



# Evaluación, con resonancia magnética, de las metástasis cerebrales tratadas con radioterapia estereotáctica

## RESUMEN

**Antecedente:** la radioterapia estereotáctica es un procedimiento no invasivo en el que se administran dosis de radiación a lesiones cerebrales en un intento ablativo. La resonancia magnética juega un papel importante en la evaluación de la respuesta terapéutica y de las complicaciones.

**Objetivo:** el objetivo de este estudio es analizar las metástasis cerebrales mediante resonancia magnética, evaluando los cambios que experimentan después del tratamiento con radioterapia estereotáctica para determinar si las características por imagen se relacionan con la tasa de éxito del tratamiento.

**Material y métodos:** se realizó un estudio de casos y controles en 20 metástasis, de pacientes sometidos a radioterapia estereotáctica, que contaran con resonancia magnética basal y de control posterior al tratamiento. Las variables analizadas fueron: volumen de la lesión, captación de la lesión, edema perilesional y efecto de masa.

**Resultados:** no se observaron características de imagen por resonancia magnética que se asociaran con una respuesta pobre al tratamiento; sin embargo, las metástasis originadas de un melanoma se asociaron con pobre respuesta al tratamiento. El tamaño mayor de 1 cm<sup>3</sup> se asoció con buena respuesta al tratamiento, así como también el origen de las metástasis en tumores primarios de pulmón.

**Conclusiones:** dentro de las lesiones analizadas únicamente el tamaño mayor a 1 cm<sup>3</sup> como variable valorada por imagen se relacionó con una buena respuesta al tratamiento; también el origen pulmonar de la metástasis. El melanoma como origen de la metástasis se relacionó con mala respuesta al tratamiento. Debido a la cantidad limitada de pacientes estos resultados deben considerarse como preliminares.

**Palabras clave:** imagen por resonancia magnética, cerebro, metástasis, radioterapia estereotáctica.

## Evaluation, by magnetic resonance, of brain metastases treated with stereotactic radiotherapy

### ABSTRACT

**Background:** Stereotactic radiotherapy is a non-invasive procedure in which doses of radiation are administered to cerebral lesions in an abla-

Valdés-Martínez F<sup>1</sup>  
Onofre-Castillo J<sup>2</sup>  
Valero-Castillo R<sup>3</sup>  
De la Peña-Hinojosa C<sup>4</sup>  
Córdova-Chávez NA<sup>5</sup>  
Santana-Vela IA<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Residente del Departamento de Imagenología.

<sup>2</sup> Jefe y Profesor Titular del Departamento de Imagenología.

<sup>3</sup> Profesor Adjunto del Departamento de Imagenología.

<sup>4</sup> Jefe del Departamento de Radiooncología.

<sup>5,6</sup> Residente del Departamento de Imagenología. Universidad de Monterrey. Departamento de Radiología e Imagenología del Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad. Hidalgo 2525, Col. Obispedo, C.P. 64060, Monterrey, N.L. Teléfono +52 (81) 83 99 34 00.

Recibido: 8 de octubre, 2014

Aceptado: 27 de diciembre, 2014

**Correspondencia:** Florentino de Jesús Valdés-Martínez  
florentinovaldes@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Valdés-Martínez F, Onofre-Castillo J, Valero-Castillo R, De la Peña-Hinojosa C, Córdova-Chávez NA, Santana-Vela IA. Evaluación, con resonancia magnética, de las metástasis cerebrales tratadas con radioterapia estereotáctica. Anales de Radiología México 2015;14:137-145.

tive attempt. Magnetic resonance plays an important role in evaluating therapeutic response and complications.

**Objective:** The objective of this study is to analyze brain metastases by magnetic resonance, evaluating the changes that occur following treatment with stereotactic radiotherapy to determine whether image characteristics are related to the treatment success rate.

**Material and methods:** A study of cases and controls in 20 metastases was conducted, of patients subjected to stereotactic radiotherapy, who had baseline magnetic resonance and post-treatment control. The variables analyzed were: volume of lesion, detection of lesion, perilesional edema, and mass effect.

**Results:** no magnetic resonance image characteristics were observed that could be associated with a poor response to treatment; however, metastases originating in a melanoma were associated with poor response to treatment. Size larger than 1 cm<sup>3</sup> was associated with good response to treatment, and the origin of metastases in primary tumors of the lung.

