

PROJETO DIRETRIZES- SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEUROCIRURGIA

TRATAMENTO DAS METÁSTASES ENCEFÁLICAS

Frederico de Melo Tavares de Lima, Joacil Carlos da Silva Jr, Robson Amorim; Marcos Dellaretti; Leonardo Augusto Wendling- Henriques; Marcos Maldaun; Daniel Kirchhoff; Ricardo Vieira Botelho.

Introdução

As metástases são as neoplasias mais frequentes que acometem o espaço intracraniano. Têm uma incidência de seis a dez vezes maiores que os tumores primários do encéfalo. Estima-se que elas ocorrem entre 20 a 40% de todas as neoplasias malignas que acometem o ser humano, sendo sintomáticas de 10 a 20% desses pacientes. A prevalência está crescendo em decorrência do envelhecimento populacional, ao maior acesso a realização de exames de neuroimagem e à maior sobrevivência nos portadores de malignidades. As metástases encefálicas (ME) ocorrem com frequência igual em homens e mulheres, e têm a mesma incidência em todas as raças. Qualquer forma de câncer pode promover um implante secundário no encéfalo. Os tumores primários que mais contribuem com as ME são em ordem decrescente: pulmão, mama, melanoma, rim e carcinoma colorretal. Porém, em mais de 15% dos casos o sítio primário é desconhecido. As metástases encefálicas são mais frequentemente diagnosticadas em enfermos com malignidade conhecida (apresentação metacrônica). De maneira menos frequente, as lesões são diagnosticadas simultaneamente com o tumor primário (apresentação sincrônica), ou mesmo antes da descoberta da doença primária (apresentação precoce). O compartimento supratentorial recebe cerca de 85% das ME, de 10 a 15 % se situam no espaço infratentorial e de 1 a 3% no tronco encefálico. Os sintomas mais comuns nas ME são: cefaléia, convulsões, modificações comportamentais, hemiparesia, vômitos, disfasia e distúrbios da consciência. A maioria das metástases se alastra pelo encéfalo por via hematogênica porém, menos frequentemente, a disseminação ocorre pelos plexos venosos. Sem tratamento, a sobrevida média é inferior a dois meses.

No Brasil, baseado na estimativa de 2012 do Instituto Nacional do Câncer e considerando os prováveis 90.300 casos novos de câncer de mama, pulmão, cólon e melanoma, é possível estimar a ocorrência de 13.545 casos novos de ME por ano. Esse número posiciona as ME como a quarta forma mais comum de câncer em nosso país, independente do sexo. Além disso, representa uma incidência cerca de três vezes superior ao conjunto de todos os tumores do sistema nervoso central.

As formas de tratamento são a cirurgia, a radiocirurgia, a radioterapia e em alguns casos a quimioterapia. A terapêutica pode ser feita por uma modalidade de tratamento isolada ou associadamente.

OBJETIVO

O objetivo é esclarecer o efeito do tratamento cirúrgico, radioterápico e radiocirúrgico em pacientes portadores de metástases encefálicas.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

Graus de recomendação e nível de evidências:

O grau de recomendação e o nível de evidência para formulação das recomendações foi definido de acordo com a associação médica Brasileira de acordo com a tabela abaixo:

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E NÍVEL DE EVIDÊNCIA:

Recomendação	Evidência	Tipo de Artigo
A	1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaio Clínicos Controlados e Randomizados
	1B	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com Intervalo de Confiança Estreito
	1C	Resultados Terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de Menor Qualidade)
	2C	Observação de Resultados Terapêuticos (<i>outcomes research</i>), Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-Controle
	3B	Estudo Caso-Controle
C	4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controle de menor qualidade)
D	5	Opinião de Especialista sem avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

Tipos de estudo: O estudo primário para as definições da diretriz é o ensaio clínico randomizado. Os estudos clínicos de menor qualidade metodológica foram utilizados na ausência dos primeiros.

- I) **Questão clínica:** Qual o benefício da cirurgia no tratamento das metástases cerebrais em comparação à radioterapia?

