

بررسی بقا بر اساس سیستم نمره بندی GPA در مبتلایان به متاستازهای مغزی درمان شده با رادیوسرجری گامانایف

سهراب شهزادی^۱، پریسا عظیمی^{۲*}، محمدعلی بیطرف^۴، مازیار آذر^۴، مزدک عالی خانی^۵، علیرضا زالی^۱،
سهراب صادقی^۲، ثریا سلمانیان^۶

^۱ گروه جراحی مغز و اعصاب، بیمارستان شهدا تجریش (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۲ گروه جراحی مغز و اعصاب، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۳ کمیته پژوهشی دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۴ گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۵ جراح مغز و اعصاب، مرکز گامانایف ایران
^۶ گروه رادیوتراپی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به مراجعه مبتلایان به متاستازهای مغزی و نگرانی از پیش‌آگهی بقای درمان با رادیوسرجری گامانایف در این بیماران و برای پاسخ به این سوال که آیا نمره بندی GPA قادر به پیش‌بینی بقا درمان خواهد بود یا خیر، این تحقیق روی مراجعین به مرکز گامانایف ایران طی سال‌های ۸۹-۱۳۸۱ انجام گرفت.
روش بررسی: مطالعه به روش مقطعی انجام گرفت. کلیه بیمارانی که با تشخیص متاستازهای مغزی تحت درمان با گامانایف قرار گرفته بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. در پایان پی‌گیری شاخص‌های بالینی و پرتونگاری و سیستم نمره بندی GPA بررسی و بقای بیماران با کاپلان مایر ارزیابی گردید.
یافته‌ها: طی مدت ۸ سال، مطالعه روی ۲۲۰ بیمار واجد شرایط انجام گرفت. سن بیماران $54 \pm 12/7$ سال (از حداقل ۱۹ تا ۸۲ سال) بوده و بیماران به مدت میانگین ۷ ماه (۱-۲۵ ماه) بعد از درمان با گامانایف پی‌گیری شدند. نمره GPA و متوسط بقای بیماران بر اساس زیر گروه‌های رتبه‌بندی GPA، ۰-۱، $1/5 - 2/5$ ، ۳ و $4 - 5/5$ به ترتیب $4 \pm 0/4$ ، $6 \pm 0/7$ ، $9 \pm 0/9$ و $12 \pm 1/8$ و بقای کلی بیماران $7 \pm 0/6$ ماه بود و تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌ها دیده شد ($P < 0/001$).
نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد نمره بندی GPA در پیش‌آگهی بقای بیماران متاستاز مغزی در درمان با گامانایف موثر و مفید است. انجام تحقیقات تجربی بیشتر در این زمینه توصیه می‌گردد.
واژگان کلیدی: نمره بندی GPA، پیش‌آگهی، گامانایف رادیوسرجری، متاستازهای مغزی.

مقدمه

درمانی متاستازهای مغزی، SRS (Stereotactic radiosurgery) و یا ترکیب با روش‌های درمانی دیگر می‌باشد (۳). اولین بار SRS به وسیله Leksell در سال ۱۹۵۰ میلادی شرح داده شد و در سال ۱۹۶۷ نخستین بار در سوئد از رادیوسرجری گامانایف (Gamma-Knife Radiosurgery - GKRS) استفاده درمانی شد (۴). اگرچه محققین قبلاً رادیوسرجری گامانایف جهت درمان متاستازهای مغزی را موفق گزارش کرده‌اند، اما در

متاستازهای مغزی در ۲۰ تا ۴۰ درصد بیماران سرطانی (systemic cancer) ایجاد می‌شود (۱،۲). یکی از روش‌های

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه جراحی مغز و اعصاب، بیمارستان امام حسین (ع)، پریسا عظیمی (e-mail: Parisa.azimi@gmail.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۱۰/۳
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۳/۲۰

جدول ۱- روش محاسبه نمره GPA*		
مشخصات	نمره	
	۰	۰/۵
سن (سال)	≥ ۶۰	۵۹ - ۵۰
KPS [†]	< ۷۰	۷۰ - ۸۰
تعداد محل متاستاز	> ۳	۲ - ۳
Extracranial metastases	بله	-
	۱	خیر

*KPS = Karnofsky Performance Status.

