

Роль стереотаксической радиохирургии в лечении крупных интракраниальных метастазов

О.Л. Евдокимова✉, А.С. Токарев, В.А. Рак, А.А. Гринь, А.В. Природов

Центр радиохирургии

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

✉ Контактная информация: Евдокимова Ольга Ливерьевна, заведующая Центром радиохирургии, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: liveryevna@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Стереотаксическая радиохирургия – один из наиболее современных методов лечения метастазов в головной мозг, однако ее ограниченная эффективность и безопасность при опухолях больших размеров представляет собой известную клиническую проблему. До сих пор ведутся споры о том, следует ли и в какой последовательности необходимо сочетать стереотаксическую радиохирургию церебральных метастазов с хирургической резекцией и что предпринять в случае невозможности удаления опухоли. Недостаточно изучена взаимосвязь специфических параметров радиохирургии и радиобиологического эффекта: оптимальных характеристик курса облучения в зависимости от объема облучаемой опухоли, ее гистологического типа. В обзоре рассматриваются возможности применения стереотаксической радиохирургии для лечения крупных метастазов в головной мозг в составе комбинированной техники, а также в формате гипофракционированной стереотаксической радиохирургии.

Ключевые слова:

стереотаксическая радиохирургия, метастазы в головной мозг

Ссылка для цитирования

Евдокимова О.Л., Токарев А.С., Рак В.А., Гринь А.А., Природов А.В. Роль стереотаксической радиохирургии в лечении крупных интракраниальных метастазов. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2022;11(3):464–475. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-3-464-475>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ГФСРХ — гипофракционированная стереотаксическая радиохирургия
 КРР — колоректальный рак
 ЛК — локальный контроль
 ЛМД — лептоменингеальная диссеминация
 ЛТ — лучевая терапия
 МГМ — метастазы в головной мозг
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого

ОВ — общая выживаемость
 ОВГМ — облучение всего головного мозга
 ПД — предписанная доза (доза, подводимая на край опухоли)
 РМЖ — рак молочной железы
 РН — радиационный некроз
 СРН — симптомный радиационный некроз
 СРХ — стереотаксическая радиохирургия
 ХР — хирургическая резекция
 РТV — *Planning Target Volume*, планируемый объем облучения

ВВЕДЕНИЕ

Метастазы в головной мозг (МГМ) представляют собой наиболее распространенные интракраниальные злокачественные новообразования у взрослого населения [1, 2]. Частота встречаемости МГМ у онкологических больных колеблется в пределах 10–30% и зависит от типа первичного рака и стадии заболевания [3–5]. В большинстве случаев МГМ обнаруживаются при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), раке молочной железы (РМЖ), меланоме кожи и колоректальном раке (КРР) [4] и диагностируются одновременно с первичной опухолью у 12–20% пациентов [1, 6]. Совершенствование системной терапии увеличивает продолжительность жизни онкологических больных [7–9], но только некоторые химиотерапевтические

препараты эффективно проникают через гематоэнцефалический барьер. Это требует дальнейшего изучения возможностей методов локального лечения МГМ. В настоящее время с этой целью прибегают к использованию хирургического лечения и дистанционной лучевой терапии (ЛТ):

1. Хирургическое лечение может осуществляться в следующем объеме:

- микрохирургическая резекция метастазов в головной мозг;
- стереотаксическая биопсия;
- применение фракционно-дренажной системы.

2. Дистанционную ЛТ осуществляют с помощью гамма-аппаратов, линейных ускорителей электронов,

ускорителей тяжелых заряженных частиц и выполняют в виде:

- облучения всего головного мозга;
- стереотаксической ЛТ;
- стереотаксической радиохирургии;
- протонной терапии.

3. Комбинированное лечение.

Современный подход к локальному лечению МГМ минимизировал применение хирургических методов в самостоятельном варианте в связи с необходимостью улучшения локального контроля над опухолью, в то время как радикальные и циторедуктивные операции могут являться ключевым фактором при реализации комбинированных методик лечения больных с МГМ, включающих предоперационную или послеоперационную дистанционную ЛТ.

МИКРОХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Хирургическая резекция (ХР) прочно утвердилась как основной метод лечения больных с солитарным и олигометастатическим поражением головного мозга [10]. Цель операции при интракраниальных метастазах — предотвращение дальнейшего роста опухоли и идентификация молекулярной характеристики, купирование неврологических симптомов.

Общепринятыми показаниями для хирургического лечения МГМ [11–13] являются наличие супратенториального солитарного метастаза более 3 см в диаметре или метастаза меньшего размера, расположенного в задней черепной ямке или функционально-значимой зоне при наличии неврологической симптоматики вследствие отека мозга.

Хирургическое вмешательство может помочь в подтверждении диагноза у пациентов с МГМ из неизвестной первичной опухоли. Выявление МГМ является первым признаком заболевания примерно у 10% онкологических больных. В случае, если системное поражение и МГМ были обнаружены синхронно, ХР может быть первым шагом в плане лечения. Кроме того, пациент с известным первичным раком может иметь поражение головного мозга с рентгенологическими характеристиками альтернативного патологического диагноза. В 11% случаев очаговые изменения головного мозга являются не одиночными МГМ, а первичными опухолями, абсцессами или воспалительными реакциями [14], что придает ХР решающее диагностическое значение.

При отборе пациентов, которым предстоит ХР, следует учитывать три фактора: особенности внутречерепных метастазов, клиническое и функциональное состояние пациента, а также состояние системного заболевания.

Эффективность и безопасность ХР зависят от локализации МГМ. При сравнении результатов тотальной ХР опухолей с удалением инфильтративно пораженной мозговой ткани, расположенных вне функционально значимых зон, и ХР в пределах ткани опухоли без удаления прилежащей к метастазу паренхимы головного мозга частота развития рецидива в течение двух лет в группе пациентов с более агрессивной хирургической тактикой составила 29,1%, а во 2-й группе — 63,2% [15]. Для пациентов с метастазами, расположенными в функционально значимых зонах, риск нарастания неврологической симптоматики после ХР составляет 21% [16].

Размер метастаза также является одним из факторов риска для продолженного роста опухоли после ХР. Так, исследование *Patel et al.* (2010) показало, что риск продолженного роста увеличивается при объеме метастаза более 9,7 см³ [17]. Вероятность рецидива увеличивается при удалении метастаза частями в сравнении с резекцией единым блоком (фр. *en bloc*) [18].

Гистологический тип опухоли является важным показателем, влияющим на выживаемость: двухлетняя выживаемость после ХР МГМ оказалась выше у пациентов с РМЖ (87,5%) по сравнению с прочими опухолями (67%) и отдельно с НМРЛ (0%) [19].

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ БИОПСИЯ

Стереотаксическая биопсия — это минимально инвазивное вмешательство в нейрохирургической практике, позволяющее получить образцы патологической ткани для проведения прижизненного патоморфологического исследования. Проведение стереотаксической биопсии актуально при солитарном или множественном очаговом поражении головного мозга и отсутствии информации о первичном раке у пациента, неоднозначных рентгенологических характеристиках интракраниального поражения.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФРАКЦИОННО-ДРЕНАЖНОЙ СИСТЕМЫ (РЕЗЕРВУАР ОММАЙЯ)

Большинство МГМ имеют солидную структуру с очагами некроза и окружающим отеком ткани мозга, однако встречаются и крупные кистозные метастазы, требующие особого нейрохирургического подхода. Рыхлые стенки таких новообразований плохо отделяются от прилежащего мозгового вещества и при удалении часто разрываются. Возникает риск сохранения участка стенки кисты в ране, что приводит к быстрому рецидиву метастаза. В таких случаях при крупных метастазах кистозной и солидно-кистозной структуры целесообразно использование дренажных систем для эвакуации содержимого кистозного компонента опухоли. Использование резервуара Оммайя имеет преимущество перед ХР метастазов с выраженным кистозным компонентом, так как позволяет дренировать содержимое метастаза даже при расположении его в функционально значимых зонах. В раннем послеоперационном периоде дренирование приводит к полному или частичному регрессу неврологической симптоматики и создает условия для продолжения комбинированного лечения, повышая восприимчивость опухоли к облучению. Имплантация может осуществляться как второй этап после выполнения стереотаксической биопсии с забором кистозного компонента опухоли на цитологическое исследование и/или с забором солидного компонента для гистологического исследования.

МНОЖЕСТВЕННОЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Вопрос о наличии показаний к ХР при множественном метастатическом поражении головного мозга остается открытым. Оперативное вмешательство производится в случаях наличия доминирующих, вызывающих неврологическую симптоматику поражений, удаление которых обеспечило бы клиническое улучшение. В настоящее время отсутствуют проспективные рандомизированные исследования, позволяющие оценить эффективность ХР у пациентов с множественными

ми МГМ. Исследование *Schackert et al.* (2013) показало, что выживаемость пациентов с 4 и более МГМ после ХР составила 3,3 мес, что значительно меньше, чем в группе пациентов с 1–3 МГМ (7,8 мес) [20]. Для сравнения: в исследовании *Pessina et al.* (2016) у пациентов с солитарными метастазами общая выживаемость после открытой операции составляет 24 мес, при этом авторы отмечают 100% достижение локального контроля на протяжении 2 лет. Клиническое улучшение после операции было достигнуто у 90,5% пациентов, серьезных осложнений, в том числе ликвореи, отмечено не было [19]. В работе *Stark et al.* (2005) лучший показатель выживаемости был достигнут у пациентов с количеством МГМ от 1 до 3 [21].

Как мы уже упоминали, в дополнение к характеристикам церебральных метастазов, при рассмотрении целесообразности хирургического вмешательства следует учитывать онкологический статус и функциональное состояние самого пациента. Для решения этой задачи применяются различные инструменты классификации, позволяющие объединить пациентов с МГМ в группы, различающиеся по степени тяжести и общей выживаемости. Наиболее часто применяемая прогностическая шкала оценки общей выживаемости (*Graded Prognostic Assessment — GPA*), которая включает четыре прогностических фактора: возраст, функциональный статус, экстракраниальные метастазы и количество МГМ. Каждому фактору присвоены значения, равные 0; 0,5 или 1 балл. Исходя из полученной суммы баллов, сформированы четыре прогностические группы: 0–1 балл (медиана выживаемости 2,6 мес), 1,5–2,5 балла (3,8 мес), 3 балла (6,9 мес) и 3,5–4,0 (11 мес).

