

# Beyin metastazlı hastaların tüm beyin radyoterapi sonuçları ve prognostik faktörlerinin incelenmesi

Whole brain radiotherapy results of patients with brain metastases and investigation of their prognostic factors

Gökhan YILMAZER,<sup>1</sup> Maruf NART,<sup>1</sup> Mustafa İZMİRLİ,<sup>1</sup> Alpaslan YAVUZ,<sup>2</sup> Alper CAN<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Van;

<sup>3</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Van

## AMAÇ

Çalışmamızda beyin metastazlı hastaların tüm beyin radyoterapi sonrası "recursive partitioning analysis (RPA)" sınıflamasına ve diğer prognostik faktörlere göre sağkalım oranlarını değerlendirdik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Beyin metastazlı 62 hastanın tüm beyin radyoterapi sonuçları ve prognostik faktörleri geriye dönük olarak incelendi.

## BULGULAR

Çalışmamızda ortanca sağkalım 6.9 aydı. Tek değişkenli analizde; cinsiyet olarak kadın, Karnofsky performans skala değeri 70 ve üzerinde, primer hastalığın kontrol altında, RPA sınıf I ve primer hastalığın meme karsinomu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı sağkalım sonuçları elde edilmiştir ( $p<0.05$ ). Çok değişkenli analiz sonuçlarına bakıldığında da cinsiyet olarak kadın, yaş 65 ve altı, tek metastazlı ve cerrahi yapılmış hastalarda istatistiksel olarak anlamlı sağkalım sonuçları elde edilmiştir ( $p<0.05$ ).

## SONUÇ

Beyin metastazlarının tedavisinde radyocerrahi veya cerrahi rezeksiyon ve/veya tüm beyin radyoterapisi seçeneklerinden en uygun olanı hastaların prognostik faktörleri göz önüne alınarak seçilmelidir.

**Anahtar sözcükler:** Beyin metastazı; prognostik faktörler; RPA; sağkalım.

## OBJECTIVES

To assess the survival ratios of patients with brain metastasis after whole brain radiotherapy according to recursive partitioning analysis (RPA) classification and other prognostic factors.

## METHODS

Whole brain radiotherapy results and prognostic factors of 62 patients with brain metastasis were studied retrospectively.

## RESULTS

The median survival rate in our study was 6.9 months. Single variation analysis demonstrated statistically significant survival results independently in female patients, with Karnofsky performance scale value of 70 and over, patients with controlled primary disease, RPA class I, and diagnosed with breast cancer ( $p<0.05$ ). The results obtained from multi-variation analysis demonstrated statistically significant survival results among female patients, patients with an age of 65 years old and below as well as patients with solitary metastasis and who had undergone surgery ( $p<0.05$ ).

## CONCLUSION

Prognostic factors of patients must be considered in the treatment of brain metastases by selecting the most suitable process through radiosurgical, surgical resection, and/or whole brain radiotherapy.

**Key words:** Brain metastasis; prognostic factors; RPA; survival.

Beyin metastazları, kanser hastaları içinde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. En yaygın görülen intrakraniyal tümörler beyin metastazlarıdır ve erişkin kanser hastalarının yaklaşık %10-30'unda gelişir.<sup>[1]</sup> Beyin metastazlarının prognozu kötüdür ve nörolojik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak hastaların yaşam kaliteleri önemli derecede etkilenir.<sup>[2]</sup> Beyin metastazlı hastalarda kafa içi basıncının artmasına bağlı semptomlar ve fokal nörolojik yetersizlikler, baş ağrısı, kusma, güçsüzlük ve nöbetler görülür.<sup>[3]</sup> En yaygın beyin metastazı yapan primer tümörler; akciğer, meme, kolon karsinomu ve melanomdur.<sup>[2]</sup>

Beyin metastazlarının palyatif tedavisinde hastaların yaşam kalitesini azaltan semptomlara hızla müdahale gerekir. Beyin ödemi hızla geriletmek için ilk seçenek intravenöz kortikosteroid uygulamasıdır. Fakat tek tedavi seçeneği olarak kortikosteroidlerin başarısı azdır ve ortanca sağkalım süresi bir ile üç ay arasında değişir.<sup>[3]</sup> Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), recursive partitioning analysis (RPA) sınıflama protokolüne göre ortanca sağkalım RPA I için 7.1 ay, RPA II için 4.2 ay ve RPA III için 2.3 ay olarak bildirilmiştir.<sup>[4]</sup>

