Paradigmenwechsel in der radioonkologischen Behandlung

Fokussierte Bestrahlungstechniken bevorzugt eingesetzt

In den letzten Jahren hat sich ein Paradigmenwechsel von der Ganzhirnstrahlentherapie zur fokussierten lokalen Behandlung von Hirnmetastasen vollzogen. Die stereotaktische Strahlentherapie bietet neben der Tumorkontrolle auch die Möglichkeit zur Steigerung der Lebensqualität und zum Erhalt der neurokognitiven Funktion. Dieser Bericht fasst die jüngsten Fortschritte in der Strahlentherapie bei Hirnmetastasen zusammen.

NATALIE D. KLASS, BRIGITTA G. BAUMERT

SZO 2020; 5: 6–11.

Natalie D. Klass

Brigitta G. Baumert

Hirnmetastasen treten bei Krebspatienten häufig auf, und bestimmte Krebsarten wie Lungenkrebs, Brustkrebs, Melanom und Nierenzellkarzinom tragen ein höheres Risiko. Etwa 20 bis 40% der Krebspatienten entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung Hirnmetastasen (1). Dabei ist die Inzidenz in der entwickelten Welt insgesamt steigend, was vermutlich auf die längere Lebenserwartung der Bevölkerung, auf eine verbesserte Bildgebung sowie auf die Entwicklung neuer Systemtherapien, welche die Blut-Hirn-Schranke nicht in ausreichendem Masse penetrieren können, zurückzuführen ist (2). Hirnmetastasen sind in bis zu 20% der Fälle die Ursache für krebsbedingte Todesfälle. Das mediane Gesamtüberleben (OS) liegt unter einem Jahr. Allerdings ist das OS stark von den nachfolgenden Faktoren beeinflusst: Allgemeinzustand KPS (Karnofsky Performance Status), extrakranielle Krankheitsausbreitung, Anzahl und Grösse der metastatischen Läsionen, Histologie, Mutationsstatus und Behandlungsoptionen (3). Die Strahlentherapie (RT), entweder allein oder nach einer Resektion, stellt hierbei einen der Grundpfeiler in der Behandlung von Hirnmetastasen dar.

Über viele Jahrzehnte stellte die Ganzhirnbestrahlung (WBRT) die Standardtherapie von Patienten mit Hirnmetastasen dar, mit der neben den relevanten Läsionen auch das vermeintlich normale Hirnparenchym behandelt wird, um eine distante zerebrale Metastasierung (distant brain failure, DBF) zu vermeiden. Allerdings wurden die relativ lange Behandlungsdauer von durchschnittlich 2 Wochen, die häufig dadurch bedingte Verzögerung einer Systemtherapie und der negative Einfluss auf neurokognitive Funktionen wie Kurzzeitgedächtnisstörungen bei Langzeitüberlebenden zunehmend kritisch diskutiert (4). Mit der Einführung des Konzepts der Oligometastasierung durch Hellmann und Weichselbaum (1995) wurden systematisch stereotaktische Behandlungsverfahren in der Therapie von Hirnmetastasen evaluiert (5, 6). Es konnte gezeigt werden, dass lokale Therapieverfahren keinen negativen Effekt auf das OS haben, zugleich aber neben der deutlich kürzeren Behandlungszeit auch den Vorteil bieten, dass weniger neurokognitive Langzeitnebenwirkungen entstehen und dadurch die Lebensqualität weniger stark beeinflusst wird (7). Ebenso sind Fatigue, allgemeine Müdigkeit und Alopezie nach fokussierter Bestrahlung deutlich reduziert.