نمره GPA (بین صفر تا ۴) = نمره سن + نمره KPS + نمره تعداد محل متاستاز + نمره Extracranial metastases

برای انجام این بررسی، تمام بیماران متاستاز مغزی که تحت عمل رادیوسرجی گامانایف قرار گرفته بودند، صرف نظر از سن، جنسیت و یا نوع تومور اولیه در این مطالعه گنجانده شدند و نمره GPA برای همه بیماران حساب شد.

بیمارانی که بعد از توضیح کافی جهت همکاری رضایت نداشتند و بیمارانی که اطلاعات رادیوگرافی و بالینی ناکافی داشتند، از این مطالعه حذف شدند.

جهت تحلیل آماری از نرم افزار PASW Statistics 18 و برای توصیف داده‌ها از میانگین و انحراف معیار، و فراوانی و درصد استفاده شد. بقای بیماران با کاپلان-مایر و تفاوت گروه‌ها با آنالیز Log Rank انجام گرفت. $p < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

طی مدت مورد بررسی، ۲۲۰ بیمار واجد شرایط با GKRS درمان شدند که ۷۸ نفر (۳۵/۵٪) مرد و ۱۴۲ نفر (۶۴/۵٪) دیگر زن بودند. توزیع سنی بیماران از ۱۹ تا ۸۲ سال متغیر بود و میانگین و انحراف معیار سن آنان $54 \pm 12/7$ سال بود.

تومورهای اولیه بیماران شامل ۸۳ نفر پستان، ۳۰ ریه، ۲۰ کولورکتال، ۱۹ کلیه، ۹ ملانوما، ۴ پروستات، ۴ تیروئید، ۴ تخمدان، ۳ معده، ۴ رحم، ۲ مثانه، ۲ بیضه، ۲ یوونینگ سارکوم، ۱ سارکوم لگن، ۱ اسکواموس سل کارسینومای پنیس، ۱ کارسینوم سرویکس، ۱ اسکواموس سل کارسینومای دهان، ۱ آدنوئید کارسینومای سینوس ماگزیلاری، ۱ پانکراس، ۱ مری، ۱ سارکوم سینوویال مفصل، ۱ کبد، ۱ سارکوم بازوی چپ، ۱ آدنوکارسینومای کیسه صفرا، ۱ غده بزاقی و ۲۲ تومور با منشاء اولیه ناشناخته بود.

درمان‌های دریافت شده جهت متاستازهای مغزی قبل از انجام گامانایف شامل ۱۲ نفر جراحی مغز، ۵۶ whole brain

این مطالعات نقش عوامل مرتبط کم‌رنگ دیده شده است (۳) و درمان و بقای این بیماران یکی از دغدغه‌های جراحان اعصاب می‌باشد (۱،۲).

اولین بار Gaspar L در سال ۱۹۹۷ نگرانی از نتیجه رادیوسرجی گامانایف را، با معرفی رتبه بندی RPA (Recursive partitioning analysis)، جهت پیش‌آگهی بقای بیماران با متاستاز مغزی ارائه کرد (۵) و در پی آن و در سال ۲۰۰۸ میلادی سیستم نمره‌بندی GPA (Graded Prognostic Assessment) به وسیله RTOG (Protocols 7916, 8528, 8905, 9104, and 9508) معرفی گردید (۶). روایی این رتبه‌بندی قبلاً تایید شده و پایایی آن با روش Test-retest انجام گرفته و مقبولیت لازم را داشته است (۶-۸). ولی در ایران تاکنون از رتبه بندی GPA استفاده نشده است.

