

LOCAL CONTROL OF LARGE BRAIN METASTASIS AFTER GAMMA KNIFE RADIOSURGERY IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Phan Thanh Duong, Nguyen Duc Lien

K Tan Trieu Hospital - 30 Cau Buou Street, Thanh Liet Ward, Hanoi City, Vietnam

Received: 22/12/2025

Revised: 16/02/2026; Accepted: 04/06/2026

ABSTRACT

Objectives: Large brain metastases are defined as tumors with a diameter ≥ 3 cm or a volume ≥ 10 cm³. Large brain metastases are known to be a poor prognostic factor, and there is currently no optimal treatment. Many studies of staged radiosurgery for large brain metastases have shown high local control rates. The study aimed to evaluate the results of local control of large brain metastases in patients with non-small cell lung cancer using Gamma Knife radiosurgery.

Methods: We analyzed 97 patients with non-small cell lung with large brain metastases from July 2019 to November 2025. Selected patients have brain metastases from 1 to 3 tumors, including lesions with the largest diameter > 3 cm (or volume ≥ 10 cm³), KPS score ≥ 60 . Patients were treated by stereotactic radiosurgery using Leksell Gamma Knife ICON unit (Elekta AB). Large brain metastases were radiosurgery with a dose of 12 Gy x 2 fractions. The remaining tumors were dosed based on the RTOG 9005. Patients were assessed for clinical symptoms and imaging response according to RANO criteria at 6 months intervals.

Results: In our study, the volume of large brain metastases decreased significantly between the two fractions ($p < 0.005$). The local control rate of large brain metastases at 6 months was 91.8%.

Conclusion: Staged Gamma Knife radiosurgery has shown promising local control for large brain metastases in patients with non-small cell lung cancer.

Key words: radiosurgery, large brain metastases, lung cancer, local control.

*Corresponding author

Email: phanthanhduong0705@gmail.com **Phone:** (+84) 389938219 **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD6.5296

KẾT QUẢ KIỂM SOÁT TẠI CHỖ KHỐI DI CĂN NÃO LỚN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ BẰNG XẠ PHẪU GAMMA KNIFE

Phan Thanh Dương, Nguyễn Đức Liên

Bệnh viện K Tân Triều - Số 30 Cầu Bươu, phường Thanh Liệt, thành phố Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 22/12/2025

Ngày chỉnh sửa: 16/02/2026; Ngày duyệt đăng: 04/06/2026

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khối di căn não lớn được định nghĩa là khối u có đường kính ≥ 3 cm hoặc thể tích ≥ 10 cm³. Khối di căn não lớn được biết đến là yếu tố tiên lượng xấu, và hiện nay chưa có phương pháp điều trị tối ưu nào. Nhiều nghiên cứu xạ phẫu phân liều u não di căn kích thước lớn cho thấy tỷ lệ kiểm soát tại chỗ cao. Nghiên cứu nhằm mục tiêu đánh giá kết quả kiểm soát tại chỗ khối di căn não lớn trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng xạ phẫu Gamma Knife.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 97 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não lớn từ tháng 7/2019 đến 11/2025. Bệnh nhân được lựa chọn di căn não từ 1 – 3 ổ, trong đó có tổn thương có đường kính lớn nhất > 3 cm (hoặc thể tích ≥ 10 cm³), chỉ số toàn trạng Karnofsky ≥ 60 . Bệnh nhân được xạ phẫu bằng máy Gamma Knife thế hệ Icon Khối di căn não kích thước lớn > 3 cm được xạ phẫu liều 12 Gy x 2 phân liều. Các khối còn lại kích thước < 3 cm được chỉ định liều dựa theo nghiên cứu RTOG 9005. Bệnh nhân được đánh giá đáp ứng triệu chứng lâm sàng và hình ảnh theo tiêu chuẩn RANO tại các thời điểm 6 tháng.

Kết quả: Trong nghiên cứu của chúng tôi, thể tích khối di căn não lớn giảm đáng kể giữa 2 phân liều ($p < 0,005$). Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ khối di căn não lớn tại 6 tháng là 91,8%.

