



Araştırma

DOI: 10.5137/1019-5157.TND.3364

Geliş Tarihi: 15.03.2024
Kabul Tarihi: 06.05.2024

Radyocerrahi ile Tedavi Edilen İntrakranial Metastaz Hastalarının Demografik Özellikleri

Demographics of Intracranial Metastatic Disease Patients Undergoing Radiosurgical Treatment

Alperen SÖZER¹, Mustafa Çağlar ŞAHİN², Gökberk EROL³, Ozan Yavuz TÜFEK⁴, Özlem DAĞLI⁴, Burak KARAASLAN⁴¹Sivas Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü, Sivas, Türkiye²Kulu Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü, Konya, Türkiye³Elmadag Dr. Hulusi Alataş Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü, Ankara, Türkiye⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma adresi: Burak KARAASLAN ✉ burakkaraaslan@gazi.edu.tr

ÖZ

AMAÇ: İntrakranial metastatik hastalık için primer ve takip eden tedavilerinde radyocerrahi kullanımı yıllardır klinik pratikte uygulanmaktadır. Bu çalışmada beyin metastazı için radyocerrahi uygulanan hastaların demografik özellikleri ve primer odaklarının tanımlanması hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Tek bir merkezin Gamma Knife Ünitesi'nde, kuruluşundan sonraki yaklaşık 17 yıllık dönemde tedavi edilen metastaz vakaları, kayıtlar üzerinden geriye dönük olarak toplanmıştır.

BULGULAR: Çalışma döneminde tedavi edilen 1130 ayrı hastanın kadın:erkek oranının 1:1,89 olduğu görülmüştür. En yaygın primer odak akciğer tümörleri olarak izlenmiştir. Kadınlarda ise meme kanserinin beyin metastazı için radyocerrahi uygulanan hastalarda akciğer kanserinden daha sık olarak primer odak olduğu belirlenmiştir. Meme kanseri için radyocerrahi uygulanan hastalar, akciğer, renal, rektum/kolon ve prostat kanserlerinden daha genç olma eğilimindedir.

SONUÇ: Beyin metastazlarının radyocerrahi ile tedavisi, kanıtlanmış başarılı bir tedavi yöntemidir. Hastaların primer odakları yaş ve cinsiyetine göre değişkenlik göstermektedir. Bu tedavi yöntemi için hasta seçimi ileri yaş hastalarla kısıtlı değildir ve yaş dağılımları diğer modalitelerle tedavi edilen hastalara benzerlik göstermektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Stereotaktik radyocerrahi, Gamma knife radyocerrahi, Beyin metastazı, Demografik özellikler

ABSTRACT

AIM: Stereotactic radiosurgery has been used for many years as a primary or salvage treatment modality for intracranial metastatic disease in general clinical practice. This study aims to identify the demographics and primary tumour sites of these patients.

MATERIAL and METHODS: The patients treated for intracranial metastatic disease using a Gamma Knife unit at a single institution in the approximately 17 years since the unit started operating were retrospectively collected through the patient records.

Alperen SÖZER  : 0000-0001-6475-7094Mustafa Çağlar ŞAHİN  : 0000-0002-5141-8154Gökberk EROL  : 0000-0001-6651-5486Ozan Yavuz TÜFEK  : 0000-0002-8157-8829Özlem DAĞLI  : 0000-0003-3798-8342Burak KARAASLAN  : 0000-0003-1015-396X

Bu eser "Creative Commons Atıf-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

RESULTS: A total of 1130 individual patients were treated in the investigated time period. The female:male ratio for these patients were 1:1.89. The most common primary tumour site was the lungs. However, breast cancer was found to be more common than lung cancer in females. The patients treated for breast cancer also tend to be younger than the patients treated for lung, renal, rectum/colon, or prostate primaries.

CONCLUSION: Radiosurgical treatment of brain metastases is a proven and successful modality. The primary tumour site of the patients varies by age and gender. This treatment modality is not restricted for the patients with advanced age, and the age distribution is comparable to patients treated with other modalities.

