

# İNTRAKRANYAL METASTAZLARIN CERRAHİ YÖNETİMİ

Sedat DALBAYRAK, Kadir ÖZTÜRK

*Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Nöroşirürji Kliniği*

Her gün gelişen tedavi yöntemleri ile malignitelere yaşam süreleri uzamaktadır ve metastazların tedavi yaklaşımları sorun haline gelmektedir. Metastazlı hastalarda cerrahi müdahaleyi takip eden radyoterapinin, tek başına radyoterapiden daha faydalı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Günümüzdeki gelişmiş görüntüleme yöntemleri, mikroşirürji, lokalize edici nöroşirürjikal teknikler ve fonksiyonel haritalamadaki gelişmeler cerrahi sonuçları ve prognozu olumlu etkilemektedir. Yeni çalışmalar, tekrarlayan veya çok sayıdaki metastazlarda bile cerrahi tedavinin öngörülen yaşam süresini uzatabildiğini göstermektedir.

Radyasyon hasarlarının yüksek oranları ve yarattığı ciddi sonuçlar nedeniyle tüm beyin radyoterapisi günümüzde tartışmalıdır. Stereotaktik radyoterapi cihazlarının yaygınlaştığı günümüzde gerek Gamma Knife, gerekse CyberKnife tedavisi küçük, multipl, derin ve/veya kritik yerleşimli metastazlarda birincil tedavi olarak yerini almıştır.<sup>[1-4]</sup> Cerrahi uygulanan intrakranyal kitleler içindeki metastazların oranları giderek azalmaktadır.

Metastatik beyin tümörlerinin cerrahi tedavisi, 1926'da Grand'ın ilk yeniden gözden geçirmesinden beri tartışmalara neden olmaktadır.<sup>[5]</sup> 1950'lerde kortikosteroidler ve radyoterapi tanıtıldı, günümüze kadar da tavsiye edildi.<sup>[6]</sup> 1990'lı yılların erken dönemlerinde yapılan iki prospektif randomize çalışma<sup>[7,8]</sup> tek metastazlı hastalarda cerrahi müdahaleyi takip eden radyoterapinin, tek başına radyoterapiden daha faydalı olduğunu

göstermiştir. Bu çalışmalar, tek beyin metastazında önerilen tedavinin cerrahi olduğunu saptamıştır. Bu büyük oranda lokalize edici nöroşirürjikal teknikler, mikrodiseksiyon ve fonksiyonel haritalamadaki gelişmelerin bir sonucudur. Bazı raporlar<sup>[9,10]</sup> tekrarlayan veya çok sayıdaki metastazlarda önerilmeyen cerrahi tedavinin öngörülen yaşam süresini uzatabildiğini göstermiştir.

## İnsidans

Serebral metastazlar, klinik olarak görülen en yaygın beyin tümörüdür, yaklaşık yarısını oluştururlar.<sup>[11,12]</sup> Kanserden ölen hastaların %15-20'si otopside intrakranyal metastaza sahiptir.<sup>[13]</sup> Hastaların %15'inde serebral metastaz, prezentasyon belirtisidir.<sup>[14,15]</sup> Olguların %9'unda serebral metastaz yegane yayılım yeridir. Beyne yayılım genellikle hematojen yolla, ancak lokal ekstansiyon da olabilir.<sup>[11,12]</sup>

İnsidans çeşitli faktörlere bağlı artmaktadır:

1. Kansere hastalarının artan süresi,<sup>[16]</sup>
2. BT, MRG ve PET-CT'ye bağlı olarak tanı olanaklarının gelişmesi,
3. Kullanılan sistemik pek çok kemoterapik ajan kan-beyin bariyerini iyi geçmezler ve tümör için iyi bir sığınak oluşturur.
4. Bazı kemoterapik ajanlar kan-beyin bariyerini geçici olarak zayıflatabilirler ve tümör ekilmesine izin verebilirler.

**Başvuru tarihi:** 8.6.2009 **Kabul tarihi:** 14.10.2009

**İletişim:** Dr. Sedat Dalbayrak. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Nöroşirürji Kliniği, İstanbul.

**Tel:** +90 - 216 - 375 10 53 **e-posta:** sedatdalbayrak@gmail.com

## Cerrahi Hedef ve Teknikler

### Hedefler:

1. Histolojik tanının temini,
2. Semptomların geriletilmesi,
- 3 Gross total rezeksiyon sayesinde lokal kürün sağlanması.