Kết luận: Xạ phẫu Gamma Knife phân liều bước đầu cho thấy khả năng kiểm soát tại chỗ khả quan đối với khối di căn não lớn trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Từ khóa: xạ phẫu, di căn não lớn, ung thư phổi, kiểm soát tại chỗ.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những bệnh ác tính hay gặp nhất và là nguyên nhân tử vong do ung thư hàng đầu trên thế giới¹. Đặc điểm của ung thư phổi tiến triển là thường di căn não, trong đó khoảng 10% bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ được chẩn đoán giai đoạn tiến triển có di căn não². Dựa theo đường kính hoặc thể tích, khối di căn não lớn được định nghĩa là khối u có đường kính ≥ 3 cm hoặc thể tích ≥ 10 cm³. Khối di căn não lớn được biết đến là yếu tố tiên lượng xấu, và hiện nay chưa có phương pháp điều trị tối ưu nào. Trước đây, với tổn thương di căn lớn, nếu đủ khả năng phẫu thuật, phẫu thuật kết hợp với xạ trị bổ trợ sẽ giúp giảm hội chứng khối, cải thiện triệu chứng thần kinh. Trong trường hợp không thể phẫu thuật, xạ toàn não được chỉ định nhằm điều trị triệu chứng. Tuy nhiên, xạ toàn não thường kém hiệu quả trong kiểm soát tại chỗ với khối di căn não lớn. Xạ phẫu não được đề xuất bởi Leksell trong những năm 1950s. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy điều trị tổn thương di căn não bằng xạ phẫu có nhiều ưu điểm giúp kiểm soát tại chỗ, cải thiện triệu chứng, kéo dài thời gian sống thêm và giảm các độc tính trên tế bào lành. Tuy nhiên, đối với khối u não kích thước lớn, xạ phẫu đơn phân liều cho thấy tỷ lệ kiểm soát tại chỗ kém (dao động khoảng 45%) và nguy cơ hoại tử não cao. Vì vậy chiến lược

xạ phẫu phân liều được đưa ra như một giải pháp hiệu quả đối với khối u não di căn lớn với tỷ lệ kiểm soát tại chỗ sau 1 năm đạt 76 – 87%^{3,4,5}. Tại Việt Nam, xạ phẫu cũng đã được ứng dụng điều trị các tổn thương di căn não, trong đó có xạ phẫu phân liều đối với khối di căn não lớn. Tuy nhiên, hiện nay, chưa có nghiên cứu trong nước nào về kết quả xạ phẫu ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não lớn. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm đánh giá kết quả kiểm soát tại chỗ khối di căn não lớn trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng xạ phẫu Gamma Knife.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

2.1.1 Tiêu chuẩn lựa chọn

- Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng mô bệnh học.
- Chẩn đoán di căn não dựa trên hình ảnh cộng hưởng từ hoặc cắt lớp vi tính.
- Số ổ di căn não 1 – 3 ổ, trong đó có tổn thương có đường kính lớn nhất > 3 cm (hoặc thể tích ≥ 10 cm³).

*Tác giả liên hệ

Email: phanthanhduong0705@gmail.com Điện thoại: (+84) 389938219 DOI: 10.52163/yhc.v67iCD6.5296

- Không có đột biến gen EGFR hoặc không làm xét nghiệm phân tích đột biến gen trước điều trị
- Chỉ số toàn trạng Karnofsky ≥ 60 hoặc chỉ số PS = 0; 1; 2 theo thang điểm ECOG

2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đã được xạ toàn não trước đó.
- Bệnh nhân đã được phẫu thuật lấy khối u não di căn.
- Bệnh nhân có các bệnh ung thư khác kèm theo hoặc bệnh cấp và mãn tính trầm trọng có nguy cơ tử vong gần.