Как правило, лучшими кандидатами для ХР метастаза являются пациенты с солитарным или олигометастатическим поражением головного мозга, а также контролируемым или отсутствующим системным распространением первичного заболевания [22].

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОХИРУРГИЯ ДЛЯ КРУПНЫХ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ

Стереотаксическая радиохirurgия (СРХ) является одним из наиболее эффективных методов лечения МГМ [23–26]. Исследователями были представлены доказательства об эффективном лечении 10 и более МГМ [27, 28], но вопрос зависимости результата СРХ от объема облучаемого метастаза длительное время оставался предметом споров. *Wiggenraad R. et al.* (2011) проанализировали 123 работы с упоминанием актуарного локального контроля (ЛК) с целью установить связь между величиной предписанной дозы (ПД) и длительностью эффекта. Авторы пришли к выводу, что при облучении МГМ диаметром менее 3 см ЛК продолжительностью 12 месяцев при дозах выше 20 Гр составляет 80 и более %, выше 60% — при дозах 18 Гр, а дозам 15 Гр соответствует ЛК менее 50% [29]. *Han J.H. et al.* (2012) [30] рассмотрели результаты лечения 80 пациентов, у которых использовали ПД 15–16 Гр для опухолей 14–25 см³, 12–14 Гр для опухолей 26–35 см³ и 10–11 Гр для опухолей размером более 36 см³ и признали необходимость изменения схемы дозирования СРХ при больших МГМ, учитывая высокий уровень негативных радиационных эффектов.

В многочисленных работах продемонстрировано ухудшение показателей ЛК контроля при назначении ПД ниже 18 Гр или увеличении диаметра МГМ более 1–2 см [30–33], а также выявлена корреляция между

ПД и объемом мишени с развитием радиационного некроза (РН) [34–38].

В результате появилось определение «большого» метастаза, которое касалось опухолей более 2 см в диаметре и обозначало границу наилучшей эффективности СРХ [7, 30, 39–44]. На сегодняшний день установлено, что пациенты с большим объемом патологического очага имеют худший ЛК, поскольку, чтобы снизить риск лучевых осложнений, необходимо снижать ПД [34–38]. Причиной высокой частоты радиационных повреждений считается увеличение объема нормальной ткани, окружающей мишень, которая также подвергается облучению: увеличение диаметра мишени на 50% приводит к увеличению объема ткани мозга, окружающей мишень, на 150% [45].

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОХИРУРГИЯ

Новые операционные методы, технологические инновации и улучшенное понимание отбора пациентов помогли нейрохирургам в разработке более безопасных операций, в то время как показатель ЛК в течение года после операции оценивается в 40–50% [46–48]. Наиболее вероятной причиной подобных результатов является высокая доля случаев инвазивного роста МГМ, которые ранее рассматривались как новообразования, четко отграниченные от паренхимы головного мозга. В последнее время были выявлены такие формы роста метастазов, как сосудистая кооптация (миграция вдоль прилегающих сосудов) и диффузная инфильтрация с признаками инвазии на расстоянии от 12,5–450 мкм (в среднем 56,2 мкм) и до 5 мм [49, 50]. На основании имеющихся данных большое значение для повышения эффективности антибластических мероприятий и улучшения показателей местного контроля приобретает послеоперационная лучевая терапия.

Результатом нескольких крупных клинических исследований стало заключение о положительном влиянии комбинации хирургии и облучения всего головного мозга (ОВГМ) на показатели ЛК [14, 51, 52]. С течением времени было выявлено негативное влияние ОВГМ на нейрокогнитивную функцию, а также качество жизни пациентов без увеличения ее продолжительности [48, 53–57] и конформное облучение послеоперационного ложа методом СРХ в большинстве случаев заменило ОВГМ [58, 59].

Преимущество комбинированного лечения у пациентов с крупными МГМ подтвердили *Prabhu R.S. et al.* (2017) при ретроспективном анализе показателей ЛК и общей выживаемости (ОВ) у 213 пациентов с 223 МГМ диаметром более 2 см [60]. Методом СРХ было облучено 66 МГМ, комбинированное лечение осуществлено для 157 МГМ. ОВ и ЛК были значительно лучше в группе комбинированного лечения. В группе СРХ медиана ОВ составила 10 месяцев по сравнению с 15,2 месяца в группе ХР+СРХ ($p=0,01$). Частота локальных рецидивов как в течение 1 года, так и в течение 2 лет была значительно ниже в комбинированной группе (1 год: 20,5% против 36,7%; 2 года: 25,6% против 43,1%; $p=0,007$).

Техника проведения послеоперационной СРХ развивалась с течением времени.

Soltys S.G. et al. (2008) изучили результаты лечения 72 пациентов, которым выполняли послеоперационную СРХ в период с 1998 по 2006 год [61]. План лечения большинства пациентов был сформирован путем

оконтуривания непосредственно послеоперационной полости без дополнительного отступа. Авторы обнаружили, что ЛК был значительно выше у пациентов с менее конформными планами СРХ. Было высказано предположение, что причины неудачных исходов связаны с трудностью оконтуривания послеоперационной полости; принято решение о расширении объема мишени за счет отступа от края полости на 2 мм. Такой подход значительно улучшил ЛК без увеличения количества лучевых осложнений. Кумулятивная частота случаев продолженного роста в течение 12 месяцев составила 3% и 16% для планов лечения с увеличением объема мишени и без него соответственно ($p=0,04$, статистически значимо), в то время как показатели лучевых осложнений статистически значимо не различались ($p=0,27$) и составляли 3–8% [62].

Эта стратегия по своей сути намеренно увеличивала объем облученной ткани мозга, чтобы преодолеть неопределенность границ послеоперационной полости. Вероятно, именно из-за беспокойства о повышенном риске развития радиационного некроза у пациентов с большими пострезекционными полостями, расширение на 2 мм не было единообразно принято в клинической практике. *Jhaveri J. et al.* (2018) провели анализ результатов послеоперационной СРХ с расширением планируемого объема облучения (*Planning Target Volume — PTV*) на 1 мм и расширением более 1 мм (медиана 1,9 мм, среднее значение — 2,0 мм) у 133 пациентов со 139 послеоперационными полостями (группа 1 мм: 36 пациентов с 35 полостями; группа более 1 мм: 97 пациентов со 104 полостями) [63]. Исследование показало, что расширение на 1 мм имело аналогичную частоту местных рецидивов в течение года (15,2% против 14,3%) со значительно более низким риском симптомного радиационного некроза (СРН) по сравнению с расширением более чем на 1 мм (1 год: 6% против 20,9%; 2 года: 9,1% против 26,6%; $p=0,028$). Единственным фактором, связанным с повышенным риском местного рецидива, оказался объем резекционной полости более 15 см³.

Было предпринято несколько исследований по изучению взаимосвязи между размером опухоли до резекции и размером послеоперационной полости, чтобы определить оптимальные сроки для проведения адьювантной радиохирургии [64, 65]. Только в 2014 году *Ahmed S. et al.* продемонстрировали значимую связь между выраженностью отека, который визуализировали при магнитно-резонансной томографии (МРТ) в ближайшем послеоперационном периоде, и вероятностью значительного уменьшения объема полости. Вазогенный отек более 1,5 см³ был фактором, который предсказывал уменьшение размера полости на 10 и более процентов [66]. Этот потенциал инволюции полости следует учитывать при выборе тактики комбинированного лечения крупных МГМ. Нужно принимать во внимание также высокую вероятность развития лептоменингеальной диссеминации (ЛМД) в случае проведения послеоперационной СРХ для больших пострезекционных полостей. Факторами риска ЛМД признаны вторичное поражение головного мозга при РМЖ [67–70], инфратенториальное расположение очагов [68] и наличие множественных МГМ [70, 71]. Еще одним обстоятельством, потенциально способствующим ЛМД при послеоперационной СРХ, является наличие зоны протяженной энцефалотомии или поврежденных структур твердой мозговой оболочки, не

включаемых в *PTV*. Эта проблема была рассмотрена в руководстве по оконтуриванию послеоперационных полостей [72]. Авторы рекомендовали охватывать всю пострезекционную полость и зону энцефалотомии, включать в поле облучения зону, равную 5–10 мм вдоль костного лоскута, если твердая мозговая оболочка была поражена метастатическим процессом до операции (1–5 мм, если она не была вовлечена), захватывать 1–5 мм вдоль венозного синуса, если опухоль примыкала к синусу.

Учитывая возможные недостатки комбинации ХР и послеоперационной СРХ, а именно: наличие послеоперационных осложнений, способных задержать начало облучения, особенно при более обширных резекциях, необходимых для крупных МГМ; риск развития ЛМД после нейрохирургического вмешательства; необходимость расширения зоны облучения для оптимального ЛК из-за неопределенности границ послеоперационного ложа, в качестве альтернативы исследователи начали изучать предоперационную или неоадьювантную СРХ.