با توجه به ضعف رتبه‌بندی‌های قبلی جهت پیش‌آگهی بقای درمان متاستازهای مغزی با گامانایف و نگرانی از پیش‌آگهی درمان در این بیماران و برای پاسخ به این سوال که آیا نمره‌بندی GPA قادر به پیش‌بینی بقای بیماران خواهد بود یا خیر، این تحقیق روی بیماران مراجعه کننده به مرکز گامانایف ایران برای GKRS طی سال‌های ۸۹-۱۳۸۱ انجام گرفت.

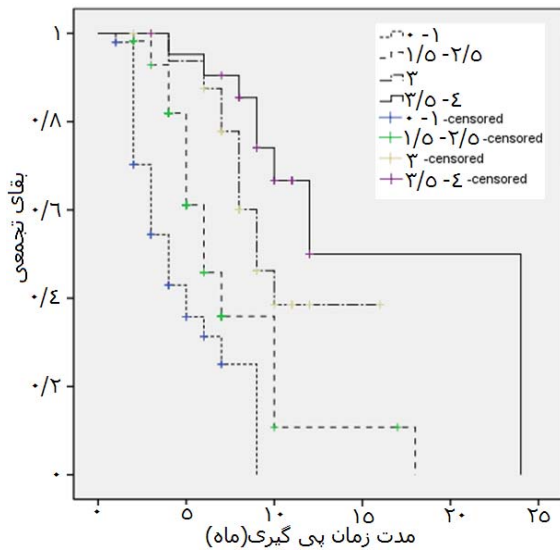
مواد و روشها

تحقیق به روش مقطعی انجام گرفت. با مراجعه به بایگانی، پرونده کلیه بیمارانی که با تشخیص متاستازهای مغزی در طی مدت مورد بررسی به مرکز GKRS ایران پی در پی مراجعه و درمان گردیده‌اند، خارج و مورد مطالعه قرار گرفت.

بیمارانی که حداقل سه ماه از GKRS آنها گذشته فراخوان شدند و خصوصیات جنسیت، سن، تاریخ رادیوسرجی گامانایف، مدت علائم بیماری، منشاء متاستاز، درمان‌های دریافت شده قبل از گامانایف، عوارض GKRS، شاخص‌های پرتونگاری، علائم عصبی و نمره GPA (۶) از پرونده استخراج و در یک فرم ثبت گردید.

نمره GPA توسط Sperduto PW و همکارانش معرفی شد (۶). این روش یک روش کمی است که می‌توان با آن بقای درمان با گامانایف را برای بیماران متاستاز مغزی پیش‌بینی کرد که به طور خلاصه در جدول ۱ نشان داده شده است.

نمره ارزیابی بین ۰ و ۴ می‌باشد که هر چه نمره ارزیابی به عدد ۴ نزدیک‌تر باشد بقای بیمار بالاتر است. با توجه به مطالعات انجام شده، نمره‌بندی GPA برحسب چهار زیرگروه ۰-۱، ۲/۵-۳، ۳ و ۴-۳/۵ تقسیم می‌شود (۶).



نمودار ۲- میزان بقای ۲۲۰ بیمار متاستاز مغزی درمان شده با گامانایف بر اساس رتبه بندی GPA

بحث

تحقیق نشان داد که نمره بندی GPA در بررسی و پیش آگهی بقای بیماران متاستاز مغزی در روش درمان با گامانایف موفقیت آمیز بود.

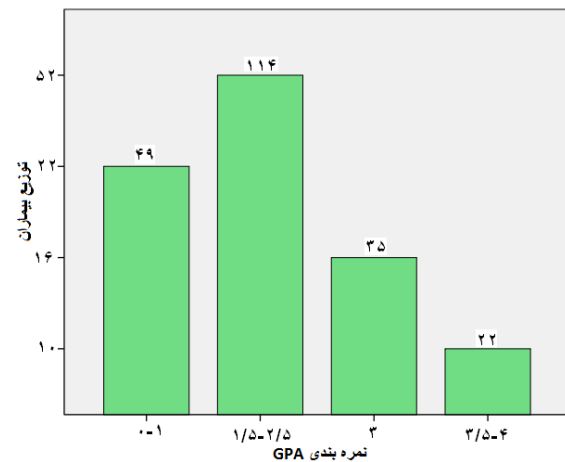
مطالعه مشابه با معیارها و محدودیت های این گزارش تاکنون ارایه نشده است و در زیر چند گزارش با محدودیت های خاص خود آورده می شود.