KEYWORDS: Stereotactic radiosurgery, Gamma knife radiosurgery, Intracranial metastatic disease, Demographics

■ GİRİŞ

Metastatik beyin tümörlerinin radyocerrahi ile tedavisine yönelik ilk girişimler 1987 yılına kadar uzanmaktadır (20). Yıllar içerisinde bu tedavinin etkinliğine dair daha büyük seriler toplanmış ve hatta daha önceden radyorezistan kabul edilen tümörlerin dahi daha yüksek doz uygulanarak radyocerrahi ile etkin kontrolünün sağlanabildiği bildirilmiştir (8,12). Radyocerrahi kullanımı her geçen gün yaygınlaşmak ile beraber; bu modalitenin tercihi özellikle ileri yaş, hastanın ileri yaşta tanı almış olması, komorbiditelerinin fazla olması, hastanın yaşadığı yerin tedavi merkezine uzaklığı ve eğitim durumu gibi birçok faktörden etkilenmektedir (10). Bu tedavi modalitesi uygulanan hastaların %79'unun hayat kalitesinin en az 12 aylık bir süre için korunduğuna ve hatta % 24'ünde hayat kalitesinde artış görüldüğüne dair yayınlar mevcuttur (14). Radyosensitif tümörler için %21'e varan tam yanıt ile ışınlanan tümörün kaybolması durumundan bahsedilmektedir (16). Bu çalışmada kliniğimizde kuruluşundan itibaren beyin metastazı tanısı ile Gamma Knife Radyocerrahi uygulanan hastalarımızın demografik özellikleri ve primer odakları incelenmiştir.

■ GEREÇ ve YÖNTEMLER

Tek bir Gamma Knife Ünitesi'nde, kurulduğu Kasım 2003'ten Temmuz 2020'ye kadarki 200 aylık dönemde tedavi edilen metastaz vakaları incelenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet ve primer tümör odağı verileri hasta kayıtlarından elde edilmiştir. Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.09.2020 tarih ve 625 sayılı izni ile yürütülmüştür.

İstatistiksel analizler için SPSS® (versiyon 27, IBM® Corp., ABD) paket programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin iki kategorik değişkene göre karşılaştırılmasında Mann-Whitney U, çoklu kategorik değişkenlere göre karşılaştırılması için Kruskal-Wallis H testleri kullanılmıştır. Anlamli fark gösteren Kruskal-Wallis testlerinin ileri değerlendirilmesi için post hoc olarak Bonferroni düzeltmesi uygulanmış Dunn testi uygulanarak düzeltilmiş p değerleri bildirilmiştir. Tüm istatistiksel testler için iki yönlü p değerleri değerlendirilmiş ve % 95 güven aralığında $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

■ BULGULAR

Belirlenen tarih aralığında 1130 farklı hastanın beyin metastazı nedeniyle Gamma Knife tedavisi aldığı belirlenmiştir. Kadın:erkek oranı 1:1,89 olarak izlenmiştir. Yaş ortalamaları (\pm SS) kadınlar için 54,62 (\pm 11,78), erkekler için 58,65 (\pm 9,93); or-

tancaları ise (25. – 75. persentil) kadınlar için 54 (47 – 63), erkekler için 60 (53 – 64) olarak izlenmiştir. İncelenen hastaların 410'unun primer odağına net karar verilememiş veya kayıtlarda bilgisine ulaşılamamış olup, primer odağa dayalı analizler diğer 720 hasta ile yürütülmüştür. Serinin tanımlayıcı istatistikleri Tablo I'de verilmiştir.

Beyin metastazı nedeniyle Gamma Knife tedavisi uygulanan hastaların yaş dağılımlarının cinsiyete göre farklılık gösterdiği izlenmiştir [U = 177.962,5; z = 6,421; $p < 0,001$]. Buna göre erkeklerin (sıra ortalaması = 610,82), kadınlara göre (sıra ortalaması = 479,82) daha ileri yaşta olduğu görülmektedir.

Primer odaklar incelendiğinde en sık akciğer kanseri metastazları için Gamma Knife tedavisi uygulandığı görülmektedir. Cinsiyete göre primer odaklar incelendiğinde kadınlara en sık meme kanseri nedeniyle tedavi uygulanırken, bunu sırasıyla akciğer, rektum/kolon ve over kanserleri takip etmektedir. Erkeklerde ise akciğer kanseri baskın bir şekilde en yaygın neden olup diğer nedenlerden %5'in üzerine çıkabilen izlenmiştir. Akciğer kanseri nedeniyle tedavi alan hastaların çoğunun da erkek olduğu görülmektedir.