### 1. Tanı

Metastazların, primer beyin tümörleri ve enfeksiyonlar (apse) ile arasındaki ayırıcı tanısı, yalnızca radyolojik çalışmalarla yapılamaz. Bilinen sistemik kanseri olan hastalarda tanımlanan beyin lezyonu çoğu zaman metastatik iken, tek lezyonlu %10-15 hastada ise serebral apse veya primer beyin tümörü görülür.<sup>[7,15]</sup> Dolayısıyla terminal durumdaki hastalar hariç sistemik kanserli ve tek beyin metastazlı hastalarda tedaviye başlamadan önce ya açık ya da stereotaktik biyopsi ile histolojik kanıt şarttır.<sup>[15]</sup>

### 2. Semptomların Hafifletilmesi

Serebral metastazlar intrakranyal basınçta artışa neden olarak yaygın nöronal hasara sebep olurlar. Tümörün ana bulgusu olan KİBAS, genellikle tümör çevresi vazojenik ödeme veya obstrüktif hidrosefaliye bağlıdır. Nöronal disfonksiyon ise çevresel nöronların tümör ile direkt olarak sıkıştırılmasına, ödeme, fokal iskemiye veya kanamaya bağlı olabilir. Kortikosteroidler vazojenik ödemin belirtilerini azaltırlar ancak tek başlarına uzun dönemde tümörün ana belirtilerini değiştirmezler.<sup>[17]</sup> Radyoterapi tümör kitlesini küçültür ancak bu etki hemen olmaz, ayrıca bir çok metastaz da radyoterapiye duyarlı değildir. Stereotaktik radyoterapi lezyonun şekli ve büyüklüğü ile sınırlıdır.<sup>[18]</sup> Tüm bu tedavilere karşın, cerrahi rezeksiyon, kitle etkisi bulgularını hızla düzeltir, semptomları geriletir, ödemi azaltır, intrakranyal basıncın düşmesini sağlar ve nöronal fonksiyonu düzeltir. Cerrahi morbitideyi düşürmek için ameliyat esnasında çevre dokuda disfonksiyonel fakat sağlam nöronlar korunmalıdır. Özellikle konuşma, anlama ve motor korteksler ve derin yapıların içindeki nöronların korunması modern nöroşirürjikal cerrahide çok önemlidir.

### 3. Lokal Kür

Cerrahi, hali hazırda lokal onkolojik küre doğrudan hemen olanak sağlayan tek tedavi seçeneğidir. Soliter lezyonlarda tümör hücrelerinin tamamen çıkarılması lokal nüks olasılığını ortadan kaldırır. Günümüzde bu tam çıkarma işlemi gerçekleştirilebilir için en iyi yol BT veya MRG'deki kontrast tutan bölümün tamamen çıkarılmasıdır. Postoperatif dönemde ilk 24 saat içinde yapılan BT ve MRG tetkiki komplet rezeksiyonun tek göstergesidir.

### Teknikler

Serebral metastazların başarılı çıkarılması, cerrahi tekniklerin gelişmesi sayesinde emniyetli olarak gerçekleştirilebilir. Cerrahi anatominin daha iyi anlaşılması, daha güvenli cerrahi yaklaşımlara olanak vermektedir. Motor, duyu ve konuşma korteks fonksiyonlarının elektriksel haritalama yöntemi veya fonksiyonel MR ile görüntülenmesi, beyin fonksiyonlarının ameliyattaki bilgisini sağlar. Günümüzde BT ve MRG kesitleri lezyonu lokalize etmekte kolaylık sağlamıştır. Bu metodlar cerrahi mortaliteyi %3-5'e, morbitideyi %10'a düşürmüştür.<sup>[19]</sup> Ayrıca, intraoperatif olarak kullanılan USG, BT ve MRG ile nöronavigasyon sistemleri, kitlenin lokalizasyonunu çok iyi belirlemede ve total eksizyonun peroperatuvar görüntülenmesini yapmaktadırlar.

### Cerrahi Anatomi

Mikroskobik olarak metastazlar beyin dokusuna karışmayan solid tümör kitleleridir. Bazen bir miktar infiltrasyon olabilir, ancak bu tipik olarak solid tümörün 5 mm ötesine geçmez.<sup>[7,18,20,21]</sup> Büyük lezyonlarda santral nekroz alanları görülebilir.