2.1.3 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 7 năm 2019 đến tháng 11 năm 2025
- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Thiết kế nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả

2.2.2 Cỡ mẫu

- Cỡ mẫu: thuận tiện
- Trong nghiên cứu, chúng tôi đã thu thập được 97 bệnh nhân.

2.2.3. Các bước tiến hành

- Bệnh nhân được khám lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị.
- Bệnh nhân được điều trị xạ phẫu bằng hệ thống máy xạ phẫu Leksell Gamma Knife ICON (Elekta AB, Thụy Điển).
- Lập kế hoạch điều trị: vẽ tổn thương u, đặt shot. Thể tích u được xác định bằng thể tích thực đo bằng phần mềm lập kế hoạch Leksell Gamma Plan 11.0

Khối di căn não kích thước lớn $> 3\text{cm}$ được xạ phẫu 2 phân liều: 12 Gy x 2 phân liều, cách nhau 2 tuần.

Các khối u còn lại kích thước $< 3\text{cm}$, liều điều trị: dựa theo nghiên cứu RTOG 90-05 tùy theo số lượng, vị trí, kích thước u

$< 2\text{cm}$: 20 – 24 Gy

2 – 3 cm: 18 – 20 Gy

- Bệnh nhân được điều trị hoá chất sau xạ phẫu theo phác đồ hoá chất bộ đôi platin: Paclitaxel – Carboplatin hoặc: Pemetrexed – Cisplatin.

- Bệnh nhân được đánh giá định kỳ mỗi 3 tháng.

2.2.4. Các chỉ số đánh giá

- Đánh giá sự thay đổi thể tích khối di căn não lớn giữa các phân liều

+ Thể tích u trước điều trị.

+ Thể tích khối u tại thời điểm phân liều 2.

- Đáp ứng tại u: dựa theo tiêu chuẩn RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology).

+ Đáp ứng hoàn toàn: các tổn thương biến mất, không cần sử dụng corticosteroid, tổn thương không phải đích biến mất + tình trạng lâm sàng ổn định hoặc cải thiện.

+ Đáp ứng một phần: giảm $\geq 30\%$ tổng kích thước của các tổn thương đích + các tổn thương không phải đích không tiến triển + sử dụng corticosteroid giữ nguyên hoặc giảm + tình trạng lâm sàng ổn định hoặc cải thiện

+ Bệnh ổn định: tổn thương đích giảm dưới 30% hoặc tăng không quá 20% tổn kích thước + tổn thương không đích không tiến triển + sử dụng corticosteroid giữ nguyên hoặc giảm + tình trạng lâm sàng ổn định hoặc cải thiện.

+ Bệnh tiến triển: có một trong các yếu tố sau: tăng $\geq 20\%$ tổng kích thước các tổn thương đích, tổn thương không phải đích tiến triển, xuất hiện tổn thương mới, tình trạng lâm sàng xấu hơn.

- Tổn thương đích được đánh giá là tổn thương di căn não có kích thước lớn $> 3\text{cm}$ (hoặc thể tích $> 10\text{cc}$). Trong trường hợp đối tượng nghiên cứu có > 2 tổn thương di căn não lớn, tổn thương đích được đánh giá độc lập trên từng khối u.

2.3. Xử lý số liệu

- Các thông tin được mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

- Mô tả: Trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, giá trị min, max.

- Sự thay đổi thể tích giữa hai phân liều kiểm định bằng T-test cặp đôi.

- So sánh các tỷ lệ: Sử dụng test Chi-square

- Các so sánh có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

2.4. Đạo đức của nghiên cứu

- Lợi ích của nghiên cứu: Các biện pháp điều trị trong nghiên cứu đã thử nghiệm lâm sàng tại nhiều trung tâm lớn trên thế giới và được áp dụng rộng rãi ở nhiều nước. Phương pháp điều trị này mục đích kiểm soát bệnh tốt, cải thiện triệu chứng, nâng cao chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân.

- Tính tự nguyện: Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều hoàn toàn tự nguyện tham gia. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Tất cả các thông tin chi tiết về bệnh tật, các thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật thông qua việc mã hóa các số liệu trên máy tính.