Eine stereotaktische Radiotherapie ist eine fokussierte, lokale hoch präzise Behandlung mit sehr hoher Einzeldosis, einmalig gegeben als Radiochirurgie oder fraktioniert verteilt über einige Tage. Neueste eingesetzte Techniken zur Berechnung und Planung dieser Bestrahlung sind die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) und die volumenmodulierte Rotationsbestrahlung (VMAT/RapidArc). Die Präzision wird durch den Einsatz moderner Bildgebung vor und während jeder Sitzung sichergestellt (bildge-

ABSTRACT

During recent years there has been a paradigm shift away from whole brain radiotherapy to focussed local treatment of brain metastases. Stereotactic radiotherapy offers besides tumour control, the possibility to increased quality of life and neurocognitive function preservation. Recent clinical trials have established the role of stereotactic radiosurgery (SRS) in the improvement of local control of brain metastases. Prospective trials confirmed the feasibility and efficacy of using SRS alone to treat 5 or more brain metastases. The new approach of hippocampal-avoidance whole brain RT has been tested in an attempt to minimize the neurocognitive toxicity of whole brain RT. There is now level 1 evidence to support the multidisciplinary approach of surgical resection of brain metastases followed by cavity SRS which has been shown to preserve neurocognitive function without compromising survival. The current review summarizes the recent advances in RT for brain metastases.

Keywords: brain metastases, radiation therapy (RT), stereotactic radiosurgery (SRS), whole brain radiation therapy (WBRT), hippocampal sparing, neurocognition

steuerte Radiotherapie; IGRT). Die neueste Entwicklung stellt hier die gleichzeitige Radiochirurgie von multiplen Hirnmetastasen mit einem einzigen Isozentrum dar: Es können zeitgleich mehrere Metastasen hoch dosiert stereotaktisch bestrahlt werden, statt zeitlich hintereinander pro einzelnem Herd. Das bringt bei gleicher Genauigkeit eine enorme Zeitersparnis und ist ein weiterer Schritt zur Verbesserung der Lebensqualität und auch zur schnelleren Wiederaufnahme systemischer Therapien. Für 8 Metastasen kann die Behandlungszeit zum Beispiel von 2 Stunden auf 8 Minuten verkürzt werden. Eine Variante hiervon ist das HyperArc™-System (Varian Medical Systems) (*Abbildung 1*).

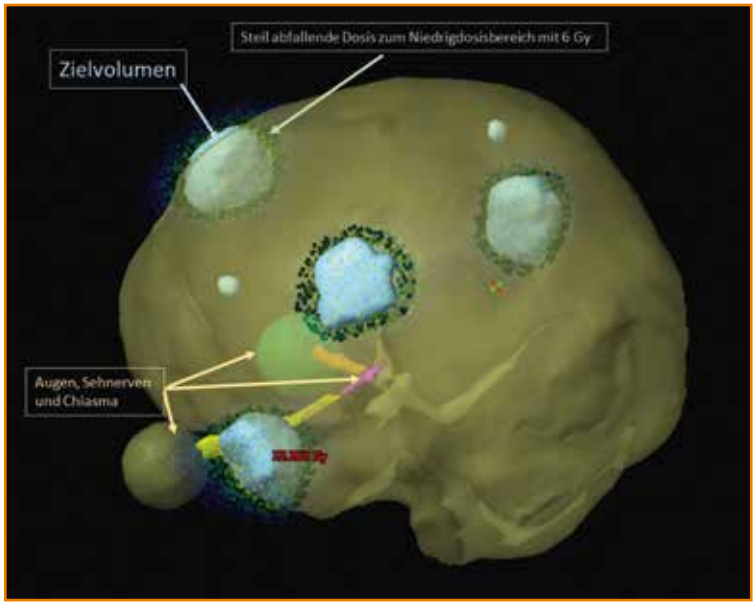

Abbildung 1: Beispiel für Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom mit 6 Hirnmetastasen, die stereotaktisch mit dem HyperArc-System behandelt wurden.

Evidenz für den alleinigen Einsatz der Radiochirurgie bei Hirnmetastasen ...