Sperduto PW و همکارانش (۶) در بررسی ۱۹۶۰ بیمار و Nieder C (۹) نشان دادند که استفاده از نمره بندی GPA در پیش آگهی بقای بیماران متاستاز مغزی در روش درمان با گامانایف موثر است.

Villa S و همکارانش در مطالعه آینده نگر گزارشی کردند که سیستم نمره بندی GPA در جهت پیش آگهی بقای بیماران متاستاز مغزی تحت درمان با گامانایف موفقیت آمیز است (۸). Villa S و همکارانش (۸) متوسط زمان بقای بیماران بر اساس زیر گروه های رتبه بندی GPA ۰، ۱/۵-۲/۵، ۳، ۴-۳/۵ را به ترتیب ۳/۳، ۵/۶، ۷/۸ و ۸/۲ و Sperduto PW و همکارانش (۶) به ترتیب ۲/۶، ۳/۸، ۶/۹ و ۱۱ و Nieder C (۹) به ترتیب ۲، ۳/۶، ۵/۱ و ۱۱/۳ ماه گزارش کردند که با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد.

در این تحقیق محدودیت هایی شامل عدم مشابه سازی و اینکه بیماران با متاستاز مغزی با منشاء تومور متفاوت و درمان های مختلف قبل از رادیوسرجری گامانایف وارد مطالعه شدند، وجود داشت. از نقاط قوت مطالعه اینکه بیماران از نظر

radiotherapy (WBRT) ، ۳۹ جراحی مغز به اضافه WBRT بود و ۱۱۳ نفر هیچ درمان اولیه ای برای متاستاز مغزی دریافت نکرده بودند، اگرچه همه این بیماران برای درمان تومور اولیه، شیمی درمانی یا جراحی یا رادیوتراپی و یا ترکیبی از این روش های درمانی را دریافت کرده بودند. توزیع درصد بیماران بر اساس نمره بندی GPA بر حسب چهار زیر گروه ۰-۱، ۱/۵-۲/۵، ۳، ۴-۳/۵ در نمودار ۱ نشان داده شده است. ۲۶ درصد بیماران نمره GPA برابر یا بیشتر از ۳ داشتند.



نمودار ۱- توزیع درصد بیماران بر اساس نمره بندی GPA

۹ نفر (۴ درصد) دو بار گامانایف و بقیه بیماران فقط یک بار با گامانایف تحت درمان قرار گرفته بودند.

متوسط حجم تومورها $11/4 \pm 1/5$ میلی لیتر (از حداقل $0/5$ تا 66 میلی لیتر) و مارژینال دوز $18/7 \pm 2/5$ گری (از حداقل 12 تا 24 گری) با منحنی ایزودوز $47/8 \pm 11$ درصد (از حداقل 15 تا 97 درصد) بود.

میزان بقای ۲۲۰ بیمار متاستاز مغزی درمان شده با گامانایف بر اساس رتبه بندی GPA در نمودار ۲ ارایه شده است. همان گونه که در شکل دیده می شود، میزان بقای بیماران به ترتیب بر حسب چهار زیر گروه ۰-۱، ۱/۵-۲/۵، ۳، ۴-۳/۵ بدتر است.