Yaş dağılımının primer odaklar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gösterdiği izlenmiştir [$\chi^2(12) = 77,923$; $p < 0,001$]. Post hoc analizlerinde meme kanserine özellikle akciğer, renal, rektum/kolon ve prostat kanserlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha erken yaşta beyin metastazı nedeniyle Gamma Knife tedavisi uygulanmış olduğuna dair bulgular elde edilmiştir (sırası ile düzeltilmiş p değerleri: $< 0,001$; $0,002$; $< 0,001$; $0,040$). Primer odağa göre yaş dağılımları Şekil 1'de sunulmuştur.

■ TARTIŞMA

Beyin metastazları için radyocerrahi kullanımı özellikle tüm beyin radyoterapinin kognitif yan etkileri nedeniyle ön plana çıkmıştır. Çok sayıda metastazın ayrı ayrı hedeflenebilmesi ve radyasyon alanı dışında belirebilecek metastazlar için tekrarlanabilir olması önemli avantajları arasındadır. Dezavantaj olarak, planlanan radyasyon alanı dışındaki potansiyel mikroskobik hastalık üzerinde bir etkisi bulunmaması sayılabilir (21). Primer tümörün histopatolojisi hasta seçimi için önemlidir, birçok primer için radyocerrahi çalışılmıştır ancak, örneğin küçük hücreli akciğer kanserlerinin beyin metastazı için, tek lezyon varlığında bile, radyocerrahi klasik bilgiye göre ilk basamak tedavi olarak düşünülmesine de bu yaklaşımın değişme eğiliminde olduğu bildirilmiştir (17). Güncel çalışmalarda çoklu

Tablo I: Demografik verilerin Primer Odaklara Göre Tanımlayıcı İstatistikleri

	n (% n=720)	Ortalama (\pmSS)	Medyan (%25 - 75)	Aralık (Minimum - Maksimum)
Yaş (Yıl)	1130	57,26 (\pm 10,78)	58 (51 - 64)	93 (6 - 99)
Akciğer	431 (59,9)	58,43 (\pm 9,42)	58 (52 - 64)	79 (20 - 99)
Meme	133 (18,5)	50,24 (\pm 10,89)	50 (43 - 58)	59 (25 - 84)
Rektum/Kolon	38 (5,3)	61,32 (\pm 12,34)	62 (51 - 72)	42 (39 - 81)
Renal	31 (4,3)	58,84 (\pm 9,12)	60 (53 - 64,5)	38 (36 - 74)
Malign Melanom	17 (2,4)	56,94 (\pm 13,05)	56 (51 - 61)	60 (28 - 88)
Over	15 (2,1)	56,60 (\pm 7,56)	56 (52 - 61)	28 (45 - 73)
Nazofarinks	12 (1,7)	57,92 (\pm 8,97)	59 (53 - 63,5)	30 (42 - 72)
Tiroid	10 (1,4)	52,10 (\pm 10,73)	50 (43 - 64)	31 (37 - 68)
Mide/Karaciğer/Safra Yolları	8 (1,1)	57,25 (\pm 10,77)	60 (55 - 64,5)	33 (33 - 66)
Sarkomlar	8 (1,1)	47,50 (\pm 14,24)	46,5 (35 - 59,5)	40 (29 - 69)
Mesane	6 (0,8)	63,83 (\pm 6,62)	64,5 (59 - 70)	15 (55 - 70)
Serviks/Endometriyum	6 (0,8)	56,33 (\pm 3,72)	57 (52 - 59)	9 (52 - 61)
Prostat	5 (0,7)	70,00 (\pm 13,40)	65 (60 - 77)	32 (58 - 90)
	Kadın	Erkek		
Cinsiyet (sadır yüzdesi) (sütun yüzdesi)	391 (34,6) (100)	739 (65,4) (100)		
Akciğer	61 (14,2) (29,3)	370 (85,8) (79,6)		
Meme	125 (94,0) (49,0)	8 (6,0) (1,7)		
Rektum/Kolon	16 (42,1) (6,3)	22 (57,9) (4,7)		
Renal	11 (35,5) (4,3)	20 (64,5) (4,3)		
Malign Melanom	6 (35,3) (2,4)	11 (64,7) (2,4)		
Over	15 (100) (5,9)	0 (0) (0)		
Nazofarinks	3 (25,0) (1,2)	9 (75,0) (1,9)		
Tiroid	7 (70,0) (2,7)	3 (30,0) (0,6)		
Mide/Karaciğer/Safra Yolları	4 (50,0) (1,6)	4 (50,0) (0,9)		
Sarkomlar	1 (12,5) (0,4)	7 (87,5) (1,5)		
Mesane	0 (0) (0)	6 (100) (1,3)		
Serviks/Endometriyum	6 (100) (2,4)	0 (0) (0)		
Prostat	0 (0) (0)	5 (100) (1,1)		

SS: Standart Sapma, %25-75: 25 ve 75. Persentiller.