**Conclusions:** Among the lesions analyzed only the size larger than 1 cm<sup>3</sup> as a variable assessed by image was associated with a good response to treatment, and with the pulmonary origin of metastasis. Melanoma as the origin of metastasis was associated with poor response to treatment. Due to the limited number of patients, these results should be considered preliminary.

**Key words:** magnetic resonance imaging, brain, metastasis, stereotactic radiotherapy.

## INTRODUCCIÓN

La radioterapia estereotáctica es un procedimiento no invasivo donde se administran dosis de radiación con alta precisión espacial y conformacional a las lesiones cerebrales en un intento ablativo. Recientemente la radioterapia estereotáctica ha sido establecida como una técnica efectiva para el tratamiento local de las metástasis cerebrales. Después de la radioterapia estereotáctica, la resonancia magnética juega un papel importante en la evaluación de la respuesta terapéutica y de las complicaciones. El enfoque terapéutico depende de los hallazgos por imagen obtenidos después de la radioterapia, éstos tienen importancia en la toma de decisiones para realizar un procedimiento invasivo (resec-

ción, biopsia) en la búsqueda de un diagnóstico definitivo y para mejorar la supervivencia de los pacientes. Los hallazgos por resonancia magnética convencional están principalmente basados en alteraciones morfológicas de las metástasis. Los cambios observados, posteriores a la radioterapia, incluyendo radionecrosis, pueden simular a los de recurrencia metastásica. De esta manera, clasificar de forma adecuada las nuevas lesiones captadoras en los estudios de seguimiento es una de las metas principales en la imagen neurooncológica.

Los tumores metastásicos cerebrales son la neoplasia intracraneal más común en adultos y aunque su incidencia exacta es desconocida, se estima que asciende a 200 000 casos anuales



tan solo en Estados Unidos.<sup>1</sup> Datos recientes sugieren que de 8 a 10% de los adultos con cáncer desarrollarán metástasis cerebrales sintomáticas en el transcurso de sus vidas.<sup>2,3</sup> La mayoría de las metástasis cerebrales se origina de alguno de los siguientes tres tumores primarios: cáncer de pulmón (40-50%), cáncer de mama (15-25%) y melanoma (5-20%). Entre ellos, el melanoma tiene la mayor tendencia a metastatizar al cerebro, con una tasa de involucramiento de 50% en pacientes que fallecen por melanoma.<sup>4</sup> La frecuencia de los tumores cerebrales metastásicos parece ir en aumento como resultado de estudios de imagen superiores que aumentan la tasa de detección, así como una supervivencia prolongada después de un diagnóstico de cáncer primario producto de tratamientos más efectivos.

Aunque las metástasis cerebrales se encuentran en cualquier edad es más común observarlas en pacientes ancianos, con más de 75% de los pacientes afectados en el rango de los 45 a los 70 años de edad. Usualmente se localizan en zonas subcorticales pero pueden afectar cualquier área de sustancia blanca, supra- o infratentorial, el espacio subaracnoideo, la región paraselar y el sistema ventricular. La distribución de las metástasis cerebrales es similar a la del flujo sanguíneo con 80% en los hemisferios cerebrales, 15% en el cerebelo y 5% en el tallo cerebral.<sup>5,6</sup> Con la evaluación por resonancia magnética es común encontrar metástasis cerebrales al momento del diagnóstico. La presentación clínica común incluye cefalea, déficits neurológicos y crisis convulsivas. Pruebas neurofisiológicas demuestran un déficit cognitivo en 65% de los pacientes con metástasis cerebrales, usualmente en múltiples áreas.<sup>7,8</sup> Estos déficits se originan por destrucción o desplazamiento del tejido cerebral debido a la expansión tumoral, edema peritumoral que lleva a la destrucción de los tractos de sustancia blanca adyacente, aumento de la presión intracraneal o compromiso vascular.