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОХИРУРГИЯ

При неоадьювантной СРХ облучению подвергается объем интактного метастаза, который хорошо идентифицируется при нейровизуализации и не требует какого-либо расширения границ во время лечения [73–75]. Отсутствие необходимости в расширении зоны облучения и возможность снижения дозы при плановых предоперационных СРХ уменьшают объем здоровой ткани головного мозга, получающей 10–12 Гр, который является прогностическим параметром для развития лучевых осложнений [73, 76]. В исследовании *Prabhu R.S. et al.* (2017, 2019) сообщают о 5% риске развития РН в течение года и 8,1–9% в течение двух лет при проведении предоперационной СРХ [60, 74]. *Prabhu R.S. et al.* подтвердили, что частота развития СРН составила 4,9% в течение двух лет для дооперационной СРХ, это было значительно меньше, чем 16,4% для послеоперационной радиохирургии ($p=0,01$) [60]. Что касается потенциального снижения риска развития ЛМД, то мультицентровое ретроспективное исследование, проведенное *Patel K.R. et al.* (2016) при обследовании 180 пациентов с 189 МГМ, перенесших ХР и либо дооперационное, либо послеоперационное облучение, демонстрирует следующий факт: послеоперационная СРХ ассоциирована со значительно более высокой частотой возникновения ЛМД по сравнению с дооперационной СРХ (16,6% против 3,2% в течение 2 лет; $p=0,010$) [71]. Тем же авторским коллективом было проведено сравнение предоперационной СРХ с послеоперационным ОВГМ [77]. Разницы в продолжительности жизни или кумулятивной частоте развития продолженного роста в зоне операции между группами (24,5% против 25,1%, $p=0,81$) выявлено не было. Важно отметить, что также не было статистически значимых различий в частоте возникновения ЛМД между группами в течение двух лет: 3,5% против 9% соответственно ($p=0,66$). Это открытие говорит о том, что неоадьювантная СРХ способна оказывать антибластический эффект в ложе радикально удаленной опухоли без увеличения риска развития ЛМД.

Более сложный клинический сценарий складывается в случае субтотальной резекции МГМ [78, 79]. Послеоперационная СРХ предоставляет возможность

облучения остаточного фрагмента опухоли адекватно с дозой, тогда как при выборе предоперационной СРХ, которая сопровождается снижением дозы на 20% из-за теоретически лучшей оксигенации интактных метастазов, будет необходимо наблюдение и рассмотрение повторного облучения в случае прогрессирования [73]. Наконец, нередко у пациентов с большими МГМ присутствует выраженный перифокальный отек и масс-эффект, что требует проведения ХР как можно скорее и наиболее подходящим союзником для оперативного вмешательства окажется послеоперационное облучение.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОХИРУРГИЯ КРУПНЫХ МЕТАСТАЗОВ В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

При лечении крупных МГМ хирургическое вмешательство может иметь ограничения из-за размеров опухоли и ее расположения в элуквентной зоне головного мозга [16, 80–83]. МГМ являются проявлением IV стадии онкологического заболевания и ХР не всегда возможна по причине распространенности экстракраниального опухолевого процесса. Часть пациентов не подлежит оперативному вмешательству из-за тяжести сопутствующих заболеваний и низких функциональных показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем. При наличии высокой вероятности ближайших послеоперационных осложнений или противопоказаний к ХР СРХ становится альтернативным методом лечения и используется в самостоятельном варианте у пациентов с большими МГМ.

Schlienger M. et al. (2010) с целью улучшения локального контроля для опухолей более 2 см в максимальном диаметре и снижения риска РН предлагают проводить СРХ в режиме гипофракционирования [84].

Гипофракционированная стереотаксическая радиохirurgия (ГФСРХ), а именно — СРХ с количеством этапов облучения от 2 до 5 [85] — предоставляет возможность управлять биологическими эффектами ионизирующего излучения за счет изменения ПД за фракцию и межфракционного интервала, сохраняя степень радиогенного повреждения для опухоли и снижая ее для окружающей ткани мозга. Теоретическими преимуществами использования крупных фракций перед однофракционной СРХ считается более эффективное воздействие на опухоли в состоянии гипоксии, а также активацию иммунных механизмов пациента [86, 87]. К сожалению, теоретическое обоснование этого подхода отстает от практического применения в связи с недостатками имеющихся радиобиологических моделей и клинические результаты остаются основным критерием для применения данного метода [88]. В настоящее время накоплен значительный объем клинических данных, описывающих эффект ГФСРХ при лечении крупных МГМ.

В 2009 году *Higuchi Y. et al.* представили протокол ГФСРХ, состоящий из трех этапов с разовой дозой 10 Гр, каждый из которых проводился с интервалом в 2 недели [89]. Они исследовали результаты лечения 43 пациентов с 46 крупными МГМ (10–35,5 см³). Авторы отмечали уменьшение объема опухолей в течение двухнедельного интервала в 90,7% случаев, показатели ЛК через 6 и 12 месяцев составляли 90% и 76% соответственно. Были зарегистрированы 3 случая продолженного роста опухоли. Появление симптомного перифокального отека отмечали в среднем через 6 месяцев после лечения (3,8–6,6 месяцев) у 4 пациентов.

В 2012 году *Yomo S. et al.* провели проспективное исследование с включением 27 пациентов с 28 большими МГМ [90]. Перед проведением ГФСРХ шестеро перенесли ХР, двое ОВГМ, троим были установлены резервуары Оммаи. Облучение выполнялось по протоколу с ПД 10–16 Гр (медиана 13,3 Гр) за фракцию, всего 2 фракции с интервалом от 3 до 4 недель. Средний объем опухоли составлял 17,8 см³ (10–53,3 см³), к проведению второго этапа облучения отмечали уменьшение показателей объема в среднем на 46%. Частота ЛК через 6 и 12 месяцев составила 85% и 61% с несколькими случаями РН. Признаки продолженного роста опухоли были выявлены у 6 пациентов (21%) со средним временем прогрессирования 6,2 месяца (между 1 и 13 месяцами после проведения второй фракции ГФСРХ). *Yomo S.* и *Hayashi Y.* (2014) продолжили свое исследование и позже опубликовали результаты лечения 58 пациентов с 61 большим МГМ [91], которым проводили ГФСРХ с использованием того же протокола (2 фракции с ПД 10–16 Гр). Результаты были аналогичны первому исследованию: показатель ЛК через 6 и 12 месяцев составил 85% и 64% соответственно; для 14 больших МГМ зарегистрировали нарушение ЛК в среднем через 6,2 месяца (диапазон 1–14,5) после первого облучения. Авторы выявили, что уменьшение объема МГМ между фракциями более чем наполовину является единственным параметром, предсказывающим более продолжительный ЛК. *Ito D. et al.* (2020) оценили результаты двухэтапной СРХ 182 больших МГМ у 178 пациентов с тремя основными типами рака: РМЖ, НМРЛ, КРП [92]. Их протокол включал в себя среднюю ПД 13 Гр для обеих фракций, которые разделялись интервалом от 7 до 38 дней. Среднее уменьшение объема опухоли ко второму сеансу у пациентов с РМЖ, НМРЛ и КРП составляло 46,1%, 26,6% и 18,2% соответственно. Авторы предположили, что разница в уменьшении объемов опухолей могла быть вызвана различиями в межфракционном интервале, назначенной дозе и характеристиках пациента. В отличие от предыдущих работ они не выявили корреляции между скоростью уменьшения объема МГМ и продолжительностью ЛК.

Самое крупное ретроспективное мультицентровое исследование по сравнению 3-этапной и 2-этапной ГФСРХ провели *Serizawa T. et al.* (2018) с участием 212 пациентов, облучение которых выполняли по протоколам с ПД 9–11 Гр за фракцию при 3 фракциях или с ПД 11,8–14,2 Гр за фракцию при 2 фракциях [93]. Частота прогрессирования МГМ составила 21,6% и 16,7% в группах с тремя и двумя фракциями соответственно, но это различие было статистически незначимым. Существенной разницы не было выявлено и между показателями среднего времени выживания, совокупной частоты прогрессирования опухолей или частоты серьезных побочных эффектов, связанных с облучением.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение крупных МГМ представляет собой уникальную клиническую задачу, для решения которой длительное время была доступна лишь одна опция — трепанация черепа и микрохирургическое удаление патологической ткани. Однако даже при соблюдении принципов абластики при ХР МГМ существует вероятность рецидива, в том числе и ЛМД. Применение такого метода, как ОВГМ после удаления МГМ до недавнего времени было общепринятым стандартом в

комбинированном лечении крупных солитарных МГМ, что значительно увеличивало вероятность достижения локального контроля. При этом ОВГМ, хоть и является довольно простым методом, имеет низкую избирательность воздействия. Вместе с повышением эффективности системной терапии злокачественных опухолей чаще стали проявляться неблагоприятные отдаленные эффекты ОВГМ, а также возникла проблема невозможности повторения курса облучения при прогрессировании интракраниального процесса. В последние 30 лет благодаря совершенствованию как аппаратуры для лучевого лечения, так и методов диагностики активно развивался метод локального воздействия на опухоли на основе иных радиобиологических принципов, нежели классическое фракционирование — СРХ. Работы *Prabhu R.S. et al., Mahajan A. et al., Brown P.D. et al.* и других исследователей позволяют утверждать, что СРХ может применяться в составе комбинированного лечения МГМ как в адьювантном, так и в неoadьювантном вариантах, по эффективности не уступает ОВГМ и более безопасна при оценке профиля лучевой токсичности [48, 53, 73].

К сожалению, у значительной части пациентов имеются особенности течения заболевания, ухудшающие прогноз при открытой операции: множественные МГМ, неконтролируемый экстракраниальный онкологический процесс, нарушение функции печени, почек, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность. Метод СРХ хоть и не обладает присущей хирургическому лечению радикальностью, тем не менее имеет меньшее количество ограничений и факторов, негативно влияющих на исход лечения. Однако еще в 2006 году в работе *Vogelbaum M.A. et al.* были показаны ограниченные возможности однократного радиохирургического воздействия на МГМ большого размера: при ПД, равной 15 Гр, вероятность локального контроля на протяжении 12 месяцев составила всего 45%, при этом повышение ПД приводило к неприемлемо высокому уровню побочных эффектов и снижению

качества жизни пациентов [33]. Решением этой проблемы стало применение гипофракционного подхода: выходя за пределы классической радиобиологии, метод ГФСРХ позволил преодолеть радиорезистентность (по отношению к классическому фракционированию) большинства опухолей и сохранить невысокий риск лучевой токсичности [94–96].