Beyin metastazlı hastaların tedavisinde tüm beyin radyoterapisi (TBRT), stereotaktik radyocerrahi (SRC) ve cerrahi rezeksiyon seçenekleri uygulanır. Tek beyin metastazlı ve RPA sınıf I hasta grubunda cerrahi rezeksiyona eklenen TBRT agresif uygun bir tedavi yöntemi iken çoklu beyin metastazlı ve herhangi bir RPA sınıfındaki hastalarda standart tedavi seçeneği TBRT'dir.<sup>[3]</sup>

Bu çalışmamızda TBRT almış beyin metastazlı hastaların RTOG RPA sınıflamasına ve diğer prognostik faktörlere göre sağkalım oranlarını değerlendirdik.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Mayıs 2008 ile Ekim 2013 tarihleri arasında Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne başvuran beyin metastazlı 62 hastanın, prognostik faktörlerini ve radyoterapi sonuçlarını geriye dönük olarak inceledik. Prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde; cinsiyet, yaş, KPS (Karnofsky Performance Durumu), primer tümör lokalizasyonu, beyindeki lezyon sayısı, cerrahi, ekstrakraniyal metastaz durumu,

primer hastalığın kontrolü, RPA sınıflaması ve doz fraksiyonasyon durumları ele alındı.

Hastaların kontrastlı beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemesi ile metastazlar belirlendi. Tek beyin metastazlı ve cerrahi açıdan uygun olan hastalar cerrahiye yönlendirildi.

Beyin metastazı tespit edilerek kliniğimize başvuran hastalara simülasyon için bilgisayarlı tomografi (BT) çekilerek 3D konformal planlamalar yapıldı. Beyine 1 cm sınır konularak yapılan karşılıklı paralel yan alanlar ile en uygun plan seçildi. Tüm hastaların tedavisinde kobalt-60 gama ışını ya da lineer akseleratörde 6 MV foton enerjisi kullanılarak, ortanca doz 30 Gy (20-39) ve günlük fraksiyon dozu 3-4 Gy olacak şekilde TBRT uygulandı. Radyoterapi sırasında hastalara 8-16 mg arasında deksametazon tedavisi uygulandı ve radyoterapi sonrasında doz azaltılarak kesildi. Hastalar radyoterapi öncesi ve sonrasında nörolojik açıdan değerlendirildi ve ayrıca birinci ay kontrollerinde karşılaştırmalı beyin MR ile hastaların radyolojik sonuç değerlendirilmesi yapıldı.

RPA sınıflamasında hastalar yaş, KPS ve primer hastalık durumuna göre; Sınıf I; KPS  $\geq 70$ , yaş  $< 65$  ve primer hastalığı kontrol altında olanlar. Sınıf III; KPS  $< 70$  olan hastalar ve Sınıf II; diğer tüm hastalar olarak üç sınıfta tanımlanmıştır.<sup>[4]</sup>

Sağkalım hastanın tüm beyin radyoterapisi-ne başladığı gün ile son kontrol tarihi ya da ölüm tarihi arasındaki süreye göre belirlendi. İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler için ortanca (medyan) değerler ve yüzde (%) değerleri kullanıldı. Sağkalım analizinde Kaplan-Meier testi, prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde tek değişkenli analizlerden Log-Rang testi ve çok değişkenli analizlerden Cox regresyon test metodları kullanıldı. İstatistiksel değer olarak p'nin 0.05'den küçük olduğu değerler ( $p < 0.05$ ) anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza 62 hasta dahil edildi bu hastaların 10'u halen hayattadır. Hastaların ortanca yaşı 57 (23-74) olup 65 yaş altı 49 hasta (%79) ve 65 yaş

