

## Stellungnahme zu N20-04

### Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen

Berlin, Oktober 2021

Der Vorstand der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) und die Mitglieder der AG Stereotaxie der DEGRO haben den IQWiG-Vorbericht hinsichtlich der getroffenen wissenschaftlichen Aussagen überprüft und bewertet. Aus Sicht der AG Stereotaxie der DEGRO ist die vorhandene Evidenzlage zur stereotaktischen Einzeitbestrahlung (Radiochirurgie, stereotactic radiosurgery, SRS) zerebraler Metastasen im IQWiG-Vorbericht nicht korrekt abgebildet, da nicht alle Studien, die Evidenz zu dieser Fragestellung schaffen, berücksichtigt sind. Darüber hinaus sind die inkludierten Daten teilweise nicht korrekt interpretiert. Die lokale Tumorkontrolle als wichtiger Endpunkt ist zudem nicht ausreichend gewürdigt. Das Gesamtüberleben ist angesichts überwiegender extrakranialer Todesursachen bei Patienten mit bis zu 3 Hirnmetastasen unabhängig der ZNS-gerichteten Therapie ein nur eingeschränkt belastbarer Endpunkt, wurde aber im IQWiG-Vorbericht als primärer Endpunkt verwendet (Andrews et al. 2004). Die Evidenzlage für das Gesamtüberleben bei Patienten mit Hirnmetastasen ist aber genau aus diesem Grunde insgesamt unzureichend, weswegen die Wahl dieses Endpunktes ein Hauptkritikpunkt der Autoren dieses Kommentares ist. Der IQWiG-Vorbericht weist somit fundamentale Mängel auf. Dies soll im nachfolgenden Text und im Detail auch anhand der ausführlichen Tabellen am Ende des Dokumentes kommentiert werden.

Die stereotaktische Einzeitbestrahlung ist die am besten evaluierte Therapiemodalität zur Sicherung einer lokalen Tumorkontrolle bei einer begrenzten zerebralen Metastasierung. Die Studienlage wird unsererseits wie folgt zusammengefasst:

#### **1. Ganzhirnbestrahlung (whole brain radiation therapy, WBRT) plus stereotaktische Einzeitbestrahlung (stereotactic radiosurgery, SRS) versus Ganzhirnbestrahlung alleine (WBRT)**

Die prospektiv-randomisierte RTOG 9508 Studie evaluierte **bei 1-3 Hirnmetastasen** die stereotaktische Einzeitradiochirurgie (SRS) zusätzlich zur Ganzhirnstrahlentherapie (WBRT) im Vergleich zu einer alleinigen WBRT (Andrews et al. 2004). Die Studie wies ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben durch die SRS zusätzlich zur WBRT bei Patienten mit einer einzelnen Hirnmetastase nach (Präspezifizierte Hypothese; medianes Gesamtüberleben 6,5 vs. 4,9 Monate;  $p = 0,039$ ). Die Studie wurde sekundär entsprechend der poststratifizierten Subgruppen von Patienten nach GPA-score (GPA: graded prognostic assessment) ausgewertet (Sperduto et al. 2014). Hierbei wurde ein Überlebensgewinn durch die SRS zusätzlich zur WBRT bei Patienten mit einem GPA Score von 3,5-4 unabhängig von der Anzahl der Metastasen nachgewiesen (medianes Gesamtüberleben 21,0 vs. 10,3 Monate,  $p = 0,05$ ). Eine Cochrane-Metaanalyse der prospektiv randomisierten Studien bestätigte für Patienten mit einer einzigen Metastase und für Patienten mit günstiger RPA Klasse einen signifikanten Vorteil im medianen Gesamtüberleben durch die SRS zusätzlich zur WBRT. Durch die SRS wurde zusätzlich eine Reduktion der Lokalrezidivrate nachgewiesen (HR 0,27; 95% CI 0,14 bis 0,52) mit konsekutiv statistisch signifikanter Verbesserung des Allgemeinzustandes (stabiler oder verbesserter Karnofsky-Performance Status: 43% vs. 27% nach 6 Monaten;  $p = 0,03$ ) und Verringerung des Steroidbedarfs (Patil et al. 2012) – s. Tabelle 1 und Supplement-Tabelle 1.