Makroskobik olarak serebral metastazlar ödemli beyin dokusundan rahatlıkla ayırt edilebilirler. Tümör kistleri, özellikle bronkojenik karsinom metastazlarında görülebilir. Cerrahi esnasında glial psödokapsüle sık rastlanır. Bu gliotik plan genellikle total rezeksiyonu sağlar ve tipik olarak tümör hücreleri içermez. Tümör kitlesi BT ve MRG'deki kontrast değişikliğine karşılık gelir.<sup>[21,22]</sup>

Metastatik tümörler beynin herhangi bir yerinde oluşabilir. Büyük çoğunluğu supratentoriyel serebral hemisferlerde (%80-85), daha az olarak se-

rebellar (%10-15), nadiren de beyin sapında (%3-5) görülür.<sup>[23]</sup>

### Cerrahi Yaklaşım

Cerrahi yaklaşım anatomik lokalizasyona göre belirlenir (Şekil I, Şekil II).



**Şekil I.** Supratentoryal metastazların anatomik lokalizasyonuna göre yaklaşım yolları.

1. Subkortikal metastaz; beyaz-gri cevher bileşkesine, gri madde hemen altına kadar ulaşıyorsa direkt kortikal insizyon; 2. Sulkusun tabanında görülen subsulkal metastaz; sulkus ayrılarak sulkus tabanından giriş; 3. Sulkusun yanında subgyral metastaz; sulkusun yan tarafından insizyonla yaklaşım; 4. Beyaz cevher içinde genişleyen lobar metastaz; hem transkortikal hem de trans-sulkal yaklaşım; 5. Singulat metastaz; interhemisferik yaklaşım; 6. İnterhemisferik subsulkal metastaz; interhemisferik fissür ve derin sulkus ayrılarak giriş; 7. İnsular metastaz; silviyan fissür yoluyla yaklaşım; 8. İntraventrüküler metastaz; transkalkal veya transkortikal yolla yaklaşım.<sup>[22]</sup>



**Şekil II.** Serebellar metastazların anatomik lokalizasyonuna göre yaklaşım yolları.

1. Medyal hemisferik metastazlar; 2. Lateral hemisferik metastazlar; 3. Vermiyen metastazlar; 4. Derin serebellar metastazlar.<sup>[22]</sup>

Konuşma, anlama, motor korteks gibi önemli bölgelerde lezyonların çıkarılması problem yaratır.<sup>[21]</sup> Bunun için bölgesel haritalandırma (direkt beyin uyarımı ile) kullanılabilir ve enblok rezeksiyondan ziyade “inside-out” parça parça rezeksiyon tercih edilmelidir.

Cerrahi esnasında kranyotominin doğru ayarlanmasında, lezyonu doğru lokalize etmede, total ve emniyetli çıkarabilmeye yardımcı olarak iyi bir ameliyat mikroskopunun yanısıra yüksek çözünürlüklü intraoperatif USG ve bilgisayarlı stereotaksi gibi görüntü kılavuzluğu kullanılabilir.

### Hasta Seçimi

Elbette beyin metastazı olan tüm hastalar cerrahi için aday değildir ve karar vermek bazen zor olabilir. Cerrah tedaviye karar vermeden önce, ameliyatın getireceği olumlu ve olumsuz durumları ve yaşam kalitesini iyi düşünmelidir. Hasta seçimi ile ilgili bir çok kriter vardır:

### Klinik Durum

Retrospektif çalışmalar, serebral metastazlı hastalarda prognozu belirleyen en önemli faktör olarak sistemik hastalığın durumunu göstermektedir.<sup>[7,9,10,20,24,25]</sup> Cerrahi geçiren tek serebral metastazlı hastaların %70’inden çoğu, nörolojik nedenlerden ziyade sistemik hastalığın progresyonu sonucu ölmektedir.<sup>[7,23]</sup>

