

Survival of Patients with Metastatic Brain Tumors in Sabzevar, 2016-2021

Pejman Porouhan¹, Reza Yousefabadi², Alaleh Abbaspour³, PeyroShabany⁴, Danial Fazilat-Panah⁵, Ahmad Foroughi⁶, Seyed Alireza Javadinia^{7*}

1. Assistant Professor, Department of Radiation Oncology, Vasee Hospital, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran
2. General Practitioner, Student Research Committee, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran
3. General Practitioner, Student Research Committee, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran
4. Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran
5. Assistant Professor, Cancer Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
6. Student Research Committee, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
7. Assistant Professor, Non-Communicable Diseases Research Center, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

Received: 23/4/2023

Accepted: 6/5/2023

Abstract

Background: To investigate the survival of patients with brain metastases (BM) in Sabzevar.

Materials and Methods: In this retrospective cross-sectional study at two oncologic centers in Sabzevar, patients with BM either at the presentation or at during the follow-up were enrolled. Patients' documents were reviewed in terms of clinical and pathological features of the primary tumor, first-line treatments and treatments at the time of BM diagnosis and finally overall survival (OS) and BM-related survival rates. The data was entered into SPSS version 26 software and analyzed at a significance level of $P < 0.05$.

Results: Eighty-four patients were enrolled (58.33% female, median age 57 [25-83]). Most frequent primary cancers were lung (non-small cell, 38.1%) and breast (34.52%). BM at the diagnosis of primary tumor was presented in 29 patients (34.5%). 61.9% had ≥ 5 BM, 97.6% were symptomatic, 80% had extracranial metastases (ECM). Headache (22.6%) and focal neurologic deficit (21.4%) were the most frequent reported symptoms. Primary BM treatments were: Surgery 6.1%; SRT 0%; whole brain radiotherapy (WBRT) 87.8%, systemic treatments 6.1%; best supportive care (BSC) 0%. Median OS after BM diagnosis for all was 5 months (surgery: 11, systemic: 3, WBRT: 5). In patients treated with WBRT, 64.8% had ≥ 5 BM, 83.3% ECM, 16.9% were ≥ 70 years.

Conclusion: Survival of patients with BM is extremely poor. WBRT is the main treatment option. Patients who can tolerate the surgery may survive more.

***Corresponding Author:** Seyed Alireza Javadinia

Address: Iran, Sabzevar, Sabzevar University of Medical Sciences, Non-Communicable Diseases Research Center

Tel: +9155728157

E-mail: Javadiniaa941@mums.ac.ir

Keywords: Brain metastasis, Survival rates, Whole brain radiotherapy

How to cite this article: Porouhan P, Yousefabadi R, Abbaspour A, PeyroShabany B, Fazilat-Panah D, Foroughi A, Javadinia SA., Survival of Patients with Metastatic Brain Tumors in Sabzevar, 2016-2021, Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, 2023; 30(4):442-452.

Introduction

Patients with brain metastases are heterogeneous in terms of symptom burden and life expectancy. Regarding the outcome of brain metastasis, a SEER-Medicare study on 9882 elderly patients with brain metastases showed that regardless of the primary organ causing the metastasis, their average overall survival time is less than 4 months. In a separate SEER study on adult patients with brain metastases at the time of initial diagnosis, the results showed that regardless of age at diagnosis and initial site of involvement, the median survival of patients was ≤ 12 months. The primary origin of malignancy and its biology, the patient's performance level and the presence of clinical symptoms at the time of diagnosis, the number of brain lesions and the presence of active metastases outside the brain are the most important factors affecting the prognosis of patients with brain metastases. Due to the low penetration of most systemic treatments into the microenvironment of brain metastases, the traditional treatment of brain metastases mainly includes local oriented brain treatments. These treatments include stereotactic radiation therapy or whole brain radiation therapy and, in some exceptional cases, removal of metastatic lesions using neurosurgery. Although, there is a trend in recent years for a certain subgroup of patients with brain metastasis, i.e. asymptomatic patients with non-small cell lung cancer, to be treated using systemic treatment. However, in interpreting the results of these studies and applying them in clinical routine, patient acceptance rate, access to MRI, and access to drugs should be considered. Choosing the optimal treatment for the individual patient remains challenging. Radiotherapy, specifically whole brain radiotherapy, is considered the standard of care in more cases. However, recent data shows the benefits of more local treatments in term of neurocognitive outcome with equal survival. On the other hand, randomized clinical trials typically include selected patients with favourable prognostic factors. Therefore, there is a need for real world data on treatment patterns and survival. In this study, we investigated what type of

anticancer treatments patients were offered at the time of primary brain metastases diagnosis and the survival of brain metastases.

Methodology

In this population-based retrospective observational study at two oncologic centers in Sabzevar, patients with brain metastases either at the presentation or at during the follow-up were enrolled. Patients' documents were reviewed in terms of clinical and pathological features of the primary tumor, first-line treatments and treatments at the time of brain metastases diagnosis and finally overall survival (OS) and brain metastases-related survival rates. Overall survival was defined as the time interval between the diagnosis of the primary disease and death/last visit, and survival due to brain metastasis was considered as the time interval between the diagnosis of brain metastasis and death/last visit. The data was entered into SPSS version 26 software and analyzed at a significance level of $P < 0.05$ using the Log Rank test and providing Kaplan Meir curves.

Results

Eighty-four patients were enrolled (58.33% female, median age 57 [25-83]). The most frequent primary cancers were lung (non-small cell, 38.1%) and breast (34.52%). BM at the diagnosis of primary tumor was presented in 29 patients (34.5%). More than five metastatic lesions were reported in 61.9% of patients. Moreover, most of patients had a symptomatic disease (97.6%). Extracranial metastases (ECM) were presented in 80%. Headache (22.6%) and focal neurologic deficit (21.4%) were the most frequent reported symptoms. Primary brain metastases treatments were: Surgery 6.1%; stereotactic radiosurgery 0%; whole brain radiotherapy (WBRT) 87.8%, systemic treatments 6.1%; best supportive care (BSC) 0%. Median OS after BM diagnosis for all was 5 months (surgery: 11, systemic: 3, WBRT: 5). In patients treated with WBRT, 64.8% had ≥ 5 brain metastases, 83.3% ECM, 16.9% were ≥ 70 years.