**Tabelle 1. Randomisierte Studien: SRS+WBRT versus WBRT**

Referenz	Anzahl Patienten	Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ergebnisse
(Kondziolka et al. 1999)	27	Monozentrische RCT, nach Interimsanalyse gestoppt	2-4 Hirnmetastasen ≤ 2,5 cm	<u>1- Jahres-Lokalrezidivrate:</u> WBRT+SRS: 8% WBRT: 100% (p = 0,0005)
(Andrews et al. 2004)	333	Phase III multizentrische RCT RTOG 9508	1-3 Hirnmetastasen	<u>Stabiler oder verbesserter KPS nach 6 Monaten:</u> WBRT+SRS: 43% WBRT: 27% (p = 0,03)  <u>Medianes Gesamtüberleben bei einer Hirnmetastase (präspezifizierte Hypothese):</u> WBRT+SRS: 6,5 Monate WBRT: 4,9 Monate (p = 0,0393)  Explorativ ebenfalls Verbesserung im Gesamtüberleben bei RPA Klasse 1 und Metastasen > 2 cm  Signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle im WBRT+SRS Arm
(Sperduto et al. 2014)	333	Sekundäre Analyse RTOG 9508	1-3 Hirnmetastasen	<u>Medianes Gesamtüberleben bei GPA 3,5 - 4,0:</u> WBRT + SRS: 21,0 Monate WBRT: 10,3 Monate (p = 0,05) unabhängig von Anzahl Hirnmetastasen

KPS = Karnofsky Performance Status, RPA = RTOG recursive partitioning analysis, GPA = graded prognostic assessment, RCT = randomized control trial

Zusammenfassend liegt Level I Evidenz für einen Überlebensgewinn durch die zusätzliche SRS zur WBRT für gut definierte Subgruppen von Patienten vor. Die SRS sichert zudem die lokale Kontrolle und stabilisiert den Allgemeinzustand im Gesamtkollektiv der Patienten mit begrenzter zerebraler Metastasierung. Die Studienergebnisse weisen zudem schlüssig daraufhin, dass sich die verbesserte lokale Kontrolle durch die SRS in ein verbessertes Gesamtüberleben übersetzt, wenn die extrakranielle Erkrankungssituation nicht prognoselimitierend ist (Andrews et al. 2004, Sperduto et al. 2014).

In dieser Hinsicht sollte im Bericht des IQWiG auch die mittlerweile nachweislich verbesserte Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen stärker gewürdigt werden (vgl. S.1 IQWiG Vorbericht), um eine kritische Unterbehandlung von Patienten mit zerebraler Metastasierung zu vermeiden (Sperduto et al. 2020, Sperduto et al. 2020).

## **2. Stereotaktische Einzeitbestrahlung (SRS) versus Stereotaktische Einzeitbestrahlung plus Ganzhirnbestrahlung (WBRT)**

Nach Schaffung dieser Evidenz galt das wissenschaftliche Interesse nicht mehr dem Vergleich der SRS mit der alleinigen WBRT. Vielmehr stellte sich die Frage, ob auf die zusätzlich zur Lokalthherapie (SRS oder Operation, OP), bekannt toxische Ganzhirnstrahlentherapie verzichtet werden könnte. Hierzu wurden sechs prospektiv randomisierte Phase III Studien durchgeführt – s. Tabelle 2 und Supplement-Tabelle 2.

**Tabelle 2. Randomisierte Studien: SRS versus SRS+WBRT**

Referenz	Anzahl Patienten	Wesentliche Einschlusskriterien	Therapie	Wesentliche Ergebnisse
JROSG 99-1 (Aoyama et al. 2006, Aoyama et al. 2015)	160	1-4 Hirnmetastasen ≤ 3 cm	SRS vs. SRS + WBRT	<u>Gesamtüberleben:</u> SRS alleine: 8,0 Monate SRS + WBRT: 7,5 Monate (p = 0,42)  <u>Neurokognition und Toxizität:</u> Kein signifikanter Unterschied in Aufrechterhaltung des KPS oder neurologischer Funktion sowie bzgl. Radiotherapietoxizität
MDACC (Chang et al. 2009)	58, abgebrochen wegen erhöhter Toxizität im Arm SRS + WBRT	1-3 Hirnmetastasen	SRS vs. SRS + WBRT	<u>Gesamtüberleben:</u> SRS alleine: 15,2 Monate SRS + WBRT: 5,7 Monate (p = 0,003)  <u>Neurokognition:</u> HVLt-R 4 Monate: Abfall des Gesamtinnerungsvermögens: SRS alleine: 20% SRS + WBRT: 64%
EORTC 22952-26001 (Kocher et al. 2011, Soffiatti et al. 2013)	359	1-3 Hirnmetastasen	SRS oder OP vs. SRS oder OP + WBRT	<u>Gesamtüberleben:</u> SRS alleine: 10,7 Monate SRS + WBRT: 10,9 Monate (p = 0,89)  <u>Lebensqualität:</u> Mehrere Domänen signifikant schlechter für WBRT-Arm: - Gesamtgesundheit 9 Monate (p = 0,015) - Körperliche Funktion 2 Monate (p = 0,007) - Kognitive Funktion 2 und 12 Monate (p = 0,026 und 0,049) - Rollenfunktion 2 Monate (p = 0,049) - Müdigkeit 2 und 3 Monate (p < 0,001 und 0,044)
(Sahgal et al. 2015)	364, Metaanalyse auf Basis individueller Patientendaten aus JROSG 99-1, MDACC und EORTC 22952-26001	1-4 Hirnmetastasen	SRS vs. SRS + WBRT	Signifikant besseres Gesamtüberleben für alleinige SRS bei Patienten ≤ 50 Jahre (Hazard Ratio 0,46, 0,52, 0,58 und 0,64 für Patienten mit 35, 40, 45 oder 50 Jahren)