Тем не менее, многие вопросы ГФСРХ остаются нерешенными — не разработана общая радиобиологическая модель ГФСРХ, не определены оптимальные размеры МГМ и предпочтительный в каждом из случаев режим фракционирования. Несмотря на большой объем литературных данных, отсутствует возможность прямого сравнения результатов ГФСРХ, проведенной с помощью различных аппаратов («гамма-нож», линейные ускорители). Тактика формирования РТВ, характеристики снижения дозы за пределами мишени могут существенно отличаться между методами радиохирургии, как и влияние этих характеристик на схемы фракционирования с точки зрения снижения дозы, получаемой нормальными тканями. Невелико и количество исследований высокого уровня доказательности, которые позволили бы более четко определить место СРХ в лечении крупных МГМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Литературные данные свидетельствуют о том, что стереотаксическая радиохирургия в составе комбинированного подхода и гипофракционированная стереотаксическая радиохирургия являются перспективными методами для обеспечения локального контроля у пациентов с крупными метастазами в головной мозг [96]. Наиболее эффективным представляется именно комбинированное лечение в виде открытой нейрохирургической операции и стереотаксической радиохирургии, однако при выборе подхода к лечению таких пациентов должны быть сбалансированы потенциальные преимущества и последствия хирургического вмешательства и лучевого воздействия.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol.* 2017;19(11):1511–1521. PMID: 28444227 <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox077>
- Stelzer KJ. Epidemiology and prognosis of brain metastases. *Surg Neurol Int.* 2013;4(Suppl 4):S192–202. PMID: 23717790 <https://doi.org/10.4103/2152-7806.111296>
- Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignieu FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2865–2872. PMID: 15254054 <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.12.149>
- Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(1):48–54. PMID: 22012633 <https://doi.org/10.1007/s11912-011-0203-y>
- Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev.* 2003;29(6):533–540. PMID: 14585263 [https://doi.org/10.1016/s0305-7372\(03\)00105-1](https://doi.org/10.1016/s0305-7372(03)00105-1)
- Hutter A, Schwetye KE, Bierhals AJ, McKinstry RC. Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging. *Neuroimaging Clin N Am.* 2003;13(2):237–250. PMID: 13677804 [https://doi.org/10.1016/s1052-5149\(03\)00016-9](https://doi.org/10.1016/s1052-5149(03)00016-9)
- Brastianos HC, Nguyen P, Sahgal A, Eisenhauer EA, Baetz T, Hanna TP. Association of Innovations in Radiotherapy and Systemic Treatments With Clinical Outcomes in Patients With Melanoma Brain Metastasis From 2007 to 2016. *JAMA Netw Open.* 2020;3(7):e208204. PMID: 32663310 <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8204>
- Lee S, Ahn HK, Park YH, Nam DH, Lee JI, Park W, et al. Leptomeningeal metastases from breast cancer: intrinsic subtypes may affect unique clinical manifestations. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(3):809–817. PMID: 21785952 <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1682-0>
- Steege PS, Camphausen KA, Smith QR. Brain metastases as preventive and therapeutic targets. *Nature Rev Cancer.* 2011;11(5):352–363. PMID: 21472002 <https://doi.org/10.1038/nrc3053>
- Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24(8):1289–1294. PMID: 16525184 <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.6235>
- Narita Y, Shibui S. Strategy of surgery and radiation therapy for brain metastases. *Int J Clin Oncol.* 2009;14(4):275–280. PMID: 19705236 <https://doi.org/10.1007/s10147-009-0917-0>
- Thon N, Kreth FW, Tonn JC. The role of surgery for brain metastases from solid tumors. *Handb Clin Neurol.* 2018;149:113–121. PMID: 29307348 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811161-1.00008-6>
- Métellus P, Reynolds N, Voirin J, Menei P, Bauchet L, Faillot T, et al. Place de la chirurgie dans la prise en charge des métastases cérébrales [Surgery of brain metastases]. *Cancer Radiother.* 2015;19(1):20–24. PMID: 25640217 <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2014.11.007>
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Eng J Med.* 1990;322(8):494–500. PMID: 2405271 <https://doi.org/10.1056/NEJM199002223220802>
- Yoo H, Kim YZ, Nam BH, Shin SH, Yang HS, Lee JS, et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. *J Neurosurg.* 2009;110(4):730–736. PMID: 19072310 <https://doi.org/10.3171/2008.8.JNS08448>
- Obermueller T, Schaeffner M, Gerhardt J, Meyer B, Ringel F, Krieg SM. Risks of postoperative paresis in motor eloquently and non-eloquently located brain metastases. *BMC Cancer.* 2014;14:21. PMID: 24422871 <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-21>
- Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Abouassi H, Shi W, Wildrick DM, et al. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *J Neurosurg.* 2010;113(2):181–189. PMID: 20035574 <https://doi.org/10.3171/2009.11.JNS09659>

18. Suki D, Abouassi H, Patel AJ, Sawaya R, Weinberg JS, Groves MD. Comparative risk of leptomeningeal disease after resection or stereotactic radiosurgery for solid tumor metastasis to the posterior fossa. *J Neurosurg*. 2008;108(2):248–257. PMID: 18240919 <https://doi.org/10.3171/INS.2008.108.2.0248>
19. Pessina F, Navarra P, Cozzi L, Ascolese AM, Maggi G, Rossi M, et al. Role of Surgical Resection in Patients with Single Large Brain Metastases: Feasibility, Morbidity, and Local Control Evaluation. *World Neurosurg*. 2016;94:6–12. PMID: 27373936 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.06.098>
20. Schackert G, Schmiedel K, Lindner C, Leimert M, Kirsch M. Surgery of recurrent brain metastases: retrospective analysis of 67 patients. *Acta Neurochir*. 2013;155(10):1823–1832. PMID: 23913109 <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1821-y>
21. Stark AM, Tscheslog H, Buhl R, Held-Feindt J, Mehdorn HM. Surgical treatment for brain metastases: prognostic factors and survival in 177 patients. *Neurosurg Rev*. 2005;28(2):115–119. PMID: 15609059 <https://doi.org/10.1007/s10143-004-0364-3>
22. Carapella CM, Oppido PA. Present Role of Surgery for Brain Metastases. *World Neurosurg*. 2018;120:423–425. PMID: 30292043 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.09.202>
23. Adler JR, Cox RS, Kaplan I, Martin DP. Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. *J Neurosurg*. 1992;76(3):444–449. PMID: 1738025 <https://doi.org/10.3171/jns.1992.76.3.0444>
24. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman ML, Shaw EG, A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;28(4):797–802. PMID: 8138431 [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)90098-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90098-1)
25. Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(1):34–40. PMID: 7666461 <https://doi.org/10.1093/jnci/87.1.34>
26. Kondziolka D, Shin SM, Brunswick A, Kim I, Silverman JS. The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors. *Neuro Oncol*. 2015;17(1):29–44. PMID: 25267803 <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou284>
27. Grandhi R, Kondziolka D, Pancyzkowski D, Monaco EA 3rd, Kano H, Niranjan A, et al. Stereotactic radiosurgery using the Leksell Gamma Knife Perfexion unit in the management of patients with 10 or more brain metastases. *J Neurosurg*. 2012;117(2):237–245. PMID: 22631694 <https://doi.org/10.3171/2012.4.JNS11870>
28. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):387–395. PMID: 24621620 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70061-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70061-0)
29. Wiggeraad R, Verbeek-de Kanter A, Kal HB, Taphoorn M, Vissers T, Struikmans H. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiother Oncol*. 2011;98(3):292–297. PMID: 21316787 <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.01.011>
30. Han JH, Kim DG, Chung HT, Paek SH, Park CK, Jung HW. Radiosurgery for large brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):113–120. PMID: 22019247 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.06.1965>
31. Chang EL, Hassenbusch SJ 3rd, Shiu AS, Lang FF, Allen PK, Sawaya R, et al. The role of tumor size in the radiosurgical management of patients with ambiguous brain metastases. *Neurosurgery*. 2005;53(2):272–281. PMID: 12925241 <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000073546.61154.9a>
32. Molenaar R, Wiggeraad R, Verbeek-de Kanter A, Walchenbach R, Vecht C. Relationship between volume, dose and local control in stereotactic radiosurgery of brain metastasis. *Br J Neurosurg*. 2009;23(2):170–178. PMID: 19306173 <https://doi.org/10.1080/02688690902755613>
33. Vogelbaum MA, Angelov L, Lee SY, Li L, Barnett GH, Suh JH. Local control of brain metastases by stereotactic radiosurgery in relation to dose to the tumor margin. *J Neurosurg*. 2006;104(6):907–912. PMID: 16776334 <https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.6.907>
34. Kjellberg RN, Hanamura T, Davis KR, Lyons SL, Adams RD. Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med*. 1983;309(5):269–274. PMID: 6306463 <https://doi.org/10.1056/NEJM198308043090503>
35. Steiner L, Lindquist C, Adler JR, Torner JC, Alves W, Steiner M. Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1992;77(1):1–8. PMID: 1607950 <https://doi.org/10.3171/jns.1992.77.1.0001>
36. Karlsson B, Lax I, Söderman M. Factors influencing the risk for complications following Gamma Knife radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Radiother Oncol*. 1997;43(3):275–280. PMID: 9215787 [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(97\)00060-1](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(97)00060-1)
37. Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D, Maitz AH, Epstein AH, Simons SR, et al. 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(1):19–26. PMID: 1572817 [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90539-t](https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90539-t)
38. Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, Maitz AH, Lunsford LD. Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: Multivariate analysis and risk modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38(3):485–490. PMID: 9231670 [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(97\)89481-3](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)89481-3)
39. Angelov L, Mohammadi AM, Bennett EE, Abbassy M, Elson P, Chao ST, et al. Impact of 2-staged stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases ≥ 2 cm. *J Neurosurg*. 2018;129(2):366–382. PMID: 28937324 <https://doi.org/10.3171/2017.3.JNS162532>
40. Choi CY, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, Harsh GR 4th, Atalar B, et al. What is the optimal treatment of large brain metastases? An argument for a multidisciplinary approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(3):688–693. PMID: 22445007 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.01.028>
41. Lee CC, Yen CP, Xu Z, Schlesinger D, Sheehan J. Large intracranial metastatic tumors treated by Gamma Knife surgery: outcomes and prognostic factors. *J Neurosurg*. 2014;120(1):52–59. PMID: 24160478 <https://doi.org/10.3171/2013.9.JNS131163>
42. Murai T, Ogino H, Manabe Y, Iwabuchi M, Okumura T, Matsushita Y, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy using CyberKnife for the treatment of large brain metastases: a dose escalation study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014;26(3):151–158. PMID: 24352223 <https://doi.org/10.1016/j.clon.2013.11.027>
43. Navarra P, Pessina F, Cozzi L, Ascolese AM, De Rose F, Fogliata A, et al. Hypo-fractionated stereotactic radiotherapy alone using volumetric modulated arc therapy for patients with single, large brain metastases unsuitable for surgical resection. *Radiat Oncol*. 2016;11:76. PMID: 27249940 <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0653-3>
44. Sneed PK, Mendez J, Vemer-van den Hoek JG, Seymour ZA, Ma L, Molinaro AM, et al. Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases: incidence, time course, and risk factors. *J Neurosurg*. 2015;123(2):373–386. PMID: 25978710 <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS141610>
45. Sahgal A, Barani IJ, Novotny J Jr, Zhang B, Petti P, Larson DA, et al. Prescription dose guideline based on physical criterion for multiple metastatic brain tumors treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(2):605–608. PMID: 20472351 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.11.055>
46. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA*. 1998;280(17):1485–1489. PMID: 9809728 <https://doi.org/10.1001/jama.280.17.1485>
47. Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. 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(2):134–141. PMID: 21041710 <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.1655>
48. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1040–1048. PMID: 28687375 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30414-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30414-X)
49. Berghoff AS, Rajky O, Winkler F, Bartsch R, Furtner J, Hainfellner JA, et al. Invasion patterns in brain metastases of solid cancers. *Neuro Oncol*. 2013;15(12):1664–1672. PMID: 24084410 <https://doi.org/10.1093/neuonc/not112>
50. Ермолаев А.Ю., Кравец Л.Ю., Сметанина С.В., Колпакова А.А., Яшин К.С., Морев А.В. и др. Цитологический контроль границ резекции полушарных глиом и метастазов. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2020;84(1):33–42. <https://doi.org/10.17116/neiro20208401133>
51. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol*. 1993;33(6):583–590. PMID: 8498838 <https://doi.org/10.1002/ana.410330605>
52. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, 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(7):1470–1476. PMID: 8839553 [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19961001\)78:7<1470::aid-cnrc14>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19961001)78:7<1470::aid-cnrc14>3.0.co;2-x)
53. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1049–1060. PMID: 28687377 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30441-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30441-2)
54. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery with Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients with 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(4):401–409. PMID: 27458945 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.9839>
55. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1037–1044. PMID: 19801201 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70263-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70263-3)
56. Chow E, Davis L, Holden L, Tsao M, Danjoux C. Prospective assessment of patient-rated symptoms following whole brain radiotherapy for