**Tablo 1**

Tüm Beyin Radyoterapisi almış 62 hastanın özellikleri

	%	Sayı
Cinsiyet		
Erkek	69.4	43
Kadın	30.6	19
Yaş		
≤65	79.0	49
>65	21.0	13
KPS		
<70	45.2	28
≥70	54.8	34
Ekstrakraniyal metastaz		
Yok	59.7	37
Var	40.3	25
RPA		
I	24.2	15
II	30.6	19
III	45.2	28
Cerrahi		
Yok	77.4	48
Var	22.6	14
Primer hastalıkta kontrol		
Yok	69.4	43
Var	30.6	19
Nörolojik cevap		
Yok	11.3	7
Stabil	61.3	38
Var	27.4	17
Radyolojik cevap		
Yok	11.3	7
Stabil	64.5	40
Var	24.2	15
Metastaz sayısı		
Çoklu	71.0	44
Tek	29.0	18
Fraksiyonasyon		
Fraksiyon <10	14.5	9
Fraksiyon ≥10	85.5	53
Primer hastalık cinsi		
Akciğer kanseri	58.0	36
Diğer kanserler	21.0	13
Meme kanseri	21.0	13

**Tablo 2**

Tüm beyin radyoterapisi almış 62 hastanın ortalanca sağkalım süreleri (Kaplan - Meier yöntemi)

	Ortalanca sağkalım (ay)	p
Cinsiyet		
Erkek	4.2	0.001
Kadın	12.1	
Yaş		
≤65	6.9	0.942
>65	5.7	
KPS		
<70	3.6	0.015
≥70	8.0	
Ekstrakraniyal metastaz		
Yok	6.3	0.685
Var	7.7	
RPA		
I	14.4	0.001
II	5.7	
III	3.6	
Cerrahi		
Yok	4.6	0.151
Var	9.0	
Primer hastalıkta kontrol		
Yok	4.1	0.001
Var	11.0	
Nörolojik cevap		
Yok	3.7	0.824
Stabil	6.1	
Var	6.9	
Radyolojik cevap		
Yok	3.7	0.519
Stabil	6.1	
Var	7.7	
Metastaz sayısı		
Çoklu	4.3	0.102
Tek	8.6	
Fraksiyonasyon		
Fraksiyon <10	7.4	0.333
Fraksiyon ≥10	3.0	
Primer hastalık cinsi		
Akciğer kanseri	5.4	0.044
Diğer kanserler	4.5	
Meme kanseri	13.8	

üstü 13 hasta (%21) vardı. Cinsiyete göre 43 erkek (%69) ve 19 kadın (%31) hasta vardı. Hastaların 36'sı akciğer kanseri (%58) 13'ü meme kanseri (%21) ve kalan 13'ü de diğer kanser (%21) tiplerindendi. Beyindeki metastaz sayısına göre hastaların 44'ünde çoklu beyin metastazı (%71)

saptanmışken 18'inde ise tek metastaz (%29) saptandı. Hastaların 14'üne cerrahi (%23) yapılmışken kalan 48 hastaya (%77) cerrahi uygulama yapılmadı. Hastaların 37'sinde (%60) sadece beyin metastazı varken 25 hastada (%40) ekstrakraniyal metastaz tespit edildi. Primer hastalık inceleme-

**Tablo 3**

Tüm Beyin Radyoterapisi almış 62 hastanın Cox regresyon testi sonuçları

	p	Odds oranı	%95 güven aralığı	
			Alt	Üst
Cinsiyet				
Kadın/Erkek	0.001	4.416	1.788	10.903
Yaş				
≤65				
>65	0.005	4.139	1.553	11.027
KPS				
≥70				
<70	0.196	1.808	0.737	4.433
Ekstrakraniyal metastaz				
Var/Yok	0.331	1.479	0.672	3.259
Cerrahi				
Var/Yok	0.020	2.860	1.183	6.915
Primer hastalıkta kontrol				
Var/Yok	0.817	0.860	0.238	3.100
Metastaz sayısı				
Tek/Çok sayıda	0.014	2.756	1.225	6.202

sinde 19 hastanın (%31) primer hastalığı kontrol altında iken 43 hastanın (%69) primer hastalığının kontrol altında olmadığı görüldü. KPS değeri 34 hastada (%55) 70 ve üzerinde iken 28 hastada (%45) 70'in altındaydı. Nörolojik ve radyolojik açıdan cevap değerlendirilmesinde; 17 hastada (%27) nörolojik ve 15 hastada (%24) ise radyolojik yanıt elde edildi. Ortanca takip süresi 6.3 (1-49.7) ay olup ortanca genel sağkalım süresi 6.9 ay, altı aylık ve bir yıllık sağkalım sonuçları sırasıyla %54.2 ve %26.2 idi.