Anfänglich wurde die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) als Mittel zur Verbesserung der lokalen Kontrolle bei Patienten mit Hirnmetastasen eingesetzt, die eine WBRT erhielten (siehe *Abbildungen 2 und 3*). Die RTOG-9508-Studie, eine grosse randomisierte Studie, welche den Effekt der WBRT mit oder ohne sofortige SRS untersuchte, zeigte ein verbessertes OS in der Kombination von WBRT und SRS bei ausgewählten Patienten mit einer Hirnmetastase, gutem Allgemeinzustand oder einer günstigen Histologie. Deshalb fokussierten sich die Studien der Folgejahre auf den Nachweis der Relevanz und Machbarkeit der SRS bei der Behandlung von multiplen Gehirnmetastasen (8–11). 2015 veröffentlichten Sahgal und Kollegen eine Metaanalyse einzelner Patientendaten von Phase-III-Studien mit SRS mit oder ohne WBRT bei 1 bis 4 Hirnmetastasen (12). In der Studie wurden die Daten von 364 Patienten aus drei Studien zusammengefasst (8, 9, 11). Während es nicht überraschte, dass Patienten mit singulären Hirnmetastasen ein besseres OS und ein niedrigeres Risiko für ein Auftreten neuer Hirnmetastasen aufwiesen, war es jedoch der erste Bericht, der zeigte, dass das Alter einen wichtigen Faktor für das Behandlungsergebnis darstellt. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Behandlung jünger als 50 Jahre alt waren, wirkte sich die Hinzunahme einer WBRT zur SRS tatsächlich nachteilig auf das OS aus. Gleichzeitig hatte eine alleinige SRS in dieser Altersgruppe keinen negativen Effekt auf die DBF. Die Autoren kamen zu der Ansicht, dass diese Patientengruppe zwar den Nebenwirkungen einer WBRT ausgesetzt war, jedoch keinen therapeutischen Gewinn in Hinblick auf die DBF hatte. Deshalb sollte in der klinischen Praxis gerade bei jungen Patienten, die Systemtherapien erhalten, eine WBRT möglichst vermieden werden. Im Jahr 2016 wurde die vierte randomisierte, kontrollierte Phase-II-Studie zu SRS mit oder ohne WBRT, Alliance for Clinical Trials in Oncology Group (NCCTG N0574), veröffentlicht (13). Patienten mit 1 bis 3 Hirnmetastasen wurden entweder zu SRS oder zu SRS plus WBRT randomisiert. Der primäre Endpunkt war der Rückgang der kognitiven Funktion 3 Monate nach Abschluss der RT. Die kognitive Funktion verschlechterte sich häufiger bei Patienten, die SRS plus WBRT erhielten, verglichen mit SRS allein, insbesondere in den Domänen Kurzzeitgedächtnis, Erinnerungsvermögen und Sprachkompetenz. Diese Level-1-Evidenz schaffte die Grundlage dafür, bei Patienten mit 1 bis 4 Hirnmetastasen SRS allein gegenüber SRS plus WBRT zu bevorzugen. Eine alleinige SRS bietet den Vorteil einer besseren Erhaltung der neurokognitiven Funktion, eine bessere Lebensqualität, eine kürzere Behandlungs- und Erholungszeit und eine minimale Verzögerung bei der Wiederaufnahme systemischer Behandlungen – und das ohne negative Auswirkungen auf das OS.

... auch bei Patienten mit mehr als 4 Hirnmetstasen

Technologische Fortschritte in der Behandlungsdurchführung und der Bestrahlungsplanung machen es möglich, dass SRS auch bei Patienten mit mehr als 4 Hirnmetastasen effizient und sicher durchgeführt werden kann. Im Jahr 2014 wurden die Daten einer klinischen Phase-II-Studie von Yamamoto et al. veröffentlicht (14). Es war eine prospektive, Non-Inferiority-Kohortenstudie, welche Patienten mit bis zu 10 neu diagnostizierten Hirnmetastasen rekrutiert hatte. Die Behandlung war eine alleinige SRS. Das Ergebnis dieser Studie zeigte, dass das OS von Patienten mit 5 bis 10 Hirnmetastasen jenen mit 2 bis 4 Hirnmetastasen nicht unterlegen war und auch keine relevanten Unterschiede im Nebenwirkungsprofil der beiden Gruppen auftraten. Hiermit wurde auch das Ergebnis anderer Studien bestätigt, dass