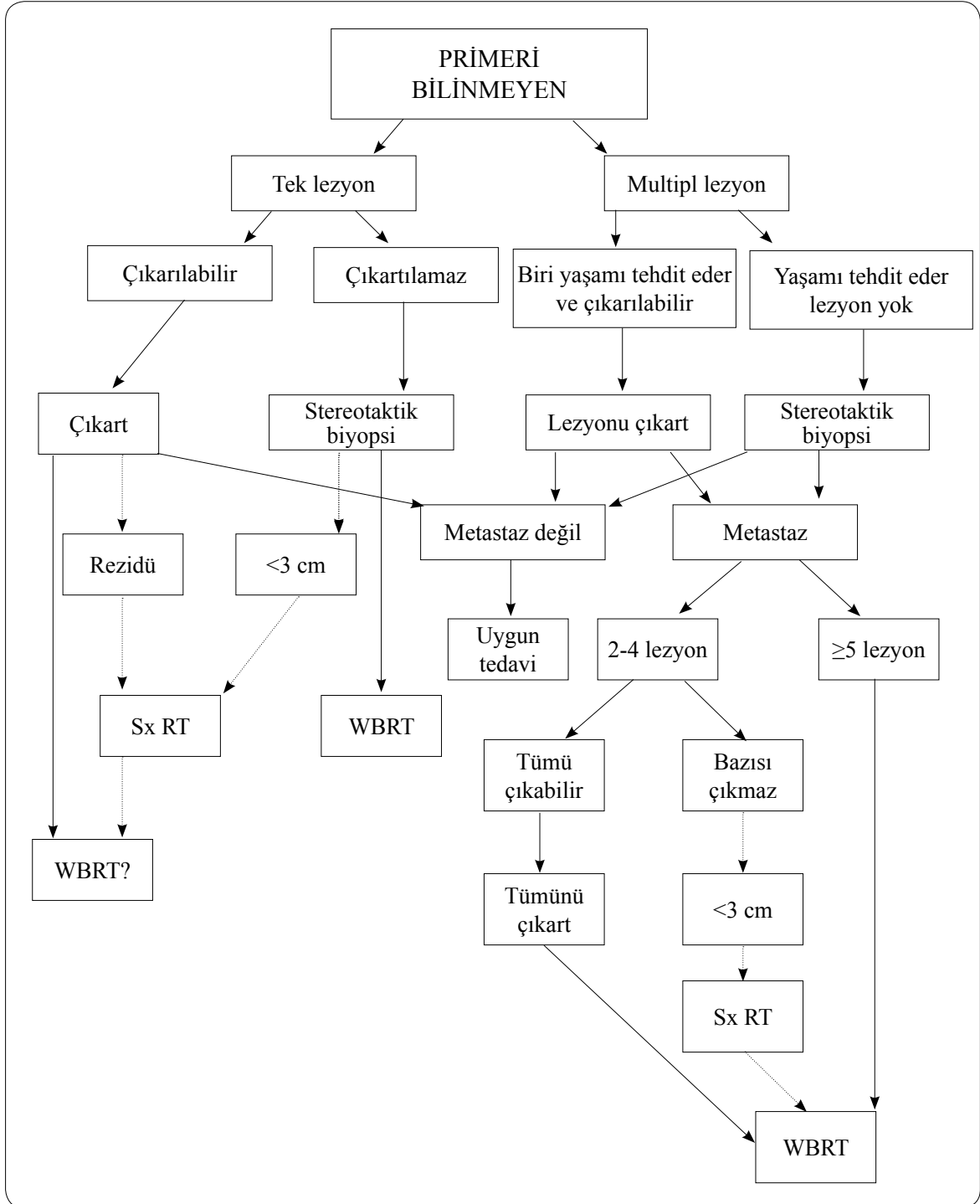
Cerrahi, hastaların sistemik hastalığına göre, sistemik hastalık yok, sınırlı sistemik hastalık, kontrol altında sistemik hastalık ve çok yaygın sistemik hastalık olarak ayrılarak planlanır. Sistemik hastalığı olmayanlarda cerrahi veya çok yaygın sistemik hastalığı olanlarda cerrahi olmayacağına karar vermek kolaydır. Sınırlı ve kontrol altında sistemik hastalığa teşhis koymak göreceli olduğundan karar vermek zordur.

Cerrahiye karar vermede kullanışlı bir yöntem beklenen ortalama yaşam süresidir. Sürvi 6 aydan hatta 3-4 aydan fazla olan serebral metastazlı hastalara cerrahi uygulanabilmektedir.<sup>[19]</sup> Ayrıca hastanın genel durumu, dolaşım-solunum fonksiyonları ve anestezi riskleri de değerlendirilmelidir.