Çalışmamızdaki hastaların RTOG RPA sınıflamasına göre 15'i RPA I (%24), 19'u RPA II (%31) ve 28'i RPA III (%45) olarak değerlendirildi (Tablo 1). RPA sınıflaması yapıldıktan sonra ortanca sağkalım sürelerine bakıldığında RPA I, II ve III'e göre sırasıyla 14.4, 5.7 ve 3.6 aydı (p=0.001) (Şekil 1a). Cinsiyet olarak kadın (p=0.001), KPS değeri 70 ve üzerinde (p=0.015), primer hastalığı kontrol altında (p=0.001) ve primer hastalığı meme kansinomu (p=0.044) olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı sağkalım sonuçları elde edildi (Tablo 2).

Çok değişkenli analiz sonuçlarına bakıldığında cinsiyet olarak kadın (p=0.001), yaş 65 ve altı

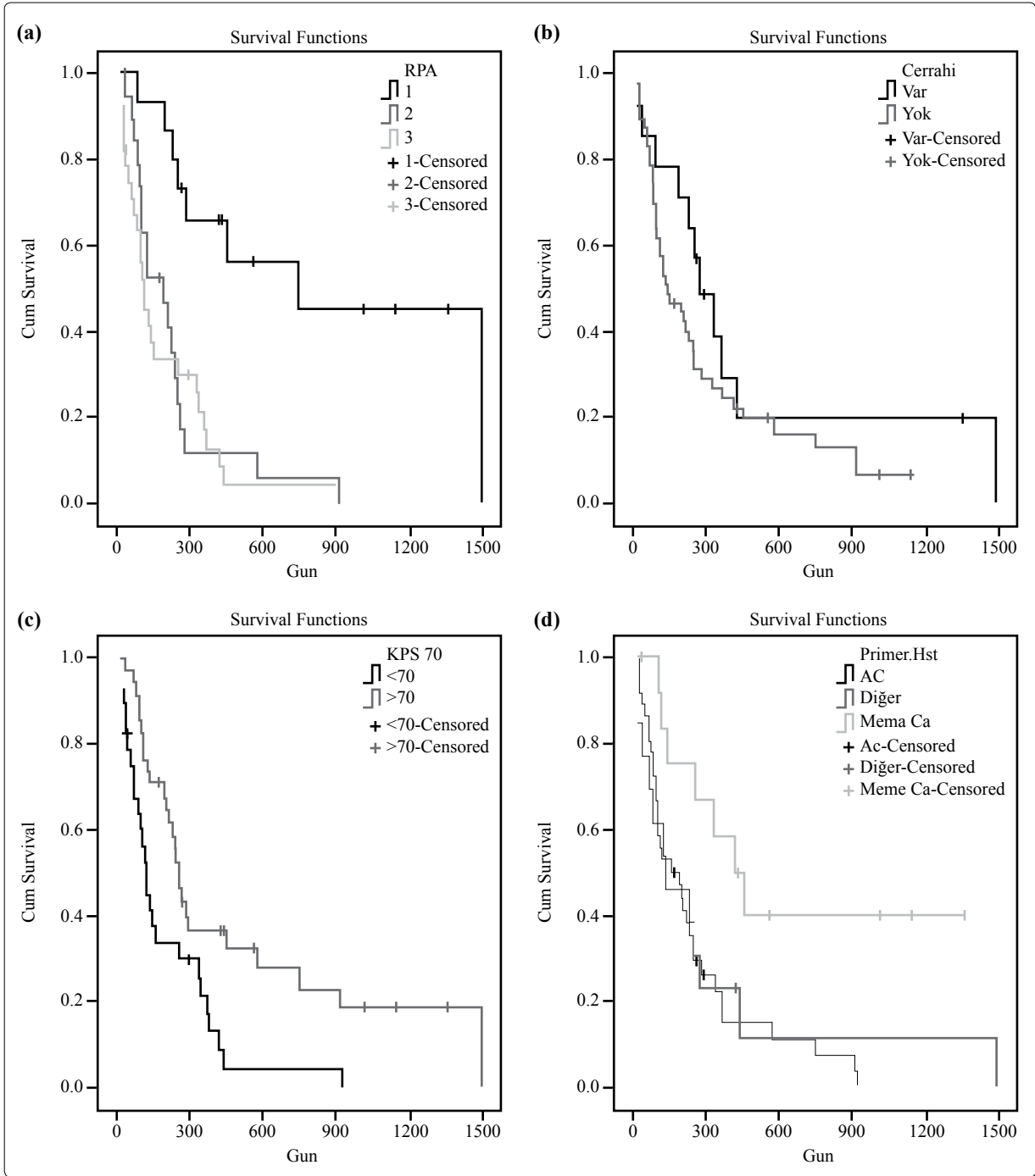
(p=0.005), tek metastazlı (p=0.014) ve cerrahi yapılmış hastalarda (p=0.020) istatistiksel olarak anlamlı sağkalım sonuçları elde edildi (Tablo 3).