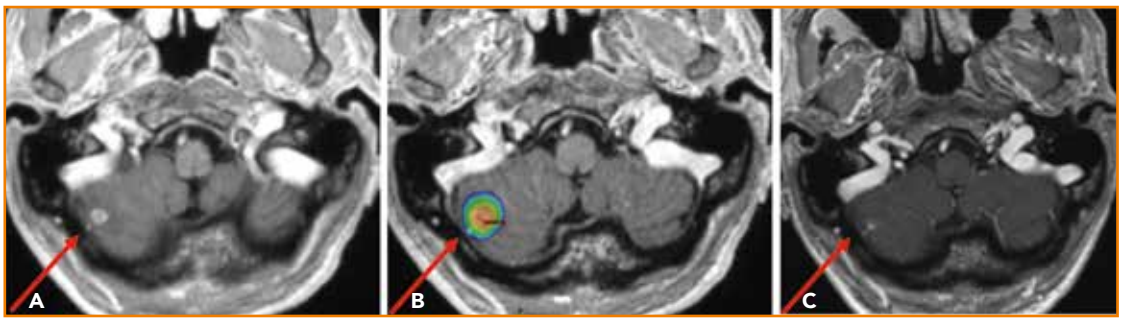

Abbildung 2: Zerebelläre Metastase eines NSCLC vor Bestrahlung (A), stereotaktischer Bestrahlungsplan (B), 4 Monate nach Bestrahlung: deutliche Remission (C)

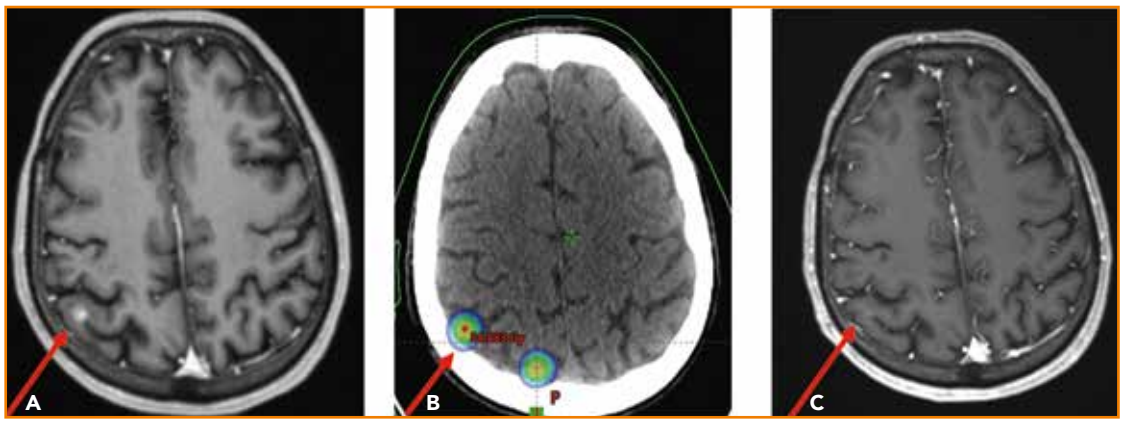

Abbildung 3: Metastasen eines NSCLC vor Bestrahlung (A), stereotaktischer Bestrahlungsplan (B), 4 Monate nach Bestrahlung: deutliche Remission (C)

nicht die Anzahl der Metastasen, sondern vielmehr das Gesamtvolumen der Metastasen einen entscheidenden Prognosefaktor darstellt (15, 16). Aktuelle Studien werden sich weiter mit dieser Fragestellung beschäftigen. Eine laufende randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie in Nordamerika vergleicht WBRT mit SRS allein bei 5 bis 20 Hirnmetastasen (ClinicalTrials.gov NCT03075072).