La radioterapia estereotáctica se ha convertido cada vez más en una opción de tratamiento para el manejo inicial de pacientes con metástasis cerebrales. Su eficacia cuando es utilizada sola o en combinación con terapia de radiación total cerebral ha sido demostrada en diversos ensayos clínicos y estudios interinstitucionales.<sup>5-10</sup> Recientemente, dos grandes estudios aleatorizados han mostrado supervivencia similar e independencia funcional entre pacientes con 1 a 3 metástasis tratados exclusivamente con radioterapia estereotáctica y con radioterapia estereotáctica más terapia de radiación total cerebral.<sup>11,12</sup>

La supervivencia reportada 7 a 14 meses después de la radioterapia estereotáctica es equivalente a la reportada después de la resección quirúrgica.<sup>13</sup> Aunque la cirugía actualmente está indicada en lesiones que causan efecto de masa significativo y en lesiones mayores de 3 cm (en localizaciones que permitan realizar la resección) en la práctica clínica actual la radioterapia estereotáctica es frecuentemente empleada como una opción de tratamiento menos invasiva y con una mejor relación costo-beneficio que la resección.

Después de una radioterapia estereotáctica se ha reportado una tasa variable de complicaciones neurológicas de 2 a 14%.<sup>11,12</sup> La complicación más común de la radioterapia estereotáctica es la radionecrosis cerebral que ocurre hasta en 50% de lesiones tratadas.<sup>14,15</sup> Los factores relacionados con el desarrollo de radionecrosis incluyen dosis, volumen tratado y volumen del cerebro que recibe una dosis específica.<sup>15-18</sup>

Con la resonancia magnética los focos metastásicos son mejor visualizados utilizando secuencias T2 y FLAIR. A pesar del hecho de que pueden ser isointensos con el tejido cerebral en secuencias de T1 y T2, el edema local puede delimitar la zona de lesión. En secuencias de T1 las metástasis, con excepción de aquellas originadas de

melanoma, son iso- o hipointensas en relación con la sustancia blanca. La necrosis central, visualizada hipointensa en secuencias de T1 e hiperintensa en secuencias de T2, se encuentra en las metástasis independientemente de su tamaño. Al utilizar medio de contraste aumenta la señal de las metástasis y se define de mejor forma el número de lesiones y sus localizaciones. El uso de medio de contraste aumenta la especificidad en el diagnóstico por resonancia magnética al permitir diferenciar metástasis solitarias subcorticales de infartos lacunares; estos últimos no muestran realce.

El objetivo del presente estudio es analizar las metástasis cerebrales, mediante resonancia magnética contrastada, evaluando los cambios que experimentan después del tratamiento con radioterapia estereotáctica y determinar si las características por imagen se relacionan con la tasa de éxito del tratamiento.

El interés de este estudio es académico y demostrativo. Se respetaron los principios de la declaración de Helsinki y se mantuvo riguroso anonimato de pacientes y médicos. La aprobación de este proyecto fue dada por el Departamento de Educación e Investigación de Salud y por el Comité de Bioética y Bioseguridad en Investigación de Christus Muguerza. Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses. No hay terceras partes involucradas en el estudio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron pacientes con metástasis cerebrales tratadas con radioterapia estereotáctica (CyberKnife<sup>®</sup>) en el departamento de oncología de Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad en concordancia con los siguientes criterios:

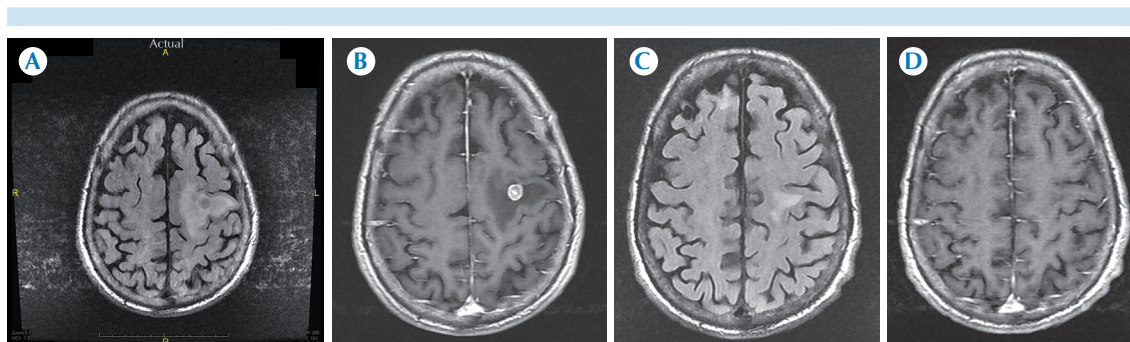
*Inclusión:* pacientes con metástasis cerebrales diagnosticadas mediante resonancia magnética y

que contaran con estudio de control por imagen de resonancia magnética posterior al tratamiento con radioterapia estereotáctica. Que ya contaran con diagnóstico, por histopatología, de neoplasia primaria.