- brain metastases. *J Pain Symptom Manage.* 2005;30(1):18–23. PMID: 16043003 <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.02.009>
57. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. A European Organisation 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. PMID: 23213105 <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0639>
 58. 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(3):210–225. PMID: 25925626 <https://doi.org/10.1016/j.prro.2011.12.004>
 59. Milano MT, Chiang VLS, Soltys SG, Wang TJC, Lo SS, Brackett A, et al. Executive summary from American Radium Society's appropriate use criteria on neurocognition after stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases. *Neuro Oncol.* 2020;22(12):1728–1741. PMID: 32780818 <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa192>
 60. Prabhu RS, Press RH, Patel KR, Boselli DM, Symanowski JT, Lankford SP, Single-Fraction Stereotactic Radiosurgery (SRS) Alone Versus Surgical Resection and SRS for Large Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(2):459–467. PMID: 28871997 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.006>
 61. Soltys SG, Adler JR, Lipani JD, Jackson PS, Choi CY, Puataweepong P, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(1):187–193. PMID: 17881139 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.06.068>
 62. Choi CY, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, Harsh GR 4th, Lieberman RE, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: prospective evaluation of target margin on tumor control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(2):336–342. PMID: 22652105 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.009>
 63. Jhaveri J, Chowdhary M, Zhang X, Press RH, Switchenko JM, Ferris MJ, et al. Does size matter? Investigating the optimal planning target volume margin for postoperative stereotactic radiosurgery to resected brain metastases. *J Neurosurg.* 2018;130(3):797–803. PMID: 29676690 <https://doi.org/10.3171/2017.9.JNS171735>
 64. Atalar B, Choi CY, Harsh GR 4th, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, et al. Cavity volume dynamics after resection of brain metastases and timing of postresection cavity stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 2013;72(2):180–185. PMID: 23149969 <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31827b99f5>
 65. Jarvis LA, Simmons NE, Bellerive M, Erkmn K, Eskey CJ, Gladstone DJ, et al. Tumor bed dynamics after surgical resection of brain metastases: implications for postoperative radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(4):943–948. PMID: 22494581 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.01.067>
 66. Ahmed S, Hamilton J, Colen R, Schellingerhout D, Vu T, Rao G, et al. Change in postsurgical cavity size within the first 30 days correlates with extent of surrounding edema: consequences for postoperative radiosurgery. *J Comput Assist Tomogr.* 2014;38(5):457–460. PMID: 24681852 <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000058>
 67. Johnson MD, Avkshtol V, Baschnagel AM, Meyer K, Ye H, Grills IS, et al. Surgical Resection of Brain Metastases and the Risk of Leptomeningeal Recurrence in Patients Treated with Stereotactic Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(3):537–543. PMID: 26867883 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.022>
 68. Ojerholm E, Lee JY, Thawani JP, Miller D, O'Rourke DM, Dorsey JF, et al. Stereotactic radiosurgery to the resection bed for intracranial metastases and risk of leptomeningeal carcinomatosis. *J Neurosurg.* 2014;121 Suppl:75–83. PMID: 25434940 <https://doi.org/10.3171/2014.6.GKS14708>
 69. Atalar B, Modlin LA, Choi CY, Adler JR, Gibbs IC, Chang SD, et al. Risk of leptomeningeal disease in patients treated with stereotactic radiosurgery targeting the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(4):713–718. PMID: 24054875 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.07.034>
 70. Huang AJ, Huang KE, Page BR, Ayala-Peacock DN, Lucas JT Jr, Lesser GJ, et al. Risk factors for leptomeningeal carcinomatosis in patients with brain metastases who have previously undergone stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* 2014;120(1):163–169. PMID: 25048529 <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1539-6>
 71. Patel KR, Burri SH, Asher AL, Crocker IR, Fraser RW, Zhang C, et al. Comparing Preoperative with Postoperative Stereotactic Radiosurgery for Resectable Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Neurosurgery.* 2016;79(2):279–285. PMID: 26528673 <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001096>
 72. Soliman H, Ruschin M, Angelov L, Brown PD, Chiang VLS, Kirkpatrick JP, et al. Consensus Contouring Guidelines for Postoperative Completely Resected Cavity Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(2):436–442. PMID: 29157748 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.09.047>
 73. Prabhu RS, Miller KR, Asher AL, Heinzerling JH, Moeller BJ, Lankford SP, et al. Preoperative stereotactic radiosurgery before planned resection of brain metastases: updated analysis of efficacy and toxicity of a novel treatment paradigm. *J Neurosurg.* 2018;1–8. PMID: 30554174 <https://doi.org/10.3171/2018.7.JNS181293>
 74. Prabhu RS, Patel KR, Press RH, Soltys SG, Brown PD, Mehta MP, Preoperative Vs Postoperative Radiosurgery for Resected Brain Metastases: A Review. *Neurosurgery.* 2019;84(1):19–29. PMID: 29771381 <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy146>
 75. El Shafie RA, Tonndorf-Martini E, Schmitt D, Weber D, Celik A, Dresel T, Pre-Operative Versus Post-Operative Radiosurgery of Brain Metastases—Volumetric and Dosimetric Impact of Treatment Sequence and Margin Concept. *Cancers (Basel).* 2019;11(3):294. PMID: 30832257 <https://doi.org/10.3390/cancers11030294>
 76. Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, Wessels BW, Pillai K, Maciunas RJ, et al. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(2):419–424. PMID: 16226848 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.07.980>
 77. Patel KR, Burri SH, Boselli D, Symanowski JT, Asher AL, Sumrall A, et al. Comparing pre-operative stereotactic radiosurgery (SRS) to post-operative whole brain radiation therapy (WBRT) for resectable brain metastases: a multi-institutional analysis. *J Neurooncol.* 2017;131(3):611–618. PMID: 28000105 <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2334-3>
 78. Quigley MR, Bello N, Jho D, Fuhrer R, Karlovits S, Buchinsky FJ. Estimating the additive benefit of surgical excision to stereotactic radiosurgery in the management of metastatic brain disease. *Neurosurgery.* 2015;76(6):707–712. PMID: 25734321 <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000707>
 79. Eitz KA, Lo SS, Soliman H, Sahgal A, Theriault A, Pinkham MB, et al. Multi-institutional Analysis of Prognostic Factors and Outcomes After Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy to the Resection Cavity in Patients with Brain Metastases. *JAMA Oncol.* 2020;6(12):1901–1909. PMID: 33057566 <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4630>
 80. 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):1021–1034. PMID: 15854250
 81. Lassen B, Helseth E, Rønning P, Scheie D, Johannesen TB, Mæhlen J, et al. Surgical mortality at 30 days and complications leading to craniotomy in 2630 consecutive craniotomies for intracranial tumors. *Neurosurgery.* 2011;68(5):1259–1268. PMID: 21273920 <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31820c0441>
 82. Shuto T, Matsunaga S, Suenaga J, Inomori S, Fujino H. Treatment strategy for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma: selection of gamma knife surgery or craniotomy for control of growth and peritumoral edema. *J Neurooncol.* 2010;98(2):169–175. PMID: 20405309 <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0170-4>
 83. Siomni VE, Vogelbaum MA, Kanner AA, Lee SY, Suh JH, Barnett GH. Posterior fossa metastases: risk of leptomeningeal disease when treated with stereotactic radiosurgery compared to surgery. *J Neurooncol.* 2004;67(1–2):115–121. PMID: 15072456 <https://doi.org/10.1023/b:neon.0000021785.00660.2b>
 84. Schlienger M, Nataf F, Huguet F, Pene F, Foulquier JN, Orthuon A, et al. Place de l'irradiation stéréotaxique hypofractionnée dans le traitement des métastases cérébrales. *Cancer Radiother.* 2010;14(2):119–27. PMID: 20004125 <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2009.10.004>
 85. Barnett GH, Linskey ME, Adler JR, Cozzens JW, Friedman WA, Heilbrun MP, et al. Stereotactic radiosurgery — an organized neurosurgery-sanctioned definition. *J Neurosurg.* 2007;106(1):1–5. PMID: 17240553 <https://doi.org/10.3171/jns.2007.106.1.1>
 86. Toma-Dasu I, Sandström H, Barsoum P, Dasu A. To fractionate or not to fractionate? That is the question for the radiosurgery of hypoxic tumors. *J Neurosurg.* 2014;121 Suppl:110–115. PMID: 25434944 <https://doi.org/10.3171/2014.8.GKS141461>
 87. Zeng J, Harris TJ, Lim M, Drake CG, Tran PT. Immune Modulation and Stereotactic Radiation: Improving Local and Abscopal Responses. *Biomed Res Int.* 2013;2013:658126. PMID: 24324970 <https://doi.org/10.1155/2013/658126>
 88. Столбовой А.В., Залаялов И.Ф. Радиобиологические модели и клиническая радиационная онкология. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2016;5(6):88–96. <https://doi.org/10.17116/onkolg20165688-96>
 89. Higuchi Y, Serizawa T, Nagano O, Matsuda S, Ono J, Sato M, et al. Three-staged stereotactic radiotherapy without whole brain irradiation for large metastatic brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(5):1543–1548. PMID: 19135317 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.10.035>
 90. Yomo S, Hayashi M, Nicholson C. A prospective pilot study of two-session Gamma Knife surgery for large metastatic brain tumors. *J Neurooncol.* 2012;109(1):159–165. PMID: 22544651 <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0882-8>
 91. Yomo S, Hayashi M. A minimally invasive treatment option for large metastatic brain tumors: long-term results of two-session Gamma Knife stereotactic radiosurgery. *Radiat Oncol.* 2014;9:132. PMID: 24917309 <https://doi.org/10.1186/1748-717X-9-132>