Postoperative RT

Parallel zur primären Bestrahlung von Hirnmetastasen konnte der Vorteil der SRS im Vergleich zur WBRT auch in Kombination mit der Chirurgie bewiesen werden. Vor 20 Jahren zeigten Patchell et al., dass eine WBRT nach Resektion einer einzelnen Hirnmetastase die Rate lokaler und distanter Hirnrezidive signifikant senkt (17). Allerdings konnte keine Verbesserung im OS gezeigt werden (11,17). Aufgrund des fehlenden Nutzens hinsichtlich des OS und der Sorge über eine Verschlechterung der neurokognitiven Funktion nach WBRT wurde dazu übergegangen, die Operationshöhle mittels SRS zu behandeln. Im Jahr 2016 wurden drei prospektive, randomisierte Phase-III-Studien zu SRS nach Operation vorgestellt. Zusammenfassend bestätigten die drei Studien (18–20) die Sicherheit und die Wirksamkeit von SRS auf die Resektionshöhle. Die Ergebnisse waren auch im Einklang mit den Studien, die nicht chirurgische Verfahren untersuchten. Sowohl Lebensqualität als auch neurokognitive Funktionen blieben im SRS-Arm besser erhalten (18). Bei grossen Läsionen mit einem präoperativen Durchmesser von > 3 cm und oberflächlichen Läsionen mit meningealer/pialer Beteiligung wurde ein höheres Risiko für ein lokales Versagen berichtet (19, 21).

Aktuelle Rolle der WBRT

Indikationen für die WBRT bestehen bei Patienten mit zahlreichen und symptomatischen Hirnmetastasen, Meningeosis carcinomatosa oder primären Histologien, die anfällig für mikrometastatische Erkrankungen sind (z. B. kleinzellige Bronchialkarzinome, SCLC). Um die Neurokognition in dieser Situation dennoch möglichst optimal erhalten zu können, beschäftigen sich einige Arbeitsgruppen mit dem Einsatz von Neuroprotektiva (Memantin) oder aber mit dem Ansatz der Hippocampus-schonenden WBRT (HA-WBRT) (22–25). Der erste Hinweis für den potenziellen Benefit einer HA-WBRT kommt aus der RTOG-0933-Studie, einer einarmigen Phase-II-Studie mit Endpunkt Hopkins Verbal Learning Test-Revised Delayed Recall (HVLT-R DR) nach 4 Monaten (24). Es zeigte sich im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe ein signifkant geringerer mittlerer Rückgang im HVLT-R-DR (7,0% vs. ~ 30% [$p \leq 0{,}001$]) (24). Die Phase-III-Studie NRG Oncology CC001 bewies

das in der Folge an 518 Patienten, die entweder zu HA-WBRT und Memantin oder zu WBRT und Memantin randomisiert wurden, mit der Zeit bis zur neurokognitiven Verschlechterung als Endpunkt. Das Risiko für kognitive Störungen war signifikant geringer in der HA-WBRT/Memantin-Gruppe (Hazard Ratio [HR]: 0,74; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,58–0,95; p = 0,02) (26). Das OS war gleich, aber nach 6 Monaten wiesen Patienten der HA-WBRT/Memantin-Gruppe weniger Fatigue (p = 0,04), Gedächtnisstörungen (p = 0,01), Sprachstörungen (p = 0,049), neurologische Symptome im täglichen Leben (p = 0,008) und auch weniger kognitive Symptome (p = 0,01) auf. Daten der Studie QUARTZ (quality of life after treatment of brain metastases) fanden für Subgruppen von Patienten keinen Vorteil für den Einsatz der WBRT (27). QUARTZ war eine Non-Inferiority-Phase-III-Studie aus Australien und dem Vereinigten Königreich. Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) (n = 538), die für eine operative Intervention oder SRS ungeeignet waren, wurden in den Optimal-Supportive-Care-(OSC-)Arm mit Dexamethason oder den WBRT-Arm randomisiert. Das OS, die Gesamtlebensqualität und die Verwendung von Dexamethason waren in beiden Armen nicht signifikant unterschiedlich. Das mediane OS betrug ungefähr 9 Wochen. Das Quality Adjusted Life Year (QALY) belief sich auf 46,4 Tage im WBRT-Arm und 41,7 Tage im OSC-Arm. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten ähnlich häufig in beiden Armen auf, aber Patienten im WBRT-Arm litten mehr unter Schläfrigkeit, Haarausfall, Nausea und trockener oder juckender Kopfhaut. Diese Studie zeigte, dass eine WBRT keine Verbesserung des OS, der Lebensqualität oder eine Reduktion der Dexamethason-Anwendung bei zerebral metastasierten NSCLC-Patienten mit schlechter Prognose bewirkte. Eine Subgruppe profitierte in dieser Studie von einer WBRT: Patienten < 60 Jahre wiesen ein besseres OS auf. Das traf auch auf Patienten mit zufriedenstellendem KPS, kontrolliertem Primärtumor sowie guter prognostischer Gruppierung nach RPA (recursive partitioning analysis) und GPA (graded prognostic assessment) zu (28, 29).