*Exclusión:* pacientes que hubiesen recibido radioterapia cerebral previamente, por cualquier razón, o a quienes se les hubiera realizado cirugía convencional de metástasis cerebrales.

Las variables demográficas que no requieren definición operacional son: edad, género, diagnóstico de neoplasia primaria.

Las variables que requieren definición operacional son: *metástasis cerebral:* para este estudio se considera metástasis cerebral a toda lesión nodular evidenciada por resonancia magnética con presencia de captación de medio de contraste en pacientes con diagnóstico histopatológico de neoplasia primaria activa y que no se asemejan a otro tipo de lesión cerebral; *volumen de la metástasis:* se calcula utilizando los diámetros máximos de la lesión captadora de medio de contraste en planos anteroposterior, transversal y cefalocaudal de acuerdo con los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*); *captación de la metástasis:* aumento de intensidad posterior a la administración de medio de contraste. Se clasificó como ausencia de captación, captación homogénea y captación heterogénea (en anillo o en parches); *edema perilesional:* se calcula el volumen del edema perilesional de la misma manera que el volumen de las metástasis, observado en secuencias de T2 (FLAIR); *efecto de masa:* se clasificó en ninguno, leve (borrado de surcos locales), moderado (borrado de surcos y ventrículos locales), severo (desviación de la línea media o herniación del gancho); *respuesta al tratamiento:* se define como respuesta al tratamiento una reducción de volumen de 50% o más (Figura 1). Se define como falta de respuesta a una reducción de



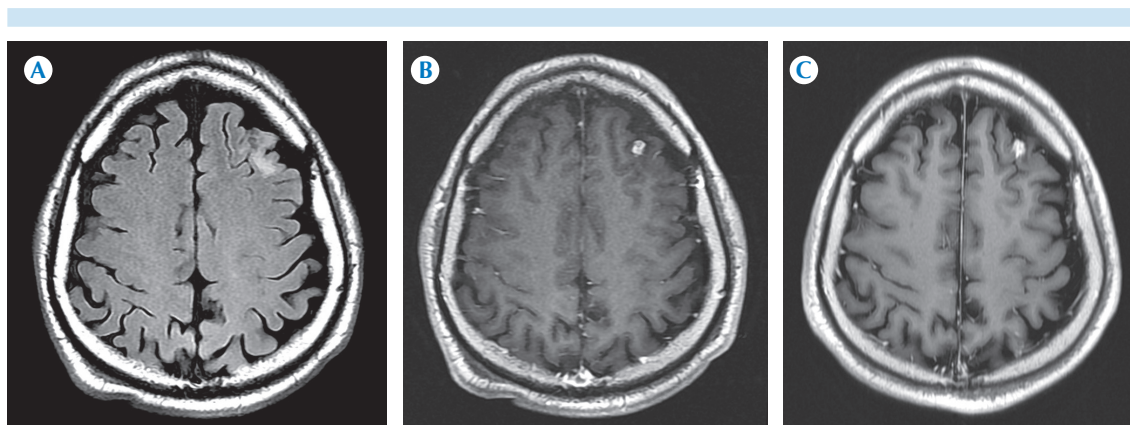
**Figura 1. A-B)** Resonancia en secuencias FLAIR y T1 contrastada: metástasis con realce heterogéneo y edema perilesional. **C-D)** Estudio de control posterior a radiocirugía: desaparición de la lesión y edema residual.

volumen de 50% o menos o un crecimiento menor de 25% (Figura 2). Se define como crecimiento tumoral a un aumento de volumen de 25% o más.

