan radyoterapiye alındı ve intrakraniyal tüm yapılar ışınıldı. Radyoterapi 10 gün arayla, 3 fraksiyonda, orta hatta 30 Gy doz verilecek şekilde planlandı. Antiödem tedavi olarak tüm hastalara %20 mannitol, radyoterapinin uygulandığı günlerde başlayarak üç gün ve deksametazon tedavi süresince uygulandı. Radyoterapinin bitiminde deksametazon tedavisi klinik-nörolojik duruma göre azaltılarak kesildi.

Radyoterapi tarihi sağkalım için başlangıç ve son kontrol tarihleri takip süresi sonu olarak kabul edildi. Sağkalım eğrileri Kaplan Meier yöntemiyle hesaplandı.

## BULGULAR

Bir hastada KPS 70, diğer hastalarda 70'in (50-60 arasında) altında idi. Hastaların 19'unda (%79.2) multipl metastaz vardı, 5 hastada (%20.8) tek lezyon vardı ve yalnızca bu 5 hastada histopatolojik doğrulama yapıldı. Dört hastaya (%16.6) metastazektomi, bir hastaya (%4.2) stereotaksik biyopsi yapıldı. Doku örnekleme yapılan hastalardan üçünde adenokarsinom, iki hastada ise karsinom metastazı rapor edilmiştir. Hastalardan sekizine (%33.3) radyoterapiye ek olarak kemoterapi yapıldığı saptandı (Tablo 1, 2). Hastaların 12'sinde (%50) hemipleji, 11'inde (%45.8) hemiparezi ve 1'inde (%4.2) kuadrupleji ile birlikte 6 hastada (%25) bunlara ek patolojiler vardı (Tablo 3).

Tanı ile başvuru arasında geçen süre medyan 5 gündür (aralık 1-153 gün). Tanı başvuru arasında süresi uzun olan 2 hasta (45 ve 153 gün) Tablo 2'de gösterilmiştir. Tedaviye 13 hastada başvuruda buldukları gün (medyan 0 gün, aralık 0-11 gün) başlandı. Fraksiyon dozlarının 10 Gy uygulanarak 10 gün arayla 3 fraksiyonda toplam 30 Gy doz verilmesini hastalar antiödem tedavi ile iyi tolere ettiler.

Radyoterapi sonrası ilk değerlendirmede 2 hastada (%8.3) nörolojik semptomlarda tam yanıt, 9 hastada (%37.5) parsiyel cevap saptandı ve toplam %45.8 hastada palyasyon sağlandı, 13 hastada (%54.2) ise yanıt alınamadı (Tablo 2).

Medyan sağ kalım 2.87 aydı (1.6-56.1 ay). Altı aylık sağkalım %33.3 bir ve iki yıllık sağkalım %8.33 oranlarında bulundu (Şekil 1).

**Tablo 1**  
Hasta özellikleri

Özellik	Sayı	Yüzde
Yaş		
Medyan (aralık)	61	24-75
KPS		
50	13	54.2
60	10	41.6
70	1	4.2
Cinsiyet		
Kadın	4	16.6
Erkek	20	83.4
Patoloji		
Adenokarsinom	3	12.5
Karsinom metastazı	2	8.3
Bilinmiyor	19	79.2
Cerrahi		
Metastazektomi	4	16.6
Stereotaksik biyopsi	1	4.2
Yok	19	79.2
Metastaz sayısı		
Multipl	19	79.2
Tek	5	20.8

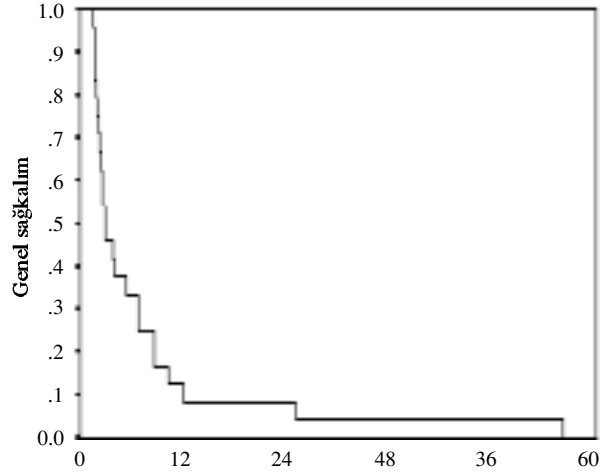
KPS: Karnofsky Performans Statüsü.