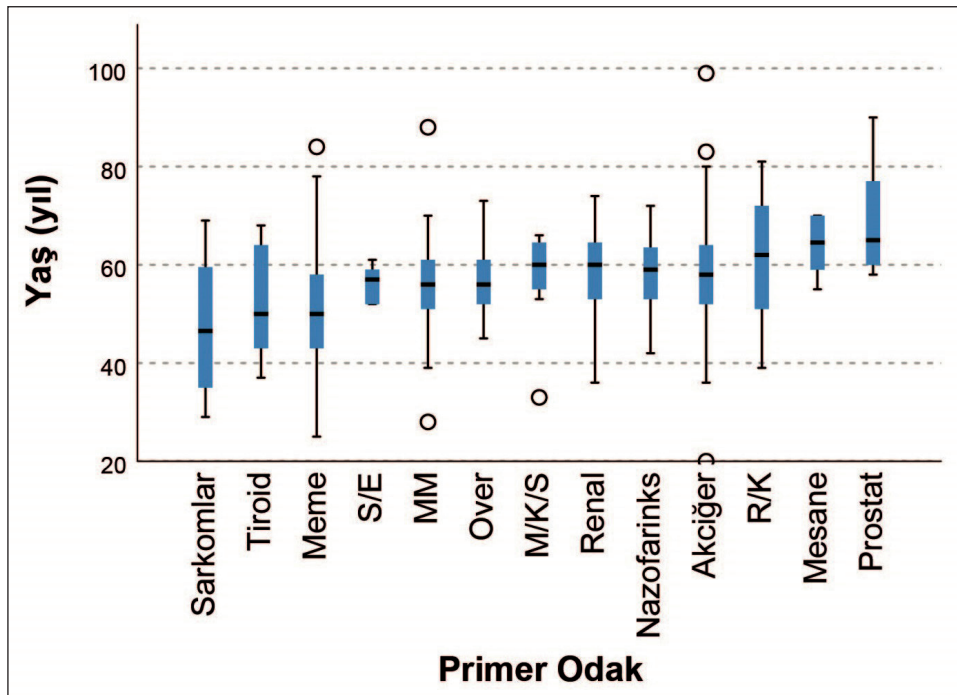
beyin metastazlarının tedavisinde de genel sağkalım ve bilişsel fonksiyonlar açısından radyocerrahinin avantaj sağladığı gösterilmiştir (9). Büyük metastazların cerrahi sonrası kavite ışınlamalarında gerekirse fraksiyone tedaviler kullanılarak başarı sağlandığı bildirilmiştir (24). İntrakranial metastatik hastalık için radyocerrahi tedavisi Karnofski Performans skoru ≥ 70 olan (ECOG skoru 0 veya 1), intrakranial hastalık dışında sağkalım beklentisi 6 ay üzerinde olan ve ek sistemik tedavi imkânları bulunan hastalar için önerilmektedir (7).

Çoklu metastazlarda radyocerrahi kullanımında sağkalımı belirleyen faktörün metastaz sayısından toplam tümör hacmi olduğu öne sürülmüştür (3,5). Tek fraksiyon için komplikasyonların önlenmesinde önemli olan faktörün 10 veya 12 Gy doza maruz kalan toplam normal beyin hacminin önemli olduğu ve belirtilmiş, beyin metastazı hastaları için beyin sapı, optik trakt gibi hassas yapılar için literatürde rapor edilenden hafifçe daha yüksek tolerans dozları kullanılabileceği bildirilmektedir. Bu dozların üzerine çıkılmasını gerektiren durumlarda basamaklandırma (sayı/hacim bölmek) veya fraksiyonasyon (doz bölmek) ile önerilen doz toleranslarının altında kalmaya çalışılabilir (11). 12 Gy hacminin 10 cc üzerinde olduğu durumlarda artmış radyonekroz ve ilişkili periferik ödem riski bildirilmiştir (15). Metastazlar için hacim bölme yaklaşımı genellikle uygulanmamaktadır. Bilgisayar modellemeleri ile çalışılan teorik bir çalışmada ancak 10 gün boyunca her gün 10-12 metastaz ışınlandığında (100-120 lezyon) normal beyin dokusunun tüm beyin radyoterapi ile benzer radyasyona maruz kalabileceği sonucuna ulaşılmıştır (4). Leptomeningeal hastalık durumu genel olarak tüm beyin radyoterapi endikasyonu olarak görülse de fokal leptomeningeal hastalık durumlarında başarılı radyocerrahi uygulamaları bildiren çalışmalar mevcuttur (26). Büyük beyin sapı metastazları için ise fraksiyone radyocerrahi uygulanabilir bir seçenek olarak sunulmaktadır (6,13).

