

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М.С. Зинькович, Л.Я. Розенко, М.А. Гусарева, И.В. Балязин-Парфенов

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону

Несмотря на высокий уровень современной доказательной медицины, продолжают споры о методах и тактике лечения метастатического поражения головного мозга. Быстро увеличивающаяся доказательная база демонстрирует, что радиотерапия обеспечивает эффективный и предсказуемый локальный контроль над опухолью, позволяет продлить продолжительность жизни, а также уменьшить вероятность развития новых метастатических очагов. Комплексный подход с сочетанием облучения всего головного мозга с методиками локального воздействия обладает наибольшим лечебным потенциалом и позволяет добиться лучших результатов.

Ключевые слова: внутримозговые метастазы, радиотерапия, облучение всего головного мозга, стереотаксическая радиохирургия.

The discussions concerning methods and strategy treatment for brain metastatic lesions are still conducting in spite of high level of current evidence-based healthcare. The rapidly growing evidence database demonstrates that radiotherapy provides effective and predictive local control over tumor lesions as well as allows extending the patient's lifetime and decreasing the probability of new metastatic lesions development. The complex approach including combination of whole brain radiotherapy and various methods of local treatment has the most therapeutic capacity and allows achieving the best treatment outcomes.

Key words: brain metastases, radiotherapy, whole brain radiotherapy, stereotactic radiosurgery.

Метастатическое поражение головного мозга (МПГМ), как результат гематогенной диссеминации, возникает приблизительно у 20–40% больных раком и является одной из главных причин смерти онкологических пациентов [60]. Лечение МПГМ базируется на трех основных направлениях современной онкологии: химиотерапии, нейрохирургии и лучевой терапии. Причем первые два метода имеют ряд существенных ограничений, что делает ионизирующее воздействие одним из основных методов лечения МПГМ.

Облучение всего головного мозга (ОВГМ) в режимах различного фракционирования применяются как стандартную методику терапии метастазов в головной мозг [55], но при наличии побочных реакций организма и неудовлетворительном локальном контроле медиана выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг, получивших в качестве лечения только ОВГМ, составляет в среднем 4,5 мес [38, 40]. Не было получено достоверно значимых различий между проведением только поддерживающей терапии и ОВГМ при суммарной очаговой дозе (СОД) 20 Гр, но при увеличении СОД до 30 Гр наблюдалось некоторое улучшение показателей выживаемости до 1,7 и 2,2 мес соответственно [39]. По данным 3-го этапа Международного рандомизированного исследования QUARTZ Trial (2013 г.), среди пациентов с неоперабельными метастазами в головной мозг средняя медиана выживаемости составляла 49 дней после оптимальной поддерживающей терапии в сочетании с ОВГМ [24].

В настоящее время существует большое количество мнений относительно режимов фрак-

ционирования при ОВГМ. Совокупный анализ клинических результатов лечения, включающий данные о лечении 10 835 больных, показал, что изменение режимов или схемы фракционирования по сравнению со стандартными (30 Гр за 10 ежедневных фракций или 20 Гр за 4 или 5 фракций), не имеют преимуществ с точки зрения общей выживаемости, неврологических функций или локального контроля [54].

ОВГМ как монотерапия дает неудовлетворительные результаты и для пациентов с более благоприятными прогнозами. При ОВГМ в режиме фракционирования (10 фракций по 3 Гр) у пациентов с метастазами в головной мозг колоректального рака местный контроль был достигнут только в 17% наблюдений, а медиана выживаемости составила лишь 6 мес [18].

Наличие крупного метастатического очага (>4 см) является прямым показанием для хирургического вмешательства. Медиана продолжительности жизни после операции составляет 8–9 мес [1, 42]. Риск возникновения послеоперационных рецидивов составляет 56% [41], применение в послеоперационном периоде радиотерапии направлено на то, чтобы уменьшить этот риск [20].

Для оценки клинической эффективности хирургической резекции в сочетании с ОВГМ по сравнению с одним ОВГМ для пациентов с солитарными метастазами в головной мозг были обобщены данные трех рандомизированных исследований. Было показано, что комбинированное лечение помогает снизить долю смертей, возникающих в результате неврологических ос-

ложнений, но не позволяет статистически значительно увеличить выживаемость [37].