## TARTIŞMA

Beyin metastazlı hastaların tedavisinde en yaygın kullanılan TBRT ile medyan sağkalım 3-6 aya uzar fakat birçok prognostik faktöre bağlı olarak değişir.<sup>[8,9]</sup> İyi prognostik faktörler; KPS'nin 70 ve daha iyi olması, genç yaş (<65), primer tümörün ve ekstrakraniyal hastalığın kontrol altında olması, başka metastaz olmaması, primer hastalık patolojisi, metastazın soliter olması ve cerrahi uygulanabilmesidir.<sup>[1-9]</sup>

En önemli prognostik faktörler yaş, performans statüsü ve ekstrakraniyal hastalığın durumudur. Üç 'Radiation Therapy Oncology Group' (RTOG) çalışmasındaki 1200 hasta 'Recursive Partitioning Analysis' yöntemiyle retrospektif olarak analiz edildiğinde üç prognostik grup tanımlanmıştır:

Grup I hastaların özellikleri, KPS  $\geq$ 70, yaş <65, primer tümör kontrol altında ve beyin metastazı dışında başka metastaz yoktur (medyan sağkalım 7.3 ay);



**Şekil 1.** Beyin metastazlı 24 hastanın genel sağkalım eğrisi.

Grup III hastalarda KPS <70'tir (medyan sağkalım 2.3 ay). Geri kalan tüm hastalar Grup II'yi oluşturuyordu (medyan sağkalım 4.2 ay).<sup>[10]</sup> Bu sınıflamanın kullanılmasının tedaviden faydalanan hastaları tanımlamada ve yeni tedavi stratejileri geliştirirken homojen hasta grupları oluşturmada faydalı olduğu bildirilmiştir.<sup>[11]</sup>

Bizim çalışmamızda bir hasta hariç KPS <70 idi ve medyan sağ kalım 2.87 ay (1.6-56.1 ay) olup 6 aylık sağkalım %33.3 bir ve iki yıllık sağkalım %8.33 idi. Karnofsky Performans Statüsü 70 olan hastanın (Tablo 2, 1 nolu hasta) yaşı 24 olup, tek beyin metastazlı, cerrahi olarak metastazektomi yapılmış ve nörolojik defisit olarak minimal hemiparazili idi. İyi prognostik faktörlere sahip bu hastanın sağ kalım süresi 56.13 oldu. Sonuçlarımız KPS<70 hastalarla benzer bulundu.

Beyin metastazları nörokognitif ve nörolojik fonksiyonlarda sıklıkla ciddi bozulmalara yol açarlar. Bu hastalar TBRT almalarına rağmen yaklaşık yarısı beyin metastazının progresyonu nedeniyle kaybedilirler.<sup>[10-13]</sup> Üç yüz on beş medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi uzmanı arasında yapılan anket çalışmasına göre; %87'si için hastaların nörolojik ve nörokognitif fonksiyonlarındaki düzelme veya klinik tablonun bozulmasının önlenmesi sağkalımı uzatmaktan daha önemlidir.<sup>[12,13]</sup> Ankete katılanların sadece %11'ine göre ise tedavinin ana amacı sağkalımı uzatmayı sağlamaktır.<sup>[12]</sup> Radyoterapi nörolojik semptomların palyas-