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA: DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Realizada estratégia de busca na base MedLine (PubMed) para identificação de artigos publicados de 1964 até o ano de 2013. O objetivo foi identificar estudos comparando pacientes submetidos à cirurgia e radioterapia com aqueles submetidos à radioterapia isoladamente.

Os seguintes termos foram pesquisados como "Mesh" e palavras do texto:

1# (((("brain"[MeSH Terms] OR "brain"[All Fields]) AND ("neoplasm metastasis"[MeSH Terms] OR ("neoplasm"[All Fields] AND "metastasis"[All Fields]) OR "neoplasm metastasis"[All Fields] OR "metastasis"[All Fields])))

2# "brain neoplasms/secondary"[Mesh Terms] OR "supratentorial neoplasms/secondary"[Mesh Terms] AND (("surgery"[Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgery"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "microsurgery"[MeSH Terms]

Os artigos relacionados foram pesquisados nas citações dos textos primários.

Critérios de inclusão: apenas estudos randomizados controlados foram avaliados.

Foram incluídos estudos publicados na língua inglesa, espanhola ou portuguesa

Os desfechos clínicos incluídos foram: independência funcional, sobrevida, controle tumoral, custo-efetividade, qualidade de vida, declínio cognitivo e outros efeitos adversos.

Resultados combinados das buscas: 7963 artigos foram inicialmente obtidos. Trezentos e sessenta e seis trabalhos foram considerados ensaios clínicos, e apenas três ensaios foram randomizados foram selecionados para avaliação crítica da força de evidência. Os demais foram excluídos por não serem randomizados.

Análise da qualidade metodológica:

Os 3 trabalhos foram classificados pela escala de Jadad como ≥ 3 .

Considerando os tamanhos das amostras dos três trabalhos, o trabalho de Patchell¹ (1B) teve um poder de 91,93%; o de Vecht² (1B) e o de Mintch³ (1B) tiveram o mesmo poder, de 16,96%.

O estudo de Patchell¹ (1B) (1990) foi randomizado em uma única instituição no qual foram estudados 48 pacientes comparando cirurgia seguida de radioterapia com biópsia e radioterapia. A média dos pacientes foi de 60 anos a média dos escores de Karnofsky foi de 90, atestando o bom estado funcional dos pacientes. A randomização foi feita por computador mas a avaliação dos desfechos não foi feita por avaliadores independentes ou cegados ao tratamento efetuado. Os desfechos estudados foram a sobrevivência, a independência funcional, evolução do tamanho do tumor, tempo de recorrência e causa de morte. A análise estatística foi feita com estudo de sobrevida (Kaplan-Meyer e log rank teste).

O estudo de Vecht² (1B) (1993) foi um ensaio clínico randomizado, multicêntrico Holandês, de ressecção cirúrgica seguida por radioterapia cérebro total contra radioterapia isolada. Sessenta e três pacientes foram randomizados (idade média de

60 anos), A randomização foi feita em blocos, controlada por central telefônica, mas os avaliadores do resultados não estavam cegos aos tratamentos. As medidas de avaliação foram a sobrevivência, sobrevivência funcionalmente independente e a causa da morte.

O terceiro estudo³ (1B) (Mintz, 1996) foi multicentrico canadense, comparando a ressecção cirúrgica seguida por radioterapia cérebro total contra radioterapia cérebro total isolada. Este randomizou 84 pacientes (idade média 59 anos), A aleatorização foi controlada por central telefônica após estratificação para fatores prognósticos. Os avaliadores de resultados não estavam cegos aos tipos de tratamentos. Os desfechos estudados foram a taxa (percentagem) de sobrevivência, a causa da morte, o estado funcional (Karnofsky) e Qualidade de Vida (usando Escala de Spitzer) e complicações cirúrgicas em 30 dias.

Extração dos dados dos desfechos:

Três tipos de desfechos foram extraídos e avaliados agrupadamente nos três ensaios randomizados: Tempo de sobrevida, percentagem de recorrência da lesão e tempo de independência funcional.

Tempo de sobrevida

O trabalho de Patchel (1B) demonstrou sobrevida de 40 semanas no grupo cirúrgico e de 15 semanas no grupo submetido a radioterapia (RT). $P < 0,01$, favorecendo o tratamento cirúrgico.