Радиохирургия (РХ) уверенно заняла свою нишу в арсенале современных радиотерапевтических методик, при этом так и не став панацеей. Ряд исследований сравнивали результаты стереотаксической радиохирургии с ОВГМ. При рассмотрении таких параметров, как локальный контроль и общемозговые реакции для пациентов с 1–3 метастазами, радиохирургия показала лучшие результаты, хотя выживаемость значительно не отличалась [47].

В трех проспективных рандомизированных клинических исследованиях, сравнивающих РХ, ОВГМ и сочетание этих методов для пациентов с различными гистологическими типами опухолей, были получены следующие результаты локального контроля: ОВГМ — 62%; РХ — 87%; ОВГМ+РХ — 91%, что доказывает преимущество сочетания двух методик облучения [11]. При этом важно помнить, что для оценки результатов лучевого лечения стоит использовать не менее 3 основных критериев оценки: локальный контроль, выживаемость и частота возникновения новых метастазов.

В ряде работ представлены результаты лечения пациентов после оперативного лечения с последующим ОВГМ и РХ как самостоятельного варианта. Полученные результаты лечения значимо не отличались ни по одному из параметров оценки: выживаемость, неврологические осложнения, локальный контроль [37, 41]. Применение только радиохирургического пособия было связано с более коротким пребыванием больных в больнице, менее частым и более коротким применением стероидов и более низким уровнем токсичности [37]. Таким образом, терапевтическую эффективность РХ можно рассмотреть, как эквивалент стандартных хирургических подходов в лечении, при небольших объемах патологического очага, которые не сопровождаются развитием масс-эффекта [27]. В случае одиночных очагов МПГМ основным методом лечения остается хирургическая резекция, при операбельности опухоли [60].

Локальный контроль при облучении МПГМ, если речь идет о РХ, зависит от минимальной дозы облучения, которая, согласно рекомендациям RTOG (2013 г.), должна быть не менее 18 Гр, поскольку было показано, что при использовании дозы меньше чем 16 Гр локальный контроль не был достигнут даже в 26% наблюдений [57]. Дополнительно проведенное ОВГМ значительно не улучшало локальный контроль [57].

Согласно данным рандомизированных исследований, для пациентов с 1–4 интракраниальными метастазами уровень локального контроля в течение 12 мес после ОВГМ + РХ достигал 88,7%, а при использовании только РХ — 72,5%. Параметры неврологического статуса не отличались в обеих группах [5, 46].

По данным А. Stockham и соавт., частота рецидивов при использовании РХ как самостоятельного варианта лечения достигала 73–76,4%, а при сочетании с ОВГМ удалось снизить этот показатель до 27–46,8% [53].

Согласно рекомендациям ASTRO, полученным на основании ряда крупных международных исследований, для пациентов с несколькими метастазами (<4, <4 см), при удовлетворительном соматическом статусе сочетание ОВГМ с РХ позволяет добиться лучших результатов локального контроля и частоты возникновения новых очагов в головном мозге, чем при использовании только одной из этих методик [35].

РХ может быть применена для повторных локальных воздействий или лечения новых метастазов после ОВГМ [4]. S.T. Chao и соавт. сообщили о медиане выживаемости в 17,7 мес пациентов, подвергавшихся РХ после ОВГМ на первом этапе [9]. Этот результат превосходит подавляющее большинство данных различных исследований и позволяет считать РХ одним из основных терапевтических подходов в случаях низкой эффективности ОВГМ.

Крупное ретроспективное исследование, включающее данные о 502 пациентах, которым было проведено ОВГМ + РХ, показало медиану выживаемости 16,1; 10,3 и 8,7 мес для РПА классов I, II, и III соответственно (РПА (RPA) — рекурсивный парциальный анализ — статистический метод при изучении прогностических факторов). Результаты интерпретировались, как повышение выживаемости при включении в план лечения РХ, в сравнении с историческими данными RTOG о результатах при использовании только ОВГМ [49].

А. Assouline и соавт. продемонстрировали с высоким уровнем достоверности почти двукратное увеличение выживаемости при добавлении к ОВГМ конформной локальной радиотерапии: 4,0 и 8,9 мес соответственно [6]. При сравнении 4 лечебных подходов: ОВГМ, РХ, сочетание хирургическая резекция + ОВГМ и резекция + ОВГМ + boost (дополнительное прицельное облучение), были получены следующие результаты: 12-месячная выживаемость составила 17, 40, 27 и 61% соответственно, что говорит о преимуществах последней методики [48].