Referenz	Anzahl Patienten	Wesentliche Einschlusskriterien	Therapie	Wesentliche Ergebnisse
(El Gantery et al. 2014)	60	1-3 Hirnmetastasen	SRS vs. WBRT vs. SRS + WBRT	Kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Therapiearmen
WBRTMel (Hong et al. 2019)	100	1-3 Hirnmetastasen Ausschließlich Melanom-Hirnmetastasen	(SRS oder OP +/- SRS) vs . (SRS oder OP +/- SRS) + WBRT	<u>Gesamtüberleben:</u> SRS alleine: 13,0 Monate SRS+WBRT: 16,5 Monate (p = 0,86)  <u>Signifikant vermehrte Akuttoxizität im Ganzhirnarm:</u> Müdigkeit: 68,2% vs. 28,1%   p < 0,001 Anorexie: 45,2% vs. 8,3%   p ≤ 0,001 Übelkeit: 33,0% vs. 15,7%   p < 0,001 Dermatitis 11,8% vs. 0,0%   p < 0,001 Alopezie 62,4% vs. 4,4%   p ≤ 0,001
NCCTG N0574 (Brown et al. 2016)	213	1-3 Hirnmetastasen	SRS vs. SRS + WBRT	<u>Gesamtüberleben:</u> SRS alleine: 10,4 Monate SRS+WBRT: 7,4 Monate (p = 0,92)  <u>Neurokognition:</u> Weniger kognitive Verschlechterung für alleinige SRS nach 3 Monaten: SRS alleine: 63,5% SRS+WBRT: 91,7% (p < 0,001)  WBRT mit schlechterer kognitiver Funktion in allen Tests assoziiert, signifikant für HVLt-R immediate und delayed recall sowie COWA verbal fluency <u>Lebensqualität:</u> Gesamtlebensqualität nach 3 Monaten signifikant besser im SRS-Arm (p = 0,002)

KPS = Karnofsky Performance Status, HVLt-R = Hopkins Verbal Learning Test – Revised, COWA = Controlled Oral Word Association Test, OP = Operation

### **3. Lokale Tumorkontrolle nach SRS**

Die direkte Korrelation von lokaler Tumorkontrolle und neurokognitiver Funktion bei Patienten mit Hirnmetastasen konnte zudem eindrucksvoll in der Phase III Motexafin Gadolinium Studie gezeigt werden: Patienten mit Progression der Hirnmetastasen zeigten für jeden neurologischen Test eine größere Verschlechterung als Patienten mit partieller Remission, nur Patienten mit partieller Remission zeigten überhaupt eine Verbesserung der neurokognitiven Funktion und prätherapeutisch war das Gesamttumolvolumen der einzige Prädiktor für die globale neurologische Beeinträchtigung (Meyers et al. 2004). Auch die RTOG Studie 9104 zeigte, dass ein intrakranielles Tumorwachstum die neurokognitive Leistung verschlechtert (Regine et al. 2001).

Übereinstimmend zeigt die Studienlage die hohe Bedeutung der lokalen Tumorkontrolle, die die neurologische Erkrankung reduziert und somit die Todesraten aufgrund der neurologischen Erkrankung verringert. Die lokale Tumorkontrolle ist dabei abhängig von der Strahlendosis: da bei der WBRT die Toleranzdosen des gesunden Hirngewebes eingehalten werden müssen, um exzessive Toxizitäten zu vermeiden, ist die Dosierung zu gering, um eine lokale Tumorkontrolle der Metastasen zu sichern. Im Gegensatz hierzu bezieht die SRS ausschließlich die Metastasen selbst in das Zielgebiet ein und kann somit eine ablative Dosis applizieren, die zu einer sicheren lokalen Tumorkontrolle führt.