Nörolojik tablonun da önemi vardır. Cerrahi giri-

şimden sonra iyileşme ameliyat öncesi nörolojik duruma bağlıdır. Çeşitli çalışmalar, ameliyat sonrası yaşam süresinin ciddi nörolojik defisitli hastalarda, minimal defisitli hastalardan daha kısa olduğunu göstermiştir.<sup>[15,20]</sup> Tümör, çevresindeki nö-

ronları tahrip ettiyse, cerrahi çıkarımdan fayda görmeyecektir. Bunu anlamak için en iyi yol hastaya steroid tedavisi başlamaktır ve eğer nörodefisiti geriliyor ise cerrahiden yarar görebileceği anlamına gelir.<sup>[19]</sup>

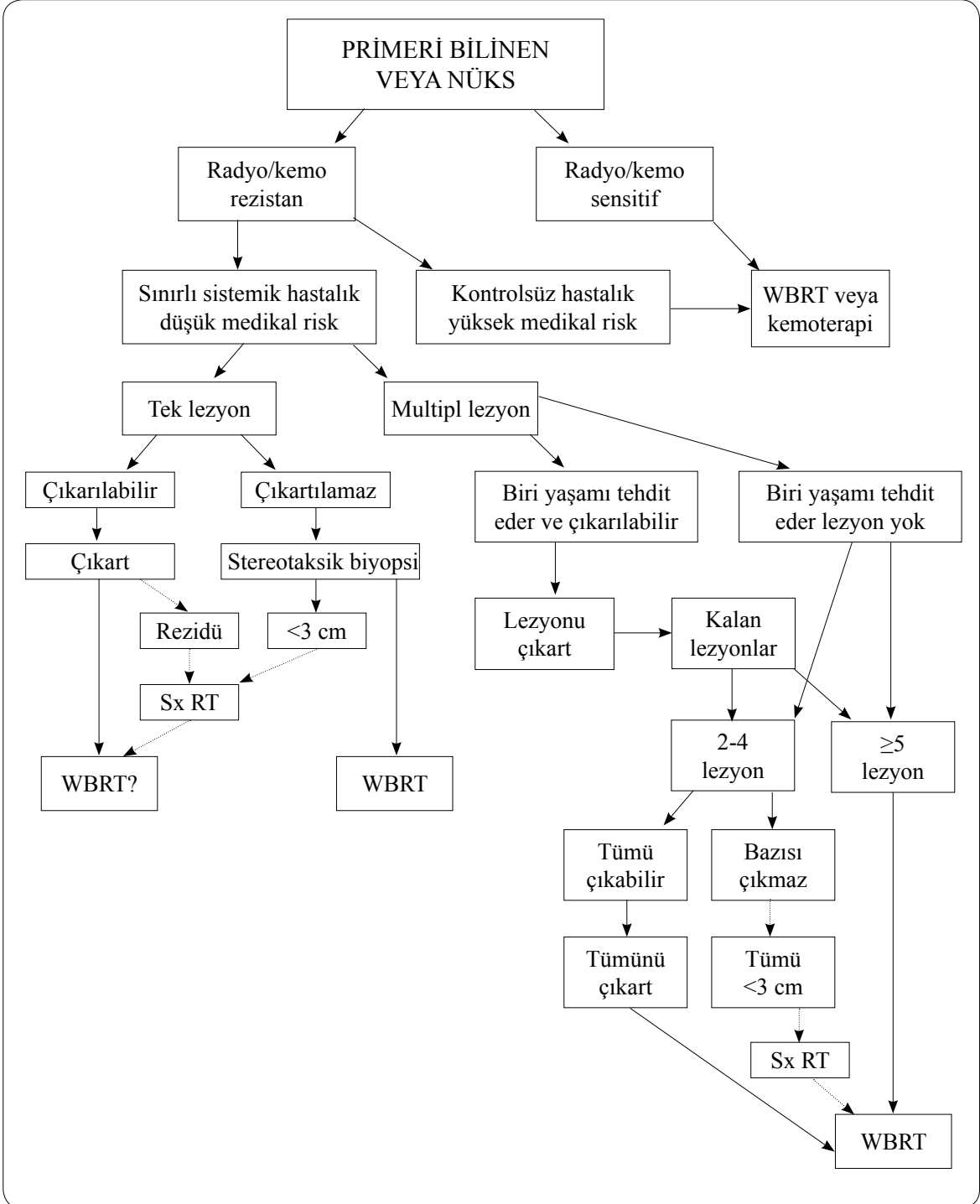


Şekil III. Primeri bilinmeyen serebral metastazlı hastalarda tedavi algoritması.<sup>[19]</sup>

**Radyolojik Çalışmalar**

Özellikle MRG hasta seçiminde önemli olan lezyonun lokalizasyonunu ve metastazların sayısını belirleyen en iyi yöntemdir.