Так как РХ обладает только местным воздействием, профилактический эффект против потенциально возможных мозговых метастазов не предполагается. По мнению ряда авторов, вероятность появления новых метастатических очагов в головном мозге после проведения лечения РХ составляет 52% [11]. Крупные ретроспективные исследования показывают, что ОВГМ остается основным методом профилактики появления новых метастазов, а сочетание тотальных и локальных методик лучевого воздействия дает оптимальные результаты с точки зрения профилактики возникновения новых патологических очагов [54]. Теоретической основой для этого считают гибель микрометастазов и, как следствие, предотвращение их манифестации. Однако ряд авторов продемонстрировали, что новые отдаленные метастазы появляются, несмотря на проведенное ранее ОВГМ. Так, последнее проспективное исследование EORTC показало, что вероятность появления новых метастазов в течение 2 лет после

ОВГМ + РХ составляет 33% [22]. Другие авторы сообщают о новых метастазах после ОВГМ в 34% [47]. Некоторые исследователи считают, что ОВГМ способен снизить риск появления новых метастазов в головной мозг только на 15% [22]. Однако, несмотря на наличие противоположных сведений, южно-корейские исследователи показали 6- и 12-месячные результаты профилактики возникновения новых очагов на уровне 87,7 и 58,5%, соответственно при использовании ОВГМ [25].

Таким образом, единого стандарта лучевой терапии пациентов с МПГМ до сих пор не существует. Мировая радиологическая парадигма постоянно модернизируется, так как научное сообщество регулярно получает огромное количество зачастую диаметрально противоположных данных в результате проводимых исследований. К настоящему времени удалось лишь определить с основными постулатами. Так, Американское Общество Радиационной Онкологии на основании фактических данных, полученных в результате проведенных исследований, сформулировало ряд основных направлений, определяющих роль различных радиотерапевтических методик в лечении метастазов в головной мозг [13, 22, 28, 52, 56, 59]:

1. Добавление ОВГМ после хирургической резекции внутримозговых метастазов не повышает выживаемость больных, но увеличивает длительность безрецидивного периода и уменьшает вероятность появления новых патологических очагов.

2. У пациентов с хорошим прогнозом и единственным мозговым метастазом (<3 см), хирургическая резекция и РХ тождественны в отношении результатов лечения и прогнозов.

3. Существует группа пациентов, для которых РХ является наиболее оптимальной методикой лечения.

4. Проведение РХ в сочетании с ОВГМ у пациентов с МПГМ дает хороший прогноз и улучшает результаты лечения по сравнению с одним только ОВГМ.

5. Использование сочетания РХ с ОВГМ позволяет повысить исходы по индексу Карновского и уменьшить необходимое количество стероидов.

6. Использование ОВГМ в режиме монотерапии не дает никаких преимуществ по сравнению с РХ у пациентов с МПГМ.

7. Локальный контроль важен для оценки неврологического статуса и качества жизни, но он не всегда влияет на выживаемость.

Но насколько применимы эти тезисы для различных гистотипов опухолей, и в каких дозах и объемах стоит подводить ионизирующее излучение к патологическому очагу? Рассмотрим более подробно современные данные литературы относительно оптимального метода лечения интракраниальных метастазов в аспекте таких критериев, как выживаемость, качество жизни, локальный ответ, объем опухоли и их число, а также потенциал комбинации различных методик лечения и стандарты фракционирования радиотерапии для различных типов опухолей. К сожалению, простое сравнение коэффициентов

выживаемости помогает найти ответы далеко не на все вопросы. Продолжающееся обсуждение требует подробной оценки доказательств во всех клинических аспектах.

Давно известно, что разные гистологические типы опухолей обладают разным потенциалом метастазирования. В структуре МПГМ первое место занимает рак легкого (48%), далее следуют рак молочной железы (15%), меланома кожи (9%), рак толстой кишки (5%), рак почки (4%). Метастазы в мозг сарком, семином и других опухолей возникают реже [2]. Остановимся более подробно на обзоре лечебных подходов при МПГМ для основных локализаций первичных злокачественных опухолей.