Die ablative Rolle der SRS und die gleichwertige lokale Tumorkontrolle im Vergleich zur Operation wurde von Auchter (1996) in einer multizentrischen Studie demonstriert, die die Ergebnisse der SRS mit den Ergebnisse der zwei prospektiven randomisierten chirurgischen Studien verglichen hat (Patchell et al. 1990, Noordijk et al. 1994, Auchter et al. 1996) - s. Tabelle 3, Supplement. Die EORTC 22952-26001 Studie zeigt, dass die lokale Tumorkontrolle nach SRS (mit oder ohne WBRT) sogar höher als nach der Operation (mit oder ohne WBRT) sein kann (Kocher et al. 2011) – s. Tabelle 3, Supplement.

### **4. Toxizität nach WBRT (+SRS) versus SRS**

Die Studien zeigen übereinstimmend auch, dass die WBRT zusätzlich zur SRS bzw. OP die Toxizität, vor allem die Neurotoxizität signifikant und bedeutend erhöht, jedoch das Gesamtüberleben nicht verbessert (Aoyama et al. 2006, Chang et al. 2009, Kocher et al. 2011, Sahgal et al. 2015, Brown et al. 2016). Dieser Befund wird durch eine Cochrane-Metaanalyse bestätigt: Die zusätzliche WBRT ergänzt zur SRS verschlechtert die neurokognitive Funktion aber hat keinen Impact auf das Gesamtüberleben (Tsao et al. 2018) – s. Tabelle 2 und Supplement Tabelle 2.

### **5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung**

Auf Basis dieser Daten wird in den aktuellen internationalen Leitlinien bei begrenzter Hirnmetastasierung eine SRS als Therapiestandard empfohlen unter Verzicht auf die zusätzliche oder alleinige WBRT (AWMF 2018, AWMF 2021, Le Rhun et al. 2021, NCCN 2021). Die europäische Leitlinie der ESMO und EANO (2021) empfiehlt die WBRT nur noch für Fälle, in denen eine SRS nicht mehr möglich ist (Le Rhun et al. 2021). Die S3-Leitlinie Lungenkarzinom der AWMF betont ebenfalls, dass der frühe Einsatz der WBRT direkt nach SRS bei 1-4 Hirnmetastasen wegen der negativen Auswirkungen auf Lebensqualität und Neurokognition und nicht nachgewiesenen Überlebensvorteil nicht empfohlen wird (Aoyama et al. 2006, Chang et al. 2009, Kocher et al. 2011, Soffiatti et al. 2013, Brown et al. 2016, AWMF 2018, Tsao et al. 2018). In einem aktuellen systematischen Review stellt die amerikanische ARS (American Radium Society) fest, dass eine alleinige SRS sogar bei Patienten mit bis zu 10 Hirnmetastasen geeignet sein kann, eine alleinige Ganzhirnbestrahlung hingegen bei unter 5 Hirnmetastasen keine adäquate Therapie darstellt (Milano et al. 2020).

**Angesichts dieser zahlreichen internationalen Empfehlungen hat der Einsatz der Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit Hirnmetastasen zugunsten der alleinigen SRS mittlerweile bereits länderübergreifend nachweislich erheblich abgenommen** (Sperduto et al. 2020, Sperduto et al. 2020).

Noch ungeklärt ist der Stellenwert der alleinigen SRS gegenüber der WBRT bei **4 und mehr Hirnmetastasen. Diese Studien sind jedoch irrelevant hinsichtlich der Frage des Stellenwertes einer SRS bei einer oder wenigen Hirnmetastasen.** Diese Gruppe von Patienten ist aber adressiert in einem Teil der im IQWiG-Vorbericht inkludierten Studien zum Vergleich der SRS mit der alleinigen WBRT: (Hartgerink et al. 2021), NCT01592968, NCT03550391, NCT03075072. Die prospektiv randomisierte Studie NCT01592968 zum Vergleich von SRS vs. WBRT bei 4 bis zu 15 Hirnmetastasen ist bereits als Kongressabstrakt veröffentlicht und zeigt selbst bei dieser hohen Anzahl von Metastasen ein signifikant geringeres Risiko für eine kognitive Verschlechterung zugunsten der SRS ohne Kompromittierung des Gesamtüberlebens (Median 10,4 vs. 8,4 Monate) (Li et al. 2020). Die deutsche multizentrische prospektive randomisierte HIPPORAD Studie evaluiert eine Ganzhirnbestrahlung mit Hippocampusschonung und stereotaktischer fraktionierter Dosisescalation auf die einzelnen Läsionen im Vergleich zur selben Behandlungsmethode ohne Hippocampusschonung (Grosu et al. 2020).