Se realizó un estudio de casos y controles en pacientes consecutivos con metástasis cerebrales, sometidos a radioterapia estereotáctica, que contaran con resonancias magnéticas basal y de control. El grupo de casos se definió como el de quienes presentaron respuesta al tratamiento y el de controles como el de los pacientes en los que no hubo respuesta.

Los estudios se realizaron en un resonador magnético de 3 T Signa EXCITE® marca General Electric, utilizando la antena neurovascular HD. A todos los pacientes se les administró gadopentato de dimeglumina 0.5 mmol/mL (Magnevist®) en dosis de 0.2 mL por kilo de peso de forma intravenosa previa autorización y firma de consentimiento.

Se realizaron secuencias de T1 FSE (*fast spin echo*) en cortes axiales, sagitales y coronales, simples y posteriores a la administración de medio de contraste. Se incluyó secuencia de T2



**Figura 2. A-B)** Resonancia en secuencias FLAIR y T1 contrastada: metástasis con realce heterogéneo y edema perilesional. **C)** Estudio de control posterior a radiocirugía: persistencia de la lesión.



FLAIR (*fluid attenuation inversión recovery*) en cortes axiales.

Se utilizó la prueba de Kolmogorov Smirnov para determinar la normalidad de las variables. Las diferencias de variables continuas se compararon por prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Para variables categóricas se utilizó  $\chi^2$ . Se calculó razón de momios con intervalo de confianza de 95%. Se consideró significativo el valor de  $p$  menor o igual a 0.05. Se utilizaron Excel y el paquete estadístico SPSS.

### RESULTADOS

Se analizaron un total de 20 lesiones cerebrales metastásicas en 8 pacientes diferentes. Los tumores primarios eran de origen pulmonar en 3 pacientes, de mama en 2, renal en 1, tiroideo en 1 y melanoma en 1 (Cuadro 1). El número de lesiones por paciente varió de 2 a 4. La localización de las lesiones fue la siguiente: 10 en lóbulos frontales, 3 en lóbulos parietales, 3 en lóbulos temporales, 1 en lóbulo occipital y 3 cerebelosas (Cuadro 2). El rango de tiempo desde el estudio de resonancia magnética inicial y el de la resonancia magnética de control varió desde 2 meses y 25 días hasta 7 meses y 18 días, media de 121 días.

De las 20 lesiones analizadas 13 tuvieron un volumen inicial menor a 1 cm<sup>3</sup> en el estudio basal, el resto de las lesiones tenían volúmenes desde 2.1 hasta 8 cm<sup>3</sup>, media de 2.3 cm<sup>3</sup>. Se observó

**Cuadro 1.** Origen de lesiones metastásicas

Origen	Pacientes	Lesiones
Pulmón	3	6
Mama	2	5
Riñón	1	3
Tiroides	1	3
Melanoma	1	3

**Cuadro 2.** Localización de las lesiones metastásicas

Localización	Lesiones
Frontal	9
Temporal	3
Parietal	4
Occipital	1
Cerebelo	3

respuesta total en 7 lesiones en el estudio de control, 5 lesiones aumentaron de volumen y en las 8 lesiones restantes se observó una disminución de volumen menor a 50% en 1 lesión y mayor a 50% en 7 lesiones.

En el estudio basal 100% de las lesiones mostraron captación de medio de contraste: de tipo heterogénea o en anillo en 18 lesiones sólo en 2 lesiones fue de tipo homogénea (Cuadro 3). En el estudio de control 7 lesiones dejaron de mostrar captación al medio de contraste (respuesta total), 12 mostraron captación heterogénea o en anillo y sólo 1 mostró captación homogénea. Solamente 3 lesiones no se acompañaron de edema en el estudio basal, 2 lesiones presentaban edema menor a 1 cm<sup>3</sup>; en el resto de las lesiones el volumen de edema varió desde 3.2 hasta 85.6 cm<sup>3</sup>, con una media de 20.57 cm<sup>3</sup>. En el estudio de control 5 lesiones no se acompañaron de edema, 5 lesiones presentaron edema menor a 1 cm<sup>3</sup> y en el resto de las lesiones el edema varió desde 1.2 hasta 23.7 cm<sup>3</sup>, media de 7.4 cm<sup>3</sup>. En el estudio basal 6 lesiones no condicionaban efecto de masa, 8 lesiones

**Cuadro 3.** Realce de las lesiones metastásicas en el estudio basal

Tipo de realce	Lesiones	Volumen promedio
Homogéneo	2	0.44
Heterogéneo	18	2.55
Todas las lesiones	20	2.34



afectaban surcos y cisuras locales, 3 lesiones afectaban la morfología ventricular y 3 lesiones ocasionaban desviación de la línea media. En el estudio de control 8 lesiones no condicionaban efecto de masa, 11 lesiones afectaban surcos y cisuras locales, 1 lesión afectaba la morfología ventricular y no hubo lesiones que desviarán las estructuras de la línea media.