- Nghiên cứu được thông qua hội đồng đạo đức theo giấy chứng nhận số 1400/BVK – HĐĐĐ ngày 28/04/2025

3. KẾT QUẢ

3.1 Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

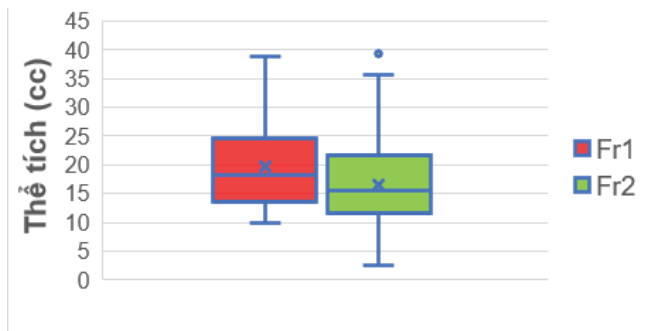
Biến số	Kết quả
Tổng số bệnh nhân	97
Tuổi	
Trung bình	60,27 $\pm$ 9,1
Dao động	35 – 83
Giới	
Nam	82 (84,5 %)
Nữ	15 (15,5 %)
Triệu chứng thần kinh	
Đau đầu	66 (68,0%)
Liệt nửa người	33 (34,0%)
Chóng mặt	38 (39,2%)
Co giật	7 (7,2%)

Biến số	Kết quả
Chỉ số Karnofsky	
≥ 80	66 (68,0%)
≤ 70	31 (32,0%)
Số ổ di căn não	
1 ổ	67 (69,1%)
2 ổ	24 (24,7%)
3 ổ	6 (6,2%)
Thể tích khối di căn não lớn	
Trung bình	19,74 ± 7,32
Dao động	10,008 – 38,753
Vị trí u não di căn lớn	
Thùy trán	17 (17,5%)
Thùy đỉnh	34 (35,1%)
Thùy chẩm	19 (19,6%)
Thùy thái dương	9 (9,3%)
Tiểu não	16 (16,5%)
Khác	2 (2,1%)

Nhận xét: Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là 60,27 ± 9,1. Tỷ lệ nam / nữ là 5,47. Đau đầu là triệu chứng thường gặp nhất (68%). Đa số bệnh nhân có chỉ số toàn trạng Karnofsky ≥ 80 (68,0%); 67 bệnh nhân (69,1%) di căn não đơn ổ. Vị trí di căn não lớn chủ yếu là bán cầu đại não 2 bên (chiếm 83,5%). Thể tích khối di căn não kích thước lớn trung bình là 19,74 ± 7,32.

3.2 Kết quả điều trị

3.2.1 Sự thay đổi thể tích khối u di căn não lớn giữa 2 phân liều



Biểu đồ 1. Sự thay đổi thể tích khối u di căn não lớn giữa 2 phân liều

Nhận xét: Thể tích khối u não di căn kích thước lớn phân liều 2 giảm đáng kể so với phân liều 1, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.2.2 Kết quả đáp ứng

3.2.2.1 Sự thay đổi triệu chứng lâm sàng

Bảng 2. Sự thay đổi triệu chứng lâm sàng

Kết quả đáp ứng	N	Tỷ lệ (%)
Không thay đổi	21	21,6
Cải thiện	66	68,1
Tiến triển	10	10,3
Tổng	97	100

Nhận xét: Tại thời điểm 6 tháng sau điều trị, tỷ lệ kiểm soát triệu chứng lâm sàng thần kinh đạt 89,7%.

3.2.2.2 Kết quả đáp ứng

Bảng 3. Kết quả đáp ứng tại khối u di căn não lớn tại thời điểm 6 tháng

Kết quả đáp ứng	n	%
Hoàn toàn	0	0
Một phần	38	39,2
Giữ nguyên	51	52,6
Tiến triển	8	8,2

Nhận xét: Tại thời điểm 6 tháng sau điều trị, tỷ lệ kiểm soát khối u di căn não lớn đạt 91,8%.