### TARTIŞMA

En sık görülen intrakraniyal tümörler beyin metastazlarıdır. Kanserli hastaların yaklaşık %10-30'unda görülür.<sup>[1]</sup> Beyin metastazlı hastaların prognozu kötüdür ve tedavi edilmemiş beyin metastazlı hastalarda ortanca sağkalım yaklaşık bir aydır.<sup>[5]</sup> Tanı aldıktan sonra tedavi edilmiş hastalarda ortanca sağkalım dört aydır.<sup>[6]</sup> Çalışmamızdaki hastaların ortanca sağkalım süresi ise 6.9 aydı.

Primer tümör tipine göre beyin metastazı gelişim riski en fazla akciğer kanserinde görülür ve beyin metastazlarının yaklaşık yarısından çoğunun primeri akciğer kanseridir.<sup>[7]</sup> Bizim çalışmamızda da hastaların %58'i akciğer kanseriydi.

Çoklu metastazlar tek metastazlara göre daha yaygın görülür.<sup>[2]</sup> Çoklu beyin metastazlı hastaların tedavisinde en yaygın kullanılan yöntem TBRT'dir. TBRT'nin kullanımı ile birçok nörolojik semptomda hızla gerileme ve yaşam kalitesin-



**Şekil 1.** Tüm beyin radyoterapisi almış 62 hastanın (a) RPA sınıflamasına göre sağkalım grafiği, (b) cerrahi rezeksiyon durumuna göre sağkalım grafiği, (c) KPS durumuna göre sağkalım grafiği, (d) primer hastalık lokalizasyonuna göre sağkalım grafiği.

de artma gösterilmiştir.<sup>[8,9]</sup> Bizim çalışmamızda da hastaların %27.4'ünde nörolojik cevap elde edildi. Cerrahi rezeksiyon ya da radyocerrahi sonrası uygulanan TBRT'nin beyin metastazlarında lokal kontrolü sağlayarak tedavide etkili olduğu ve bu

sayede nörolojik problemlerin olasılığını azalttığı bildirilmiştir.<sup>[10]</sup> Birçok çalışmada cerrahi sonrası TBRT ile nüks oranlarında azalmaya neden olduğu ve iki çalışmada da hayatta kalma sürelerinde uzamaya neden olduğu bulunmuştur.<sup>[11,12]</sup>

Tek beyin metastazlı olgular ile yapılan üç randomize çalışmada TBRT ile cerrahiye eklenen TBRT'nin karşılaştırılmasında kombine modalitenin sağkalım oranlarında artış tespit edilmiştir.<sup>[12-14]</sup> Opere tek beyin metastazlı hastalarda TBRT'nin amacı rezeksiyon bölgesindeki mikroskopik rezidüel kanser hücrelerini ve beyinin diğer lokalizasyonundaki kanser hücrelerini yok etmektir. Bir çalışmada cerrahi sonrası yapılan TBRT ile hastalar arasında anlamlı bir şekilde sağkalım avantajı gösterilmiştir.<sup>[15]</sup> Bizim çalışmamızda da cerrahi sonrası TBRT yapılan hastalarda sağkalım avantajı görüldü (Şekil 1b).