**Lokalizasyon:** Tümörün derinde veya yüzeyle, önemli korteks yapıları içinde veya yakınında olması cerrahi sonucu etkiler. Beyin sapındaki, talamustaki ve bazal gangliondaki tümörler genellikle inoperabl olarak kabul edilirler.<sup>[19]</sup>



**Şekil IV.** Bilinen kanseri olan serebral metastazlı hastalarda tedavi algoritması.<sup>[19]</sup>

**Tablo I.** Serebral metastazların radyoterapiye yanıtları<sup>[27]</sup>

Duyarlı	Orta derece yanıt	Dirençli
Lenfoma	Meme karsinomu	Melanom
Germinom	Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu	Böbrek hücreli karsinom
Küçük hücreli akciğer karsinomu	Kolon karsinomu	Sarkom
Koriokarsinoma		

*Lezyonların sayısı:* Tek metastazlı hastalar, cerrahiye en uygun adaylardır. Oldberg<sup>[26]</sup> (1933) tek metastazlarda cerrahinin uzun yaşam süresi ile sonuçlandığını ilk kez belirtmiştir. Birçok retrospektif cerrahi seriler bunu desteklemektedir. Patchell<sup>[7]</sup> ve Vecht<sup>[8]</sup> birbirinden bağımsız yaptıkları randomize prospektif çalışmalarda, tek metastazlarda cerrahiye takiben uygulanan radyoterapinin daha az nüksü ve tek başına radyoterapiye göre daha iyi yaşam kalitesini sağladığını kanıtladı. Genel kanı, multipl metastaz varlığında cerrahi ulaşılabilir lezyon olsa bile cerrahi kontraendikasyon olduğudur. Ancak, bazı merkezlerde seçilmiş hastalardaki multipl metastazlara cerrahi uygulanmaktadır.<sup>[19]</sup> Bindal ve ark.<sup>[9]</sup> yaptıkları çalışmada, multipl metastazlı hastaların tek veya multipl lezyonlarına yapılan cerrahinin yaşam süresini uzattığını saptamışlardır. Bu araştırmaya dayanarak 2-4 arasında multipl metastazlı olanların cerrahiden çıkarılmaması önerilmektedir.<sup>[19]</sup> Tümü rezeke edilebilir ise ayrı kranyotomilerle, mümkünse aynı seansta çıkarılmalıdır. Eğer tümü rezeke edilebilir değilse semptomatik lezyonlar çıkarılabilir (Şekil III ve Şekil IV).<sup>[19]</sup>

*Histolojik değerlendirme:* Cerrahiden önce metastazın kaynaklandığı primer tümörün radyosensitif veya kemosensitif olup olmadığı önemlidir.<sup>[27]</sup> Küçük hücreli akciğer karsinomu, lenfoma, germ hücreli tümörler radyoterapi ve kemo-terapiye duyarlıdır. Bu hastalarda cerrahi önerilmez. Melanom, renal hücreli karsinom ve birçok sarkom radyoterapiye dirençlidir, cerrahi olarak daha iyi tedavi edilirler. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu ve meme karsinomu gibi en sık beyin metastazına neden olan tümörler radyasyona orta dereceli duyarlıdır; cerrahi multidisipliner çalışma şemasının bir parçası olarak uygulanmalıdır (Tablo I).

### Prognoz

*Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) çalışmasındaki 1200 hasta Recursive Partitioning Analysis yöntemiyle retrospektif olarak analiz edildiğinde üç prognostik grup tanımlanmıştır. En önemli prognostik faktörler yaş, performans durumu ve ekstrakraniyal hastalığın durumudur. Grup I; KPS (Karnofsky performans skoru)  $\geq 70$ , yaş  $< 65$ , primer tümör kontrol altında ve beyin metastazı dışında başka metastaz yoktur (medyan sağkalım 7,3 ay); Grup III; KPS  $< 70$ 'tir (medyan sağkalım 2,3 ay). Geri kalan tüm hastalar Grup II'yi oluşturmakta (medyan sağkalım 4,2 ay).<sup>[28]</sup> Bu sınıflamanın kullanılmasının tedaviden faydalananak hastaları tanımlamada ve yeni tedavi stratejileri geliştirirken homojen hasta grupları oluşturmada faydalı olduğu bildirilmiştir.<sup>[29]</sup>*