4. BÀN LUẬN

Các chiến lược chính điều trị di căn não bao gồm phẫu thuật, xạ toàn não và xạ phẫu, đơn thuần hoặc kết hợp. Cho đến nay, chiến lược điều trị nào là tối ưu còn nhiều tranh cãi. Khối u não kích thước lớn rất khó điều trị bằng xạ phẫu đơn phân liều do khó khăn trong việc cần một liều tương đối cao để kiểm soát khối u trong khi cần giảm liều cho mô não lành xung quanh. Năm 2009, Higuchi và cộng sự đã mô tả một phương thức điều trị mới bao gồm xạ phẫu 3 phân liều cho thấy kết quả khả quan³. Phương pháp này cung cấp một khoảng thời gian giữa các giai đoạn cho phép các khối u đáp ứng, dẫn đến diện tích điều trị nhỏ hơn ở các giai đoạn tiếp theo do khối u co lại; đồng thời tế bào mô não lành chịu liều dưới ngưỡng gây chết và có thời gian phục hồi tạo điều kiện giảm độc tính thần kinh. Việc xác định mô hình điều trị phân liều tối ưu đòi hỏi sự cân bằng giữa tỷ lệ đáp ứng và nguy cơ gặp biến chứng. Sự cân bằng lý tưởng này vẫn chưa rõ ràng, và các phác đồ điều trị xạ phẫu phân liều thế nào là tối ưu vẫn còn nhiều tranh luận. Tuy nhiên, một số phác đồ phân liều khác nhau đã được chứng minh mang lại hiệu quả kiểm soát khối u tại chỗ tốt với nguy cơ hoại tử do xạ trị thấp trong việc điều trị di căn não kích thước lớn. Trong nghiên cứu, chúng tôi lựa chọn xạ phẫu 2 phân liều với khoảng cách giữa 2 phân liều là 2 tuần. Tại thời điểm điều trị phân liều 2 so với thời điểm điều trị phân liều 1, Thể tích khối u não kích thước lớn tại thời điểm điều trị phân liều 2 giảm đáng kể so với tại thời điểm điều trị phân liều 1 với thể tích giảm trung vị là 3,2 cc. Khi phân tích theo tỷ lệ phần trăm, chúng tôi nhận thấy thể tích khối u giảm trung vị là 15,7%, lớn nhất là 80,7%. Kết quả này tương tự với kết quả của các nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Angelov trên 54 bệnh nhân u não kích thước lớn trên 2cm, xạ phẫu 2 phân liều với khoảng cách trung vị là 34 ngày, thể tích khối u giữa 2 phân liều giảm khoảng 54,9% (dao động -98,2% đến 66,1%, $p < 0,001$)⁵. Nghiên cứu của Borius trên 39 khối u não kích thước lớn xạ trị liều 12 Gy với khoảng cách 2 tuần, thể tích tổn thương giảm giữa 2 phân liều trung bình là 29%⁶.

Trong nghiên cứu, tại thời điểm 6 tháng, có 66 bệnh nhân (68,1%) cải thiện các triệu chứng thần kinh; 21 bệnh nhân (21,6%) không thay đổi triệu chứng đáng kể; tỷ lệ kiểm