Рак легкого

Даже после получения комплексного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого относят к группе высокого риска возникновения отдаленных метастазов, в том числе и интракраниальных. А.М. Chen и соавт. показали, что вероятность такого метастазирования может достигать 55%. [10]. Медиана выживаемости напрямую зависит от стадии патологического процесса и еще от ряда факторов. Так, было установлено, что мутация в рецепторе эпидермального фактора роста, которая обуславливает чувствительность к тирозинкиназе EGFR, способна существенно повлиять на выживаемость пациентов (14,5 мес против 7,6 мес при отсутствии данной мутации) [13]. Показатели локального контроля при использовании гамма-ножа варьировали в зависимости от объема опухоли от 94% при метастазах размерами от 0,5 до 2 см³ и до 85,7% для опухолей размерами от 8 и 14 см³ соответственно [43].

Медиана выживаемости для пациентов, получивших стереотаксическое лечение на аппарате гамма-нож, составляла от 9 до 18 мес [14, 43, 51]. Наибольшая продолжительность жизни была отмечена у пациентов, получавших в дополнение к радиохирургическому лечению ОВГМ [15]. Ряд авторов считают, что добавление ОВГМ не приводит к увеличению общей выживаемости [14, 43, 51]. При сравнении сочетания хирургической резекции + ОВГМ с хирургической резекцией + РХ, лучшие показатели выживаемости для пациентов с солитарными метастазами немелкоклеточного рака легкого в головной мозг были получены в первом случае: 19 и 7 мес соответственно [19]. Продолжительность жизни — 19 мес — вызывает определенный оптимизм, поскольку сочетание таких факторов, как: молодой возраст, хороший соматический статус, радикальное лечение по поводу первичного очага и отсутствие других метастазов, по данным Н.С. Рап и соавт. (2005), обеспечивало наилучшие показатели выживаемости на уровне 14—15 мес [43].

К сожалению, применение стереотаксической радиохирουργии доступно далеко не во всех радиотерапевтических клиниках. Согласно проведенным исследованиям, в качестве альтернативы

РХ может выступать стереотаксическая гипофракционированная лучевая терапия. Лучшие показатели выживаемости и локального контроля были получены при сочетании данной методики с ОВГМ, медиана выживаемости составила 13 мес, а 6-месячный локальный контроль — 82,7%, по сравнению с 9 мес и 58,4% при использовании указанной методики в моноварианте [30].

Рак молочной железы

Применение ОВГМ при метастазах в головной мозг рака молочной железы позволило достигнуть незначительного локального контроля с медианой периода безрецидивной выживаемости лишь 3—5 мес [7]. Ретроспективное исследование результатов лечения с помощью гамма-ножа метастазов рака молочной железы показало высокий уровень локального контроля (90%) [23]. Использование радиохирургического воздействия после ОВГМ позволило увеличить медиану безрецидивной выживаемости до 10,3—14 мес [3, 23]. Прогноз для пациентов с внутримозговыми метастазами рака молочной железы немного более благоприятный по сравнению с другими локализациями первичного очага, медианы выживаемости составляли 10—16 мес [17, 21]. В зависимости от класса рекурсивного парциального анализа (RPA I, II, и III) выживаемость пациентов составляла 34,9, 9,1 и 7,9 мес соответственно [36]. Недавний (2013 г.) мультицентрический ретроспективный анализ базы данных (383 пациентки с раком молочной железы) продемонстрировал, что опухолевый гистотип — существенный фактор, приводящий к появлению значительных различий в прогнозе: после диагноза внутримозговых метастазов медиана выживаемости для пациентов с основным подтипом (тройной негативный), люминальным А, HER2 положительным и люминальным В (тройной позитивный) подтипами была 7,3, 10, 17,9 и 22,9 мес соответственно [52]. Другое недавнее исследование из Кливлендской клиники, в котором были проанализированы данные 264 пациентов с метастазами в головной мозг рака молочной железы после радиохирургического лечения, выявило более благоприятный результат у HER2+ пациентов по сравнению с HER2— медиана выживаемости составила 31,3 и 14,1 мес соответственно [58]. Точно так же присутствие тройного негативного фенотипа было связано с худшим прогнозом, медиана выживаемости после РХ составила 6 мес по сравнению с 16 мес для других фенотипов [59]. У большого числа пациентов были не определены подтипы опухоли и, как следствие, теперь трудно сравнивать результаты и делать выводы в отношении коэффициентов выживаемости.

Меланома

Неудовлетворительный локальный контроль после ОВГМ при метастазах меланомы связан прежде всего с известной радиорезистентностью

этой злокачественной опухоли [29]. Однако использование радиохирургических методик позволило получить удовлетворительные уровни локального контроля — от 68,8% до 90% [8, 16, 26, 31, 33, 44, 45].