92. Ito D, Aoyagi K, Nagano O, Serizawa T, Iwadate Y, Higuchi Y. Comparison of two-stage Gamma Knife radiosurgery outcomes for large brain metastases among primary cancers. *J Neurooncol*. 2020;147(1):237–246. PMID: 32026433 <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03421-y>
93. Serizawa T, Higuchi Y, Yamamoto M, Matsunaga S, Nagano O, Sato Y, et al. Comparison of treatment results between 3- and 2-stage Gamma Knife radiosurgery for large brain metastases: a retrospective multi-institutional study. *J Neurosurg*. 2018;131(1):227–237. PMID: 30192195 <https://doi.org/10.3171/2018.4.JNS172596>
94. Aoyama H, Shirato H, Onimaru R, Kagei K, Ikeda J, Ishii N, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(3):793–800. PMID: 12788187 [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(03\)00014-2](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(03)00014-2)
95. Narayana A, Chang J, Yenice K, Chan K, Lymberis S, Brennan C, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy using intensity-modulated radiotherapy in patients with one or two brain metastases. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2007;85(2-3):82–87. PMID: 17167236 <https://doi.org/10.1159/000097923>
96. Kim JW, Park HR, Lee JM, Kim JW, Chung HT, Kim DG, et al. Fractionated Stereotactic Gamma Knife Radiosurgery for Large Brain Metastases: A Retrospective, Single Center Study. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163304. PMID: 27661613 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163304> eCollection 2016.
1. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol*. 2017;19(11):1511–1521. PMID: 28444227 <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox077>
2. Stelzer KJ. Epidemiology and prognosis of brain metastases. *Surg Neurol Int*. 2013;4(Suppl 4):S192–202. PMID: 23717790 <https://doi.org/10.4103/2152-7806.111296>
3. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneaun FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004; 22(14):2865–2872. PMID: 15254054 <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.12.149>
4. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(1):48–54. PMID: 22012633 <https://doi.org/10.1007/s11912-011-0203-y>
5. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev*. 2003;29(6):533–540. PMID: 14585263 [https://doi.org/10.1016/s0305-7372\(03\)00105-1](https://doi.org/10.1016/s0305-7372(03)00105-1)
6. Hutter A, Schwetye KE, Bierhals AJ, McKinstry RC. Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2003;13(2):237–250. PMID: 13677804 [https://doi.org/10.1016/s1052-5149\(03\)00016-9](https://doi.org/10.1016/s1052-5149(03)00016-9)
7. Brastianos HC, Nguyen P, Sahgal A, Eisenhauer EA, Baetz T, Hanna TP. Association of Innovations in Radiotherapy and Systemic Treatments With Clinical Outcomes in Patients With Melanoma Brain Metastasis From 2007 to 2016. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e208204. PMID: 32663310 <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8204>
8. Lee S, Ahn HK, Park YH, Nam DH, Lee JI, Park W, et al. Leptomeningeal metastases from breast cancer: intrinsic subtypes may affect unique clinical manifestations. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(3):809–817. PMID: 21785952 <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1682-0>
9. Steeg PS, Camphausen KA, Smith QR. Brain metastases as preventive and therapeutic targets. *Nature Rev Cancer*. 2011;11(5):352–363. PMID: 21472002 <https://doi.org/10.1038/nrc3053>
10. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol*. 2006;24(8):1289–1294. PMID: 16525184 <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.6235>
11. Narita Y, Shibui S. Strategy of surgery and radiation therapy for brain metastases. *Int J Clin Oncol*. 2009;14(4):275–280. PMID: 19705236 <https://doi.org/10.1007/s10147-009-0917-0>
12. Thon N, Kreth FW, Tonn JC. The role of surgery for brain metastases from solid tumors. *Handb Clin Neurol*. 2018; 149:113–121. PMID: 29307348 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811161-1.00008-6>
13. Métellus P, Reyns N, Voirin J, Menei P, Bauchet L, Faillot T, et al. Place de la chirurgie dans la prise en charge des métastases cérébrales [Surgery of brain metastases]. *Cancer Radiother*. 2015;19(1):20–24. PMID: 25640217 <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2014.11.007>
14. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990;322(8):494–500. PMID: 2405271 <https://doi.org/10.1056/NEJM199002223220802>
15. Yoo H, Kim YZ, Nam BH, Shin SH, Yang HS, Lee JS, et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. *J Neurosurg*. 2009;110(4):730–736. PMID: 19072310 <https://doi.org/10.3171/2008.8.JNS08448>
16. Obermueller T, Schaeffner M, Gerhardt J, Meyer B, Ringel F, Krieg SM. Risks of postoperative paresis in motor eloquently and non-eloquently located brain metastases. *BMC Cancer*. 2014;14:21. PMID: 24422871 <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-21>
17. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Abouassi H, Shi W, Wildrick DM, et al. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *J Neurosurg*. 2010;113(2):181–189. PMID: 20035574 <https://doi.org/10.3171/2009.11.JNS09659>
18. Suki D, Abouassi H, Patel AJ, Sawaya R, Weinberg JS, Groves MD. Comparative risk of leptomeningeal disease after resection or stereotactic radiosurgery for solid tumor metastasis to the posterior fossa. *J Neurosurg*. 2008;108(2):248–257. PMID: 18240919 <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/108/2/0248>
19. Pessina F, Navarria P, Cozzi L, Ascolese AM, Maggi G, Rossi M, et al. Role of Surgical Resection in Patients with Single Large Brain Metastases: Feasibility, Morbidity, and Local Control Evaluation. *World Neurosurg*. 2016;94:6–12. PMID: 27373936 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.06.098>
20. Schackert G, Schmiedel K, Lindner C, Leimert M, Kirsch M. Surgery of recurrent brain metastases: retrospective analysis of 67 patients. *Acta Neurochir*. 2013;155(10):1823–1832. PMID: 23913109 <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1821-y>
21. Stark AM, Tscheslog H, Buhl R, Held-Feindt J, Mehdorn HM. Surgical treatment for brain metastases: prognostic factors and survival in 177 patients. *Neurosurg Rev*. 2005;28(2):115–119. PMID: 15609059 <https://doi.org/10.1007/s10143-004-0364-3>
22. Carapella CM, Oppido PA. Present Role of Surgery for Brain Metastases. *World Neurosurg*. 2018;120:423–425. PMID: 30292043 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.09.202>
23. Adler JR, Cox RS, Kaplan I, Martin DP. Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. *J Neurosurg*. 1992;76(30):444–449. PMID: 1738025 <https://doi.org/10.3171/jns.1992.76.3.0444>
24. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman ML, Shaw EG. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;28(4):797–802. PMID: 8138431 [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)90098-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90098-1)
25. Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(1):34–40. PMID: 7666461 <https://doi.org/10.1093/jnci/87.1.34>
26. Kondziolka D, Shin SM, Brunswick A, Kim I, Silverman JS. The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors. *Neuro Oncol*. 2015;17(1):29–44. PMID: 25267803 <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou284>
27. Grandhi R, Kondziolka D, Panczykowski D, Monaco EA 3rd, Kano H, Niranjan A, et al. Stereotactic radiosurgery using the Leksell Gamma Knife Perfexion unit in the management of patients with 10 or more brain metastases. *J Neurosurg*. 2012;117(2):237–245. PMID: 22631694 <https://doi.org/10.3171/2012.4.JNS11870>
28. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):387–395. PMID: 24621620 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70061-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70061-0)
29. Wiggensraad R, Verbeek-de Kanter A, Kal HB, Taphoorn M, Vissers T, Struikmans H. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiother Oncol*. 2011;98(3):292–297. PMID: 21316787 <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.01.011>
30. Han JH, Kim DG, Chung HT, Paek SH, Park CK, Jung HW. Radiosurgery for large brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):113–120. PMID: 22019247 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.06.1965>
31. Chang EL, Hassenbusch SJ 3rd, Shiu AS, Lang FF, Allen PK, Sawaya R, et al. The role of tumor size in the radiosurgical management of patients with ambiguous brain metastases. *Neurosurgery*. 2003;53(2):272–280; discussion 280–281. PMID: 12925241 <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000073546.61154.9a>
32. Molenaar R, Wiggensraad R, Verbeek-de Kanter A, Walchenbach R, Vecht C. Relationship between volume, dose and local control in stereotactic radiosurgery of brain metastasis. *Br J Neurosurg*. 2009;23(2):170–178. PMID: 19306173 <https://doi.org/10.1080/02688690902755613>
33. Vogelbaum MA, Angelov L, Lee SY, Li L, Barnett GH, Suh JH. Local control of brain metastases by stereotactic radiosurgery in relation to dose to the tumor margin. *J Neurosurg*. 2006;104(6):907–912. PMID: 16776334 <https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.6.907>
34. Kjellberg RN, Hanamura T, Davis KR, Lyons SL, Adams RD. Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med*. 1983;309(5):269–274. PMID: 6306463 <https://doi.org/10.1056/NEJM198308043090503>
35. Steiner L, Lindquist C, Adler JR, Torner JC, Alves W, Steiner M. Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1992;77(1):1–8. PMID: 1607950 <https://doi.org/10.3171/jns.1992.77.1.0001>