### Alternatif ve/veya Ek Tedavi Yöntemleri

*Radyoterapi:* Günümüzde beyin metastazlı hastalar için en iyi radyoterapi şemaları üzerinde görüş birliği yoktur. Beyin metastazları için standart tedavi rejimleri erken RTOG çalışmalarında değerlendirilmiş olup sağkalım ve palyasyasyon açısından fark bulunmamıştır.<sup>[30]</sup> Tedavi şemalarının seçimi nörolojik semptomların şiddetine, sistemik hastalığın yaygınlığına ve doktorun tercihinine bağlı olarak değişebilir.

*Tüm beyin radyoterapisi (TBRT):* Tek başına TBRT, multipl beyin metastazlarında, standart tedavi yaklaşımıdır. Genel olarak kabul edilen uygulama şeması 30Gy/10 fraksiyon şeklindedir.<sup>[28]</sup> Cerrahi eksizyon sonrası TBRT'sinin eklenmesi, lokal tümör nüksünü ve henüz saptanamamış mikrometastazların progresyonunu önler. TBRT'sinin cerrahiye eklenmesinin radyolojik olarak tümör rekürrensini önlediği, ancak sağkalıma katkısının olmadığı gösterilmiştir.<sup>[31]</sup>

**Stereotaktik RT (Radyocerrahi):** Yüksek doz radyasyonun multipl kobalt kaynağı (Gamma Knife) veya linear akseleratör (Linac) ile uygulanmasıdır. Lokalize yoğun ışın uygulanabildiğinden ve hedef volüm dışında hızlı doz düşmesi sağlanabildiğinden cerrahiye alternatif bir tedavi yaklaşımıdır. Cerrahi olarak ulaşılması güç bölgelere rahatlıkla uygulanabilir. Cerrahi ve radyocerrahinin karşılaştırıldığı pek çok retrospektif çalışmada median sağkalımlar benzer bulunmuştur. Lokal ve uzak rekürrensler arasında fark gözlenmemiştir.<sup>[32,33]</sup>

**Kemoterapi (KT):** Kan-beyin bariyeri nedeni ile beyin metastazlarında kemoterapi (KT) daha az sıklıkla başvuru olan bir yaklaşımdır. Ancak, son yıllarda bu görüş değişmektedir. Rosner ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 100 meme kanseri beyin metastazlı hasta değerlendirilmiştir. Hastaların %50' sinde objektif yanıt alınmıştır. Median remisyon süresi 10 aydır.<sup>[34]</sup> Son yıllarda temozolamid üzerine araştırmalar artmaktadır. Temozolamid kan-beyin bariyerini geçebilmekte ve hastalar tarafından da minimal yan etki ile iyi tolere edilebilmektedir.<sup>[35]</sup>

## Sonuç

Cerrahi, intrakranyal metastazlarda multidisipliner yaklaşımın önemli bir parçasıdır. Cerrahi, hızlı histolojik tanıyı, semptomların kısa sürede geriletilmesini ve çoğu kez lokal kürü mümkün kılar. Radyoterapiye duyarlı olmayan tüm soliter metastazlarda cerrahi uygulanmalıdır. Multipl metastazlar ve tekrarlayan metastazlar artık cerrahi için bir kontraendikasyon teşkil etmemektedir. İntraoperatif USG, bilgisayarlı stereotaksi, ameliyat öncesi BT ve MRG ve nöronavigasyon gibi yöntemler cerrahiye yardımcı olarak kullanılabilir. Stereotaktik radyoterapi, cerrahi inoperabl tümörlerde kullanılmalıdır. Sonuç olarak, beyin metastazlarının başarılı tedavisi, ancak mevcut intraparakimal metastazın (lokal beyin kontrolü), beynin başka bir bölümünde gelişebilecek yeni metastazın (uzak beyin kontrolü) ve sistemik kanserin (sistemik kontrol) eş zamanlı kontrol altına alınabilmesi ile mümkün olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Serizawa T. Radiosurgery for metastatic brain tumors. *Int J Clin Oncol* 2009;14(4):289-98.

2. Gerosa M, Nicolato A, Foroni R, Zanotti B, Tomazoli L, Miscusi M, et al. Gamma knife radiosurgery for brain metastases: a primary therapeutic option. *J Neurosurg* 2002;97(5 Suppl):515-24.