Zurzeit liegt auch erste Evidenz vor, dass die SRS selbst bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinomen (SCLC), die nur wenige Hirnmetastasen aufweisen, als gute Alternative zur WBRT eingesetzt werden kann. In einer aktuellen Studie wurden 710 Patienten untersucht, die als Erstbehandlung eine SRS erhielten. Die Hälfte der Patienten lebte 8,5 Monate und länger, die Zeit bis zur lokalen Progression betrug rund 8 Monate nach der Erstdiagnose. Das OS der Patienten mit WBRT versus SRS zeigte sich dabei gleichwertig (30). Ebenso zeigte eine grosse Analyse von 5952 Patienten der National Cancer Data Base (WBRT: 5752; SRS: 200) von 2010 bis 2014, dass eine primäre SRS mit einem besseren OS (median 10,8 vs. 7,1 Monate; HR: 0,65; 95%-KI: 0,55–0,75; p < 0,001), verglichen zu WBRT, verbunden war. Das blieb auch in der multivariaten Analyse nach Korrektur für Komorbiditäten, extrakranielle Metastasen, Alter, Ethnizität und Geschlecht signifikant (HR: 0,70; 95%-KI: 0,60–0,81; p < 0,001) (31).

Merkpunkte

- **Die Strahlentherapie (RT)** ist eine der Hauptsäulen in der Behandlung von Hirnmetastasen.
- **Klinische Studien beweisen die Rolle** der stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) bei der Verbesserung der lokalen Kontrolle von Hirnmetastasen.
- **Prospektive Studien bestätigen die Machbarkeit und die Wirksamkeit** der alleinigen Verwendung von SRS zur Behandlung von 5 oder mehr Hirnmetastasen.
- **Neben der Tumorkontrolle** wird verstärkt Wert auf Lebensqualität und Erhaltung der neurokognitiven Funktionen gelegt.
- **Bei Indikationsstellung** zur Ganzhirnbestrahlung (WBRT) und guten prognostischen Kriterien sollte die Hippocampus-schonende WBRT erwogen werden, um die neurokognitive Toxizität zu minimieren.
- **Die chirurgische Resektion** von Hirnmetastasen und anschliessend die Behandlung der Resektionshöhle mit SRS bewahren die neurokognitive Funktion, ohne das Überleben zu beeinträchtigen.