متوسط زمان بقای (MST= Median survival time) بیماران بر اساس زیر گروه های رتبه بندی GPA ۰-۱، ۱/۵-۲/۵، ۳ و ۴-۳/۵ به ترتیب $4 \pm 0/4$ ، $6 \pm 0/7$ ، $9 \pm 0/9$ و $12 \pm 1/8$ ماه و متوسط بقای کلی بیماران (Overall survival=OS) $7 \pm 0/6$ ماه بود و تفاوت آماری معنی داری بین گروه ها بر اساس آنالیز Log Rank دیده شد ($P < 0/01$).

تحقیق برای بررسی بقای مبتلایان به متاستازهای مغزی با روش درمان گامانایف بود، رتبه‌بندی GPA انتخاب شد. بعضی از محققین از رتبه‌بندی‌های SIR یا RPA یا BSBM یا GPA و در برخی از مطالعات از تعدادی از رتبه‌بندی‌ها استفاده کردند. با توجه به استفاده از نمره‌بندی‌های مختلف در گزارشات مختلف و نبود مدارکی مبنی بر روایی و پایایی این مطالعات، به نظر می‌رسد مقایسه مطالعات متقاعد کننده نیست.

پیش‌آگهی بیماران با متاستاز مغزی ضعیف است و برای مبتلایان درمان شده و غیر درمان شده به ترتیب یک ماه (۱۷) و بین ۴ تا ۶ ماه (۱۸) می‌باشد، اگرچه به طور مطلق قابل پیش‌بینی نیست و با بهینه شدن روش‌های درمانی احتمالاً بقای بیماران بیشتر خواهد شد (۱۹،۱۱). بقای بیماران ارایه شده در مطالعه حاضر با مطالعات محققین همخوانی دارد. درمان متاستازهای مغزی روش‌های مختلفی دارد و انتخاب روش درمان برای جراحان اعصاب قابل بحث است و سیستم‌های نمره‌بندی پیش‌بینی کننده درمان می‌تواند به عنوان راهنمایی در نظر گرفته شود (۱۶).

به دلیل تنوع وسیع در روش‌های درمان متاستازهای مغزی، جراحی‌ها، رویکردهای مختلف، WBRT و رادیوسرجری و شیمی‌درمانی و ترکیب این روش‌ها، حتی مقایسه مطالعات انجام گرفته بین سال‌های مختلف به سختی امکان پذیر است. به منظور نتیجه‌گیری بهتر از مطالعات مختلف توضیحات کامل مداخلات جراحی نیاز است، ولی فقدان این موضوع نیز در اکثر مطالعات دیده می‌شود.

تا آنجایی که خبر داریم نمره‌بندی GPA جهت ارزیابی بقای مبتلایان به متاستازهای مغزی با روش درمان گامانایف در سال ۲۰۰۸ (۶) میلادی مطرح شده و تاکنون در چند مقاله اثر آن گزارش شده است (۱۰-۷، ۱۶) که همه آنها از سال‌های ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۱ میلادی بودند و هیچ کس در داخل کشور از آن استفاده نکرده است. به نوعی اولین بار بود که از این نمره‌بندی در کشور استفاده شده است.

در مطالعات مختلف، متوسط بقای بیماران بر اساس زیرگروه‌های رتبه‌بندی GPA -۱، ۰، ۲/۵-۱/۵، ۳ و ۴-۳/۵ به طور معنی‌داری فرق دارد (۱۶،۸) که در این مقاله نیز نشان داده شد.

نمره ارزیابی GPA روشی هوشمندانه با پارامترهای محدود، جهت اندازه‌گیری کمی و موثر در پیش‌آگهی بقای مبتلایان به متاستازهای مغزی با روش درمان گامانایف می‌باشد. بنابراین جراحان اعصاب با اندازه‌گیری کمی چهار پارامتر سن، KPS،

اجتماعی تقریباً همگن بوده و سوگیری نسبت به نتایج نبود. این مطالعه یک مطالعه مقطعی است و در این نوع مطالعات نمی‌توان نتیجه‌گیری مداخله‌ای را مطرح کرد. شاید نتیجه‌گیری‌های مورد نظر نیاز به یک کارآزمایی داشته باشد.