3. Nishizaki T, Saito K, Jimi Y, Harada N, Kajiwara K, Nomura S, et al. The role of cyberknife radiosurgery/radiotherapy for brain metastases of multiple or large-size tumors. *Minim Invasive Neurosurg* 2006;49(4):203-9.

4. Chang SD, Murphy MJ, Tombropoulos R. Robotic radiosurgery. In: Alexander E, Maciunas R, editors. *Advance neurosurgical navigation*. New York: Thieme; 1998. p. 443-9.

5. Grant FC. Concerning intracranial malignant metastases. Their frequency and value of surgery in their treatment. *Ann Surg* 1926;84(5):635-46.

6. Posner JB. Management of central nervous system metastases. *Semin Oncol* 1977;4(1):81-91.

7. 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.

8. Vecht 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.

9. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess KR, Taylor SH. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg* 1995;83(4):600-4.

10. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993;79(2):210-6.

11. Young B, Patchell RA. Brain metastases. In: Youmans JR, editor. *Neurological surgery*. Vol. 5, 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 2872-98.

12. Sawaya R, Bindal RK, Lang FF. Metastatic brain tumors. In: Kaye AH, Laws ER, editors. *Brain tumors. An encyclopedic approach*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2001. p. 999-1026.

13. Weiss HD, Richardson EP Jr. Solitary brainstem metastasis. *Neurology* 1978;28(6):562-6.

14. Patchell RA, Posner JB. Neurologic complications of systemic cancer. *Neurol Clin* 1985;3(4):729-50.

15. Voorhies RM, Sundaresan N, Thaler HT. The single supratentorial lesion. An evaluation of preoperative diagnostic tests. *J Neurosurg* 1980;53(3):364-8.

16. Nugent JL, Bunn PA Jr, Matthews MJ, Ihde DC, Cohen MH, Gazdar A, et al. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer* 1979;44(5):1885-93.

17. Chao JH, Phillips R, Nickson JJ. Roentgen-ray ther-

- apy of cerebral metastases. *Cancer* 1954;7(4):682-9.
18. Kondziolka D, Lunsford LD. Brain metastases. In: Apuzzo MLJ, editor. *Brain surgery: complication avoidance and management*. Vol 1., New York: Churchill Livingstone; 1993. p. 615-41.
  19. Lang FF, Sawaya R. Surgical management of cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am* 1996;7(3):459-84.
  20. Sundaresan N, Galicich JH. Surgical treatment of brain metastases. Clinical and computerized tomography evaluation of the results of treatment. *Cancer* 1985;55(6):1382-8.
  21. Yasargil MG. Topographic anatomy for microsurgical approaches to intrinsic brain tumors. *Micro-neurosurgery*. Vol 4A. New York: Thieme Medical; 1994. p. 2-114.
  22. Kelly PJ, Kall BA, Goerss SJ. Results of computed tomography-based computer-assisted stereotactic resection of metastatic intracranial tumors. *Neurosurgery* 1988;22:7-17.
  23. Sawaya R, Bindal RK. Metastatic brain tumors. In: Kaye AH, Laws ER, editors. *Brain tumors. An encyclopedic approach*. Edinburg: Churchill Livingstone; 1995. p. 923-46.
  24. Galicich JH, Sundaresan N, Arbit E, Passe S. Surgical treatment of single brain metastasis: factors associated with survival. *Cancer* 1980;45(2):381-6.
  25. Haar F, Patterson RH Jr. Surgical for metastatic intracranial neoplasm. *Cancer* 1972;30(5):1241-5.
  26. Oldberg E. Surgical considerations of carcinomatous metastases to the brain. *JAMA* 1933;101:1458.
  27. Cairncross JG, Posner JB. The management of the brain metastases. In: Walker MD, editor. *Oncology of the nervous system*. Boston: Nijhof; 1983. p. 341-77.
  28. 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.
  29. 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.
  30. 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.
  31. 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.
  32. 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.
  33. Joseph J, Adler JR, Cox RS, Hancock SL. Linear accelerator-based stereotaxic radiosurgery for brain metastases: the influence of number of lesions on survival. *J Clin Oncol* 1996;14(4):1085-92.
  34. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986;58(4):832-9.
  35. Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G, Coliarakis N, Economou I, Karageorgis P, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3644-50.