36. Karlsson B, Lax I, Söderman M. Factors influencing the risk for complications following Gamma Knife radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Radiother Oncol*. 1997;45(3):275–280. PMID: 9215787 [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(97\)00060-1](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(97)00060-1)
37. Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D, Maitz AH, Epstein AH, Simons SR, et al. 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(1):19–26. PMID: 1572817 [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90539-t](https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90539-t)
38. Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, Maitz AH, Lunsford LD. Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: Multivariate analysis and risk modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38(3):485–490. PMID: 9231670 [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(97\)89481-3](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)89481-3)
39. Angelov L, Mohammadi AM, Bennett EE, Abbassy M, Elson P, Chao ST, et al. Impact of 2-staged stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases ≥ 2 cm. *J Neurosurg*. 2018;129(2):366–382. PMID: 28937324 <https://doi.org/10.3171/2017.3.JNS162532>
40. Choi CY, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, Harsh GR 4th, Atalar B, et al. What is the optimal treatment of large brain metastases? An argument for a multidisciplinary approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(3):688–693. PMID: 22445007 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.01.028>
41. Lee CC, Yen CP, Xu Z, Schlesinger D, Sheehan J. Large intracranial metastatic tumors treated by Gamma Knife surgery: outcomes and prognostic factors. *J Neurosurg*. 2014;120(1):52–59. PMID: 24160478 <https://doi.org/10.3171/2013.9.JNS131163>
42. Murai T, Ogino H, Manabe Y, Iwabuchi M, Okumura T, Matsushita Y, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy using CyberKnife for the treatment of large brain metastases: a dose escalation study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014;26(3):151–158. PMID: 24332223 <https://doi.org/10.1016/j.clon.2013.11.027>
43. Navarria P, Pessina F, Cozzi L, Ascolese AM, De Rose F, Fogliata A, et al. Hypo-fractionated stereotactic radiotherapy alone using volumetric modulated arc therapy for patients with single, large brain metastases unsuitable for surgical resection. *Radiat Oncol*. 2016;11:76. PMID: 27249940 <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0653-3>
44. Sneed PK, Mendez J, Vemer-van den Hoek JG, Seymour ZA, Ma L, Molinaro AM, et al. Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases: incidence, time course, and risk factors. *J Neurosurg*. 2015;123(2):373–386. PMID: 25978710 <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS141610>
45. Sahgal A, Barani IJ, Novotny J Jr, Zhang B, Petti P, Larson DA, et al. Prescription dose guideline based on physical criterion for multiple metastatic brain tumors treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(2):605–608. PMID: 20472351 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.11.055>
46. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA*. 1998;280(17):1485–1489. PMID: 9809728 <https://doi.org/10.1001/jama.280.17.1485>
47. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. 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(2):134–141. PMID: 21041710 <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.1655>
48. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1040–1048. PMID: 28687375 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30414-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30414-X)
49. Berghoff AS, Rajky O, Winkler F, Bartsch R, Furtner J, Hainfellner JA, et al. Invasion patterns in brain metastases of solid cancers. *Neuro Oncol*. 2013;15(12):1664–1672. PMID: 24084410 <https://doi.org/10.1093/neuonc/not112>
50. Ermolaev AY, Kravets LY, Smetanina SV, Kolpakova AA, Yashin KS, Morev AV, et al. Cytologic control of the resection margins of hemispheric gliomas and metastases. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2020;84(1):33–42. <https://doi.org/10.17116/neiro20208401133>
51. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol*. 1993;33(6):583–590. PMID: 8498838 <https://doi.org/10.1002/ana.410330605>
52. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, 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(7):1470–1476. PMID: 8839553 [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19961001\)78:7<1470::aid-cnrc14>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19961001)78:7<1470::aid-cnrc14>3.0.co;2-x)
53. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1049–1060. PMID: 28687377 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30441-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30441-2)
54. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery with Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients with 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(4):401–409. PMID: 27458945 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.9839>
55. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1037–1044. PMID: 19801201 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70263-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70263-3)
56. Chow E, Davis L, Holden L, Tsao M, Danjoux C. Prospective assessment of patient-rated symptoms following whole brain radiotherapy for brain metastases. *J Pain Symptom Manage*. 2005;30(1):18–23. PMID: 16043003 <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.02.009>
57. Soffiatti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. A European Organisation 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. PMID: 23213105 <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0639>
58. 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(5):210–225. PMID: 25925626 <https://doi.org/10.1016/j.prro.2011.12.004>
59. Milano MT, Chiang VLS, Soltys SG, Wang TJC, Lo SS, Brackett A, et al. Executive summary from American Radium Society's appropriate use criteria on neurocognition after stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases. *Neuro Oncol*. 2020;22(12):1728–1741. PMID: 32780818 <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa192>
60. Prabhur RS, Press RH, Patel KR, Boselli DM, Symanowski JT, Lankford SP, Single-Fraction Stereotactic Radiosurgery (SRS) Alone Versus Surgical Resection and SRS for Large Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(2):459–467. PMID: 28871997 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.006>
61. Soltys SG, Adler JR, Lipani JD, Jackson PS, Choi CY, Puataweepong P, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(1):187–93. PMID: 17881139 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.06.068>
62. Choi CY, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, Harsh GR 4th, Lieberson RE, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: prospective evaluation of target margin on tumor control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(2):336–342. PMID: 22652105 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.009>
63. Jhaveri J, Chowdhary M, Zhang X, Press RH, Switchenko JM, Ferris MJ, et al. Does size matter? Investigating the optimal planning target volume margin for postoperative stereotactic radiosurgery to resected brain metastases. *J Neurosurg*. 2018;150(3):797–803. PMID: 29676690 <https://doi.org/10.3171/2017.9.JNS171755>
64. Atalar B, Choi CY, Harsh GR 4th, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, et al. Cavity volume dynamics after resection of brain metastases and timing of postresection cavity stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 2013;72(2):180–185; discussion 185. PMID: 23149969 <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31827b99f3>
65. Jarvis LA, Simmons NE, Bellerive M, Erkmann K, Eskey CJ, Gladstone DJ, et al. Tumor bed dynamics after surgical resection of brain metastases: implications for postoperative radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(4):943–948. PMID: 22494581 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.01.067>
66. Ahmed S, Hamilton J, Colen R, Schellingerhout D, Vu T, Rao G, et al. Change in postsurgical cavity size within the first 30 days correlates with extent of surrounding edema: consequences for postoperative radiosurgery. *J Comput Assist Tomogr*. 2014;38(3):457–460. PMID: 24681852 <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000058>
67. Johnson MD, Avkshitol V, Baschnagel AM, Meyer K, Ye H, Grills IS, et al. Surgical Resection of Brain Metastases and the Risk of Leptomeningeal Recurrence in Patients Treated with Stereotactic Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(3):537–543. PMID: 26867883 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.022>
68. Ojerholm E, Lee JY, Thawani JP, Miller D, O'Rourke DM, Dorsey JF, et al. Stereotactic radiosurgery to the resection bed for intracranial metastases and risk of leptomeningeal carcinomatosis. *J Neurosurg*. 2014;121 Suppl:75–83. PMID: 25434940 <https://doi.org/10.3171/2014.6.GKS14708>
69. Atalar B, Modlin LA, Choi CY, Adler JR, Gibbs IC, Chang SD, et al. Risk of leptomeningeal disease in patients treated with stereotactic radiosurgery targeting the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(4):713–718. PMID: 24054875 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.07.034>
70. Huang AJ, Huang KE, Page BR, Ayala-Peacock DN, Lucas JT Jr, Lesser GJ, et al. Risk factors for leptomeningeal carcinomatosis in patients with brain metastases who have previously undergone stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol*. 2014;120(1):163–169. PMID: 25048529 <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1539-6>