Была установлена также зависимость между количеством метастатических очагов и результатами лечения. Так, при стереотаксическом облучении на линейном ускорителе 3 и более очагов поражения удавалось добиться положительного результата лишь в 42,3% наблюдений. Вместе с тем при лечении 2 и менее очагов результат достигал 75,2%. И это несмотря на то что 33% пациентов из них получили дозу менее 18 Гр, которую можно рассматривать как низкую [50].

При использовании РПА для оценки выживаемости наилучшие результаты были получены для I класса — 14,5 мес, для II и III классов этот показатель не превышал 5 мес [45]. В объединенной группе пациентов с метастазами в головной мозг меланомы и почечно-клеточного рака средняя выживаемость составила 23,5 мес для пациентов I класса РПА и 10,5 мес для пациентов II или III класса РПА [8]. Медиана выживаемости в 22 мес была достигнута при солитарных метастазах меланомы в головной мозг, когда удавалось достичь контроля над первичным очагом на фоне проведения иммунотерапии [26].

Рак толстой кишки и почечно-клеточный рак

Местный контроль за опухолью кишечника был достигнут в 84—96% случаев при метастатическом раке ободочной и прямой кишки, в случае проведения РХ с использованием гамма-ножа, в то время как добавление ОВГМ к стереотаксису не улучшало выживание и локальный контроль [12, 34].

Несмотря на то что почечно-клеточный рак тоже относят к группе радиорезистентных, при стереотаксическом лечении удалось добиться локального контроля на уровне 77,7—95% [32, 44], медиана выживаемости при этом составляла 12,6 мес [32]. Как и для других локализаций, наилучшие показатели выживаемости после стереотаксического лечения были у пациентов I класса РПА. РХ с использованием линейного ускорителя позволяла осуществить локальный контроль на уровне 68—93% [31]. В другом исследовании было установлено, что хирургическая резекция позволяла добиться хорошего паллиативного эффекта и увеличивала продолжительность жизни этой категории больных, а адъювантная лучевая терапия в режиме ОВГМ позволяла уменьшить количество рецидивов [1].

Заключение

Быстро увеличивающаяся доказательная база демонстрирует, что радиотерапия обеспечивает эффективный и предсказуемый локальный контроль над опухолью, позволяет увеличить

продолжительность жизни больных с МПГМ, а также снижает вероятность развития новых метастатических очагов. Большинство исследователей сходятся во мнении, что именно комплексный подход позволяет добиться лучших результатов, сочетание ОВГМ с методиками локального воздействия обладает наибольшим потенциалом. Но даже при использовании самых современных методик и подходов продолжительность жизни пациентов с МПГМ остается крайне низкой. Это обуславливает необходимость поиска новых, более эффективных методов борьбы с этой грозной патологией и системное лучевое воздействие может стать её основой.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Зинькович Михаил Сергеевич — e-mail: onco_dos@pochta.ru,

Розенко Людмила Яковлевна — профессор, доктор медицинских наук.

Гусарева Марина Александровна — кандидат медицинских наук, e-mail: oncorad@mail.ru;

Балязин-Парфенов Игорь Викторович — доктор медицинских наук, e-mail: balyazinparfenov@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Григоров С.В. Ростов-на-Дону. 2008 г. Докторская диссертация: Новые подходы в комплексном лечении первичных злокачественных и метастатических опухолей центральной нервной системы.
2. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) под ред. Моисеенко В.М. 2013 стр.78.
3. Akyurek S, Chang EL, Mahajan A, et al. Stereotactic radiosurgical treatment of cerebral metastases arising from breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; 30(3): 310–4.
4. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, 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.
5. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. 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.
6. Assouline A, Levy A, Chargari C, Lamproglou I, Mazon JJ, Krzisch C. *Radiother Oncol*. 2011 May;99(2):214–7. Whole brain radiotherapy: prognostic factors and results of a radiation boost delivered through a conventional linear accelerator.
7. Bartsch R, Fromm S, Rudas M, et al. Intensified local treatment and systemic therapy significantly increase survival in patients with brain metastases from advanced breast cancer — a retrospective analysis. *Radiother Oncol* 2006; 80(3):313–7.
8. Brown PD, Brown CA, Pollock BE, Gorman DA, Foote RL. Stereotactic radiosurgery for patients with “radioresistant” brain metastases. *Neurosurgery* 2008; 62(Suppl.):790–801.
9. Chao ST, Barnett GH, Vogelbaum MA, et al. Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy. *Cancer* 2008; 113(8):2198–204.
10. Chen AM, Jahan TM, Jablons DM, Garcia J, Larson DA. Risk of cerebral metastases and neurological death after pathological complete response to neoadjuvant therapy for locally advanced nonsmall-cell lung cancer: clinical implications for the subsequent management of the brain. *Cancer* 2007;109(8):1668–75.
11. Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S, et al. Randomized treatment of brain metastasis with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (3):114.