Tablo 2

Beyin metastazlı 24 hastanın klinik özellikleri

Sıra	SK (ay)	Yaş	KPS	Cinsiyet	Cerrahi	Patoloji	Kemoterapi	Lokalizasyon	Klinik cevap
1	56.13	24	70	Erkek	M. Ektomi	Kar. met.	CCNU	Tek-Sol TP	Tam
2	25.07	69	60	Erkek	Yok	Yok	Yok	Multipl	Tam
3	11.93	57	50	Erkek	Yok	Yok	İMC	Multipl	Parsiyel
4	10.27	41	60	Erkek	S. Biyopsi	Adenoka.	İMC	Tek-Sağ TP	Parsiyel
5	8.67	61	60	Kadın	M. Ektomi	Adenoka.	Yok	Tek-Sağ P	Parsiyel
6	8.63	65	60	Erkek	Yok	Yok	Yok	Multipl	Parsiyel
7	6.77	63	60	Erkek	Yok	Yok	İM	Multipl	Parsiyel
8	6.77	75	50	Kadın	Yok	Yok	Yok	Multipl	Yok
9	5.43	69	50	Erkek	Yok	Yok	Yok	Multipl	Yok
10	4.03	70	60	Erkek	Yok	Yok	Yok	Multipl	Yok
11*	3.80	61	50	Erkek	M. Ektomi	Adenoka.	CCNU	Tek-Serebellar	Parsiyel
12	2.93	64	50	Erkek	Yok	Yok	İM	Multipl	Yok
13	2.87	61	60	Erkek	Yok	Yok	İMC	Multipl	Parsiyel
14	2.60	60	50	Erkek	Yok	Yok	Yok	Multipl	Parsiyel
15	2.57	51	50	Erkek	Yok	Yok	CVE	Multipl	Yok
16	2.40	57	60	Erkek	Yok	Yok	Yok	Multipl	Yok
17**	2.37	65	60	Kadın	Yok	Yok	Yok	Multipl	Parsiyel
18	2.13	60	50	Kadın	Yok	Yok	Yok	Multipl	Yok
19	2.00	57	50	Erkek	Yok	Yok	Yok	Multipl	Yok
20	1.83	52	60	Erkek	M. Ektomi	Kar. met.	Yok	Tek-Sol P	Yok
21	1.63	64	50	Erkek	Yok	Yok	Yok	Multipl	Yok
22	1.63	59	50	Erkek	Yok	Yok	Yok	Multipl	Yok
23	1.63	67	50	Erkek	Yok	Yok	Yok	Multipl	Yok
24	1.60	63	50	Erkek	Yok	Yok	Yok	Multipl	Yok

SK: Sağkalım; İMC: İfosfamid+Mitomycine C+Cisplatin; İM: İfosfamid+Mitomycine C; CVE: Cisplatin+Vepesit+Endoksan; \*Tam-başvuru arası geçen süre 153 gün, başvuru tedavi arası süre 0 gün; \*\*Tam-başvuru arası geçen süre 45 gün, başvuru tedavi arası süre 0 gün.

yonunda etkilidir ve motor fonksiyonların iyileştirilmesine bağlı cevap oranı %44-80 arasındadır.<sup>[14]</sup><sup>[16]</sup> Ancak iyileştirme potansiyeli direkt olarak tanı ile radyoterapi arasındaki süreye bağlıdır ve erken tedavi genellikle daha iyi sonuçlarla beraberdir.<sup>[2]</sup>

Günümüzde beyin metastazlı hastalar için en iyi radyoterapi şemaları üzerinde konsensüs yoktur. Beyin metastazları için standart tedavi rejimleri erken RTOG çalışmalarında değerlendirilmiş olup sağkalım ve palyasyasyon açısından fark bulunmamıştır.<sup>[14]</sup> Tedavi şemalarının seçimi nörolojik semptomların şiddetine, sistemik hastalığın yaygınlığına ve doktorun tercihinine bağlı olarak değişebilir. Günümüzde standart olarak kabul edilerek en yaygın tercih edilen tedavi şeması 2 haftada 10 fraksiyonda uygulanan 30 Gy'dir.<sup>[10]</sup>

RTOG "Ultrarapid" tedavi şemasının etkinliği ve toksisitesini, tek fraksiyonda 10 Gy ve 2 fraksiyonda 12 Gy'e karşı 10 fraksiyonda 30 Gy, 20 fraksiyonda 40 Gy ve 5 fraksiyonda 20 Gy uygulayarak araştırdı.<sup>[15]</sup> Cevabın çabukluğu yanında nörolojik iyileşme gösteren hastaların oranı ve genel sağkalım daha uzun radyoterapi şemalarıyla tedavi edilen hastalarla benzer olmakla birlikte iyilik halinin medyan süresi kısa tedavide 4 hafta, uzun tedavilerde ise 10 hafta rapor edilmiştir.<sup>[15]</sup>

Priestman ve ark.nın<sup>[16]</sup> yaptıkları randomize bir çalışmada, 10 fraksiyon, 2 haftada 30 Gy'le, ardışık 2 günde, 2 fraksiyonda 12 Gy'le tedavi edilen beyin metastazlı hastalar karşılaştırılmıştır. Medyan sağkalım 12 Gy'le tedavi edilen hastalarda 77 gün, 30 Gy'le tedavi edilen hastalarda 84 gün ve