Discussion

Overall, the results of the study showed that the most common primary cancers with brain involvement include lung carcinoma (non-small cell) and breast ductal carcinoma. Most brain metastases are reported during the follow-up of the disease, and not at the time of diagnosis, which were mostly clinically symptomatic and presented diffusely (more than 5 lesions were presented in the brain parenchyma). In more than four fifths of patients, in addition to brain metastasis, other extracranial metastases were reported. The most common symptoms were headache and focal neurological deficit. The most effective treatment approach used in the management of brain metastases was whole brain radiotherapy. Median OS after BM diagnosis in the entire population was 5 months (surgical: 11 months, systemic: 3 months, WBRT: 5 months). In the study of Zakrzewski et al. regarding the incidence of brain metastasis in melanoma patients, which was conducted in the United States, brain metastasis was reported in 10% of the 900 patients. These patients did not differ from patients without brain metastasis in terms of age and gender, patients with brain metastasis had been suffering from more advanced stages, significantly. Survival analysis revealed that patients with brain metastases who were older than 65 years had extracranial metastases and had a higher number of metastases. In the study of Stemler et al., they investigated the characteristics of brain metastases in patients with HER2 positive breast cancer treated with trastuzumab. From the total of 136 patients, 30.9% of patients were diagnosed with brain metastasis. The frequency of these metastases was significantly higher in patients with negative hormone receptor. There was no significant relationship between the incidence of brain metastasis with the degree of

tumor malignancy and the age of the patients. In the study of Witzel et al., the data of 1712 breast cancer patients with brain metastasis were evaluated. The average age of patients at the time of breast cancer diagnosis was 57 years. About 47.8% of patients had HER2-positive tumors and 21.4% had triple-negative tumors. HER2-positive tumors had a higher frequency in posterior brain metastases (53.8% with $P > 0.0001$). The median survival after brain metastasis was 7.4 months (CI: 6.7-8.0). One-year survival was 37.7%. The highest median survival was reported in HER2 positive patients, which significantly increased to 17 months in case of receiving trastuzumab.

Conclusion

Survival of patients with brain metastases is extremely poor. WBRT is the main treatment option. Patients who can tolerate the surgery may survive more. However, type of treatment should be selected based on the performance status of patient, goal of treatment and the patient expectations.

Acknowledgment

The authors would like to express their sincere gratitude to officials of the archive unit at Radiotherapy and Chemotherapy Department of Vasei Hospital. Authors sincerely thank from Vasei Clinical Research Development Unit in Sabzevar University of Medical Sciences, for provide advice and guidance in conducting this research.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

بررسی بقای بیماران مبتلا به متاستاز مغزی در سبزواری در مقطع زمانی ۹۹-۱۳۹۵

پژمان پروهان^۱، رضا یوسف آبادی^۲، آلاله عباسپور^۳، بابک پیروشعبانی^۴، دانیال فضیلت پناه^۵، احمد فروغی^۶، سید علیرضا جوادینیا^{۷*}

۱. استادیار، گروه رادیوانکولوژی، بیمارستان واسعی، دانشگاه علوم پزشکی سبزواری، سبزواری، ایران
۲. ایران پزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی سبزواری، سبزواری، ایران
۳. پزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی سبزواری، سبزواری، ایران
۴. استادیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی سبزواری، سبزواری، ایران
۵. استادیار، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۶. دستیار تخصصی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۷. استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی سبزواری، سبزواری، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۲/۱۶

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۲/۳

چکیده

زمینه و هدف: در این مطالعه، اطلاعات بقای بیماران مبتلا به متاستازهای مغزی (BM) در سبزواری بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی گذشته‌نگر در سبزواری، بیماران مبتلا به BM بررسی شدند. بیماران از نظر ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک تومور اولیه، درمان و در نهایت میزان بقای کلی (OS) و بقای بعد از تشخیص متاستاز مغزی بررسی شد. داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ شد و در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: هشتادوچهار بیمار (۵۸/۳۳ درصد زن، میانگین سنی ۵۷ [۲۵-۸۳]) وارد مطالعه شدند. شایع‌ترین سرطان‌های اولیه ریه (غیر سلول‌های کوچک، ۳۸/۱ درصد) و پستان (۳۴/۵۲ درصد) بود. وجود BM در هنگام تشخیص تومور اولیه در ۲۹ بیمار (۳۴/۵) گزارش شد. ۶۱/۹ دارای $BM \geq 5$ ، ۹۷/۶ درصد علامت دار، ۸۰ درصد متاستاز خارج جمجمه (ECM) داشتند. سردرد (۲۲/۶ درصد) و نقص نورولوژیک کانونی (۲۱/۴ درصد) شایع‌ترین علائم گزارش‌شده بودند. درمان‌های اولیه BM عبارت بودند از: جراحی ۶/۱ درصد، رادیوتراپی تمام مغز (WBRT) ۸۷/۸ درصد، درمان‌های سیستمیک ۶/۱ درصد میانگین OS پس از تشخیص BM در کل جامعه ۵ ماه بود (جراحی: ۱۱، سیستمیک: ۳، WBRT: ۵). در بیماران تحت درمان با WBRT، تعداد متاستاز بیشتر از ۵ عدد در ۶۴/۸ درصد بیماران، وجود متاستاز خارج مغزی در ۸۳/۳ درصد بیماران و سن بیشتر از ۷۰ سال در ۱۶/۹ درصد بیماران گزارش شد.

نتیجه‌گیری: بقای بیماران مبتلا به BM بسیار ضعیف است. WBRT گزینه اصلی درمانی در بیماران می‌باشد. بیمارانی که می‌توانند جراحی را تحمل کنند ممکن است بیشتر زنده بمانند.

* نویسنده مسئول: سید

علیرضا جوادینیا

نشانی: ایران، خراسان رضوی، سبزواری، بلوار توحید شهر، واحد توسعه تحقیقات بالینی، کمیته توسعه تحقیقات بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی سبزواری
تلفن: ۰۹۶۱۷۷۴۷۴۳۱

رایانامه:

Javadinia.alireza@gmail.com

شناسه ORCID:

0000-0003-2467-837X

شناسه ORCID نویسنده اول:

0000-0001-6296-3214

کلیدواژه‌ها:

متاستاز مغزی، میزان بقا، رادیوتراپی تمام مغز

مقدمه

(۱۶-۱۸). هرچند که در تفسیر نتایج این مطالعات و کاربردی کردن آن‌ها در فعالیت روتین بالینی، باید میزان پذیرش بیمار، دسترسی به MRI و همچنین دسترسی به داروها مد نظر قرار گیرد.