Radiation Therapy Oncology Group farklı randomize çalışmalar ile beyin metastazlı hastalar için optimal doz fraksiyonasyon programı belirlemek için girişimde bulunsa da tüm bu denemelerde farklı doz ve fraksiyonasyonlarda sağkalım avantajı görülmemiştir.<sup>[16-18]</sup> Bizim çalışmamızda da doz fraksiyonasyon açısından sağkalım avantajı görülmedi ( $p=0.33$ ).

Hastaların RPA sınıflaması yapıldıktan sonra ortalama sağkalım sürelerine bakıldığında RTOG protokolüne benzer sonuçlar elde edildi. Çalışmamızda RPA I'de 14.4 ay, RPA II'de 5.7 ay ve RPA III'te 3.6 ay ( $p=0.001$ ) bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı sağkalım avantajı görüldü (Şekil 1a). Diğer bir prognostik faktör incelemesinde yüksek KPS değeri ( $p=0.015$ ) ve primer hastalığın kontrol altında ( $p=0.001$ ) olması da çalışmamızda sağkalım avantajlarını gösterdi (Şekil 1c). Literatür çalışmalarına bakıldığında farklı prognostik faktörler açısından ve RPA sınıflamasına göre yapılan sağkalım değerlendirmelerinde yüksek KPS değeri, tek metastaz, cerrahi rezeksiyon yapılması ve RPA sınıf I olan hastalarda diğer yazarlar tarafından da daha iyi sağkalım avantajı olduğu gösterilmiştir.<sup>[10,15,19-22]</sup>

Meme kanseri, akciğer kanserinden sonra en sık beyin metastazı yapan ikinci kanserdir. Metastatik meme kanserli hastalarda sağkalım iki-dört yıl olmakla birlikte, beyin metastazı olanlar yaygın metastatik hastalık olarak kabul edilmekte ve sağkalım 4-13 ay arasında değişmektedir.<sup>[23]</sup> Bizim çalışmamızda da meme kanseri akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır ve bu hastaların ortalama sağkalımı 13.8 ay olup akciğer kanseri

ve diğer kanser türlerine göre istatistiksel anlamlı olarak ( $p=0.044$ ) daha iyi sağkalım gösterdi (Şekil 1d).

Cinsiyet açısından da kadın hastalar erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0.001$ ) olacak şekilde avantajlı görüldü ve bu durumun meme kanserli kadın hastaların yüksek sağkalım göstermelerinden kaynaklandığı düşünüldü.

Bizim çalışmamızda SRC uygulanan hasta yoktu. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda TBRT sonrası yapılan SRC beyin metastazlı hastalarda bir tedavi opsiyonu olarak kabul görmüştür. Andrews ve ark.<sup>[24]</sup> faz 3 çalışmasında (RTOG 9508) 1-3 beyin metastazlı, KPS 70 ve üzeri olan 331 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada 164 hasta yalnız TBRT almasına karşın 167 hasta TBRT izleyen SRC uygulanarak karşılaştırılması yapılmıştır. Her iki grup da TBRT ile 15 fraksiyonda 37.5 Gy doz alırken SRC uygulamasında lezyonların büyüklüğüne göre 15-24 Gy arası doz almış ve tek metastazlı hastalarda yalnız TBRT'ye göre TBRT eklenen SRC ile anlamlı (4.9 vs 6.5 ay) sağkalım avantajı göstermiştir.<sup>[24]</sup> Bu yüzden TBRT'ye eklenen SRC tek metastazlı hastaların tedavisinde iyi bir alternatiftir.<sup>[3]</sup>

Yinelemiş beyin metastazlı hastalarda ölümler en sık santral sinir sistemine bağlı olsa da lokal tümör kontrolü başarılı hastaların çoğunluğunda ölümler ekstrakranial hastalığın progresyonundan kaynaklanır.<sup>[9,10]</sup>