12. Da Silva AN, Nagayama K, Schlesinger DJ, Sheehan JP. Gamma Knife surgery for brain metastases from gastrointestinal cancer. *J Neurosurg* 2009;111(3):423–30.
13. Eichler AF, Kahle KT, Wang DL, et al. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in nonsmall cell lung cancer. *Neuro Oncol* 2010; 12(11):1193–9
14. Flannery TW, Suntharalingam M, Kwok Y, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery for synchronous versus metachronous solitary brain metastases from non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;42(3):327–33.
15. Flannery TW, Suntharalingam M, Regine WF, et al. Long-term survival in patients with synchronous, solitary brain metastasis from non-small-cell lung cancer treated with radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(1):19–23.
16. Gaudy-Marqueste C, Regis JM, Muracciole X, et al. Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):809–16.
17. Goyal S, Prasad D, Harrell Jr F, Matsumoto J, Rich T, Steiner L. Gamma knife surgery for the treatment of intracranial metastases from breast cancer. *J Neurosurg* 2005;103(2):218–23.
18. Heisterkamp C, Haatanen T, Schild SE, Rades D. Dose escalation in patients receiving whole-brain radiotherapy for brain metastases from colorectal cancer. *Strahlenther Onkol* 2010;186(2):70–5.
19. Jin J, Zhou X, Liang X, Huang R, Chu Z, Jiang J, Zhan Q. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013 Mar;139(3):403–8. Brain metastases as the first symptom of lung cancer: a clinical study from an Asian medical center.
20. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96(1):33–43.
21. Kased N, Binder DK, McDermott MW, et al. Gamma Knife radiosurgery for brain metastases from primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(4):1132–40.
22. Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22,952–26,001 study. *J Clin Oncol* 2011;29(2):134–41.
23. Kondziolka D, Kano H, Harrison GL, et al. Stereotactic radiosurgery as primary and salvage treatment for brain metastases from breast cancer. Clinical article. *J Neurosurg* 2011;114(3):792–800.
24. Langley RE, Stephens RJ, Nankivell M, et al. Interim data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: does whole brain radiotherapy affect the survival and quality of life of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25(3):e23–30.
25. Lee DS, Kim YS, Lee CG, Lim JH, Suh CO, Kim HJ, Cho J. *Clin Transl Oncol*. 2013 Nov; 15(11):889–96. Early volumetric change and treatment outcome of metastatic brain tumors after external beam radiotherapy: differential radiotherapy for brain metastasis
26. Liew DN, Kano H, Kondziolka D, et al. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. Clinical article. *J Neurosurg* 2011;114(3):769–79
27. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1):45–68.
28. Lippitz BE. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2013;14(6):e218–28
29. Lippitz B, Lindquist C, Paddick J, Peterson D. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases. *Cancer Treatment Reviews* 40 (2014) 48–59
30. Ma LH, Li G, Zhang HW, Wang ZY, Dang J, Zhang S, Yao L, Zhang XM. *J Neurosurg*. 2012 Dec; 117 Suppl: 49–56. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with or without whole-brain radiotherapy for patients with newly diagnosed brain metastases from non-small cell lung cancer.
31. Manon R, O'Neill A, Knisely J, et al. Phase II trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma, and sarcoma: an