Zur korrekten Dateninterpretation fügen wir zudem an, dass die Frage der Gleichwertigkeit von SRS und alleiniger WBRT in speziellen klinischen Sondersituationen noch relevant ist, insbesondere bei speziellen Tumorentitäten wie dem kleinzelligen Karzinom (ENCEPHALON Studie und NCT04804644), da hier eine besondere Tumorbiologie mit Neigung zu disseminierten zerebralen Metastasen vorliegt (Lukas et al. 2017). Eine weitere Sondersituation ist die Frage des Stellenwertes der WBRT nach neurochirurgischer Metastasenresektion (Kępka et al. 2016, Brown et al. 2017, Kayama et al. 2018), da hier das Risiko für operative Tumorzellaussaat besteht (Huang et al. 2014, Johnson et al. 2016). In diesen Sondersituationen adressiert die Definition des Ganzhirns als strahlentherapeutisches Zielgebiet eine mikroskopische Tumoraussaat im Gehirn. Die Ganzhirnbestrahlung kann für dieses Therapieziel adäquat dosiert werden und zielt auf den hier relevanten Endpunkt der Tumorkontrolle im Gesamtgehirn ab.


Für eine korrekte Bewertung der stereotaktischen Strahlentherapie fehlt im IQWiG-Vorbericht außerdem völlig die fraktionierte Anwendung einer stereotaktischen Radiotherapie, die nach internationalen Leitlinien vor allem bei größeren Hirnmetastasen gegenüber der SRS empfohlen wird (fraktionierte stereotaktische Radiotherapie [FSRT] oder auch Multifraktions-Radiochirurgie) (Le Rhun et al. 2021, NCCN 2021). Randomisierte Evidenz zu dieser Fragestellung wird aktuell durch Studien geschaffen (z.B. in einer multizentrischen Phase III Studie in Deutschland „FSRT-Trial“, NCT03697343). Die Leitlinienempfehlungen zur FSRT bei Hirnmetastasen > 2 cm (NCCN 2021) bzw. > 3 cm (EANO/ESMO Leitlinie (Le Rhun et al. 2021)) basieren auf 24 großen Serien, die in einer Metaanalyse zusammengefasst sind. Diese zeigt eine deutlich geringere Radionekrose rate für die FSRT im Vergleich zu einer SRS bei größeren Hirnmetastasen (23% vs. 7%;  $p = 0,003$ ) (Lehrer et al. 2019). Einige Serien zeigen zudem eine verbesserte lokale Kontrollrate durch die FSRT, z.B. (Minniti et al. 2016): lokale Kontrolle nach 1 Jahr (91% vs. 77%,  $p = 0,01$ ). Die FSRT wird auch postoperativ nach chirurgischer Resektion zur Sicherung der lokalen Kontrolle zunehmend eingesetzt und zeigt beispielsweise in einer multizentrischen, internationale Kohortenstudie eine sehr gute Wirksamkeit (lokale Kontrolle 84% und Gesamtüberleben 65% nach 1 Jahr) bei geringen Nebenwirkungen (Radionekrose rate 8,6%) (Eitz et al. 2020).

Der IQWiG-Vorbericht bewertet die stereotaktische Einzelbestrahlung (Radiochirurgie, SRS) anhand des Vergleiches mit der alleinigen Ganzhirnstrahlentherapie, die jedoch in den internationalen Leitlinien aufgrund vorliegender Phase III Evidenz bei wenigen Hirnmetastasen als weitgehend obsolet betrachtet wird (Le Rhun et al. 2021, NCCN 2021). Der Bericht könnte durch die falsche Darstellung einer suggerierten Gleichwertigkeit von SRS und WBRT zu einer klar unterlegenen Behandlung von Patienten mit begrenzter Hirnmetastasierung führen.

s. Supplement, Tabellen 1-3.