O trabalho de Vecht (1B) obteve maior Sobrevida (10 meses) no grupo cirúrgico em comparação (6 meses) no grupo RT, $P = 0,04$.

No trabalho de Mintz (1B) não houve diferença quanto à sobrevida: 5,62 meses no grupo cirúrgico, 6,28 meses no grupo RT. $P = 0,24$.

A análise dos ensaios randomizados baseada em curvas de sobrevida apresenta várias dificuldades para ser feita^{4,5}. A análise de sobrevida não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos (HR = 0,72, 95% IC 0,34-1,53, $p = 0,40$)⁶. Os trabalhos de Patchell e Vecht relataram melhor sobrevida em pacientes submetidos à cirurgia e radioterapia e o trabalho de Mintz revelou melhor sobrevida em pacientes que receberam só radioterapia.

Desfecho: Recorrência da lesão

Apenas o estudo de Patchel (1B) descreveU adequadamente o resultado para este desfecho. A recorrência no grupo cirúrgico foi de 20% e no grupo no grupo RT 52%. A diferença foi estatisticamente significativa ($P < 0,02$).

Análise da qualidade metodológica:

Este ensaio foi classificado como Jadad=3. O poder d trabalho foi de 64,77%.

Síntese da evidência: a cirurgia diminuiu a da recorrência da lesão em metástases únicas, em comparação à radioterapia.

Desfecho: Independência funcional.

Os três trabalhos estudaram a independência funcional.

Patchel e Mintch utilizaram a escala de Karnofsky. O Vecht utilizou a escala a escala "status de performance da Organização mundial de saúde (entre 0 e 4).

No trabalho de Patchel, o grupo cirúrgico manteve Karnofsky > 70 até 38 semanas de seguimento (em média) e o grupo radioterapia, apenas até 8 semanas ($P < 0,0005$).

No estudo de Vecht não houve diferença na independência funcional entre os grupos.

No trabalho de Mintch também não revelou diferença quanto à independência funcional (Karnofsky) $P = 0.98$.

Síntese da evidência: não há evidências que o tratamento cirúrgico preserve a independência funcional dos pacientes, comparada com a radioterapia.

- II) **Questão clínica:** A radiocirurgia, associada à radioterapia holocraniana (tratamento associado), é mais eficaz do que a radiocirurgia ou radioterapia isoladas (1 a 3 metástases)?

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Realizada estratégia de busca na base MedLine (PubMed) para identificação de artigos publicados de 1964 até o ano de 2013. O objetivo foi identificar estudos comparando radioterapia (associada à radiocirurgia) com radiocirurgia ou radioterapia isoladas.

Os seguintes termos foram pesquisados como "Mesh" e palavras do texto foram utilizados:

" Brain Neoplasms", "Radiosurgery", "Radiotherapy", "Brain Neoplasms/radiotherapy", "Radiotherapy, Adjuvant", "Radiosurgery/methods", "Treatment Outcome", "Radiosurgery/adverse effects".

Os artigos relacionados foram pesquisados nas citações dos textos primários.

Critérios de inclusão: estudos randomizados controlados.

Foram incluídos estudos publicados na língua inglesa, espanhola ou portuguesa

Os desfechos clínicos incluídos foram: independência funcional, sobrevida, controle tumoral, custo-efetividade, qualidade de vida, declínio cognitivo e outros efeitos adversos.

Resultados

Foram identificados na estratégia de busca inicial um total de 2638 artigos e selecionados 29 artigos pelos critérios de inclusão. Desses, foram excluídos 19 artigos por se tratarem de revisões narrativas, avaliação de radiocirurgia isolada ou tratamento em gliomas de alto grau.

Foi adicionado mais 1 artigo, selecionado manualmente. Foram avaliados ao final, nove ensaios randomizados para responder a esta questão.