Sunulan çalışmada 6 yaştan 99 yaşa kadar geniş bir yelpazede beyin metastazları için radyocerrahi kullanıldığı gösterilmiştir. Ortancalar bu hastaların önemli bir bölümünün hayatlarının 6. dekadında radyocerrahi tedavi aldıklarını göstermektedir. Meme kanseri için 5. dekadın sonu, 6. dekadın başlarını kapsayacak şekilde daha genç bir yaş dağılımından bahsetmek mümkündür. Prostat ve mesane tümörleri ise daha geç, yaklaşık 7. dekat civarlarında görülmektedir. Akciğer kanseri tüm popülasyonda ve erkeklerde en sık görülen primer odak olmuştur. Kadınlarda ise meme kanseri en önde gelen nedendir.

Metastazlar için radyocerrahiye inceleyen güncel bir çalışma kohortunun yaş ortancasını sunulan çalışmaya benzer şekilde, 59 olarak bildirmiştir. Bu çalışmada tartışılmayan nedenlerle kadın:erkek oranının 1,30:1 olduğu ve bununla uyumlu şekilde meme kanseri oranını akciğer kanserinin üzerinde bildirdiği görülmüştür (2). Özellikle beyin metastazı olan tüm hasta popülasyonunun demografik özelliklerini belirlemeye yönelik yürütülmüş bir çalışma, kadın: erkek oranını 1:1,12 olarak bildirmekte ve en sık primerin akciğer olduğunu belirtmektedir (18). Beyin metastazı olsun olmasın kanser insidanslarını inceleyen güncel uluslararası çalışmalarda bu incelenen kanser insidanslarının genellikle 8. dekata pik yaptığını bildirmektedir (19).

Akciğer kanserinde beyin metastazlarını inceleyen güncel bir çalışma, beyin metastazı olmayan evre 4 grup için yaş ortalamasını 69, beyin metastazı olanlar için ise 61,5 olarak bildirmiştir (1). Beyin metastazı olan grup için ortalamaları sunulan çalışmaya yakın izlenmiştir ancak bu çalışmada kadın:erkek oranı 1,14:1 olarak verilmiştir. Bir başka çalışma 2002-2019 yılları arası geniş bir dönemi incelemiş ve akciğer kanseri cinsiyet oranının 5. dekada kadar eşit olduğu, 6. dekat ve sonrasında giderek erkekler lehine bozulduğunu göstermektedir (23).



Şekil 1: Primere göre yaş dağılımlarının medyan yaşa göre sıralanmış şekilde Tukey stili gösterimleri. **S/E:** Serviks/ Endometriyum, **MM:** Malign Melanom, **M/K/S:** Mide/Karaciğer/ Safra Yolları, **R/K:** Rektum/Kolon.

Meme kanseri için ise, beyin metastazı için radyocerrahi uygulanan 65 yaş üstü ve altı hastaları kıyaslayan bir çalışma, medyan yaşı 55 olarak bildirmekle beraber hastalarının çoğunu (3,66:1) 65 yaş altı grup oluşturmaktadır. Bu çalışmada Karnofski skoru ve sistemik hastalık durumu gibi diğer klinik verilere göre düzeltme uygulandığında yaşın genel sağkalım için bir belirleyici olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (25). Bu çalışmanın sonuçları sunulan çalışmaya kıyasla hafifçe daha yüksek ortanca yaş verisi sunmaktadır.