- Eastern Cooperative Oncology Group study (E 6397). *J Clin Oncol* 2005;23(34):8870–6.
32. Marko NF, Angelov L, Toms SA, et al. Stereotactic radiosurgery as singlemodality treatment of incidentally identified renal cell carcinoma brain metastases. *World Neurosurg* 2010;73(3):186–93 discussion e29.
 33. Mathieu D, Kondziolka D, Cooper PB, et al. Gamma knife radiosurgery in the management of malignant melanoma brain metastases. *Neurosurgery* 2007;60(3):471–81.
 34. Matsunaga S, Shuto T, Kawahara N, Suenaga J, Inomori S, Fujino H. Gamma Knife surgery for brain metastases from colorectal cancer. Clinical article. *J Neurosurg* 2011;114(3):782–9.
 35. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(1):37–46.
 36. Muacevic A, Kreth FW, Tonn JC, Wowra B. Stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2004;100(8):1705–11.
 37. Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol* 2008;87(3):299–307.
 38. Nieder C, Andratschke N, Grosu AL, Molls M. Recursive partitioning analysis (RPA) class does not predict survival in patients with four or more brain metastases. *Strahlenther Onkol* 2003; 179(1): 16–20.
 39. Nieder C, Norum J, Dalhaug A, Aandahl G, Pawinski A. Radiotherapy versus best supportive care in patients with brain metastases and adverse prognostic factors. *Clin Exp Metastasis*. 2013 Aug;30(6):723–9
 40. Nieder C, Thamm R, Astner ST, Geinitz H, Molls M. Is whole-brain radiotherapy effective and safe in elderly patients with brain metastases? *Oncology* 2007;72(5–6):326–9.
 41. 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.
 42. Paek SH, Audu PB, Sperling MR, Cho J, Andrews DW. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery* 2005;56(5):1021–34 discussion 21–34.
 43. Pan HC, Sheehan J, Stroila M, Steiner M, Steiner L. Gamma knife surgery for brain metastases from lung cancer. *J Neurosurg* 2005;102(Suppl):128–33.
 44. Powell JW, Chung CT, Shah HR, et al. Gamma Knife surgery in the management of radioresistant brain metastases in high-risk patients with melanoma, renal cell carcinoma, and sarcoma. *J Neurosurg* 2008;109(Suppl):122–8.
 45. Radbill AE, Fiveash JF, Falkenberg ET, et al. Initial treatment of melanoma brain metastases using gamma knife radiosurgery: an evaluation of efficacy and toxicity. *Cancer* 2004;101(4):825–33.
 46. Rades D, Kueter JD, Hornung D, et al. Comparison of stereotactic radiosurgery (SRS) alone and whole brain radiotherapy (WBRT) plus a stereotactic boost (WBRT+SRS) for one to three brain metastases. *Strahlenther Onkol* 2008;184(12):655–62.
 47. Rades D, Pluemer A, Veninga T, Hanssens P, Dunst J, Schild SE. Whole-brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for patients in recursive partitioning analysis classes 1 and 2 with 1 to 3 brain metastases. *Cancer* 2007;110(10):2285–92.
 48. Rades D, Pluemer A, Veninga T, Schild SE. *Strahlenther Onkol*. 2008 Nov;184(11):565–71. Comparison of different treatment approaches for one to two brain metastases in elderly patients.
 49. Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R, et al. Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(2):426–34.
 50. Selekt U, Chang EL, Hassenbusch 3rd SJ, et al. Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(4):1097–106.
 51. Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery for non-small cell lung carcinoma metastatic to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing patient survival time and local tumor control. *J Neurosurg* 2002; 97(6) :1276–81.
 52. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *J Neurooncol* 2013;112(3):467–72.
 53. Stockham AL, Suh JH, Chao ST, Barnett GH. *Prog Neurol Surg*. 2012;25:273–86. Management of recurrent brain metastases after radiosurgery.
 54. Tsao MN, Lloyd N, Wong RKS, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N, Xu W, Sahgal A. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;4:CD003869
 55. Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. International practice survey on the management of brain metastases: third international consensus workshop on palliative radiotherapy and symptom control. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(6):e81–92.
 56. Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2012;2:210–25.
 57. Varlotto JM, Flickinger JC, Niranjana A, Bhatnagar A, Kondziolka D, Lunsford LD. The impact of whole-brain radiation therapy on the long-term control and morbidity of patients surviving more than one year after gamma knife radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(4): 1125–32.
 58. Xu Z, Marko NF, Chao ST, et al. Relationship between HER2 status and prognosis in women with brain metastases from breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):e739–47.
 59. Xu Z, Schlesinger D, Toulmin S, Rich T, Sheehan J. Impact of triple-negative phenotype on prognosis of patients with breast cancer brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(3):612–8.
 60. Yang HC, Kano H, Lunsford LD, Niranjana A, Flickinger JC, Kondziolka D. *Neurosurgery*. 2011 Mar;68(3):682–90;What factors predict the response of larger brain metastases to radiosurgery?