soát triệu chứng đạt 89,7%. Chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn RANO để đánh giá đáp ứng khách quan của khối u. Qua phân tích, tại thời điểm 6 tháng, đối với khối u di căn não kích thước lớn, có 38 bệnh nhân (39,2%) đáp ứng 1 phần, 51 bệnh nhân (52,6%) u giữ nguyên và 8 bệnh nhân (8,2%) u tiến triển. Như vậy, tỷ lệ kiểm soát khối u di căn não kích thước tại thời điểm 6 tháng là 91,8%. Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của các tác giả khác. Theo các nghiên cứu đã báo cáo, tỷ lệ kiểm soát tại thời điểm 1 năm khối u não di căn kích thước lớn bằng xạ phẫu phân liều dao động từ 64% đến 100%. Nghiên cứu của Angelov trên 54 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tại 6 tháng là 88%⁵. Các tác giả Yomo và Hayashi đã công bố một nghiên cứu trên 58 bệnh nhân có 61 khối u di căn não kích thước lớn điều trị xạ phẫu 2 phân liều với khoảng cách 3 - 4 tuần cho thấy tỷ lệ kiểm soát khối u tại chỗ tại 6 tháng và 12 tháng là 85% và 64%⁴. Serizawa và cộng sự đã tiến hành loạt nghiên cứu lớn nhất về di căn não kích thước lớn được điều trị bằng xạ phẫu Gamma Knife phân đoạn⁷. Nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm này bao gồm 212 bệnh nhân điều trị 3 phân liều (9 – 11 Gy x 3) hoặc 2 phân liều (11,8 – 14,2 Gy x 2). Không có sự khác biệt đáng kể về thời gian sống thêm toàn bộ, tỷ lệ kiểm soát khối u hoặc các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng liên quan đến tia xạ. Tỷ lệ tiến triển khối u lần lượt là 21,6% và 16,7% ở nhóm 3 phân liều và nhóm 2 phân liều nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Một nghiên cứu lớn khác của Ito và cộng sự trên 182 khối u di căn não lớn trên ba loại ung thư chính được xạ phẫu bằng xạ phẫu 2 phân liều, với liều trung vị 13 Gy, cách nhau trung bình 3 tuần⁸. Tỷ lệ tiến triển tại chỗ được báo cáo là 26,2%.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng có phần hạn chế là nghiên cứu đơn trung tâm, đối tượng nghiên cứu được chọn lọc là một nhóm nhỏ và thời gian nghiên cứu chưa đủ dài, không có nhóm chứng so sánh với xạ toàn não, hoặc phẫu thuật hoặc xạ phẫu đơn phân liều nên kết quả nghiên cứu chưa đủ để đại diện cho tất cả bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não kích thước lớn.

5. KẾT LUẬN

Xạ phẫu Gamma Knife phân liều là một lựa chọn khả thi bước đầu cho thấy tỷ lệ kiểm soát tại chỗ cao thuận lợi ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não lớn được chọn lọc. Cần nghiên cứu theo dõi dài hạn và có phân tích yếu tố tiên lượng để đánh giá đầy đủ hơn.

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] GOLOBOCAN. Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site. 2022.
- [2] Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jul 15 2004;22(14):2865-2872, doi: 10.1200/JCO.2004.12.149.
- [3] Higuchi Y, Serizawa T, Nagano O, et al. Three-staged stereotactic radiotherapy without whole brain irradiation for large metastatic brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Aug 1 2009;74(5):1543-1548, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.035
- [4] Yomo S, Hayashi M. A minimally invasive treatment option for large metastatic brain tumors: long-term results of two-session Gamma Knife stereotactic radiosurgery. *Radiation oncology*. Jun 10 2014;9:132, doi: 10.1186/1748-717X-9-132.
- [5] Angelov L, Mohammadi AM, Bennett EE, et al. Impact of 2-staged stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases ≥ 2 cm. *Journal of neurosurgery*. Aug 2018;129(2):366-382, doi: 10.3171/2017.3.JNS162532.
- [6] Borius PY, Amelot A, Boustany E, Boskos C, Mazeron JJ, Valery CA. Two fractions staged Gammaknife radiosurgery for "large" cerebral metastases. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. Nov 2023;49(11):107043, doi: 10.1016/j.ejso.2023.107043.
- [7] Serizawa T, Higuchi Y, Yamamoto M, et al. Comparison of treatment results between 3- and 2-stage Gamma Knife radiosurgery for large brain metastases: a retrospective multi-institutional study. *Journal of neurosurgery*. Jul 1 2019;131(1):227-237, doi: 10.3171/2018.4.JNS172596.
- [8] 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. *Journal of neuro-oncology*. Mar 2020;147(1):237-246, doi: 10.1007/s11060-020-03421-y.