Prof. Dr. med. C. Petersen  
Präsidentin



Prof. Dr. med. R. Fietkau  
Past-President



Prof. Dr. med. M. Krause  
President – elect

Prof. Dr. med. T. Brunner  
Vorsitzender AG Stereotaxie

Prof. Dr. med. A. Wittig-Sauerwein  
Stellv. Vorsitzende AG Stereotaxie



**SUPPLEMENT:**

**Table 1. WBRT versus WBRT plus SRS**

Study	N Tx groups	LC @ RT site	LC intracerebral	OS	Neurological death	Neurocognition
(Kondziolka et al. 1999) Pittsburgh, PA 2-4 BM	27* WB & SRS WB only	<u>LR @ 1 y:</u> 8% 100% (p = 0.0005)	↑ <u>WB &amp; SRS:</u> p = 0.002	<u>mOS:</u> 11 m 7.5 m (n.s.)	n.a.	n.a.
(Andrews et al. 2004) RTOG 9508 1-3 BM	331 WB & SRS WB only	<u>LC @ 1 y:</u> 82% 71% (p = 0.013)  HR of LR with SRS = 0.57	<u>Time to intra-cranial PD:</u> n.s.	<u>mOS all pts:</u> n.s.  <u>mOS 1 BM (prespecified):</u> 6.5 m 4.9 m (p = 0.0393)  <u>mOS RPA 1:</u> 11.6 vs 9.6 m, (p = 0.045) <u>mOS size &gt; 2 cm:</u> p = 0.045: ↑ OS	n.s.	<u>KPS @ 6 m ↑ or =:</u> WBRT+SRS: 43% WBRT: 27% (p = 0.03)  Late toxicity: n.s.
(Sperduto et al. 2014) RTOG 9508 1-3 BM	252 WB & SRS WB only	see Andrews et al. 2004	see Andrews et al. 2004	<u>mOS all pts:</u> HR = 1.0  <u>mOS GPA 3,5 - 4,0:</u> 21.0 m 10.3 m (p = 0.05) 1 or 2 or 3 BM	see Andrews et al. 2004	see Andrews et al. 2004
(Patil et al. 2017) Cochrane	177 WB & SRS WB only	WB & SRS: HR 0.27 (95% CI: 0.14-0.52)	n.a.	WB & SRS: HR 0.82 (95% CI: 0.65 to 1.02)	n.a.	n.a.

\* stopped at interim evaluation due to inferiority in WBRT only arm

Abbreviations: BM = brain metastasis, HR = hazard ratio, KPS = Karnofsky Performance Status, LC = local control, LR = local relapse, m = month(s), mOS = median overall survival time, MVA = multivariate analysis, N = number of patients, n.a. = not available, n.s. = not significant, OS = overall survival, PD = progressive disease, RPA = recursive partitioning analysis, RT = radiotherapy, SRS = stereotactic radiosurgery, vs = versus, WB = WBRT, whole brain radiation therapy, y = year(s)

**Table 2. WBRT plus SRS versus SRS**

Study	N Tx groups	LC @ RT site	LC intracerebral	OS	Neurological death	Neurocognition
(Aoyama et al. 2006) JROSG 99-1	132 WB & SRS SRS only	n.a.	<u>12-m brain recurrence rate:</u> 46.8% 76.4% (p < 0.001)	mOS 7.5 m mOS 8.0 m (p = n.s.)	22.8% 19.3% (p = 0.64)	No significant differences in systemic and neurologic functional preservation and toxic effects of radiation
(Aoyama et al. 2015) NSCLC only JROSG 99-1	132/88 NSCLC WB & SRS SRS only	<u>DS-GPA 2.5-4.0:</u> Recurrences: 2/43 4/45 (p = n.s.)	<u>DS-GPA 2.5-4.0:</u> Recurrences: 4/43 13/45 (p = n.s.)	<u>DS-GPA 2.5-4.0:</u> 16.7 m 10.6 m (p = 0.04) (HR = 1.92)	n.a.	n.a.
(Chang et al. 2009) MDACC (Trial early stopped: see column neurocognition)	58 WB & SRS SRS only	n.a.	<u>Free from CNS recurrence at 1 y:</u> 73% 27% (p = 0.0003).	<u>4 m – OS:</u> 71% 83%	n.a.	<u>Learning &amp; memory decline at 4 m:</u> Mean posterior probability: 52% Mean posterior probability: 24% (Probability = 96% for significant difference)  WB & SRS: 1 G3 (seizures, motor neuropathy, depressed level of consciousness) SRS: 1 G3 (aphasia); 2 G4 (radiation necrosis)
(Kocher et al. 2011) EORTC 22952-26001	199* WB & SRS SRS only	2-y LRR 31% 19% (p = 0.04)	<u>SRS intracrer. LRR:</u> 48% 33% (p = 0.023)	<u>mOS:</u> 10.9 m 10.7 m (p = n.s.)	SRS (or OP)+/-WBRT 28% 44% (p < 0.002)	<u>median time to WHO PS &gt;2:</u> 9.5 m 10.0 m (p = n.s.)
(El Gantery et al. 2014) NCI Cairo	60 WB & SRS SRS only	n.a.	<u>Median LC time:</u> 10 m 6 m (p = 0.04).	n.s.	n.a.	n.a.
(Hong et al. 2019) Melanoma ANZ	54 WB & SRS SRS only	<u>1 BM c SRS:</u> 22.6% 20.0% OR, 0.86; 95% CI, 0.25 to 2.93).	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Study	N Tx groups	LC @ RT site	LC intracerebral	OS	Neurological death	Neurocognition
(Brown et al. 2016) NCCTG N0574	213 WB & SRS SRS only	n.a.	<u>Time to intracranial failure:</u> Significantly shorter for SRS alone compared with SRS + WBRT (HR 3.6; p < 0,001)	mOS: 7.4 m 10.4 m HR 1.02 (p = 0.92)	n.a.	<u>Cognitive deterioration at 3 m:</u> 63.5% after SRS alone 91.7% with WBRT (difference, -28.2%; 90% CI, p < 0.001)  <u>QoL @ 3 m:</u> higher with SRS alone, including overall QoL (p = 0,002)  <u>Functional independence at 3 m:</u> n.s.  <u>Late cognitive deterioration @ 6m:</u> 45.5% after SRS 94.1% plus WBRT (p = 0,007)  <u>late cognitive deterioration @ 12m:</u> 60% 94.4% (p = 0,04)