علی‌رغم پیشرفت‌های انجام‌شده در حوزه درمانی‌های آنکولوژی، بیماران مبتلا به متاستازهای مغزی همچنان دارای پیش‌آگهی ضعیف، بقا کلی کم و کیفیت زندگی پایین هستند. این در حالی است که بروز این رخداد اونکولوژیک قبل‌ملاحظه است و براساس اطلاعات فعلی بروز آن، در حال افزایش می‌باشد. علاوه بر این، بیماران مبتلا به متاستاز مغزی اغلب وضعیت عملکرد ضعیفی دارند و از آنجایی که بیماران دارای متاستاز مغزی درمان‌نشده به‌طور سنتی از آزمایش‌های بالینی کنار گذاشته می‌شوند، نتایج برای این گروه از بیماران تا حد زیادی ناشناخته است. این مطالعه با هدف ارزیابی مشخصات کلینیکی پاتولوژیک، درمانی و آنالیز بقا در بیماران مبتلا به متاستاز مغزی مراجعه‌کننده به بخش شیمی‌درمانی و رادیوتراپی بیمارستان واسعی شهر سبزوار طی سال ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۹ انجام پذیرفت.

۲. مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی، پرونده بیماران مبتلا به متاستاز مغزی که از ابتدای سال ۱۳۹۵ تا شهریور سال ۱۳۹۹ به بخش شیمی‌درمانی و رادیوتراپی بیمارستان واسعی شهر سبزوار برای درمان مراجعه کرده‌اند، بررسی شدند. معیار ورود به مطالعه، وجود متاستاز مغزی براساس تصویربرداری در حضور سرطان فعال یا وجود نمونه‌گیری مطرح‌کننده متاستاز مغزی بود. معیار خروج، تکمیل نبودن پرونده همراه با نبود امکان برقراری تماس با بیمار برای تکمیل آن بود. با توجه به اینکه بقای بیماران مبتلا به متاستاز مغزی (بدون در نظر گرفتن منشأ اولیه) کمتر از ۴ ماه است، بیماران در صورت بقا، به مدت حداقل شش ماه پیگیری شدند (از تاریخ آخرین بیمار مراجعه‌کننده).

پیش از شروع مطالعه، پروتکل در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی سبزوار به تأیید رسید (IR.MEDSAB.REC.1399.133). به‌منظور رعایت مسائل اخلاقی در پرونده‌ها و محرمانه بودن پرونده و رازداری بیماران، بررسی پرونده‌ها صرفاً توسط اعضای تیم پژوهشی به‌صورت محدود انجام شد و صرفاً بخش‌هایی از پرونده که مرتبط با اهداف پژوهش حاضر است ارزیابی گردید. پرونده بیماران از نظر مشخصات کلینیکی و پاتولوژیک تومور، درمان‌های تجویزی شامل

متاستاز مغزی به مفهوم گسترش سلول‌های بدخیم از ارگان اولیه به پارانشیم مغز می‌باشد. به‌طور کلی، مطالعات مبتنی بر جمعیت در چهار دهه گذشته میزان بروز متاستازهای مغزی را تقریباً ۱۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش کرده‌اند (۱-۵). این در حالی است که با استفاده از اطلاعات حاصل از اتوپسی و داده‌های بالینی در کل موارد سرطان تشخیص داده‌شده در ایالات متحده مشخص شد که سالانه بیش از ۱۰۰۰۰۰ بیمار به متاستاز مغزی مبتلا می‌شوند (۶). با گسترش دسترسی به تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) و همچنین بهبود درمان سیستمیک برای کنترل بدخیمی، بروز متاستازهای مغزی در طول زمان افزایش یافته است (۷، ۸). عمده بیماران مبتلا به متاستاز مغزی علامت‌دار هستند و با علائمی همچون سردرد، تشنج، ضعف در اندام‌ها، از دست دادن تعادل، از دست دادن حافظه و اختلال گفتار/مشکلات در صحبت کردن تظاهر می‌یابند که نشانه‌هایی از اختلالات فوکال نورولوژیک یا افزایش فشار داخل جمجمه هستند (۹). این علائم و نشانه‌ها با اختلال عملکرد ضعیف بیمار و کاهش کیفیت زندگی فرد مبتلا و اطرافیان همراه است (۱۰).

در خصوص پیامد ابتلا به متاستاز مغزی، یک مطالعه SEER-Medicare روی ۹۸۸۲ بیمار مسن مبتلا به متاستازهای مغزی نشان داد که فارغ از ارگان اولیه عامل متاستاز، متوسط زمان بقای کلی آن‌ها کمتر از ۴ ماه است (۱۱). در یک مطالعه SEER جداگانه روی بیماران بزرگسال دارای متاستازهای مغزی در زمان تشخیص اولیه، نتایج نشان داد که فارغ از سن هنگام تشخیص و محل اولیه درگیری، میانگین بقای بیماران ≥ 12 ماه می‌باشد (۱۲). منشأ اولیه بدخیمی و بیولوژی آن، سطح عملکرد بیمار و وجود علائم بالینی در هنگام تشخیص، تعداد ضایعات مغزی و وجود متاستاز خارج از مغز فعال، از مهم‌ترین عوامل مؤثر بر پیش‌آگهی بیماران مبتلا به متاستاز مغزی هستند (۱۳).

با توجه به نفوذ اندک بیشتر درمان‌های سیستمیک به محیط ریز متاستازهای مغزی، به‌صورت سنتی درمان متاستازهای مغزی عمدتاً شامل درمان موضعی مغزی است. این درمان‌ها شامل پرتودرمانی استریوتاکتیک یا پرتودرمانی تمام مغز و در صورت نیاز، برداشتن ضایعات متاستاتیک با استفاده از جراحی مغز و اعصاب هستند (۱۴، ۱۵). البته در سال‌های اخیر پیشرفت‌های انجام‌شده در درمان سیستمیک منجر به تغییر پارادایم برای زیرگروه خاصی از بیماران مبتلا به متاستاز مغزی شده است به‌طوری که این دسته از بیماران مبتلا به متاستاز مغزی در صورت بدون علامت بودن با درمان سیستمیک قرار می‌گیرند

میانگین، انحراف معیار، میلنه و فاصله اطمینان ۹۴ درصد (95%CI)، فراوانی و درصد)، آنالیز بقا با استفاده از آزمون لاگ رنک و ارائه منحنی‌های کاپلان مایر انجام شد.