**Tablo 3**  
Nörolojik semptomlar

Nörolojik semptomlar	Sayı	Yüzde
Kuadripleji	1	4.2
Hemipleji	12	50.0
Hemiparazi	11	45.8
Diğer		
Epileptik nöbet	1	4.2
Gaita ve idrar inkontinansı	1	4.2
İşitme kaybı	1	4.2
Konuşma bozukluğu	1	4.2
Oryantasyon bozukluğu	1	4.2
Frontal lob sendromu	1	4.2

toplam yanıt oranı 12 Gy'de %39, 30 Gy'de %44 olarak bulunmuştur. Hastaları, prognostik faktörlerine göre iyi (hastaların yalnızca %22'si) ve kötü prognozlu gruplara ayırdıklarında, tedavi şemasından bağımsız olarak, istatistiksel önemli derecede sağkalım farkı olduğu bildirilmiştir ( $p<0.0001$ ). Bu sonuçların uzun tedavilere bağlı olarak sağkalımda meydana gelen artışın iyi prognozlu hastalarda ortaya çıktığı ve hastaların çoğunda radyoterapinin değerinin nörolojik semptomların kontrolü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda 2 hastada (%8.3) nörolojik semptomlarda tam yanıt, 9 hastada (%37.5) parsiyel yanıt toplamda %45.8 hastada palyasyon sağlandığı görüldü. Bu oran hastalarımızın çoğunun kötü performanslı olması dikkate alındığında diğer çalışmalarla benzerdir. Hastalarımızın 13'ünde radyoterapiye başvurdıkları gün (aralık 0-11 gün) başlanabilmiş olması palyasyon bekleyen semptomların daha iyi ve hızlı kontrolü açısından önemlidir.

Fraksiyon dozlarının 10 gün arayla 10 Gy uygulanarak toplam 30 Gy doz verilmesini hastalar antiödem tedavi ile iyi tolere etmişlerdir. Sağkalım oranları ve nörolojik semptomlardaki iyileşme oranları kötü performanslı beyin metastazlı hastaların diğer fraksiyonasyonlarla tedavi edildiği şemalarla benzer olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak iyi prognostik faktörlü hastalarda, daha uzun fraksiyonasyonlar, geç tosisiteyi

azaltmak amacıyla tercih edilebilir; ancak kötü performanslı (KPS<70), sağkalım beklentisi düşük olan hastalara daha hızlı palyasyon sağlayacak, kısa süreli tedaviler önerilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996;78(8):1781-8.
2. Wen PY, Loeffler JS. Management of brain metastases. *Oncology (Williston Park)* 1999;13(7):941-54, 957-61.
3. O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ, Pollock BE, Ballman KV, O'Fallon JR. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(5):1169-76.
4. van de Pol M, van Aalst VC, Wilmink JT, Twijnstra A. Brain metastases from an unknown primary tumour: which diagnostic procedures are indicated? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(3):321-3.
5. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med* 1989;149(5):1076-80.
6. Markesbery WR, Brooks WH, Gupta GD, Young AB. Treatment for patients with cerebral metastases. *Arch Neurol* 1978;35(11):754-6.
7. Ruderman NB, Hall TC. Use of glucocorticoids in the palliative treatment of metastatic brain tumors. *Cancer* 1965;18:298-306.
8. Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK, Rakovitch E, Chow E, Laperriere N; Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2005;31(4):256-73.
9. van den Bent MJ. The diagnosis and management of brain metastases. *Curr Opin Neurol* 2001;14(6):717-23.
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. Agboola O, Benoit B, Cross P, Da Silva V, Esche B, Lesiuk H, et al. Prognostic factors derived from recursive partition analysis (RPA) of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials applied to surgically resected and irradiated brain metastatic cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(1):155-9.

12. Renschler MF, Mehta MP, Donald DM, Fondrie P, Phan SC, Whitten TG. Treatment intent for brain metastases: surveys of medical and radiation oncologists indicate that maintaining neurologic and neurocognitive function is more important than prolonging survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:552, (abstr 2222).
13. Herman MA, Tremont-Lukats I, Meyers CA, Trask DD, Froseth C, Renschler MF, et al. Neurocognitive and functional assessment of patients with brain metastases: a pilot study. *Am J Clin Oncol* 2003;26(3):273-9.
14. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6(1):1-9.
15. Borgelt B, Gelber R, Larson M, Hendrickson F, Griffin T, Roth R. Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(12):1633-8.
16. Priestman TJ, Dunn J, Brada M, Rampling R, Baker PG. Final results of the Royal College of Radiologists' trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8(5):308-15.