Tüm beyin radyoterapisi primeri kontrol altında olmayan ya da çoklu beyin metastazlı hastalarda seçilen en uygun tedavi şeklidir.<sup>[2,4,25]</sup> TBRT ile metastatik tümör progresyonunu sınırlamak ve ortalama sağkalım süresini dört-altı aya ulaştırmak amaçlanır.<sup>[2]</sup>

Sonuç olarak beyin metastazlı hastaların tedavisinde radyocerrahi veya cerrahi rezeksiyon ve/veya tüm beyin radyoterapisi seçeneklerinden en uygun olanı hastaların prognostik faktörleri göz önüne alınarak seçilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Wen PY, Black PM, Loeffler JS. Cancer in metastatic brain cancer. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg SA.

- Principles and practice of oncology. 6nd ed. Philadelphia, PA, Lippincott: Williams&Wilkins; 2001. p. 2655-70.
2. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2003;29(6):533-40. [CrossRef](#)
  3. Okunieff P, Milano MT, Porter AT, David M. Metastatic disease: bone, spinal cord, brain, liver, and lung. In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. *Clinical radiation oncology*. 3rd ed. Elsevier Saunders; 2007. p. 421-38.
  4. 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. [CrossRef](#)
  5. Sundström JT, Minn H, Lertola KK, Nordman E. Prognosis of patients treated for intracranial metastases with whole-brain irradiation. *Ann Med* 1998;30(3):296-9.
  6. Chao JH, Phillips R, Nickson JJ. Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer* 1954;7(4):682-9. [CrossRef](#)
  7. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 1981;48(2):384-94. [CrossRef](#)
  8. Patchell RA, Regine WF. The rationale for adjuvant whole brain radiation therapy with radiosurgery in the treatment of single brain metastases. *Technol Cancer Res Treat* 2003;2(2):111-5.
  9. Arbit E, Wroński M, Burt M, Galicich JH. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 1995;76(5):765-73. [CrossRef](#)
  10. Wen PY, Loeffler JS. Management of brain metastases. *Oncology (Williston Park)* 1999;13(7):941-54, 957-69.
  11. Smalley SR, Schray MF, Laws ER Jr, O'Fallon JR. Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastasis: association with pattern of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13(11):1611-6. [CrossRef](#)
  12. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322(8):494-500. [CrossRef](#)
  13. Veitch CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33(6):583-90. [CrossRef](#)
  14. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996;78(7):1470-6. [CrossRef](#)
  15. Saito EY, Viani GA, Ferrigno R, Nakamura RA, Novaes PE, Pellizzon CA, et al. Whole brain radiation therapy in management of brain metastasis: results and prognostic factors. *Radiat Oncol* 2006;1:20. [CrossRef](#)
  16. Chang SD, Sakamoto GT. The role of radiosurgery for hemangiopericytomas. *Neurosurg Focus* 2003;14(5):e14. [CrossRef](#)
  17. Hadjipanayis CG, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. The role of stereotactic radiosurgery for low-grade astrocytomas. *Neurosurg Focus* 2003;14(5):e15.
  18. Patrice SJ, Tarbell NJ, Goumnerova LC, Shrieve DC, Black PM, Loeffler JS. Results of radiosurgery in the management of recurrent and residual medulloblastoma. *Pediatr Neurosurg* 1995;22(4):197-203. [CrossRef](#)
  19. Wroński M, Arbit E, McCormick B. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997;80(9):1746-54. [CrossRef](#)
  20. 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. [CrossRef](#)
  21. Swift PS, Phillips T, Martz K, Wara W, Mohiuddin M, Chang CH, et al. CT characteristics of patients with brain metastases treated in RTOG study 79-16. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(2):209-14. [CrossRef](#)
  22. 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. [CrossRef](#)
  23. Guarneri V, Conte PF. The curability of breast cancer and the treatment of advanced disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31 Suppl 1:S149-61. [CrossRef](#)
  24. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, 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(9422):1665-72. [CrossRef](#)
  25. El Kamar FG, Posner JB. Brain metastases. *Semin Neurol* 2004;24(4):347-62. [CrossRef](#)