Análise da qualidade metodológica:

Andrews et al.⁷ (1B) (2004), entre janeiro de 1996 a junho de 2001 estudaram , 333 pacientes de 55 instituições participantes - 167 foram atribuídos radioterapia cerebrototal e radiocirurgia estereotáxica e 164 foram alocados para radioterapia cerebrototal isolada. Todos os pacientes tinham idade de 18 anos ou mais, sem radiação craniana anterior. Os critérios de entrada incluíam ressonância magnética com contraste mostrando 1-3 metástases cerebrais, com diâmetro máximo de 4 cm para a maior lesão e lesões adicionais não superiores a 3 cm de diâmetro. Pacientes que apresentavam índice de Karnofsky (KPS) inferior a 70, a concentração de hemoglobina menos do que 80 g / L, a contagem absoluta de neutrófilos inferior 1000 ou 50000 plaquetas foram excluídos. Os pacientes foram estratificados de acordo com o número de metástases cerebrais (metastase unica vs 2-3) e extensão da doença extracraniana. A randomização foi feita por blocos utilizando técnicas computadorizadas. Foi feito cálculo do tamanho da amostra prévio considerando 124 pacientes por grupo e finalmente ajustado para 326 pacientes. Foi feita análise das perdas por análise da intenção de tratar. Não há dados sobre a extração dos resultados.

Kondziolka (1B)⁸ (1999) foi um ensaio de única instituição, que foi parado após uma análise interina de 27 pacientes que revelaram um significativo benefício na taxa de controle local da metástase com radioterapia cerebrototal mais radiocirurgia. Este estudo incluiu pacientes com 2 a 4 metástases cerebrais que foram menores ou iguais a 25 mm. O controle local do tumor também foi avaliado como desfecho primário. Não há outros resultados. As ressonâncias magnéticas foram lidas por um observador independente cegado aos tratamentos realizados.

Aoyama et al.⁹ (1B) (2006), estudaram pacientes com 18 anos ou mais de idade com 1 a 4 metástases cerebrais, com um diâmetro máximo de 3 cm na ressonância magnética (RM) em dois grupos: radiocirurgia estereotáxica isolada versus radiocirurgia estereotáxica associada a radiocirurgia cerebrototal. Pacientes elegíveis deveriam ter desempenho na escala de Karnofsky de 70 ou superior. O trabalho foi feito na Hokkaido University, (Japão) e em outras 10 instituições. A randomização foi centralizada na Universidade Hokkaido, em blocos de 4. Os pacientes foram estratificados com base no número de metástases (simples vs 2-4), a extensão da doença extracraniana (ativa vs estável), e local do tumor primário (pulmão vs outros locais).

Chang et al.¹⁰ (1B) 2009. Os pacientes elegíveis foram aqueles que se apresentaram no Departamento de Radiation Oncology, e Neurocirurgia, do Hospital MD Anderson Cancer Center, Houston, com idade de 18 anos ou mais, Karnofsky de 70 ou melhor e 1-3 metástases cerebrais. A randomização foi feita por computador (1:1) entre o grupo de radiocirurgia estereotáxica associada à radioterapia e radiocirurgia estereotáxica isolada, por blocos de tamanhos variáveis de 2, 4, 6, ou 8 pacientes. A sequência foi escondida até que as intervenções fossem designadas. Análise da intenção de tratar foi realizada.

Kocher M et al.¹¹. (1B) estudaram o papel da radioterapia cérebro total após cirurgia ou radiocirurgia de um número limitado de metástases cerebrais em pacientes em bom condição com câncer sistêmico estável. O ensaio foi randomizado por instituição, organizado pela European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Multicêntrico. O estudo foi idealizado para detectar uma diferença de 11% na proporção de pacientes vivos, com poder de 80% e 5% de significância bicaudal. 340 pacientes foram planejados para serem recrutados.

Soffietti R et al.¹² (1B) Esta foi um estudo multicêntrico randomizado, internacional, fase III, comparando pacientes submetidos a radiocirurgia ou a cirurgia com terapia adjuvante por radioterapia cérebro total ou observação.

Resultados

DESFECHO: SOBREVIDA

Andrews et al.⁷ (1B) (2004) estudaram 333 pacientes avaliando os efeitos do “boost” de radiocirurgia no leito tumoral após radioterapia. Não houve benefício na sobrevida entre os grupos, entretanto, em pacientes portadores de metástase única, o tratamento combinado foi superior (6,5 meses vs 4,9 meses, $p=0,03$). (1B).