\*Restricted to the two subgroups SRS and SRS plus WBRT.

Abbreviations: BM = brain metastasis, c = with, CI = confidence interval, DS-GPA = diagnosis specific graded prognostic assessment, HR = hazard ratio, intracran. = intracranial, KPS = Karnofsky Performance Status, LC = local control, LR = local recurrence, LRR = local recurrence rate, m = month(s), mOS = median overall survival time, MVA = multivariate analysis, N = number of patients, n.a. = not available, n.s. = not significant, NSCLC = non-small cell lung cancer, OS = overall survival, PD = progressive disease, PS = performance score, QoL = quality of life, RPA = recursive partitioning analysis, RT = radiotherapy, SRS = stereotactic radiosurgery, TTF = time to failure, vs = versus, WB = WBRT, whole brain radiation therapy, y = year(s)

**Table 3. SRS versus OP (SRS+WBRT versus OP+WBRT)**

Study	N Tx groups	LC @ RT site	LC intracerebral	OS	Neurological death	Neurocognition
(Auchter et al. 1996)* <i>With WBRT</i>	OP & WBRT (a) 25 (b) 32 SRS & WBRT 122	2-y LC 80%  77%	<u>LRR new site:</u> n.a.  22%	<u>mOS:</u> 40 w (a) 43 w (b)  56 w	29% 35%  25%	<u>Med. Duration of KPS ≥ 70%:</u> 38 w (a) 33 w (b)  44 w
(Kocher et al. 2011) EORTC 22952-26001 <i>no WBRT</i>	Total 179** OP 79 SRS 100	2-y LC 41% 69%	<u>2-y LRR new site:</u> 42% 48%	n.a.	n.a.	n.a.

\*Auchter: SRS & WBRT was retrospective multi-institutional; surgery plus WBRT from randomized clinical trials: (a) Patchell, (b) Noordijk; RM = retrospective multi-institutional; \*\*Restricted to the two subgroups SRS only and surgery only.

Abbreviations: LCR = local control rate; LRR = local relapse rate; n = number of patients, n.a. = not available, OS = overall survival, OP = surgery; mOS = median overall survival, n.a. = not available; KPS = Karnofsky performance status, RT = radiation therapy, SRS = radiosurgery, w = weeks, WBRT = whole brain radiotherapy.

**Literatur:**

Andrews, D. W., et al. (2004). "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* 363(9422): 1665-1672.

Aoyama, H., et al. (2006). "Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial." *JAMA* 295(21): 2483-2491.

Aoyama, H., et al. (2015). "Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial." *JAMA Oncol* 1(4): 457-464.

Auchter, R. M., et al. (1996). "A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35(1): 27-35.

AWMF, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe,AWMF) (2018). "Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0." AWMF-Registernummer: 020/007OL.

AWMF, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe,AWMF) (2021). "S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4." AWMF Registernummer: 032-045OL.

Brown, P. D., et al. (2017). "Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial." *Lancet Oncol* 18(8): 1049-1060.

Brown, P. D., et al. (2016). "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* 316(4): 401-409.

Chang, E. L., et al. (2009). "Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial." *Lancet Oncol* 10(11): 1037-1044.

Eitz, K. A., et al. (2020). "Multi-institutional Analysis of Prognostic Factors and Outcomes After Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy to the Resection Cavity in Patients With Brain Metastases." *JAMA Oncol* 6(12): 1901-1909.

El Gantery, M. M., et al. (2014). "Management of brain metastases with stereotactic radiosurgery alone versus whole brain irradiation alone versus both." *Radiat Oncol* 9: 116.