۳. یافته‌ها

هشتادوچهار بیمار (۵۸/۳۳ درصد زن، میانه سنی ۵۷ [۲۵-۸۳]) وارد مطالعه شدند. جدول ۱ اطلاعات زمینه‌ای بیماران را نشان می‌دهد.

شیمی‌درمانی، جراحی، هورمون‌درمانی و رادیوتراپی و در نهایت اطلاعات بقای کلی و بقای بدون بیماری بررسی شد و داده‌ها با استفاده از چک‌لیست از پیش طراحی شده براساس اهداف طرح، استخراج شد. بقای کلی به مفهوم فاصله زمانی بین تشخیص بیماری اولیه تا فوت/آخرین ویزیت و بقای ناشی از متاستاز مغزی به مفهوم فاصله زمانی بین تشخیص متاستاز مغزی تا فوت/آخرین ویزیت در نظر گرفته شد.

در انتها، داده‌ها به نرم‌افزار SPSS26 وارد و در سطح معناداری $P < 0/05$ آنالیز شدند. برای آنالیز داده‌ها، ضمن ارائه آمار توصیفی

جدول ۱. فراوانی جنسیت و بیماری زمینه‌ای در بیماران مورد بررسی

متغیر	فراوانی	درصد
جنسیت		
مؤنث	۴۹	۵۸/۳
مذکر	۳۵	۴۱/۷
بیماری زمینه‌ای		
دیابت	۵	۶
پرفشاری خون	۱۳	۱۵/۵

شایع‌ترین علائم گزارش شده بودند. درمان‌های اولیه برای درمان متاستاز مغزی عبارت بودند از: رادیوتراپی تمام مغز (WBRT)، ۸۷/۸ درصد، جراحی ۶/۱ درصد و درمان‌های سیستمیک ۶/۱ درصد همچنین در بیماران تحت درمان با WBRT تعداد متاستاز بیشتر مساوی ۵ عدد در ۶۴/۸ درصد بیماران و حضور متاستاز خارج مغز در ۸۳/۳ درصد بیماران گزارش شد. همچنین ۱۶/۹ درصد بیماران سنی بیشتر مساوی ۷۰ سال داشتند (جدول ۲).

شایع‌ترین سرطان‌های اولیه ریه (غیر سلول‌های کوچک، ۳۸/۱ درصد) و پستان (۳۴/۵۲ درصد) بود. جدول ۲ اطلاعات تفصیلی در خصوص منشأ متاستاز مغزی نشان می‌دهد. وجود متاستاز مغزی در هنگام تشخیص تومور اولیه در ۲۹ بیمار (۳۴/۵ درصد) و طی روند پیگیری در ۵۵ بیمار (۶۵/۵ درصد) گزارش شد. ۶۱/۹ درصد دارای $BM \geq 5$ ، ۹۷/۶ درصد علامت‌دار، ۸۰ درصد متاستاز خارج مجامه (ECM) داشتند. سردرد (۲۲/۶ درصد) و نقص نورولوژیک کانونی (۲۱/۴ درصد)

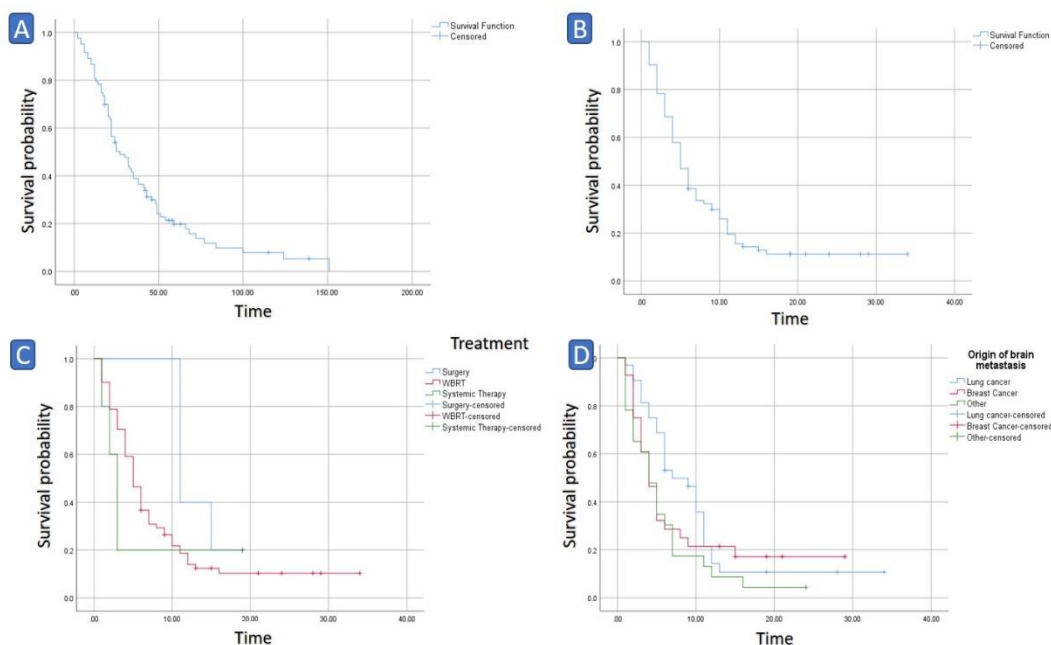
جدول ۲. بررسی فراوانی ارگان اولیه، تعداد متاستاز مغزی و علائم منجر به تشخیص در بیماران مورد مطالعه

متغیر	فراوانی	درصد
ارگان اولیه		
ریه	۳۲	۳۸.۱
پستان	۲۹	۳۴.۵
دستگاه گوارش	۹	۱۰.۷
ژنیکولوژی	۴	۴.۸
ادراری تناسلی	۳	۳.۶
لنفوم	۲	۲.۴
SCC	۲	۲.۴
استئوسارکوم	۱	۱.۲
ملانوما	۱	۱.۲
تعداد متاستاز مغزی		
یک عدد	۲۰	۲۴.۱
دو تا چهار	۱۱	۱۳.۳