Kondziolka et al.⁸ (1B) (1997) estudaram 27 doentes e não encontraram diferenças significantes com relação à sobrevida. A média de sobrevida do grupo submetido a tratamento combinado foi de 11 meses e o grupo submetido a radioterapia isolada teve sobrevida de 7,5 meses ($p=0,22$). Este estudo foi interrompido precocemente devido análise interina revelar benefício significativo em termos de controle tumoral local a favor do tratamento combinado (Nível de evidência 2b).

Aoyama et al (2006), em 132 doentes, obtiveram 7,5 meses de sobrevida para o tratamento combinado e 8 meses no grupo em que foi realizada radiocirurgia isoladamente ($p=0,42$) (Nível de evidência 1b)

Chang et al (2009) compararam o tratamento combinado versus radiocirurgia isolada em 58 pacientes. No grupo da radiocirurgia, a sobrevida foi de 15,2 meses versus 5,7 no grupo do tratamento combinado ($p=0,003$) (Nível de evidência 1B). Este foi encerrado aos 4 meses devido à análise interina ter identificado declínio cognitivo no grupo de tratamento combinado.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA: Em comparação com a radiocirurgia isolada não é possível determinar se o tratamento combinado é superior ou não em termos de sobrevida (A).

DESFECHO: INDEPENDENCIA FUNCIONAL

Questão clínica: A radiocirurgia associada à radioterapia holocraniana aumenta o tempo de independência funcional em relação à radiocirurgia ou radioterapia holocraniana isolada?

Resultados:

Andrews et al (2004) identificaram que o tratamento combinado determina menor possibilidade de piora funcional em 6 meses (RR=0,78, IC95% 0,61-1, $p=0,05$), quando comparados a radioterapia holocraniana isolada (Nível de evidência 2b).

Kocher et al (2011) evidenciaram que a radioterapia adjuvante não melhora o prognóstico funcional dos pacientes submetidos a radiocirurgia isolada. O tempo médio da piora do status funcional foi de 10 meses (IC95%, 8,1-11,7) para os que não fizeram radioterapia vs 9,5 meses para os que fizeram (IC95%, 7,8-11,9), $p=0,71$ (Nível de evidência 1b).

Aoyama et al (1996) também não evidenciaram benefício do prognóstico funcional ($p=0,53$) ou benefício de preservação do estado neurológico ($p=0,99$) em 12 meses com o tratamento combinado (Nível de evidência 1b).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA: a radiocirurgia associada à radioterapia holocraniana não aumenta o tempo de independência funcional em relação à radiocirurgia (A). Porém, em relação aos pacientes tratados apenas com radioterapia, o tratamento combinado é superior em termos de independência funcional em 6 meses (B).

DESFECHO CONTROLE TUMORAL:

Questão clínica: A radiocirurgia associada à radioterapia holocraniana melhora o controle tumoral em relação à radiocirurgia ou radioterapia holocraniana isolada?

Resultados:

O estudo de Kondziolka et al (1997) encerrou-se prematuramente após análise interina identificar benefício considerável em termos de controle tumoral local do tratamento combinado em relação ao tratamento com radioterapia isolada. O tempo médio de

recorrência local foi de 36 meses para primeiro versus 6 meses para a radioterapia isolada ($p=0,005$) (Nível de evidência 2b).

No estudo de Kocher et al (2004) o tratamento combinado determinou um melhor controle tumoral local em 2 anos em relação ao tratamento com a radiocirurgia isolada: redução de 31% (IC95%, 22-40%) para 19% (IC95%, 11-27%; $p=0,04$). Houve também um melhor controle do aparecimento de tumores em outras localizações: redução de 48% (IC95%, 38-58%) para 33% (IC95%, 24-43%; $p=0,023$).

No estudo de Chang et al (2009), houve controle tumoral em 1 ano de 100% dos doentes submetidos ao tratamento combinado versus 67% de controle tumoral com o tratamento com a radiocirurgia utilizada isoladamente ($p=0,012$).