Rolle der RT bei Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC

Das OS von Patienten mit EGFR-mutiertem Lungenkrebs mit Hirnmetastasen unterscheidet sich so deutlich von jenem OS von Patienten mit nicht mutierten Tumoren, dass das GPA (Graded Prognostic Assessment), basierend auf molekularen Markern, angepasst wurde (DS-GPA) (32). Hierbei werden EGFR- und ALK-Veränderungen beim Adenokarzinom als Prädiktoren berücksichtigt. GPA-Score-Gruppen von 3,5 bis 4,0 hatten hierbei ein mittleres Überleben von fast 4 Jahren. Trotz der bekannten schlechten Wirkstoffpenetration der Blut-Hirn-Schranke hatten mehrere Kohortenstudien bei alleiniger Gabe eines EGFR-TKI der ersten Generation über ein Ansprechen bei Hirnmetastasen im Bereich von 50 bis 90% berichtet (33–36). Deshalb kam es in den letzten Jahren immer wieder zu der Diskussion, ob beziehungsweise wann die RT bei diesem Patientenkollektiv sinnvoll eingesetzt werden kann. Metaanalysen wurden veröffentlicht, die diese Frage untersuchten. Die Ergebnisse legen nahe, dass eine RT plus EGFR-TKI überlegene Ansprechraten (Risikoverhältnis = 1,48; 95%-KI: 1,12–1,96; p = 0,005), eine längere Zeit bis zur intrakraniellen Progression (HR: 0,56; 95%-KI: 0,33–0,80; p < 0,001) und ein verbessertes OS (HR: 0,58; 95%-KI: 0,42–0,74; p < 0,001) bei NSCLC-Patienten mit Hirnmetastasen bewirkt (37). In den Gruppen mit kombinierter Therapie kam es jedoch zu einer etwas höheren Rate an Nebenwirkungen, insbesondere Exantheme und trockenes Hautbild. Magnuson et al. veröffentlichten 2017 dazu eine multiinstitutionelle,

retrospektive Analyse mit TKI-naiven Patienten mit EGFR-mutiertem Lungenkrebs und mit Hirnmetastasen (38). In dieser Kohorte von 351 Patienten erhielten 100 Patienten primär eine SRS, 120 erhielten eine WBRT und 131 erhielten nur den EGFR-TKI. Multivariate Analysen zeigten, dass die Bestrahlung entweder mit primärer SRS oder primärer WBRT versus EGFR-TKI allein mit einem verbesserten OS assoziiert war. Derzeit wird dieser Aspekt der zeitlichen Abfolge der Bestrahlung auch im Hinblick auf die Situation einer TKI-Resistenz in prospektiven Studien untersucht.

Die aktuelle Evidenz belegt weiterhin die wichtige Rolle der RT bei der Behandlung von Hirnmetastasen. Das Ziel der Behandlung fokussiert sich hierbei nicht nur auf eine optimale intrakranielle Tumorkontrolle, sondern auch auf die Erhaltung der neurokognitiven Funktion und der Lebensqualität. Zukünftige Studien werden in diesem Kontext neben den technischen Optionen der RT vor allem auch die multimodalen Aspekte, insbesondere die Kombination diverser Systemtherapien mit RT, weiter beleuchten. ■

Dr. med. Natalie D. Klass
Leitende Ärztin Radio-Onkologie

Dr. med. Brigitta G. Baumert, PhD, MBA
Chefärztin Radio-Onkologie

Institut für Radio-Onkologie, KSGR
Loestrasse 170
7000 Chur

Interessenkonflikte: keine.

Referenzen:

1. *Frisk G et al.: Incidence and time trends of brain metastases admissions among breast cancer patients in Sweden. Br J Cancer 2012; 106(11): 1850–1853.*

2. *Gavrilovic IT et al.: Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. J Neurooncol 2005; 75(1): 5–14.*

3. *Nussbaum ES et al.: Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. Cancer 1996; 78: 1781–1788.*

4. *Jenkinson MD et al.: Management of cerebral metastasis: evidence-based approach for surgery, stereotactic radiosurgery and radiotherapy. Eur J Cancer 2011; 47: 649–655.*

5. *Hellman S et al.: Oligometastases. J Clin Oncol 1995; 13(1): 8–10.*

6. *Linskey ME et al.: The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol 2010; 96(1): 45–68.*

7. *Tsao M et al.: A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. Cancer 2012; 118: 2486–2493.*

8. *Aoyama et al.: Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 295: 2483–2491.*

9. *Chang EL et al.: Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomized controlled trial. Lancet Oncol 2009; 10(11): 1037–1044.*