۶۲.۷	۵۲	پنج عدد و بیشتر
۳۲.۱	۲۷	علائم سردرد
۲۵	۲۱	علائم فوکال نورولوژیک
۲۳.۸	۲۰	اختلال تعادل
۱۰.۷	۹	تشنج
۱۰.۷	۹	تهوع/استفراغ

تشخیص متاستاز مغزی در کل جامعه ۵ ماه بود (۶/۱ ماه تا ۳/۸ ماه CI ۹۵ درصد). میانه بقای پس از تشخیص متاستاز مغزی در بیماران تحت جراحی برابر ۱۱ ماه، در بیماران تحت WBRT برابر ۵ ماه و در بیماران تحت درمان سیستمیک برابر ۳ ماه بود ($p=0.2$). (نمودار ۱).

با میانه پیگیری ۵ ماه از زمان تشخیص متاستاز مغزی (میانه پیگیری از زمان تشخیص برابر ۲۵ ماه)، ۷۳ مورد فوت (۸۶/۹ درصد) در بیماران مبتلا به متاستاز مغزی تحت بررسی گزارش شد. میانه بقای کل از زمان تشخیص برابر ۲۷ ماه بود (۳۵/۶ ماه تا ۱۸/۳ ماه CI ۹۵ درصد). میانه بقای پس از



نمودار ۱. بقای بیماران مبتلا به متاستاز مغزی. (A) بقای کلی از زمان تشخیص، (B) بقای کلی مرتبط با متاستاز مغزی، (C) بقای کلی مرتبط با متاستاز مغزی بر حسب نوع درمان متاستاز، (D) بقای کلی مرتبط با متاستاز مغزی بر حسب منشأ بیماری اولیه

در مدیریت متاستاز مغزی، رادیوتراپی تمام مغز بود. میانه OS پس از تشخیص BM در کل جامعه ۵ ماه بود (جراحی: ۱۱ ماه، سیستمیک: ۳ ماه، WBRT: ۵ ماه).

مطالعه ما بر روی بیماران مبتلا به متاستاز مغزی انجام گرفت. میانگین سن بیماران $13/34 \pm 56/12$ سال بود که ۴۱/۶۷ درصد (۳۵ نفر) از بیماران مورد بررسی مرد و ۵۸/۳۳ درصد (۴۹ نفر) زن بودند که نشان می‌دهد فراوانی سرطان در بین زن‌ها شایع‌تر از مردان بود. بقای کلی بیماران پیش از رخداد متاستاز مغزی (فاصله زمانی تشخیص تا رخداد متاستاز مغز)

۴. بحث و نتیجه‌گیری

در مجموع نتایج مطالعه نشان داد که شایع‌ترین سرطان‌های اولیه با درگیری مغزی شامل کارسینوم ریه (غیر سلول‌های کوچک) و کارسینوم داکتال پستان هستند. اغلب متاستازهای مغزی در طی پیگیری بیماری، و نه در بدو تشخیص و با علائم بالینی و به صورت منتشر گزارش شده‌اند. در بالغ بر چهارپنجم بیماران، علاوه بر متاستاز مغزی، سایر متاستازهای خارج مجمله گزارش شدند. شایع‌ترین علائم سردرد و نقص نورولوژیک فوکال بودند. شایع‌ترین رویکرد درمانی مورداستفاده

مناسب غربالگری ذکر کرد. همچنین ارتباط آماری معناداری بین بقای کلی بیماران با ارگان درگیر اولیه و هیستولوژی اولیه بیماران وجود داشت که نتایج، با مطالعه فوق هم‌خوانی دارد. مطالعه Yri و همکاران نیز نتایج مشابهی را گزارش کردند؛ جایی که از ۹۱۴ بیمار مورد بررسی، شایع‌ترین سرطان‌های اولیه شامل ریه، ملانوم و پستان بودند. در مطالعه آنها، ۴۶ درصد بیماران مذکر بودند و میانه سن آن‌ها ۶۹ سال بود (۲۲). در مطالعه گائو^۴ و همکاران، اطلاعات ۱۰۳ بیمار مبتلا به متاستاز مغزی ناشی از سرطان ریه از نوع NSCLC که طی سال‌های ۲۰۱۴-۲۰۱۰ تحت درمان با Gamma knife radiosurgery قرار گرفته بودند بررسی شد. میانگین و میانه بقا بیماران به ترتیب ۱۰/۲ و ۸ ماه گزارش گردید. فاکتورهای پیشگویی‌کننده بقا به ترتیب سطح عملکرد (HR 0.916; 95% CI, 0.889-0.944) وجود متاستاز خارج مغز (HR 2.296; 95% CI, 1.407-3.749) و کنترل تومور اولیه (HR 0.444; 95% CI, 0.285-0.693) بودند (۲۳).

در مطالعه رادس^۵ و همکاران، اطلاعات ۲۲ بیمار مبتلا به سرطان معده با متاستاز مغزی بررسی شد. رژیم درمانی در ۹ بیمار رادیوتراپی تمام مغز طی ۱۰ جلسه با فرکشن ۳ گری، ۳ بیمار رادیوتراپی تمام مغز طی ۵ جلسه با فرکشن ۴ گری، ۴ بیمار SRS و ۶ بیمار جراحی و رادیوتراپی تمام مغز بود. در آنالیز یونی واریانت، رادیوتراپی تمام مغز در مقابل SRS یا جراحی و رادیوتراپی تمام مغز ($P=0.003$)، سطح عملکرد بهتر ($P<0.001$)، تومور کاردیا ($P=0.025$) و متاستاز مغزی تک مرکزی ($P=0.023$) با بهبود بقا همراهی داشته است. در آنالیز مولتی واریانت، تنها فاکتور مؤثر بر بقا که معنادار باقی ماند سطح عملکرد بود ($P<0.001$) (OR: ۴.۶) (۲۴). در مطالعه رادس و همکاران، ۳۴ بیمار مبتلا به سرطان مثانه با متاستاز مغزی بعد از رادیوتراپی تمام مغز بررسی شدند. مهم‌ترین فاکتورهای مؤثر بر بقا شامل درگیری مناطق خارج مغزی سطح عملکرد براساس نمره کارنوفسکی بودند (۲۵).