Küresel kanser insidansı ve mortalitesinin 1991 yılı sonrasında bir düşüş eğiliminde olduğu bildirilmiştir (19). Meme kanseri insidansı 2020 yılından beri akciğer kanseri insidansını geçmiş olsa da, mortalite nedeni olarak akciğer kanseri birinci sıradaki yerini korumaktadır (22). Bu değişimler önümüzdeki yıllarda beyin metastazı hastalarının primer sıklığı ve demografik yapısının değişeceğini düşündürmektedir.

Birçok çalışma kendi algoritmasını sunmakla birlikte performans skoru, sağkalım beklentisi ve leptomeningeal hastalık dışında fikir birliğine varılmış kriterler bulunmamaktadır. Hastanın yaşı performans durumundan bağımsız olarak herhangi bir çalışmada kriter olarak izlenmemiştir. Klinik tecrübemiz ve tartışılan literatür ışığında oluşturulan bir tedavi algoritması fikir verici olması açısından Şekil 2’de sunulmuştur.

SONUÇ

Beyin metastazları için radyocerrahi güvenli ve etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir. Hayat kalitesini koruyucu ve hatta artırıcı olduğu gösterilmiştir. Meme kanseri hastaları diğer primerlere göre daha genç olma eğilimindedir. Literatür ile karşılaştırıldığında, radyocerrahi uygulanan hasta popülasyonunun ileri yaş ile sınırlı olmadığı, beyin metastazı tanısı ile incelenen diğer hasta grupları ile benzerlik gösterdiği görülmektedir.