مطالعات متعددی نتیجه رادیوسرجری مبتلایان به متاستازهای مغزی را گزارش کرده‌اند و نشان داده‌اند که موثر است (۱۱، ۱۰، ۸، ۶) و حتی در کتب مرجع نیز آمده است (۱۲). اما این مقالات بهترین نمره‌بندی مبنی بر پیش‌آگهی بقای بیماران را کمتر گزارش کرده‌اند که کاستی محسوب می‌شود.

با توجه به نتایج مختلف گزارش شده از پیش‌آگهی بقای بیماران متاستازهای مغزی با روش گامانایف، سوال این است که آیا از رتبه‌بندی GPA می‌توان جهت پیش‌آگهی بقای این مبتلایان در روش درمان با گامانایف استفاده کرد؟

در مطالعات مختلف برای ارزیابی پیش‌آگهی بقای بیماران متاستازهای مغزی با روش گامانایف رتبه‌بندی‌های متفاوتی شامل RPA (۵)، Rotterdam Score (۱۳)، SIR (Score)، (Index for Stereotactic Radiosurgery) (۱۴)، BSBM (Basic Score for Brain Metastases) (۱۵) استفاده شده و جدیداً سیستم نمره‌بندی پیش‌آگهی GPA (۶) انتشار یافت.

سیستم نمره‌بندی RPA در سال ۱۹۹۷ ارایه گردید و یکی از مشکلات این سیستم این است که در کلاس III تقسیم‌بندیش فاکتور اولیه مربوط به $KPS < 70$ می‌باشد و به نظر می‌رسد پیش‌آگهی گروه سوم بیماران کاملاً ناهمگن می‌باشد (۱۶). در سال ۱۹۹۹، سیستم نمره‌بندی Rotterdam Score ارایه شد که با اقبال محققین روبرو نشد (۱۶). در سال ۲۰۰۰ میلادی نمره‌بندی SIR ارایه شد که فقط از اطلاعات ۶۵ بیمار درمان شده به دست آمده بود. در سال ۲۰۰۴ میلادی، نمره‌بندی BSBM گزارش شد که این سیستم نیز فقط از ۱۱۰ بیمار به دست آمده بود و به نظر می‌رسد اطلاعات بدست آمده از تعداد کم بیماران، کلیه مشخصات و تنوع متاستازهای مغزی را شامل نباشد (۱۶). در سال ۲۰۰۸، نمره‌بندی GPA براساس اطلاعات ۱۹۶۰ بیمار و بررسی تقسیم‌بندی‌های قبلی به دست آمد (۶). معروفترین نمره‌بندی SIR و جدیدترین و کامل‌ترین آنها GPA می‌باشد (۶) و محققین روایی و پایایی مناسب GPA را در مقایسه با بقیه نمره‌بندی‌ها نشان داده‌اند (۸-۶).

در رابطه با فواید رتبه‌بندی GPA در این مطالعه می‌توان بیان نمود که این جدیدترین و کامل‌ترین رتبه‌بندی است که جهت پیش‌آگهی بقای مبتلایان به متاستازهای مغزی با روش درمان گامانایف ارایه گردیده است (۶). با توجه به این موضوع که این

پیش از شروع علایم مغزی در بهبود بقای بیماران کمک کننده باشد و انجام کارآزمایی بالینی در این زمینه توصیه می‌شود.

به نظر می‌رسد که از رتبه‌بندی GPA قبل از عمل جهت پیش‌آگهی بقای بیماران با روش درمان گامانایف می‌توان استفاده نمود، ولی با توجه به محدودیت‌های گفته شده انجام کارآزمایی بالینی توصیه می‌شود. از این مطالعه نتیجه‌گیری می‌شود نمره‌بندی GPA در پیش‌آگهی بقای بیماران متاستاز مغزی در درمان با گامانایف موثر و مفید است و انجام تحقیقات تجربی بیشتر در این زمینه توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از هیئت مدیره محترم بنیاد خیریه کامرانی که مرکز گامانایف ایران متعلق به آن بنیاد محترم می‌باشد به خاطر همکاری در تدوین این مقاله تقدیر و تشکر می‌نماید.