برآورد میزان بقای بیماران سرطانی پس از تشخیص یکی از شاخص‌های مهم درمانی است که نتایج فاکتورهای مؤثر بر بقا در مطالعه حاضر با مطالعه فوق هم‌خوانی دارد. در مطالعه وسنا نیکولوف^۶ که با هدف رویکردهای فعلی برای درمان تومورهای متاستاتیک مغزی انجام شد مشخص گردید که در بیماران مبتلا به متاستازهای متعدد مغزی، تفاوت معنی‌داری در تعداد مرگ‌ومیرها بسته به محل اولیه سرطان وجود داشت

برابر ۲۸ ماه و بقای کلی بیماران پس از رخداد متاستاز مغزی (فاصله زمانی رخداد متاستاز به مغز تا آخرین ویزیت یا مرگ) برابر ۵ ماه و بقای کلی (فاصله زمانی اولین اقدام تشخیصی تا فوت)، ۲۵ ماه بود که نشان می‌دهد متاستاز به مغز باعث کاهش میزان بقا در بیماران می‌شود.

در مطالعه زاگزوسکی^۱ و همکاران درخصوص بررسی بروز متاستاز مغزی در بیماران مبتلا به ملانوما که در آمریکا انجام پذیرفت، از مجموع ۹۰۰ بیمار مورد بررسی، متاستاز مغزی در ۱۰ درصد بیماران گزارش گردید. این بیماران از نظر سن و جنسیت، با بیماران فاقد متاستاز مغزی تفاوتی نداشتند و این در حالی بود که مرحله بیماران در بیماران مبتلا به متاستاز مغزی به‌طور معناداری بالاتر بود. در آنالیز بقا مشخص گردید که بیماران با متاستاز مغزی که سن بالاتر از ۶۵ سال داشتند، به متاستاز خارج کرانیال مبتلا بودند، تعداد بالاتری از متاستاز را داشتند (۱۹). در مطالعه استملر^۲ و همکاران، مشخصات متاستازهای مغزی در بیماران مبتلا به سرطان پستان HER2 مثبت تحت درمان با تراستوزوماب بررسی شدند. از مجموع ۱۳۶ بیمار، ۳۰/۹ درصد بیماران به متاستاز مغزی مبتلا شدند. فراوانی این متاستازها در بیماران با گیرنده هورمونی منفی به‌طور معناداری بالاتر بود. بین بروز متاستاز مغزی با درجه بدخیمی تومور و سن بیماران، ارتباط معناداری وجود نداشت (۲۰). در مطالعه ویتزل^۳ و همکاران، اطلاعات ۱۷۱۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان با متاستاز مغزی ارزیابی شد. میانه سن بیماران در زمان تشخیص سرطان پستان ۵۷ سال بود. در حدود ۴۷/۸ درصد بیماران دارای تومورهای HER2 مثبت و ۲۱/۴ درصد تومورهای Triple-negative بودند. تومورهای HER2 مثبت در متاستازهای حفره خلفی مغزی فراوانی بالاتری داشتند (۵۳/۸ درصد با $P<0.0001$) میانه بقا بعد از ایجاد متاستاز مغزی ۷/۴ ماه بود (CI: 6.7-8.0). بقای یک ساله ۳۷/۷ درصد بود. بیشترین میانه بقا در بیماران HER2 مثبت گزارش گردید که در صورت دریافت تراستوزوماب مقادیر بقا به میزان معناداری به ۱۷ ماه افزایش می‌یافت (۲۱).

در مطالعه ما بیشترین فراوانی متاستاتیک مربوط به سرطان ریه و سرطان پستان بود که میانگین سن بیماران در زمان تشخیص سرطان پستان ۵۰/۳۱ سال بود. ولی میانگین بقا در بیماران دچار سرطان پستان بعد از ایجاد متاستاز مغزی ۶/۴ ماه بود. یکی از مهم‌ترین علل این موضوع را می‌توان تشخیص دیرهنگام بیماران مبتلا به سرطان در ایران به دلیل نبود برنامه

4. Gao
5. Rades
6. Vesna nikolov

1. Zakrzewski
2. Stemmler
3. Witzel

که الکساندر راموس^۳ با هدف الگوریتم مدیریت چندرشته‌ای برای متاستازهای مغزی انجام داده آمده است که بروز متاستازهای مغزی علی‌رغم ظهور بهبود کنترل سیستماتیک و بقای کلی، همچنان یک مسئله مدیریتی را ارائه می‌دهد. در حالی که مدیریت بیماران الیگومتاستاتیک (یعنی ۱-۴ متاستاز مغزی) با جراحی و پرتودرمانی در دوران رادیوسرجری، شناخته شده است، مدیریت بیماران مبتلا به ضایعات متاستاتیک مغزی متعدد می‌تواند چالش‌برانگیز باشد. در این مقاله، جدیدترین پیشرفت‌ها در جراحی، پرتودرمانی و درمان سیستمیک با در نظر گرفتن آخرین درمان‌های پزشکی دقیق در درمان متاستازهای مغزی بررسی شد و در نهایت نتیجه گرفته شد که رادیوتراپی کل مغز^۴ را می‌توان در بیشتر بیماران به عنوان درمان اولیه حذف کرد (۲۹). باید به این موضوع توجه شود که در بیماران مبتلا به بدخیمی با درگیری دوردست در پارانیشیم مغز، جراحی عمدتاً در بیماران با علائم قابل‌ملاحظه ناشی از فشار داخل مغز یا بیماران با متاستاز محدود که سطح عملکرد مناسبی دارند انجام می‌شود. از این رو بقای بهتر، احتمال در زمینه سطح عملکرد بهتر و گسترش کمتر ضایعات مغزی در کنار تأثیرات جراحی بوده است. از این رو با در نظر گرفتن این واقعیت که ماهیت درمان در بیماران مبتلا به متاستاز مغزی تسکینی (palliative) می‌باشد، عمده بیماران مبتلا تحت رادیوتراپی تمام مغز قرار می‌گیرند.