## DISCUSIÓN

Al analizar el tamaño de las lesiones metastásicas solamente una lesión mostró un tamaño mayor a 10 cc (origen pulmonar) y 3 lesiones mostraron un tamaño mayor a 5 cc (origen pulmonar, renal y tiroideo). Todas estas lesiones mostraron una reducción de tamaño mayor al 75 % en estudios de control.

De las 7 lesiones que mostraron reducción de tamaño del 100%, 6 son de origen pulmonar y una renal. Se observaron reducciones de tamaño de entre 75 y 100% en 4 lesiones con orígenes: 2 en tiroides, una en mama y una renal. Solamente una lesión tuvo reducción de tamaño entre 50 y 75%: una metástasis de un tumor primario de mama. Hubo respuestas menores a 50% en dos lesiones: una de mama (7% de reducción) y otra de tiroides (sin cambio de tamaño, reducción de 0%). Esto indica que no hay una relación directa entre el tamaño de la lesión y la falta de respuesta al tratamiento (a mayor tamaño de lesión menor respuesta); inclusive pareciera indicar lo contrario (a mayor tamaño de la lesión mayor respuesta a tratamiento). Para lesiones mayores y menores a 1 cm<sup>3</sup>, 6 de 7 lesiones mayores a 1 cm<sup>3</sup> mostraron respuesta y 5 de 8 lesiones menores de 1 cm<sup>3</sup> mostraron respuesta, con lo cual se calculó una relación significativa entre el tamaño de la lesión mayor a 1 cm<sup>3</sup> con una buena respuesta a tratamiento ( $p = 0.04$ , OR 9.6).

El origen pulmonar de las metástasis también se relacionó con una buena respuesta al trata-

miento, ya que de las 7 lesiones que mostraron reducción de tamaño de 100% 6 eran de origen pulmonar. Prácticamente todas las metástasis pulmonares estudiadas mostraron reducción de tamaño de 100% (3 pacientes diferentes con dos lesiones cada uno, respectivamente).

Se encontraron 5 lesiones que aumentaron de tamaño, tuvieron volúmenes iniciales desde 0.1 hasta 2.4 cm<sup>3</sup>, correspondientes con una metástasis de un cáncer renal (aumento de tamaño de 76%), 3 metástasis de melanoma (aumento de tamaño de 0.2, 62 y 192%, respectivamente) y una metástasis de un tumor primario de mama (aumento de tamaño de 400%). Las metástasis originadas de melanoma no mostraron respuesta a tratamiento y todas aumentaron de tamaño en el estudio de control (3 lesiones). De las metástasis renales una tuvo aumento de tamaño y dos reducción (75 y 100%, respectivamente). De las 5 metástasis de mama estudiadas solamente una aumento de tamaño y el resto reducción de su volumen. Esto indica que únicamente las metástasis del melanoma se relacionaron con una mala respuesta al tratamiento.

Al observar el tipo de captación de las lesiones metastásicas se encontró que solamente 2 lesiones mostraron captación homogénea y el resto captación heterogénea o en anillo. Ninguna lesión tuvo cambio en su patrón de captación de contraste exceptuando, obviamente, las 7 lesiones que mostraron reducción de tamaño a 100% que dejaron de captar contraste. Ninguna lesión paso de mostrar captación heterogénea o en anillo a mostrar captación homogénea, o viceversa, independientemente de que su volumen haya aumentado, disminuido o permanecido sin cambio.

Las zonas de edema aumentaron en dos lesiones originadas de melanoma (que aumentaron de tamaño 62 y 192%, respectivamente), así como en la lesión renal que aumentó de tamaño 76%.