تعداد محل متاستاز و Extracranial metastases و تعیین نمره GPA در درمانگاه‌ها می‌تواند برای انتخاب روش درمان جراحی با گامانایف و پیش‌آگهی بقای بیمار به سرعت تصمیم‌گیری کنند.

در این تحقیق برای اولین بار در کشور رتبه‌بندی GPA به عنوان سیستم موفق در پیش‌آگهی بقای مبتلایان به متاستازهای مغزی با روش درمان گامانایف معرفی گردید که می‌تواند به عنوان سیستم نمره‌بندی موثر در مراکز درمانی و آموزشی جراحی اعصاب در نظر گرفته شود.

با انجام مطالعات بیشتر در آینده می‌توان نمره‌بندی GPA را بهینه کرد و با اطمینان بیشتری از آن استفاده کرد و ممکن است ابزار قوی برای مورد مشورت قراردادن بیماران و همراهانشان جهت نتایج درمان باشد.

با توجه به شیوع ۳۸ درصدی (۸۳ نفر از ۲۲۰ نفر) متاستاز مغزی با منشاء پستان در جامعه ایرانی به نظر می‌رسد انجام MRI مغزی به طور سریال پس از تشخیص سرطان پستان و

REFERENCES

1. Arnold SM, Patchell RA. Diagnosis and management of brain metastases. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15: 1085-107.
2. Cairncross JG, Kim JH, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 1980; 7:529-41.
3. Noël G, Proudhon MA, Valery CA, Cornu P, Boissarie G, Hasboun D, et al. Radiosurgery for re-irradiation of brain metastasis: results in 54 patients. *Radiation Oncol* 2001; 60:61-67.
4. Niranjana A, Lunsford LD. Radiosurgery: where we were, are, and may be in the third millennium. *Neurosurgery* 2000; 46:531-43.
5. 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; 37:745-51.
6. 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; 70:510-14.
7. Sperduto CM, Watanabe Y, Mullan J, Hood T, Dyste G, Watts C, et al. A validation study of a new prognostic index for patients with brain metastases: the Graded Prognostic Assessment. *J Neurosurg* 2008; 109: S87-89.
8. Villà S, Weber DC, Moretones C, Mañes A, Combesure C, Jové J, et al. Validation of the new Graded Prognostic Assessment scale for brain metastases: a multicenter prospective study. *Radiat Oncol* 2011; 6: 23.
9. Nieder C, Mehta MP. Prognostic indices for brain metastases--usefulness and challenges. *Radiat Oncol* 2009; 4: 10.
10. Golden DW, Lamborn KR, McDermott MW, Kunwar S, Wara WM, Nakamura JL, Sneed PK. Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site. *J Neurosurg* 2008; 109: S77-86.
11. Sperduto PW. What is your patient's GPA and why does it matter? Managing brain metastases and the cost of hope. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 643-44.
12. William A, Friedman J. Radiosurgery of malignant tumors. In: Winn HR, Editor. *Youmans neurological surgery*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2011. p.2644-51.
13. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:795-803.
14. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Morais Hanriot R, Prisco FE, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:1155-61.

15. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, David P, Ruíz 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; 60:218-24.
16. Rades D, Dziggel L, Haatanen T, Veninga T, Lohynska R, Dunst J, et al. Scoring systems to estimate intracerebral control and survival rates of patients irradiated for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80:1122-27.
17. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 1981; 48:384-94.
18. Sundström JT, Minn H, Lertola KK, Nordman E. Prognosis of patients treated for intracranial metastases with whole-brain irradiation. *Ann Med* 1998; 30:296-99.
19. Lutterbach J, Bartelt S, Ostertag C. Long-term survival in patients with brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128:417-25.