مهم‌ترین محدودیت مطالعه حاضر، حجم نمونه کم و همچنین دسترسی نداشتن به برخی از گزینه‌های درمانی موجود به منظور بررسی اثربخشی آنها بر بقای بیماران بوده‌اند. پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آتی، ضمن بررسی بقای بیماران، تأثیرات درمان‌های انجام‌شده بر التیام علائم بیماران، کیفیت زندگی آن‌ها و سطح عملکرد آنها مد نظر قرار گیرد. همچنین تأثیرات عصبی شناختی درمان‌های تجویزی به‌خصوص رادیوتراپی تمام مغز می‌تواند موضوع جالبی برای بررسی در مطالعات آتی باشد.

در مجموع مطالعه حاضر نشان داد که بقای بیماران مبتلا به BM بسیار ضعیف است. WBRT گزینه اصلی درمانی در اغلب بیماران می‌باشد. بیمارانی که می‌توانند جراحی را تحمل کنند، ممکن است بیشتر زنده بمانند. با این حال، نوع درمان باید بر اساس وضعیت عملکرد بیمار، هدف درمان و انتظارات بیمار انتخاب شود.

($P=0/037$). بیماران مبتلا به سرطان اولیه دستگاه گوارش به‌طور قابل‌توجهی فوت کردند ($P=0/013$). همچنین نشان داده شد که تعداد قابل‌توجهی از بیماران فوت‌شده تحت درمان پرتودرمانی قرار گرفتند ($P<0/001$). متاستازهای متعدد در سرطان ریه اولیه، شایع‌تر است در حالی که متاستازهای منفرد در کارسینوم دستگاه گوارش بیشتر است (۲۶).

در مطالعه پیش‌رو بقای بیماران تحت جراحی بهتر از سایر بیماران بود هرچند که تفاوت معنادار نبود. مطالعه جواهر^۱ با هدف رویکردهای فعلی برای درمان تومورهای متاستاتیک مغزی انجام شد. تعداد ۲۱۳ بیمار در این مطالعه وارد شدند. در مجموع ۶۸/۱ درصد از بیماران را زنان تشکیل می‌دادند. میانگین سنی بیماران $۱۵/۹ \pm ۵۳/۶$ سال بود. بیشتر قریب به اتفاق بیماران دارای سرطان‌های اولیه که به مغز متاستاز می‌دادند به‌صورت سرطان پستان (۴۴/۱ درصد)، سرطان ریه (۲۲/۱ درصد)، سرطان کلیه (۶/۱ درصد) و سرطان کولورکتال (۲/۸ درصد) بودند. انواع دیگر سرطان‌های اولیه که به مغز متاستاز می‌دهند به ۲۴/۹ درصد رسید. تقریباً دوسوم (۶۱/۹ درصد) از نتایج تصویربرداری بیماران چندین ضایعه را نشان داد، در حالی که یک‌سوم باقی‌مانده (۳۸/۱ درصد) دارای یک ضایعه بودند. با توجه به نتیجه بقا، ۷۲/۳ درصد از کل بیماران فوت کرده‌اند. میانه بقای کلی تخمین زده‌شده پس از تشخیص متاستاز مغز، شش ماه بود (۲۷). مطالعه آدم دوغان^۲ با هدف مدیریت جراحی و نتیجه پس از عمل در بیماران مبتلا به متاستازهای مغزی انجام شد. یافته‌ها نشان داد: ۵۰ بیمار (۳۸/۱ درصد) زن و ۸۱ نفر (۶۱/۸ درصد) مرد بودند. میانگین سنی بیماران ۵۴/۹ سال بود. شایع‌ترین دلیل بستری شدن در بیمارستان سردرد (۶۸/۷ درصد) بود. ضایعات در نیمکره مغز در ۱۰۸ (۸۲/۴ درصد) بیمار و حفره خلفی در ۲۳ بیمار (۱۷/۵ درصد) مشاهده شد و ۱۶ نفر (۱۲/۲ درصد) بیماران ضایعات متعددی داشتند. بر اساس بررسی هیستوپاتولوژیک، شایع‌ترین تومور مشاهده‌شده از ریه‌ها (۴۸/۶۳ درصد) منشأ می‌گیرد. میانگین بقای کلی ۵/۳ (محدوده ۱ تا ۳۶) ماه در طول دوره پیگیری بود. در ۱۲ نفر (۹/۱ درصد) عود کرد و مجدداً تحت عمل جراحی قرار گرفتند. نتیجه‌گیری شد که روش‌های درمانی چندگانه در درمان تومورهای متاستاتیک مغزی استفاده می‌شود. مداخله جراحی مؤثر برای از بین بردن ادم اطراف تومور و افزایش فشار داخل جمجمه، میزان بقای بعد از عمل را بهبود می‌بخشد. علاوه بر این، رادیوتراپی کل مغز پس از جراحی، عود را کاهش می‌دهد و بقا را بهبود می‌بخشد (۲۸). در مطالعه‌ای

3. Alexander ramos
4. Whole Brain RT

1. Javahir
2. Adem Doğan

بیمارستان واسعی و همچنین از واحد توسعه تحقیقات بالینی
واسعی در دانشگاه علوم پزشکی سبزوار تشکر می‌کنند.

تعارض منافع

وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

این طرح با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه
علوم پزشکی سبزوار با کد طرح ۹۹۱۷۷ انجام پذیرفت.
نویسندگان از کارشناسان بایگانی بخش رادیوتراپی-کموتراپی