Las únicas lesiones que disminuyeron de tamaño y mostraron aumento del edema correspondieron a dos lesiones originadas en el pulmón que mostraron reducción de 100% de su tamaño y correspondían con el lapso más largo desde el estudio basal hasta el estudio de control (7 meses y 18 días). Esto pudiera sugerir que los cambios por radionecrosis se manifiestan en una etapa más tardía que la acostumbrada para la realización de estudios de control (3 meses). El resto de las lesiones mostró disminución de las zonas de edema.

En el análisis del efecto de masa en todas las lesiones estudiadas hubo disminución del mismo excepto en una metástasis de melanoma que aumentó su volumen de 0.72 a 2.2 cm<sup>3</sup>, aumentó el área de edema de 0 a 23.76 cm<sup>3</sup> y cambió de no tener efecto de masa en el estudio basal a alterar la morfología ventricular y borrar surcos y cisuras locales en el estudio de control.

## CONCLUSIONES

Las variables que se relacionaron con una buena respuesta al tratamiento fueron el tamaño de la lesión (a mayor tamaño mejor respuesta al tratamiento) y el origen pulmonar de la metástasis, ya que todas las lesiones con este origen mostraron respuesta completa al tratamiento.

La variable asociada con respuesta pobre al tratamiento fue el origen de la metástasis en melanoma, todas las lesiones con este origen tuvieron aumento de tamaño en el estudio de control. Además, la única lesión que demostró aumento de efecto de masa fue una de origen melanocítico.

Únicamente se encontró aumento del edema cerebral en dos lesiones que tuvieron el lapso de tiempo más prolongado entre el estudio basal y el de control (7 meses y 18 días); fueron de origen pulmonar y mostraron reducción de tamaño de 100%, eso sugiere que el edema es ocasionado

por cambios inducidos por la radiación y que no son significativos en el periodo acostumbrado para la realización de estudios de control (3 a 4 meses).

Cabe resaltar que debido al limitado número de pacientes los resultados obtenidos deberían considerarse como preliminares; es indispensable aumentar el tamaño de la muestra para que el análisis tenga un mayor poder estadístico.

## REFERENCIAS

1. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: Epidemiol and pathophysiology. *J Neurooncol* 2005;75:5-14.
2. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22:2865-72.
3. Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HA et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002;94:2698-705.
4. Amer MH, Al-Sarraf M, Baker LH et al. Malignant melanoma and central nervous system metastases: Incidence, diagnosis, treatment and survival. *Cancer* 1978;42:660-8.
5. Pirzkall A, Debus J, Lohr F, Fuss M, Rhein B, Engenhart-Cabillic R, Wannenmacher M. Radiosurgery alone or in combination with wholebrain radiotherapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 1998;16:3563-9.
6. 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;45:427-34.
7. Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R, Buatti JM, Sneed PK, Suh JH, Regine WF, Weltman E, King VJ, Goetsch SJ, Breneman JC, Sperduto PW, Scott C, Mabanta S, Mehta MP: 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, 51:426-34.
8. Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, Sanghavi SN, Chappell R, Buatti JM, Regine WF, Weltman E, King VJ, Breneman JC, Sperduto PW, Mehta MP. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:519-26.
9. 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;363:1665-72.
10. Manon R, O'Neill A, Knisely J, Werner-Wasik M, Lazarus HM, Wagner H, Gilbert M, Mehta M. Eastern Cooperative Oncology Group. 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;23:8870-6.
  11. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatanoto 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;295:2483-91.
  12. Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Hassel MB, 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;29:134-41.
  13. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, Ammirati M, Robinson PD, Andrews DW, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Linskey ME. 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;96:33-43.
  14. Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D, Maitz AH, Epstein AH, Simons SR, Wu A: Radiosurgery and brain tolerance: an analysis of neurodiagnostic imaging changes after gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992, 23:19-26.
  15. Voges J, Treuer H, Sturm V, Büchner C, Lehrke R, Kocher M, Staar S, Kuchta J, Müller RP. Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:1055-63.
  16. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:291-8.
  17. Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, O'Day S, Apuzzo ML. Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 2002;97(5 Suppl):499-506.
  19. Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Warnick RE, Breneman JC: Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:996-1001.