YAZAR KATKILARI

Çalışmanın fikri veya tasarımı: BK

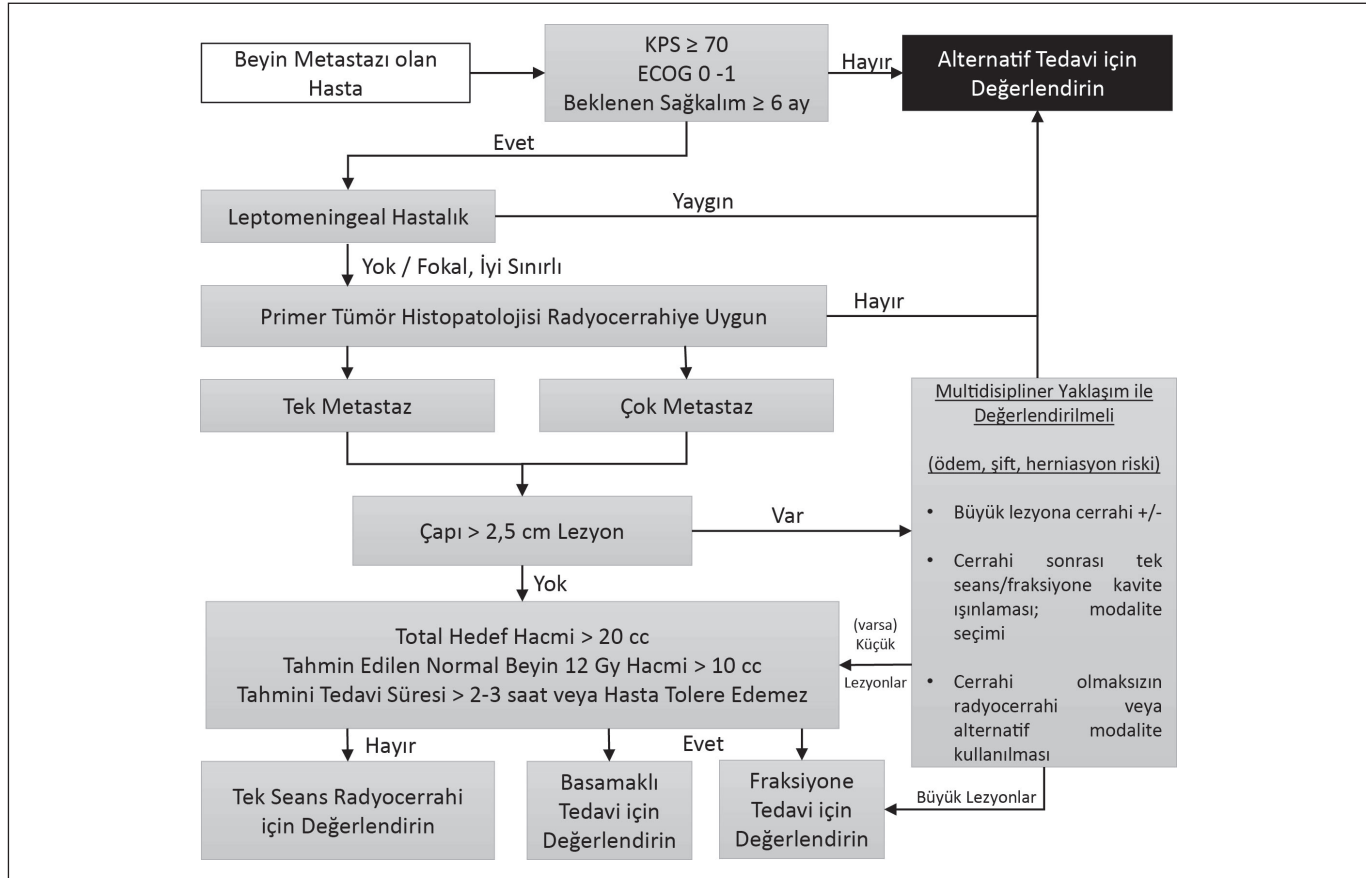
Veri toplama: OYT, ÖD

Veri analizi ve yorumlama: AS, MÇŞ

Makale taslağının hazırlanması: AS, MÇŞ, GE

Makalenin kritik revizyonu: AS, MÇŞ, GE, OYT, ÖD, BK

Tüm yazarlar (AS, MÇŞ, GE, OYT, ÖD, BK) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son hâlini onaylamıştır.



Şekil 2: Klinik tecrübemiz ve tartışılan literatür ile önerilen tedavi karar şeması. KPS: Karnofski Performans Skoru, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru.