References

- [1]. Counsell CE, Collie DA, Grant R. Incidence of intracranial tumours in the Lothian region of Scotland, 1989-90. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(2):143-50. doi:10.1136/jnnp.61.2.143. [PubMed:8708681].
- [2]. Fogelholm R, Uutela T, Murros K. Epidemiology of central nervous system neoplasms. A regional survey in Central Finland. *Acta Neurol Scand*. 1984;69(3):129-36. doi:10.1111/j.1600-0404.1984.tb07791.x. [PubMed:6609517].
- [3]. Materljan E, Materljan B, Sepčić J, Tuskan-Mohar L, Zamolo G, Erman-Baldini I. Epidemiology of central nervous system tumors in Labin area, Croatia, 1974-2001. *Croat Med J*. 2004;45(2):206-12. [PubMed:15103760].
- [4]. Smedby KE, Brandt L, Bäcklund ML, Blomqvist P. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer*. 2009;101(11):1919-24. doi:10.1038/sj.bjc.6605373. [PubMed:19826419].
- [5]. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology*. 1985;35(2):219-26. doi:10.1212/wnl.35.2.219. [PubMed:3969210].
- [6]. Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, Suki D, Rao G. Epidemiology of metastatic brain tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2011;22(1):1-6, v. doi:10.1016/j.nec.2010.08.007. [PubMed:21109143].
- [7]. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(1):48-54. doi:10.1007/s11912-011-0203-y. [PubMed:22012633].
- [8]. Fabi A, Felici A, Metro G, Mirri A, Brija E, Telera S, et al. Brain metastases from solid tumors: disease outcome according to type of treatment and therapeutic resources of the treating center. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011;30(1):10. doi:10.1186/1756-9966-30-10. [PubMed:21244695].
- [9]. Steindl A, Yadavalli S, Gruber K-A, Seiwald M, Gatterbauer B, Dieckmann K, et al. Neurological symptom burden impacts survival prognosis in patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer*. 2020;126(19):4341-52. doi:https://doi.org/10.1002/cncr.33085.
- [10]. Sacks P, Rahman M. Epidemiology of Brain Metastases. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2020;31(4):481-8. doi:https://doi.org/10.1016/j.nec.2020.06.001.
- [11]. Lamba N, Kearney RB, Catalano PJ, Hassett MJ, Wen PY, Haas-Kogan DA, et al. Population-based estimates of survival among elderly patients with brain metastases. *Neuro Oncol*. 2021;23(4):661-76. doi:10.1093/neuonc/noaa233. [PubMed:33068418].
- [12]. 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):1511-21. doi:10.1093/neuonc/nox077. [PubMed:28444227].
- [13]. Aizer AA, Lamba N, Ahluwalia MS, Aldape K, Boire A, Brastianos PK, et al. Brain metastases: A Society for Neuro-Oncology (SNO) consensus review on current management and future directions. *Neuro-Oncology*. 2022;24(10):1613-46. doi:10.1093/neuonc/noac118.
- [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. doi:10.1056/nejm199002223220802. [PubMed:2405271].
- [15]. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9422):1665-72. doi:10.1016/s0140-6736(04)16250-8. [PubMed:15158627].
- [16]. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Combined Nivolumab and Opilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*. 2018;379(8):722-30. doi:10.1056/NEJMoa1805453. [PubMed:30134131].
- [17]. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-25. doi:10.1056/NEJMoa1713137. [PubMed:29151359].
- [18]. Brastianos PK, Carter SL, Santagata S, Cahill DP, Taylor-Weiner A, Jones RT, et al. Genomic Characterization of Brain Metastases Reveals Branched Evolution and Potential Therapeutic Targets. *Cancer Discov*. 2015;5(11):1164-77. doi:10.1158/2159-8290.Cd-15-0369. [PubMed:26410082].
- [19]. Zakrzewski J, Geraghty LN, Rose AE, Christos PJ, Mazumdar M, Polsky D, et al. Clinical variables and primary tumor characteristics predictive of the development of melanoma brain metastases and post-brain metastases survival. *Cancer*. 2011;117(8):1711-20. doi:10.1002/cncr.25643. [PubMed:21472718].
- [20]. Stemmler HJ, Kahlert S, Siekiera W, Untch M, Heinrich B, Heinemann V. Characteristics of patients with brain metastases receiving trastuzumab for HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast*. 2006;15(2):219-25. doi:10.1016/j.breast.2005.04.017. [PubMed:16026983].
- [21]. Witzel I, Laakmann E, Weide R, Neunhöffer T, Park-Simon TJ, Schmidt M, et al. Treatment and outcomes of patients in the Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry. *Eur J Cancer*. 2018;102:1-9. doi:10.1016/j.ejca.2018.07.004. [PubMed:30099223].
- [22]. Yri OE, Astrup GL, Karlsson AT, Paulsen Ø, Van Helvoirt R, Lund JÅ, et al. 282MO Brain metastases: Real-life treatment patterns, survival and patient-reported outcomes – Results from a population-based, prospective study in 914 patients. *Annals of Oncology*. 2022;33:5668. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.416.
- [23]. Gao HX, Huang SG, Du JF, Zhang XC, Jiang N, Kang WX, et al. Comparison of Prognostic Indices in NSCLC Patients with Brain Metastases after Radiosurgery. *Int J Biol Sci*. 2018;14(14):2065-72. doi:10.7150/ijbs.28608. [PubMed:30585269].
- [24]. Rades D, Bartscht T, Schild SE. Predictors of survival in patients with brain metastases from gastric cancer. *Neoplasma*. 2017;64(1):136-9. doi:10.4149/neo_2017_117. [PubMed:27881015].
- [25]. Rades D, Dziggel L, Manig L, Janssen S, Khoa MT, Duong VN, et al. Predicting Survival After Whole-brain Irradiation for Cerebral Metastases in Patients with Cancer of the Bladder. *In Vivo*. 2018;32(3):633-6. doi:10.21873/invivo.11285. [PubMed:29695570].
- [26]. Owonikoko TK, Arbiser J, Zelnak A, Shu HK, Shim H, Robin AM, et al. Current approaches to the treatment of metastatic brain tumours. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(4):203-22. doi:10.1038/nrclinonc.2014.25. [PubMed:24569448].
- [27]. AlTamimi JO, AlJohani HA, Naaman N, Johar RA, Allam TA, Lary DAI. Brain Metastases in Adults: A Five-Year Observational Study From King Abdulaziz Medical City.

- Cureus. 2022;14(11):e31197. doi:10.7759/cureus.31197. [PubMed:36505114].
- [28]. Doğan A, Durmaz MO, Gezgin İ, Kaplan A. Surgical Management and Postoperative Outcome in patients with Brain Metastases: Our Surgical Experience. *Journal of Nervous System Surgery*. 2022;8(2):51-9. doi:10.54306/SSCD.2022.209.
- [29]. Ramos A, Giantini-Larsen A, Pannullo SC, Brandmaier A, Knisely J, Magge R, et al. A multidisciplinary management algorithm for brain metastases. *Neurooncol Adv*. 2022;4(1):vdac176. doi:10.1093/noajnl/vdac176. [PubMed:36532509].