71. Patel KR, Burri SH, Asher AL, Crocker IR, Fraser RW, Zhang C, et al. Comparing Preoperative with Postoperative Stereotactic Radiosurgery for Resectable Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Neurosurgery*. 2016;79(2):279–285. PMID: 26528673 <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001096>
72. Soliman H, Ruschin M, Angelov L, Brown PD, Chiang VLS, Kirkpatrick JP, et al. Consensus Contouring Guidelines for Postoperative Completely Resected Cavity Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(2):436–442. PMID: 29157748 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.09.047>
73. Prabhu RS, Miller KR, Asher AL, Heinzerling JH, Moeller BJ, Lankford SP, et al. Preoperative stereotactic radiosurgery before planned resection of brain metastases: updated analysis of efficacy and toxicity of a novel treatment paradigm. *J Neurosurg*. 2018 Dec 1:1–8. PMID: 30554174 <https://doi.org/10.3171/2018.7.JNS181293> Online ahead of print.
74. Prabhu RS, Patel KR, Press RH, Soltys SG, Brown PD, Mehta MP, Preoperative Vs Postoperative Radiosurgery for Resected Brain Metastases: A Review. *Neurosurgery*. 2019;84(1):19–29. PMID: 29771381 <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy146>
75. El Shafie RA, Tonndorf-Martini E, Schmitt D, Weber D, Celik A, Dresel T, Pre-Operative Versus Post-Operative Radiosurgery of Brain Metastases—Volumetric and Dosimetric Impact of Treatment Sequence and Margin Concept. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):294. PMID: 30832257 <https://doi.org/10.3390/cancers11030294>
76. Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, Wessels BW, Pillai K, Maciunas RJ, et al. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(2):419–424. PMID: 16226848 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.07.980>
77. Patel KR, Burri SH, Boselli D, Symanowski JT, Asher AL, Sumrall A, et al. Comparing pre-operative stereotactic radiosurgery (SRS) to post-operative whole brain radiation therapy (WBRT) for resectable brain metastases: a multi-institutional analysis. *J Neurooncol*. 2017;131(3):611–618. PMID: 28000105 <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2334-3>
78. Quigley MR, Bello N, Jho D, Fuhrer R, Karlovits S, Buchinsky FJ. Estimating the additive benefit of surgical excision to stereotactic radiosurgery in the management of metastatic brain disease. *Neurosurgery*. 2015;76(6):707–712; discussion 712–713. PMID: 25734321 <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000707>
79. Eitz KA, Lo SS, Soliman H, Sahgal A, Theriault A, Pinkham MB, et al. Multi-institutional Analysis of Prognostic Factors and Outcomes After Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy to the Resection Cavity in Patients with Brain Metastases. *JAMA Oncol*. 2020;6(12):1901–1909. PMID: 33057566 <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4630>
80. 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):1021–1034; discussion 1021–1034. PMID: 15854250
81. Lassen B, Helseth E, Rønning P, Scheie D, Johannesen TB, Mæhlen J, et al. Surgical mortality at 30 days and complications leading to craniotomy in 2630 consecutive craniotomies for intracranial tumors. *Neurosurgery*. 2011;68(5):1259–1268; discussion 1268–1269. PMID: 21273920 <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e51820c0441>
82. Shuto T, Matsunaga S, Suenaga J, Inomori S, Fujino H. Treatment strategy for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma: selection of gamma knife surgery or craniotomy for control of growth and peritumoral edema. *J Neurooncol*. 2010;98(2):169–175. PMID: 20405309 <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0170-4>
83. Siomin VE, Vogelbaum MA, Kanner AA, Lee SY, Suh JH, Barnett GH. Posterior fossa metastases: risk of leptomeningeal disease when treated with stereotactic radiosurgery compared to surgery. *J Neurooncol*. 2004;67(1–2):115–121. PMID: 15072456 <https://doi.org/10.1023/b:neon.0000021785.00660.2b>
84. Schlienger M, Nataf F, Huguet F, Pene F, Foulquier JN, Orthuon A, et al. Place de l'irradiation stéréotaxique hypofractionnée dans le traitement des métastases cérébrales. *Cancer Radiother*. 2010;14(2):119–127. PMID: 20004125 <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2009.10.004>
85. Barnett GH, Linskey ME, Adler JR, Cozzens JW, Friedman WA, Heilbrun MP, et al. Stereotactic radiosurgery – an organized neurosurgery-sanctioned definition. *J Neurosurg*. 2007;106(1):1–5. PMID: 17240553 <https://doi.org/10.3171/jns.2007.106.1.1>
86. Toma-Dasu I, Sandström H, Barsoum P, Dasu A. To fractionate or not to fractionate? That is the question for the radiosurgery of hypoxic tumors. *J Neurosurg*. 2014;121 Suppl:110–115. PMID: 25434944 <https://doi.org/10.3171/2014.8.GKS141461>
87. Zeng J, Harris TJ, Lim M, Drake CG, Tran PT. Immune Modulation and Stereotactic Radiation: Improving Local and Abscopal Responses. *Biomed Res Int*. 2013;2013:658126. PMID: 24324970 <https://doi.org/10.1155/2013/658126>
88. Stolbovov AV, Zalyalov IF. Radiobiological models and clinical radiation oncology. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2016;5(6):88–96. (in Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20165688-96>
89. Higuchi Y, Serizawa T, Nagano O, Matsuda S, Ono J, Sato M, et al. Three-staged stereotactic radiotherapy without whole brain irradiation for large metastatic brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(5):1543–1548. PMID: 19135317 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.10.035>
90. Yomo S, Hayashi M, Nicholson C. A prospective pilot study of two-session Gamma Knife surgery for large metastatic brain tumors. *J Neurooncol*. 2012;109(1):159–165. PMID: 22544651 <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0882-8>
91. Yomo S, Hayashi M. A minimally invasive treatment option for large metastatic brain tumors: long-term results of two-session Gamma Knife stereotactic radiosurgery. *Radiat Oncol*. 2014;9:132. PMID: 24917309 <https://doi.org/10.1186/1748-717X-9-132>
92. Ito D, Aoyagi K, Nagano O, Serizawa T, Iwadate Y, Higuchi Y. Comparison of two-stage Gamma Knife radiosurgery outcomes for large brain metastases among primary cancers. *J Neurooncol*. 2020;147(1):237–246. PMID: 32026433 <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03421-y>
93. Serizawa T, Higuchi Y, Yamamoto M, Matsunaga S, Nagano O, Sato Y, et al. Comparison of treatment results between 3- and 2-stage Gamma Knife radiosurgery for large brain metastases: a retrospective multi-institutional study. *J Neurosurg*. 2018;131(1):227–237. PMID: 30192195 <https://doi.org/10.3171/2018.4.JNS172596>
94. Aoyama H, Shirato H, Onimaru R, Kagei K, Ikeda J, Ishii N, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(3):793–800. PMID: 12788187 [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(03\)00014-2](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(03)00014-2)
95. Narayana A, Chang J, Yenice K, Chan K, Lymberis S, Brennan C, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy using intensity-modulated radiotherapy in patients with one or two brain metastases. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2007;85(2–3):82–87. PMID: 17167236 <https://doi.org/10.1159/000097923>
96. Kim JW, Park HR, Lee JM, Kim JW, Chung HT, Kim DG, et al. Fractionated Stereotactic Gamma Knife Radiosurgery for Large Brain Metastases: A Retrospective, Single Center Study. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163304. PMID: 27661613 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163304> eCollection 2016.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Евдокимова Ольга Ливерьевна

заведующая Центром радиохирургии, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0001-8099-9544>, liveryevna@yandex.ru;

40%: сбор материала, интерпретация полученных данных, составление черновика рукописи, ответственность за точность и добросовестность работы

Токарев Алексей Сергеевич

кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0002-8415-5602>, tokarev@neurosklif.ru;

25%: разработка концепции исследования, интерпретация полученных данных, проверка нейрохирургических аспектов исследования

Рак Вячеслав Августович

кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, Центр радиохирургии, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0002-4534-8719>, rak@neurosklif.ru;

15%: сбор материала, интерпретация полученных данных, проверка радиохирургических аспектов исследования

Гринь Андрей Анатольевич

член-корр. РАН, доктор медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной нейрохирургии, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>, grinaa@sklif.mos.ru;

10%: разработка концепции исследования, финальная проверка рукописи

**Природов Александр
Владиславович**

доктор медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0003-2444-8136>, prirodovav@sklif.mos.ru;

10%: сбор материала, интерпретация полученных данных

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The Role of Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Large Brain Metastases

O.L. Evdokimova , **A.S. Tokarev, V.A. Rak, A.A. Grin, A.V. Prirodov**

Center for Radiosurgery

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russian Federation

✉ Contacts: Olga L. Evdokimova, Head, Center for Radiosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: liveryevna@yandex.ru

ABSTRACT Stereotactic radiosurgery is a modern treatment modality for patients with intracranial metastases. However, it has long been acknowledged that radiosurgery of large tumors results in limited efficacy and increased rate of complications. There have been still debates on the need of combination of radiosurgery and open surgery for intracranial metastases and the sequence of these modalities. The next question is about the proper treatment for metastases that could not be resected. There is a paucity of data describing the relationship between radiosurgical options and radiobiological effect, in particular how prescribed dose, type of fractionation, volume of irradiated tumor and morphology of cancer are related. The information presented in this review highlights opportunities of stereotactic radiosurgery for treatment of patients with large intracranial metastases in combination with open surgery as well as a stand-alone method when using hypofractionation regimen.

Keywords: stereotactic radiosurgery, brain metastases**For citation** Evdokimova OL, Tokarev AS, Rak VA, Grin AA, Prirodov AV. The Role of Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Large Brain Metastases. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2022;11(3):464–475. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-3-464-475> (in Russ.)**Conflict of interest** Authors declare lack of the conflicts of interests**Acknowledgments, sponsorship** The study has no sponsorship**Affiliations**

Olga L. Evdokimova

Head, Center for Radiosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;

<https://orcid.org/0000-0001-8099-9544>, liveryevna@yandex.ru;

40%, collection of material, interpretation of the received data, drafting of the manuscript, responsibility for the accuracy and conscientiousness of the work

Alexey S. Tokarev

Candidate of Medical Sciences, Researcher, Department for Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;

<https://orcid.org/0000-0002-8415-5602>, tokarev@neurosklif.ru;

25%, development of the study concept, interpretation of the obtained data, verification of the neurosurgical aspects of the study

Vyacheslav A. Rak

Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, Center for Radiosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;

<https://orcid.org/0000-0002-4534-8719>, rak@neurosklif.ru;

15%, collection of material, interpretation of the obtained data, verification of radiosurgical aspects of the study

Andrey A. Grin

Corr. Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Head, Department for Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;

<https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>, grinaa@sklif.mos.ru;

10%, development of the research concept, final review of the manuscript

Alexander V. Prirodov

Doctor of Medical Sciences, Head, Neurosurgical Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;

<https://orcid.org/0000-0003-2444-8136>, prirodovav@sklif.mos.ru;

10%, collection of material, interpretation of the data obtained

Received on 21.10.2021**Review completed on 21.06.2022****Accepted on 29.06.2022****Поступила в редакцию 21.10.2021****Рецензирование завершено 21.06.2022****Принята к печати 29.06.2022**