■ KAYNAKLAR

1. Averbuch I, Tschernichovsky R, Yust-Katz S, Rotem O, Limon D, Kurman N, Icht O, Reinhorn D, Moskovitz M, Hanovich E, Benouaich-Amiel A, Siegal T, Zer A, Gal O: Converging survival trends in non-small cell lung cancer patients with and without brain metastasis receiving state-of-the-art treatment. *J Neurooncol* 166:461-469, 2024, <https://doi.org/10.1007/s11060-024-04562-0>
2. Bankole NDA, Melhaoui A, Arkha Y, Afaf S, Bouyakhlef K, Boutarbouch M, Jiddane M, El Khamlichi A: Outcome of brain metastases treated with gamma knife stereotactic radiosurgery: A retrospective cohort study of 205 cases. *World Neurosurgery* 176:e462-e475, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2023.05.083>
3. Baschnagel AM, Meyer KD, Chen PY, Krauss DJ, Olson RE, Pieper DR, Maitz AH, Ye H, Grills IS: Tumor volume as a predictor of survival and local control in patients with brain metastases treated with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg* 119:1139-1144, 2013, <https://doi.org/10.3171/2013.7.JNS13431>
4. Becker SJ, Lipson EJ, Jozsef G, Molitoris JK, Silverman JS, Presser J, Kondziolka D: How many brain metastases can be treated with stereotactic radiosurgery before the radiation dose delivered to normal brain tissue rivals that associated with standard whole brain radiotherapy? *J Appl Clin Med Phys* 24:e13856, 2023, <https://doi.org/10.1002/acm2.13856>
5. Bhatnagar AK, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC: Recursive partitioning analysis of prognostic factors for patients with four or more intracranial metastases treated with radiosurgery. *Technol Cancer Res Treat* 6:153-160, 2007, <https://doi.org/10.1177/153303460700600301>
6. Chen WC, Baal UH, Baal JD, Pai JS, Boreta L, Braunstein SE, Raleigh DR: Efficacy and safety of stereotactic radiosurgery for brainstem metastases: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology* 7:1033-1040, 2021, <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1262>
7. Clinical Commissioning Policy: Stereotactic Radiosurgery/Radiotherapy for Cerebral Metastases. NHS England, Available from: <https://www.england.nhs.uk/publication/clinical-commissioning-policy-stereotactic-radiosurgery-radiotherapy-for-cerebral-metastases/>
8. Coffey RJ, Flickinger JC, Bissonette DJ, Lunsford LD: Radiosurgery for solitary brain metastases using the cobalt-60 gamma unit: Methods and results in 24 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 20:1287-1295, 1991, [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90240-5](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90240-5)
9. El Shafie RA, Celik A, Weber D, Schmitt D, Lang K, König L, Bernhardt D, Höne S, Forster T, von Nettelbladt B, Adeberg S, Debus J, Rieken S: A matched-pair analysis comparing stereotactic radiosurgery with whole-brain radiotherapy for patients with multiple brain metastases. *J Neurooncol* 147:607-618, 2020, <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03447-2>
10. Kann BH, Park HS, Johnson SB, Chiang VL, Yu JB: Radiosurgery for brain metastases: Changing practice patterns and disparities in the United States. *J Natl Compr Canc Netw* 15:1494-1502, 2017, <https://doi.org/10.6004/jccn.2017.7003>
11. Ladbury C, Pennock M, Yilmaz T, Ankrah N-K, Andraos T, Gogineni E, Kim GG-Y, Gibbs I, Shih HA, Hattangadi-Gluth J, Chao ST, Pannullo SC, Slotman B, Redmond KJ, Lo SS, Schulder M: Stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases: A case-based radiosurgery society practice guideline. *Adv Radiat Oncol* 9:101402, 2024, <https://doi.org/10.1016/j.adro.2023.101402>
12. Lunsford LD, Flickinger J, Coffey RJ: Stereotactic gamma knife radiosurgery: Initial North American experience in 207 patients. *Arch Neurol* 47:169-175, 1990, <https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530020071018>
13. Masucci GL: Hypofractionated radiation therapy for large brain metastases. *Front Oncol* 8:379, 2018, <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00379>
14. Miller JA, Kotecha R, Barnett GH, Suh JH, Angelov L, Murphy ES, Vogelbaum MA, Mohammadi A, Chao ST: Quality of life following stereotactic radiosurgery for single and multiple brain metastases. *Neurosurgery* 81:147-155, 2017, <https://doi.org/10.1093/neuros/nyw166>
15. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, Romano A, Enrici RM: Stereotactic radiosurgery for brain metastases: Analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol* 6:48, 2011, <https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-48>
16. Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, Logan T, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma. *Cancer* 83:344-353, 1998, [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19980715\)83:2<344::AID-CNCR19>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19980715)83:2<344::AID-CNCR19>3.0.CO;2-T)
17. Robin TP, Rusthoven CG: Radiosurgery for small-cell lung cancer brain metastases: A review. *J Thorac Dis* 12:6234-6239, 2020, <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.90>
18. Saha A, Ghosh SK, Roy C, Choudhury KB, Chakrabarty B, Sarkar R: Demographic and clinical profile of patients with brain metastases: A retrospective study. *Asian J Neurosurg* 8:157-161, 2013, <https://doi.org/10.4103/1793-5482.121688>
19. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A: Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 73:17-48, 2023, <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
20. Sturm V, Kober B, Hover KH, Schlegel W, Boesecke R, Pastyr O, Hartmann GH, Schabbert S, K zum W, Kunze S, Lorenz WJ: Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:279-282, 1987, [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(87\)90140-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(87)90140-4)
21. Suh JH, Kotecha R, Chao ST, Ahluwalia MS, Sahgal A, Chang EL: Current approaches to the management of brain metastases. *Nat Rev Clin Oncol* 17:279-299, 2020, <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0320-3>
22. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 71:209-249, 2021, <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

23. Tosakoon S, Lawrence WR, Shiels MS, Jackson SS: Sex differences in cancer incidence rates by race and ethnicity: Results from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry (2000-2019). *Cancers* 16:989, 2024, <https://doi.org/10.3390/cancers16050989>
24. Traylor JI, Habib A, Patel R, Muir M, Gadot R, Briere T, Yeboa DN, Li J, Rao G: Fractionated stereotactic radiotherapy for local control of resected brain metastases. *J Neurooncol* 144: 343-350, 2019, <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03233-9>
25. Upadhyay R, Klamer BG, Perlow HK, White JR, Bazan JG, Jhavar SR, Blakaj DM, Grecula JC, Arnett A, Mestres-Villanueva MA, Healy EH, Thomas EM, Chakravarti A, Raval RR, Lustberg M, Williams NO, Palmer JD, Beyer SJ: Stereotactic radiosurgery for women older than 65 with breast cancer brain metastases. *Cancers (Basel)* 16:137, 2023, <https://doi.org/10.3390/cancers16010137>
26. Wolf A, Donahue B, Silverman JS, Chachoua A, Lee JK, Kondziolka D: Stereotactic radiosurgery for focal leptomeningeal disease in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 134:139-143, 2017, <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2497-6>