10. *Andrews DW et al.: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet 2004; 363: 1665–1672.*

11. *Kocher M et al.: Adjuvant wholebrain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. J Clin Oncol 2011; 29: 134–141.*

12. *Sahgal A et al.: Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015; 91: 710–717.*

13. *Brown PD 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: 401–409.*

14. *Yamamoto M et al.: Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. Lancet Oncol 2014; 15: 387–395.*

15. *Yamamoto M et al.: A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: comparing treatment results for 1–4 vs ≥ 5 tumors: clinical article. J Neurosurg 2013; 118: 1258–1268.*

16. *Baschnagel AM et al.: Tumor volume as a predictor of survival and local control in patients with brain metastases treated with gamma knife surgery. J Neurosurg 2013; 119(5): 1139–1144.*

17. *Patchell RA et al.: Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. JAMA 1998; 280: 1485–1489.*

18. *Brown PD et al.: N107C/CEC.3: A phase III trial of post-operative stereotactic radiosurgery (SRS) compared with whole brain radiotherapy (WBRT) for resected metastatic brain disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016; 96(5): 937.*

19. *Mahajan A et al.: Postoperative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: results of a prospective randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016; 96 (2): S2.*

20. *Kayama T et al.: JCOG0504: A phase III randomized trial of surgery with whole brain radiation therapy versus surgery with salvage stereotactic radiosurgery in patients with 1 to 4 brain metastases. J Clin Oncol 2016; 34: abstract 2003.*

21. *Brennan C et al.: A phase 2 trial of stereotactic radiosurgery boost after surgical resection for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 88 (1): 130–13(10)6.*

22. *Brown PD et al.: Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neuro Oncol 2013; 15(10): 1429–1437.*

23. *Monje ML et al.: Impaired human hippocampal neurogenesis after treatment for central nervous system malignancies. Ann Neurol 2007; 62(5): 515–520.*

24. *Gondi V et al.: Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. J Clin Oncol 2014; 32(34): 3810–3816.*

25. *Kazda T et al.: Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy. Radiat Oncol 2014; 9: 139.*

26. *Brown PD et al.: Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG Oncology CC001. J Clin Oncol 2020; 38: 1019–1029.*

27. *Mulvenna P et al.: Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. Lancet 2016; 388: 2004–2014.*

28. *Gaspar L et al.: Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 745–751.*

29. *Sperduto PW et al.: Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol 2012; 30 (4): 419–425.*

30. *Rusthoven CG et al.: Evaluation of first-line radiosurgery vs whole-brain radiotherapy for small cell lung cancer brain metastases. The FIRE-SCLC Cohort Study. JAMA Oncol 2020; 6(7): 1028–1037.*

31. *Robin TP et al.: Radiosurgery alone is associated with favorable outcomes for brain metastases from small-cell lung cancer. Lung Cancer 2018; 120: 88–90.*

32. *Sperduto PW et al.: Estimating survival in patients with lung cancer and brain metastases: an update of the graded prognostic assessment for lung cancer using molecular markers (Lung-molGPA). JAMA Oncol 2017; 3(6): 827–831.*

33. *Wu YL et al.: Erlotinib as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer and asymptomatic brain metastases: a phase II study (CTONG-0803). Ann Oncol 2013; 24(4): 993–999.*

34. *Iuchi T et al.: Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma. Lung Cancer 2013; 82(2): 282–287.*

35. *Park SJ et al.: Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. Lung Cancer 2012; 77(3): 556–560.*

36. *Gerber NK et al.: Erlotinib Versus Radiation Therapy for Brain Metastases in Patients With EGFR-Mutant Lung Adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 89(2): 322–329.*

37. *Jiang T et al.: Radiotherapy plus EGFR TKIs in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: an update meta-analysis. Cancer Medicine 2016; 5(6): 1055–1065.*

38. *Magnuson WJ et al.: Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve Epidermal Growth Factor ReceptorMutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Multi-Institutional Analysis. J Clin Oncol 2017; 35(10): 1070–1077.*