Grosu, A. L., et al. (2020). "Whole-brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on metastases: neurocognitive testing and biological imaging (HIPPORAD) - a phase II prospective randomized multicenter trial (NOA-14, ARO 2015-3, DKTK-ROG)." *BMC Cancer* 20(1): 532.

- Hartgerink, D., et al. (2021). "A Dutch phase III randomized multicenter trial: whole brain radiotherapy versus stereotactic radiotherapy for 4-10 brain metastases." *Neurooncol Adv* 3(1): vdab021.
- Hong, A. M., et al. (2019). "Adjuvant Whole-Brain Radiation Therapy Compared With Observation After Local Treatment of Melanoma Brain Metastases: A Multicenter, Randomized Phase III Trial." *J Clin Oncol* 37(33): 3132-3141.
- Huang, A. J., et al. (2014). "Risk factors for leptomeningeal carcinomatosis in patients with brain metastases who have previously undergone stereotactic radiosurgery." *J Neurooncol* 120(1): 163-169.
- Johnson, M. D., et al. (2016). "Surgical Resection of Brain Metastases and the Risk of Leptomeningeal Recurrence in Patients Treated With Stereotactic Radiosurgery." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 94(3): 537-543.
- Kayama, T., et al. (2018). "Effects of Surgery With Salvage Stereotactic Radiosurgery Versus Surgery With Whole-Brain Radiation Therapy in Patients With One to Four Brain Metastases (JCOG0504): A Phase III, Noninferiority, Randomized Controlled Trial." *J Clin Oncol* 36(33): 3282-3289.
- Kępką, L., et al. (2016). "Stereotactic radiotherapy of the tumor bed compared to whole brain radiotherapy after surgery of single brain metastasis: Results from a randomized trial." *Radiother Oncol* 121(2): 217-224.
- Kocher, M., et al. (2011). "Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study." *J Clin Oncol* 29(2): 134-141.
- Kondziolka, D., et al. (1999). "Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45(2): 427-434.
- Le Rhun, E., et al. (2021). "EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours." *Ann Oncol*.
- Lehrer, E. J., et al. (2019). "Single versus Multifraction Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases: An International Meta-analysis of 24 Trials." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 103(3): 618-630.
- Li, J., et al. (2020). "Stereotactic Radiosurgery versus Whole-brain Radiation Therapy for Patients with 4-15 Brain Metastases: A Phase III Randomized Controlled Trial." *International journal of radiation oncology, biology, physics* 108(3): S21-S22.
- Lukas, R. V., et al. (2017). "State-of-the-art considerations in small cell lung cancer brain metastases." *Oncotarget* 8(41): 71223-71233.
- Meyers, C. A., et al. (2004). "Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial." *J Clin Oncol* 22(1): 157-165.
- Milano, M. T., et al. (2020). "Executive summary from American Radium Society's appropriate use criteria on neurocognition after stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases." *Neuro Oncol* 22(12): 1728-1741.

Minniti, G., et al. (2016). "Single-Fraction Versus Multifraction (3 x 9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95(4): 1142-1148.

NCCN (2021). "Central Nervous System Cancers (Version 2.2021)." Retrieved 07.10.2021, from [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf).

Noordijk, E. M., et al. (1994). "The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29(4): 711-717.

Patchell, R. A., et al. (1990). "A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain." *N Engl J Med* 322(8): 494-500.

Patil, C. G., et al. (2012). "Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases." *Cochrane Database Syst Rev* 2012(9): Cd006121.

Patil, C. G., et al. (2017). "Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases." *Cochrane Database Syst Rev* 9(9): Cd006121.

Regine, W. F., et al. (2001). "Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs. accelerated-hyperfractionated radiotherapy: an analysis from Radiation Therapy Oncology Group Study 91-04." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51(3): 711-717.

Sahgal, A., et al. (2015). "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* 91(4): 710-717.

Soffietti, R., et al. (2013). "A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results." *J Clin Oncol* 31(1): 65-72.

Sperduto, P. W., et al. (2020). "Beyond an Updated Graded Prognostic Assessment (Breast GPA): A Prognostic Index and Trends in Treatment and Survival in Breast Cancer Brain Metastases From 1985 to Today." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 107(2): 334-343.

Sperduto, P. W., et al. (2020). "Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient." *J Clin Oncol* 38(32): 3773-3784.

Sperduto, P. W., et al. (2014). "Secondary analysis of RTOG 9508, a phase 3 randomized trial of whole-brain radiation therapy versus WBRT plus stereotactic radiosurgery in patients with 1-3 brain metastases; poststratified by the graded prognostic assessment (GPA)." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90(3): 526-531.

Tsao, M. N., et al. (2018). "Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases." *Cochrane Database Syst Rev* 1(1): Cd003869.