No estudo de Aoyama et al (1996) o controle tumoral em 12 meses foi de 88,7%(IC95%, 80,1-97,3%) no grupo de tratamento combinado versus 72,5%(IC95%, 60,3-84,7%) no grupo que recebeu radiocirurgia isoladamente ($p=0,002$). O controle tumoral em 1 ano em outras localizações do encéfalo também foram mais satisfatórias com o tratamento combinado. Houve redução de 73% para 45% ($p=0,02$).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA: a radiocirurgia associada à radioterapia holocraniana reduz a possibilidade de recorrência tumoral local e o aparecimento de novas lesões encefálicas (A).

DESFECHO: DECLÍNIO COGNITIVO

Questão clínica: A radiocirurgia associada à radioterapia holocraniana está relacionada com maior declínio cognitivo em relação à radiocirurgia ou radioterapia holocraniana isolada?

Resultados:

O estudo de Chang et al (2009) teve como desfecho primário a função cognitiva que foi avaliada por um conjunto de testes neuropsicológicos que abrangiam diversos domínios. Este estudo foi interrompido precocemente devido análise interina ter evidenciado que a possibilidade de piora em 4 meses na aprendizagem e na memória era consideravelmente maior em pacientes submetidos ao tratamento combinado (52%) do que em pacientes submetidos apenas à radiocirurgia (24%) (Nível de evidência 1b).

Aoyama et al.¹³ (2007) utilizaram apenas o mini-exame do estado mental para avaliar a função cognitiva e encontraram que o principal fator relacionado a função cognitiva é o controle tumoral. A piora cognitiva foi mais precoce no grupo com tratamento isolado (7,6 meses vs 16,5 meses, $p=0,05$), entretanto, após 36 meses, apenas 14,7% dos

pacientes que haviam sido tratados com o tratamento combinado não apresentavam piora cognitiva (Nível de evidência 2b).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA: a radiocirurgia associada à radioterapia holocraniana determina piora significativa da cognição quando comparado com a radiocirurgia isolada (A).

DESFECHO: QUALIDADE DE VIDA

Questão clínica: A radiocirurgia associada à radioterapia holocraniana está relacionada com pior qualidade de vida em relação à radiocirurgia ou radioterapia holocraniana isolada?

Resultados:

Soffiatti et al (2013) analisaram os aspectos relacionados à qualidade de vida através da escala EORTC QLQ-C30 em pacientes submetidos a radiocirurgia/cirurgia isoladamente ou tratamento combinado. Pacientes submetidos ao tratamento combinado apresentaram pior qualidade de vida global em 9 meses ($p=0,014$) (Nível de evidência 2b).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA:: a radiocirurgia associada à radioterapia holocraniana está associada a uma pior qualidade de vida. (B)

Nota: As diferentes modalidades de tratamento isoladas ou associadas produzem efeitos diferentes nos vários desfechos. As recomendações foram formuladas para cada desfecho reservando ao clínico o julgamento da melhor modalidade de tratamento para cada tipo de manifestação do paciente.

REFERENCIAS:

1. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *New England Journal of Medicine* 1990; 322: 494–500 (1b)
2. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Annals of Neurology* 1993; 33: 583–590(1b).
3. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, 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: 1470–1476.

4. Pamar MKB, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analysis of the published literature for survival endpoints. *Statist Med.* 17, 2815-2834, 1998.
5. Williamson PR, Smith CT, Hutton JL, Marson AG. Aggregate data meta-analysis with time-to-event outcomes. *Stat Med.*21:3337-3351, 2002.
6. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD003292.Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. Hart MG, Grant R, Walker M, Dickinson H.
7. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr. 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; 22;363(9422):1665-72.
8. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases.*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;1;45(2):427-34.
9. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial.*JAMA* 2006; 295(21):2483-91.
10. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, Arbuckle RB, Swint JM, Shiu AS, Maor MH, Meyers CA. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(11): 1037-44.
11. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller RP. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study.*J Clin Oncol* 2011; 10;29(2):134-41.
12. Soffiatti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Mueller RP, Tridello G, Collette L, Bottomley A. A European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol* 2013; 31(1):65-72.
13. Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S, Shioura H, Inomata T, Kunieda E, Hayakawa K, Nakagawa K, Kobashi G, Shirato H. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone.*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5):1388-95.